

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá

**Parâmetros lipídicos na população adulta brasileira: intervalos de referência,
prevalência de hipercolesterolemia familiar e fatores associados**

Belo Horizonte
2021

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá

**Parâmetros lipídicos na população adulta brasileira: intervalos de referência,
prevalência de hipercolesterolemia familiar e fatores associados**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de pesquisa: Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Deborah Carvalho Malta

Belo Horizonte

2021

Sá, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de.
SA111p Parâmetros lipídicos na população adulta brasileira [manuscrito]:
intervalos de referência, prevalência de hipercolesterolemia familiar e
fatores associados. / Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá. - -
Belo Horizonte: 2021.

183f.: il.

Orientador (a): Deborah Carvalho Malta.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem.

1. LDL-Colesterol. 2. Dislipidemias. 3. Hiperlipoproteinemia Tipo II. 4.
Inquéritos Epidemiológicos. 5. Fatores de Risco. 6. Valores de Referência.
7. Dissertação Acadêmica. I. Malta, Deborah Carvalho. II. Universidade
Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: QU 265.5.L5



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA DE NÚMERO 182 (CENTO E OITENTA E DOIS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA ANA CAROLINA MICHELETTI GOMIDE NOGUEIRA DE SÁ PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 10 (dez) dias do mês de novembro de dois mil vinte e um, às 14:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da tese "*PARÂMETROS LIPÍDICOS NA POPULAÇÃO ADULTA BRASILEIRA: INTERVALOS DE REFERÊNCIA, PREVALÊNCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR E FATORES ASSOCIADOS*", da aluna **Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira De Sá**, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Deborah Carvalho Malta (orientadora), Jorge Gustavo Velásquez Meléndez, Luisa Campos Caldeira Brant, Bruno Ramos Nascimento e Renata Patrícia Fonseca Gonçalves, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;

REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 10 de novembro de 2021.

Prof^a. Dr^a. Deborah Carvalho Malta

Orientadora (Esc. Enf./UFMG)

Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez

(Esc. Enf./UFMG)

Prof^a. Dr^a. Luisa Campos Caldeira Brant

HOMOLOGADO em reunião do CPO
 Em 06/12/2021

(FM/UFMG)

Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento

(FM/UFMG)

Profª. Drª. Renata Patrícia Fonseca Gonçalves

(UFVJM)

Andréia Nogueira Delfino

Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

MODIFICAÇÃO DE TESE

Modificações exigidas na Tese de Doutorado da Senhora **ANA CAROLINA MICHELETTI GOMIDE NOGUEIRA DE SÁ.**

As modificações foram as seguintes:

NOMES**ASSINATURAS**

Profª. Drª. Deborah Carvalho Malta

Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez

Profª. Drª. Luisa Campos Caldeira Brant

Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento

Profª. Drª. Renata Patrícia Fonseca Gonçalves



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Gustavo Velasquez Melendez, Professor do Magistério Superior**, em 16/11/2021, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

HOMOLOGADO em sessão do CPG
Em 06/12/2021



Documento assinado eletronicamente por **Deborah Carvalho Malta, Professora do Magistério Superior**, em 16/11/2021, às 21:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Ramos Nascimento, Professor do Magistério Superior**, em 17/11/2021, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Luisa Campos Caldeira Brant, Professora do Magistério Superior**, em 17/11/2021, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Renata Patrícia Fonseca Gonçalves, Usuária Externa**, em 23/11/2021, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Andreia Nogueira Delfino, Assistente em Administração**, em 23/11/2021, às 13:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1081582** e o código CRC **9571A3C0**.

Referência: Processo nº 23072.229027/2020-96

SEI nº 1081582

HOMOLOGADO em nome do CRC
em 06/12/2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo: por me direcionar, fortalecer e conduzir para que chegasse até aqui.

À minha orientadora, Profa. Dra. Deborah Malta, toda admiração, pela sua representatividade na ciência, pelo seu exímio trabalho na propagação do conhecimento e pela pessoa especial que é. Agradeço por todas as oportunidades de aprendizado, mas também pelos ensinamentos que vão além da formação acadêmica, como ser uma professora atenciosa, gentil e acolhedora com seus alunos, compreendendo a individualidade de cada um. Sempre me recordarei, com muito carinho e com gratidão, de cada orientação prestada neste percurso, desde o primeiro dia que me recebeu e acreditou no meu potencial, e por ter me conduzido nessa trajetória até a finalização do Doutorado.

Aos meus Professores — em especial ao Gustavo Velásquez Meléndez e à Luisa Campos Caldeira Brant —, pelas valiosas contribuições no exame de qualificação e na minha formação.

Aos professores que compuseram a banca examinadora, pela disponibilidade e contribuições.

À Professora Peninha, por todos os ensinamentos, conversas, carinho e contribuições valiosas na minha formação.

À Professora Tércia Ribeiro, pela amizade e pelo apoio em todos os momentos, pelas oportunidades e por ensinar-me tanto.

Às Professoras Ísis Eloah e Regina Bernal, e ao Pesquisador Pedro Cisalpino, pelos ensinamentos e apoio para o desenvolvimento do trabalho.

Ao meu esposo, Antonio, que não mediu esforços e caminhou de mãos dadas comigo nestes quase quatro anos de doutorado. Por compartilhar dos meus sonhos, fortalecer-me nos momentos de fragilidades e vibrar a cada conquista. Por todo o seu amor. Seu apoio foi fundamental, dedico este trabalho a você.

Aos meus pais. À minha Mãe, Maria da Conceição, agradeço imensamente pelo seu amor incondicional, tudo que sou e quem sou representa você, meu maior exemplo de vida. Mãe,

você é a minha grande fonte de inspiração: sábia, forte, paciente, amorosa e de um coração maravilhoso e enorme, que aconchega todos a sua volta. Por toda sua dedicação, por cuidar de tudo tão bem e com tanto carinho e zelo, por me guiar sempre em todos os momentos da minha vida, por entender as minhas ausências neste período e por sempre me incentivar a estudar. Ao meu pai, Carlos, por todo o amor dedicado à nossa família, pelo exemplo de generosidade, gentileza e responsabilidade com o próximo. Por todos os valores que me passou, sendo também um de seus legados a minha escolha pela docência.

À minha irmã Maíra, que me inspira em todos os campos da minha vida, minha melhor amiga, companheira de todas as horas, por todo o seu carinho, cuidado, atenção e amor, que me impulsionam para vencer qualquer obstáculo e transformar os sonhos em realidade. Por tornar a minha vida mais feliz e leve.

A Dora, Carol, Fernando, Sr. Valdir e minha afilhada Maria Fernanda, pelo carinho, por sempre me acolherem com tanto amor, por fazerem parte desta família e por toda a torcida.

Aos meus tios João e Geraldo, por cuidarem de mim como uma filha. Às primas Juliana, Cinara, Ana Salete e aos primos Tales, Aurélio, Luiz e Vladimir, pela amizade em qualquer distância ou espaço.

Aos membros do grupo de Pesquisa Observatório de Doenças e Agravos à Saúde e colegas da Pós-Graduação, Alan, Crizian, Edmar, Fabiana, Franciele, Laís, Quéren, Luis Antonio e, em especial, Alanna e Elton, sem os quais nada seria possível. Obrigada a todos vocês por dividirem comigo esta caminhada, pelas risadas, pelo apoio, aprendizado e amizade. Vocês são especiais.

Aos Colegas do Hospital Municipal de Contagem, em especial, Vivian Carlech, Renato Coelho, Ledna e Isabella Diniz, por todo o incentivo, amizade, troca de experiências e aprendizado.

À Carolina, Vanessa e à minha afilhada Sophia, pela amizade leal de tantos anos, por me acompanharem em todas as fases da minha vida. À Idetiza, Álida, Maria José e demais amigos, pela amizade e por todo apoio.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro, por

meio de bolsa de estudos.

A todos os envolvidos com a Pesquisa Nacional de Saúde, por proporcionarem a viabilidade deste estudo e contribuírem para o conhecimento das condições de saúde dos brasileiros.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, pela oportunidade de aprendizado e convivência.

Aos profissionais do Colegiado de Pós-Graduação, pela disponibilidade e atenção.

Sá, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de. Parâmetros lipídicos na população adulta brasileira: intervalos de referência, prevalência de hipercolesterolemia familiar e fatores associados. 2021. 173. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.

RESUMO

O diagnóstico populacional de dislipidemias decorrentes de elevações dos níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-Colesterol) é fundamental para prevenção de doença cardiovascular. Determinar intervalos de referência próprios é importante, pois são influenciados por variáveis biológicas como raça e etnia, diferindo-se entre subpopulações. No Brasil, são escassos os estudos sobre as prevalências populacionais de LDL-Colesterol aumentado e hipercolesterolemia familiar e fatores associados a essas condições. O objetivo desta pesquisa foi estimar intervalos de referência e fatores associados aos parâmetros lipídicos na população adulta brasileira. Trata-se de estudo transversal, com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, entre os anos de 2014 e 2015, com 8.952 indivíduos. Para determinar as associações entre o LDL-Colesterol e variáveis sociodemográficas, antropométricas, estilo de vida, doenças crônicas e autoavaliação de saúde, utilizaram-se modelos de Regressão de Poisson e foram calculadas as razões de prevalência (RP). Na sequência, foi estimada a prevalência populacional de possíveis casos de hipercolesterolemia familiar e os fatores associados à doença; para tanto, calcularam-se as prevalências e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) e empregou-se o modelo de regressão logística para cálculo das *Odds Ratio* (OR). Para determinar os intervalos de referência, adotou-se o método não paramétrico, considerando-se o limite inferior — percentil 2,5 — e o superior — 97,5. Foram calculados os percentis de distribuição de 1 a 99. Foram comparados os valores de parâmetros lipídicos com o estudo *Adult Treatment Panel* (ATP III). Avaliaram-se diferenças pelos testes *Mann Withney*, *Kruskal Wallis* e *Kolmogorov-Smirnov* ($p \leq 0,05$). Os resultados mostraram que a prevalência de LDL-Colesterol aumentado foi de 18,58%. Associaram-se positivamente ao LDL-Colesterol aumentado: idade entre 30 a 44 anos (RP 1,99; IC95% 1,58-2,54), 45 a 59 anos (RP 2,89; IC95% 2,29-3,64) e 60 anos ou mais (RP 2,90; IC95% 2,29-3,68), morar na região Nordeste (RP 1,16; IC95% 1,02-1,32), ter sobrepeso (RP 1,32; IC95% 1,15-1,51) e obesidade (RP 1,41; IC95% 1,19-1,65), e negativamente ter anemia (RP 0,66; IC95% 0,54-0,80). A prevalência de hipercolesterolemia familiar em adultos no país foi de 0,96%. Associaram-se, positivamente, a autoavaliação de saúde regular (OR 1,96; IC95% 0,99-3,84) e ruim ou muito ruim (OR 3,02; IC95% 1,30-7,03); e negativamente, a raça/cor preta (OR 0,10; IC95% 0,02-0,46) e ter maior escolaridade, ensino fundamental completo e médio incompleto (OR 0,47; IC95% 0,23-0,98) e médio completo ou

mais (OR 0,45; IC95% 0,21-0,95). Para intervalos de referência, as mulheres tiveram concentrações mais altas dos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-Colesterol) (29-74 mg/dL) que homens (25-67 mg/dL). No sexo masculino, os intervalos de referência de colesterol total (CT) e LDL-Colesterol foram maiores após 60 anos (125-252 e 64-156 mg/dL), comparando-se com 20 a 29 anos (115-239 e 51-151 mg/dL), respectivamente. Nas mulheres, parâmetros de CT e LDL-Colesterol aumentaram com a idade: 20-39 anos: 118-248; 56-148; 40 a 59 anos: 129-256; 58-165; 60 anos ou mais: 128,5-264; 59-172 mg/dL, respectivamente; e valores de HDL-Colesterol foram mais elevados entre 40 a 59 anos (29-75 mg/dL), comparando-se com 20 a 39 anos (29-75 mg/dL) e na raça/cor branca (29-75 mg/dL) em relação à parda (29-73 mg/dL). Os valores dos parâmetros lipídicos segundo sexo, neste estudo, foram menores comparados aos do ATP III ($p \leq 0,05$). Conclui-se que, nos adultos brasileiros, o LDL-Colesterol aumentado está associado ao envelhecimento, morar na região Nordeste, ter anemia, sobrepeso e obesidade. A hipercolesterolemia familiar afeta um a cada 104 adultos e associa-se à autoavaliação de saúde regular e ruim/muito ruim, raça/ cor preta e escolaridade. Evidenciaram-se diferenças para parâmetros lipídicos segundo sexo, idade, raça/cor, reafirmando possíveis influências geográficas e étnico-rationais nos analitos avaliados.

Palavras-chave: LDL-Colesterol; Dislipidemias; Hipercolesterolemia Familiar; Inquéritos epidemiológicos; Fatores de risco; Valores de Referência, Brasil

Sá, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de. Lipid parameters in the Brazilian adult population: reference intervals, prevalence of familial hypercholesterolemia and associated factors. 2021. 173. Thesis (Doctorate in Nursing) – School of Nursing, Federal University of Minas Gerais, 2021.

ABSTRACT

The population diagnosis of dyslipidemia resulting from elevated levels of LDL-Cholesterol (LDL-Cholesterol) is essential for the prevention of cardiovascular disease. Determining proper reference intervals is important, because are influenced by biological variables such as race and ethnicity and differing between subpopulations. In Brazil, there are few studies on the population prevalence of increased LDL-Cholesterol and familial hypercholesterolemia and factors associated with these conditions. The aim of this research was to estimate reference intervals and factors associated with lipids parameters in the adult Brazilian population. This is a cross-sectional study with data from the National Health Survey, between 2014 and 2015, with 8,952 adults. To determine the associations between LDL-Cholesterol and sociodemographic, anthropometric, lifestyle, chronic disease and self-rated health variables, Poisson Regression models were used and prevalence ratios (PR) were calculated. Next, the population prevalence of possible cases of familial hypercholesterolemia and the factors associated with the disease were estimated. Prevalences and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated and the logistic regression model was used to calculate the Odds Ratio (OR). To determine the reference intervals, the non-parametric method was adopted, considering the lower limits linked to the 2.5th percentile and the upper limit linked to the 97.5. Distribution percentiles from 1 to 99 were calculated. Lipid parameter values were compared with the Adult Treatment Panel study (ATP III). Differences were evaluated using the Mann Withney, Kruskal Wallis and Kolmogorov-Smirnov tests ($p \leq 0.05$). The results showed that the prevalence of increased LDL-Cholesterol was 18.58%. Factors positively associated with increased LDL-C were: age between 30 to 44 years (PR 1.99; 95%CI 1.58-2.54), 45 to 59 years (PR 2.89; 95%CI 2.29-3.64) and 60 years or older (PR 2.90; 95%CI 2.29-3.68), living in the Northeast region (PR 1.16; 95%CI 1.02-1.32), being overweight (PR 1.32; 95%CI 1.15-1.51) and obesity (PR 1.41; 95%CI 1.19-1.65); and negatively, having anemia (PR 0.66; 95%CI 0.54-0.80). The prevalence of FH in adults in the country was 0.96%. Positively associated with FH, regular health self-assessment (OR 1.96; 95%CI 0.99-3.84) and poor or very bad (OR 3.02; 95%CI 1.30-7.03); and negatively, black race/color (OR 0.10; 95%CI 0.02-0.46) and having higher education, complete elementary education and incomplete high school (OR 0.47; 95%CI 0.23-0.98) and complete medium and more (OR 0.45; 95%CI 0.21-0.95). For reference intervals,

women had higher concentrations of high-density lipoprotein (HDL-C) cholesterol levels (29-74 mg/dL) than men (25-67 mg/dL). In males, the reference intervals of total cholesterol (TC) and LDL-Cholesterol were higher after 60 years, (125-252 and 64-156 mg/dL) compared to 20 to 29 years (115-239 and 51-151 mg/dL), respectively. In women, TC and LDL-cholesterol parameters increased with age, 20-39 years: 118-248; 56-148; 40 to 59 years: 129-256; 58-165; 60 years or older:128.5-264; 59-172 mg/dL, respectively, and HDL-Cholesterol values were higher between 40-59 years (29-75 mg/dL) compared to 20-39 years (29-75 mg/dL) and in the breed /white color (29-75 mg/dL) compared to brown (29-73 mg/dL). The values of lipid parameters according to sex in this study were lower compared to ATP III ($p \leq 0.05$). It is concluded that in Brazilian adults, increased LDL-Cholesterol is associated with aging, living in the Northeast region, having anemia, overweight and obesity. Familial hypercholesterolemia affects 1 in every 104 adults and was associated with self-assessment of regular and poor/very poor health, race/black color and education. Differences were evidenced for lipid parameters according to sex, age, race/color, reaffirming possible geographic and ethnic-rational influences on the analyzed analytes.

Keywords: Cholesterol; LDL; Dyslipidemias; Familial Hypercholesterolemia; Health surveys; Risk factors; Reference Values, Brazil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS.....	22
3	REVISÃO DA LITERATURA	24
4	MÉTODOS	46
4.1	Delineamento do estudo	47
4.2	Participantes e coleta de dados da Pesquisa Nacional de Saúde	47
4.3	Instrumentos, base de dados dos exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde e variáveis selecionadas neste estudo	50
4.4	Etapas metodológicas	51
4.5	Software estatístico.....	76
4.6	Aspectos éticos	76
4.7	Financiamento	77
5	RESULTADOS.....	78
5.1	Artigo 1.....	79
5.2	Artigo 2.....	103
5.3	Artigo 3.....	127
6	DISCUSSÃO	154
7	CONCLUSÃO	161
	REFERÊNCIAS	163
	ANEXOS	180

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL	Ácidos graxos livres
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
APO	Apolipoproteína
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CETP	Proteína de transferência do colesterol esterificado
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DRC	Doença renal crônica
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
IC	Intervalo de confiança
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
IR	Intervalo de referência
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril Coenzima A
HPL	Lipase hepática
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-Colesterol	Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade
LDLR	Receptores de LDL
LPL	Lipase lipoproteica
PCSK9	Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
Não HDL-C	Lipoproteína de não alta densidade
OR	<i>Odds Ratio</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
RP	Razão de Prevalência
TFG	Taxa de filtração glomerular
TG	Triglicerídeo
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A população adulta, no Brasil e em outros países, está exposta às condições de adoecimento decorrentes dos níveis altos de colesterol total (CT) e frações, principalmente como consequências de estilos de vida não saudáveis, doenças crônicas ou fatores genéticos (FALUDI *et al.*, 2017). Desde a década de 1960, foram apresentadas evidências de que valores elevados de colesterol sérico aumentavam o risco de doença arterial coronariana (DAC) (KANNEL; CASTELLI; GORDON, 1979). Também se confirmou a associação entre os níveis altos de colesterol com doenças arteriais periféricas e cerebrovasculares (NAYOR; VASAN, 2016).

O último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2009, mostrou que mundialmente os níveis aumentados de colesterol sérico causaram 2,6 milhões de mortes (correspondendo a 4,5% do total de mortes) e 29,7 milhões de anos de vida perdidos por morte prematura e incapacidades (WHO, 2009).

As concentrações anormais circulantes na corrente sanguínea de lípides — como o CT e os triglicerídeos (TG), ou a lipoproteínas, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ou lipoproteínas de alta densidade (HDL) — são definidas como dislipidemias (DURRINGTON, 2003; FALUDI *et al.*, 2017). Assim, as dislipidemias não se limitam, mas podem ocorrer apenas com elevações dos níveis do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-Colesterol) (DURRINGTON, 2003). Além disso, as dislipidemias são classificadas como primárias, quando acontecem por anormalidades genéticas, e secundárias, como resultados de doença subjacentes ou fatores ambientais (FALUDI *et al.*, 2017).

As dislipidemias podem cursar com ou sem repercussão vasculares, associadas a outras manifestações clínicas que podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (DIAZ, 1997; COELHO, 2005). Estudos mostram que elevações dos níveis do LDL-Colesterol são um dos principais contribuintes para DCV ateroscleróticas (CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS COLLABORATION, 2010; CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS COLLABORATION, 2012). A LDL está diretamente relacionada à patogênese da aterosclerose, considerada como a base da maioria dos eventos cardiovasculares (RIBEIRO, 2016) e melhor preditor de risco cardíaco (NAYOR; VASAN, 2016). Por esse motivo, tem sido alvo terapêutico para redução de riscos de desfechos cardiovasculares (UPADHYAY, 2015).

Especificamente para os níveis de LDL-Colesterol altos, em 2019, globalmente, essa lipoproteína foi a oitava causa de anos de vida perdidos por incapacidade (*disability-adjusted life years* – DALYs), correspondendo a 98.618.020 milhões (3,89% do total) de DALYs e a

sexta causa de óbitos, representando 4.396.983 milhões de mortes (7,78% do total) (IHME, 2019). No Brasil, o LDL-Colesterol contribui para o aumento da carga de doenças, sendo a oitava causa para DALYs, acarretando 2.363.140 milhões de DALYs (3,62% do total), e se apresenta como a sexta causa de mortes, tendo provocado 99.375 óbitos (7,04% do total), somente em 2019 (IHME, 2019).

Níveis muito elevados de LDL-Colesterol também são encontrados na hipercolesterolemia familiar (HF), que é doença genética do metabolismo das lipoproteínas, cujo modo de herança da doença é autossômico dominante (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021). A HF pode manifestar-se com elevações de CT e é caracterizada por sinais clínicos decorrentes de depósitos extravasculares de colesterol, como xantomas tendíneos, arco corneano e DAC prematura (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Essa doença é considerada grave pelo risco aumentado de DAC prematura (SANTOS *et al.*, 2012; VALLEJO-VAZ *et al.*, 2015) e responsável por 5-10% de eventos cardiovasculares em pessoas com menos de 50 anos (SANTOS *et al.*, 2012). Desde 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a HF como um problema de saúde pública e fez recomendações para a abordagem da doença, preconizando fortemente a identificação precoce dos casos para prevenção de desfechos cardiovasculares (WHO, 1998). Entretanto, poucos avanços aconteceram desde então, sendo realizada, em 2018, a Chamada Global para Ação pela HF, em que se abordaram as perspectivas da doença em locais de baixa, média e alta renda (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2018). O rastreamento universal da HF pelos níveis de CT e LDL-Colesterol é fundamental para o diagnóstico do maior número de casos (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Cabe mencionar que todos os indivíduos com HF são considerados de alto risco cardiovascular e a presença de diabetes, hipertensão arterial, síndrome metabólica, tabagismo, HDL-Colesterol baixo, histórico de DCV ou cerebrovascular os colocam, ainda, na condição de muito alto risco, e devem ser pesquisadas de forma ativa nessas pessoas (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Ressalta-se que a morbimortalidade cardiovascular pode ser reduzida por meio de políticas públicas direcionadas ao controle das dislipidemias (RIBEIRO *et al.*, 2016; KNIGHT *et al.*, 2009). Assim, considerando-se as repercussões negativas da LDL-Colesterol à saúde (RIDKER, 2014), torna-se importante conhecer o diagnóstico populacional das dislipidemias primárias ou secundárias (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021; FALUDI *et al.*, 2017) decorrentes do aumento dos níveis de LDL-Colesterol e os fatores associados a essas condições

(SÁ *et al.*, 2021a).

A identificação das dislipidemias, por meio do perfil lípico, inclui dosagens de CT, TG, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol (ZHONG *et al.*, 2017) e pode contribuir para o controle das dislipidemias, bem como para a prevenção de DCV (FALUDI *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2012).

Como fatores associados às dislipidemias, a literatura registra os socioeconômicos (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; QI *et al.*, 2015), sociodemográficos (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015), determinantes comportamentais relacionados aos estilos de vida não saudáveis (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; PEREIRA *et al.*, 2015; FALUDI *et al.*, 2017), obesidade (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; OPOKU *et al.*, 2019), doenças crônicas (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014) e autoavaliação de saúde ruim (PEREIRA *et al.*, 2015). Conhecer esses fatores também contribui para subsidiar a implementação de políticas públicas mais efetivas para o enfrentamento das dislipidemias (MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014).

Contudo, mesmo sendo bem estabelecidas as evidências quanto à associação entre as dislipidemias e as DCVs (KANNEL; CASTELLI; GORDON, 1979; NAYOR; VASAN, 2016), no Brasil, são poucos os inquéritos que coletam informações sobre as prevalências populacionais e, em sua maioria, coletam dados autorreferidos (PEREIRA *et al.*, 2015). Nesse sentido, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) — o mais amplo inquérito de saúde no país (MALTA; SZWARCOWALD, 2015) e umas das iniciativas do Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (BRASIL, 2011) — nos anos de 2014 e 2015, realizou a coleta de exames laboratoriais de CT e frações (IBGE, 2014; MALTA; SZWARCOWALD; SOUZA-JÚNIOR, 2019; MALTA *et al.*, 2019a; SZWARCOWALD *et al.*, 2019a). A coleta laboratorial da PNS possibilitou a identificação de dislipidemia populacional em adultos brasileiros (MALTA *et al.*, 2019a). Também, de forma inédita, permitiu a construção de valores de referência para exames laboratoriais de CT e frações para a população adulta (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a).

Os valores de referência são resultados obtidos pela observação ou mensuração quantitativa de um parâmetro laboratorial (analito) em um indivíduo selecionado com critérios bem definidos por metodologia criteriosa (CLSI 2008; FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; BOYD, 2010; OZADA, 2016). Já os intervalos de referência (IR) são utilizados na análise e interpretação de resultados de exames laboratoriais, para fins de comparação com o valor de

referência. Esses intervalos acompanham o laudo do exame, sendo utilizados para distinguir os indivíduos saudáveis e os doentes (SHINE, 2008).

Os IRs constituem-se ferramentas fundamentais para tomada de decisão clínica (SHINE, 2008), são estabelecidos para delinear a faixa de valores encontrados em uma população saudável e construídos por amostras de indivíduos considerados saudáveis (CLSI 2008; FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; BOYD, 2010; OZADA, 2016).

Determinar IRs de exames laboratoriais constitui um desafio, por ser um processo oneroso, que exige metodologia adequada, que inclui obtenção de amostra representativa da população, cuidados na coleta, processamento, transporte, análise bioquímica e estatística (RAO, 2016). Dessa forma, as estimativas de parâmetros laboratoriais para cada população não compõem a realidade de alguns países, ficando isso restrito aos que conduzem inquéritos populacionais (KUEVIAKOE *et al.*, 2011; TREMBLAY; WOLFSON; CONNOR, 2007; SAIRAM *et al.*, 2015).

Cabe ressaltar a importância de se determinar IRs de exames laboratoriais próprios para cada população, haja vista que podem ser diferentes entre subpopulações e são influenciados por variáveis biológicas, como raça, etnia (TATE *et al.*, 2014; SIKARIS, 2014), ritmo circadiano, dieta, ciclo menstrual, prática de atividade física, estresse, tabagismo, uso de medicações, bebidas alcoólicas ou cafeína (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; PLEBANI; LIPPI, 2012; ADELI *et al.*, 2015).

Sendo assim, a criação de IRs próprios é o ideal, uma vez que reflete a condição da população para a qual esses intervalos serão aplicados e contribui na prática clínica para o uso de informações mais precisas e, conseqüentemente, para melhor direcionamento da tomada de decisão para população assistida (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

No Brasil, são utilizados IRs internacionais, o que pode ocasionar interpretações dos exames nem sempre fidedignas, haja vista a miscigenação de raças, as etnias e os segmentos socioeconômicos (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b). Isso mostra a importância de se estabelecerem parâmetros de referência laboratoriais adequados às características étnicas, socioculturais, ambientais, genéticas para população adulta do país (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a).

Até o momento foi realizado um único estudo no Brasil com dados de exames laboratoriais coletados na PNS, em que se calculou valores de referência de CT e frações em adultos brasileiros (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

As abordagens utilizadas para cálculos de IR são o método paramétrico, que assume a normalidade dos dados (CLSI 2008; PAVLOV; WILSON; DELGADO, 2012), o qual foi

utilizado no estudo com adultos brasileiros (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b) e o não paramétrico baseado em classificação. Esse último método ainda não foi empregado em estudos nacionais com os dados da PNS. Devido ao pioneirismo da construção de IR de lípidos em adultos brasileiros, documentado nesse único estudo nacional (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a), torna-se importante a realização de novos estudos utilizando a mesma base de dados, em que se apliquem diferentes métodos para cálculos dos IRs de parâmetros lipídicos para a população estudada.

A literatura documenta que o uso de uma única abordagem metodológica para o cálculo do IR pode levar à determinação imprecisa (PAVLOV; WILSON; DELGADO, 2010), uma vez que os resultados podem variar conforme o método de cálculo empregado, sendo indicado testar outras abordagens (PAVLOV; WILSON; DELGADO, 2010). Dessa forma, será possível estabelecer valores de IRs mais precisos e conhecer as reais condições de saúde relacionadas à distribuição dos parâmetros lipídicos para a população adulta brasileira, o que pode contribuir para tomada de decisões clínicas mais confiáveis no país.

Tendo em vista o impacto do aumento dos níveis de colesterol para saúde cardiovascular e as lacunas científicas relacionadas aos fatores associados ao LDL-Colesterol, do subdiagnóstico da HF e dos IRs para população brasileira adulta brasileira, este estudo teve como questões norteadoras: Quais são os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira? Qual é a prevalência de HF na população adulta brasileira? Quais são os fatores associados à HF na população adulta brasileira? Quais são os valores de IR de parâmetros lipídicos para população adulta brasileira? Qual é a distribuição de parâmetros lipídicos para a população adulta brasileira?

Nesse sentido, o presente estudo avança ao analisar os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado e estimar prevalências populacionais de HF e os fatores associados a essas condições em adultos brasileiros. Além disso, inova ao determinar os IRs por método ainda não aplicado e ao apresentar as distribuições de parâmetros lipídicos em adultos brasileiros, possibilitando ter valores mais confiáveis.

Ademais, a relevância deste estudo é trazer novidades no campo da saúde pública diante dos desafios para a obtenção de parâmetros lipídicos nacionais e para a identificação das dislipidemias, por meio dos dados laboratoriais em amostra representativa da população brasileira. Conhecer essas características pode apoiar a adoção de medidas de controle de dislipidemias, prevenção de DCV no país e melhorar a situação de saúde da população.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivo geral*

- Estimar intervalos de referência e os fatores associados aos parâmetros lipídicos na população adulta brasileira.

2.1.1 *Objetivos específicos*

- a) Analisar os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira.
- b) Estimar a prevalência e os fatores associados à hipercolesterolemia familiar na população adulta brasileira.
- c) Calcular intervalos de referência de colesterol total e frações para população adulta brasileira.
- d) Calcular a distribuição do colesterol total e frações na população adulta brasileira e a sua comparação com parâmetros internacionais.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Metabolismo lipídico

O colesterol é um dos lípidos biologicamente mais relevantes, atua como precursor dos hormônios esteroidais, ácidos biliares e vitamina D, e é constituinte das membranas celulares, agindo na sua fluidez e regulação metabólica (FALUDI *et al.*, 2017). As lipoproteínas transportam os lípidos no meio aquoso plasmático e são classificadas de acordo com a sua densidade, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (FALUDI *et al.*, 2017).

Cabe destacar que as lipoproteínas apresentam importante papel no transporte de colesterol e destaca-se que, além das diferenças em tamanho, densidade e composição química, podem diferir-se com relação à modificação por oxidação e glicação. Essas modificações influenciam o seu papel no metabolismo lipídico e no processo aterogênico (FALUDI *et al.*, 2017).

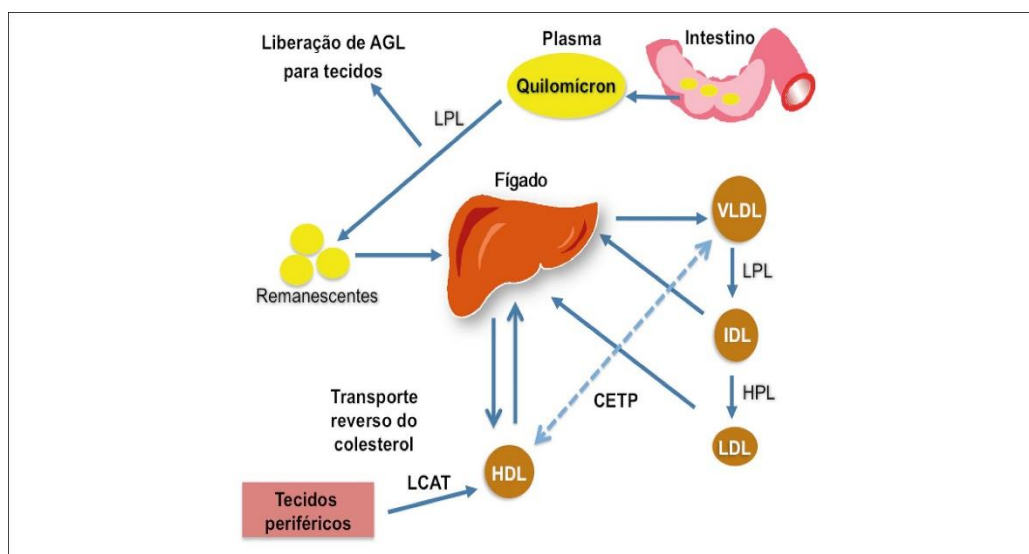
As lipoproteínas participam de três ciclos de transporte de lípidos no plasma: Ciclo exógeno, no qual as gorduras são absorvidas no intestino e chegam ao plasma e no fígado, bem como nos tecidos periféricos pela degradação pela lipase lipoproteica (LPL); Ciclo endógeno, em que as gorduras do fígado se direcionam aos tecidos periféricos, e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) secretadas pelo fígado e, por ação da LPL, transformam-se em lipoproteína de densidade intermediária (IDL), e, posteriormente, em LDLs, que transportam principalmente o colesterol para os tecidos periféricos; Transporte reverso do colesterol, em que as gorduras, especialmente o colesterol dos tecidos, retornam para o fígado. Nesse ciclo, as HDLs captam o colesterol não esterificado dos tecidos periféricos e, por meio da proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP), ocorre transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como as VLDLs (FALUDI *et al.*, 2017).

Ressalta-se que a LDL é uma lipoproteína que tem um conteúdo residual de TG, composta principalmente de colesterol e de uma única (APO), chamada APOB100. As LDLs são recolhidas por células hepáticas ou periféricas pelos receptores de LDL (LDLR). A expressão dos LDLR nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol na corrente sanguínea e dependente da atividade da enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) para a síntese intracelular hepática. Portanto, a inibição dessa enzima tem sido alvo de tratamento para dislipidemia. Com a queda do conteúdo do colesterol intracelular, ocorre o aumento da expressão de LDLR nos hepatócitos e maior captura de LDL circulante

(HORTON; COHEN; HOBBS; HORTON, 2009; STEINBERG; WITZTUM, 2009; FALUDI *et al.*, 2017).

A identificação da Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9) também introduziu avanços sobre o conhecimento do metabolismo do colesterol. A PCSK9 é uma protease expressa pelo fígado, intestino e rins, a qual é capaz de inibir a reciclagem do LDLR à superfície celular, resultando em menor número de receptores e aumento dos níveis plasmáticos de LDL. A sua inibição é um potencial focoterapêutico com o bloqueio da degradação do LDLR (HORTON; COHEN; HOBBS; HORTON, 2009; STEINBERG; WITZTUM, 2009; FALUDI *et al.*, 2017) e tem benefícios adicionais como o aumento da HDL (LAGACE, 2014). A inibição da PCSK9 é capaz de promover uma redução média nos níveis de LDL de até 60% (FERRARI *et al.*, 2019). Os ciclos de transporte do colesterol estão apresentados na Figura 1.

Figura 1 – Ciclos de transporte do colesterol.



As lipoproteínas participam de três ciclos de transporte de lípides no plasma: 1) ciclo exógeno: as gorduras são absorvidas no intestino e chegam ao plasma (sob a forma de quilomícrons), e ao fígado ou a tecidos periféricos após degradação pela lipase lipoproteica (LPL); 2) ciclo endógeno: as gorduras do fígado encaminham-se aos tecidos periféricos; a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é secretada pelo fígado e transforma-se em lipoproteína de densidade intermediária (IDL) pela ação da LPL, e após transforma-se em LDL. Essa lipoproteína carrega os lípidos, principalmente o colesterol para os tecidos periféricos; 3) transporte reverso do colesterol: as gorduras, principalmente o colesterol dos tecidos, retornam para o fígado; esterificação do colesterol pela ação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) nas HDL; a transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como as VLDL, por meio da proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP). AGL: ácidos graxos livres; HPL: lipase hepática.

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da aterosclerose - 2017 (FALUDI, *et al.*, 2017).

3.2 Classificação etiológica e laboratorial das Dislipidemias

Uma das classificações das dislipidemias diz respeito à etiologia, por causas primárias quando os distúrbios lipídicos são de origem genética, e causas secundárias, decorrentes de estilo de vida inadequado, como hábitos alimentares não saudáveis, tabagismo, etilismo, ingestão excessiva de gorduras trans, sedentarismo, obesidade ou por doenças subjacentes, como doença renal crônica (DRC), hepatopatia crônica, diabetes tipo II, ou uso de medicamentos (FALUDI *et al.*, 2017).

Para a classificação laboratorial, um estudo amplamente utilizado é o *Adult Treatment Panel III* (ATP III), que auxiliou os países na definição dos pontos de corte e alvos terapêuticos para os níveis de colesterol e frações a depender do risco de um incidente cardiovascular (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). Além disso, Diretrizes de Dislipidemias internacionais e nacionais são bastante difundidas como norteadoras quanto aos valores referenciais e alvos de tratamento de parâmetros lipídicos, como as Diretrizes da *American College of Cardiology* (ACC) e *American Heart Association* (AHA) (GRUNDY *et al.*, 2019), da *European Society of Cardiology* (ESC) and *European Atherosclerosis Society* (EAS) (MACH *et al.*, 2020), bem como a última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (FALUDI *et al.* 2017).

Seguindo o panorama de atualizações, as Diretrizes de Dislipidemias propõem pontos de corte dos parâmetros lipídicos cada vez mais baixos e de acordo com a gravidade do risco cardiovascular total estimado (GRUNDY *et al.*, 2019; MACH *et al.*, 2020; FALUDI *et al.* 2017). Nessa lógica, as metas terapêuticas de acordo com o risco cardiovascular também têm sido gradativamente mais rigorosas quanto aos níveis de LDL. Porém, os pontos de corte e alvos terapêuticos variam entre as diretrizes; e, com isso, as indicações de tratamento podem ser diferentes para os níveis de CT e frações, principalmente com relação ao LDL (GRUNDY *et al.*, 2019; MACH *et al.*, 2020; FALUDI *et al.* 2017).

A Figura 2 apresenta os valores referenciais de parâmetros lipídicos, pelo estudo ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001):

Figura 2 - Valores referenciais de parâmetros lipídicos, para CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol, pelo estudo ATP III, 2001.

Colesterol Total (mg/dL)	
< 200	Desejável
200-239	Limiar alto
≥ 240	Alto
HDL-Colesterol (mg/dL)	
< 40	Baixo
≥ 60	Alto
LDL-Colesterol (mg/dL)	
<100	Limiar ótimo
100-129	Próximo do limiar ótimo/ acima do limiar ótimo
130-159	Limiar alto
160-189	Alto
≥ 190	Muito Alto

Fonte: *Adult Treatment Panel III* (ATP III) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

Na Figura 3 são apresentados os valores referenciais e alvos terapêuticos conforme o risco cardiovascular, segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI *et al.* 2017):

Figura 3 - Valores referenciais e alvos terapêuticos de parâmetros lipídicos, para CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol, segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, 2017.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria de risco
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
	< 130	< 130	Baixo
LDL-c*	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
	< 160	< 160	Baixo
Não-HDL-c	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI *et al.*, 2017).

Pela última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, em 2017, têm-se algumas considerações importantes, sendo estas: os valores do CT, HDL-Colesterol e TG permanecem sendo interpretados como valores de referência; o

LDL-Colesterol (D'AGOSTINO *et al.*, 2008; FALUDI *et al.* 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019) e o Não HDL-Colesterol (Não HDL-C), que é a soma dos colesterolis considerados aterogênicos no plasma, incluindo LDL, IDL e VLDL (KURMUS *et al.*, 2020), devem ser interpretados pela categoria de risco cardiovascular do indivíduo, estimado pelo Escore de Risco Global (ERG); apenas os TGs sofrem influência do estado metabólico pré-coleta com jejum e sem jejum (D'AGOSTINO *et al.*, 2008; FALUDI *et al.* 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019).

3.3 Elevações dos níveis de LDL-Colesterol e a aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo a camada íntima de artérias de médio e grande calibres (HANSSON, 2005; FALUDI *et al.*, 2017).

A dislipidemia contribui para a formação da placa aterosclerótica. Com a ocorrência da agressão do endotélio vascular, tem-se como consequência a disfunção endotelial, que culmina no aumento da permeabilidade das lipoproteínas plasmáticas na camada íntima e favorecem a sua retenção no espaço subendotelial. As partículas de LDL retidas sofrem oxidação tornando-se imunogênicas (HANSSON, 2005; FALUDI *et al.*, 2017).

Outra manifestação da disfunção endotelial ocasionada pelo estímulo das LDLs oxidadas é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície (HANSSON, 2005; FALUDI *et al.*, 2017). Essas moléculas atraem monócitos e linfócitos para a parede arterial. Os monócitos deslocam-se para o espaço subendotelial, diferenciando em macrófagos que captam as LDLs oxidadas. Assim, os macrófagos repletos de lípidos (chamados de células espumosas) são os principais componente das estrias gordurosas e lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Os macrófagos ativados são responsáveis pelo avanço da aterosclerose por meio de secreção de citocinas amplificadoras da inflamação e de enzimas proteolíticas, as quais degradam colágeno e outros componentes teciduais (HANSSON, 2005; FALUDI *et al.*, 2017).

3.4 Fatores de risco adicionais para doença cardiovascular

Doenças crônicas — como hipertensão arterial, diabetes e doença renal crônica (DRC) — apresentam relação com as dislipidemias (CHOBANIAN, 2007; DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE, 2018; BIANCHI *et al.* 2016) e com o aumento do risco de DCV, uma vez que são associadas à maior gravidade da aterosclerose e de suas complicações (FALUDI *et al.*, 2017). Essas condições de saúde contribuem para a ativação inflamatória que pode motivar a ruptura da placa aterosclerótica.

Nessas situações, ocorre interação de mediadores da inflamação, gerando a produção de trombina, ativação plaquetária e formação do trombo e, conseqüentemente, as principais complicações da aterosclerose, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (FALUDI, *et al.*, 2017).

No caso da hipertensão arterial, os postulados existentes consideram que a aterosclerose ocasionada pela dislipidemia resulta em alterações estruturais e diminuição da elasticidade das artérias e da função endotelial, que podem ocasionar aumento da pressão arterial (CHOBANIAN, 2007). Na hipertensão arterial, a disfunção endotelial, devido ao comprometimento da elasticidade das artérias em decorrência da aterosclerose, eleva a permeabilidade vascular às lipoproteínas, contribuindo para o acúmulo, oxidação e imunogenicidade da LDL-Colesterol (FALUDI *et al.*, 2017).

As dislipidemias podem ser secundárias ao diabetes (FALUDI, 2017), principalmente pela resistência à insulina, que resulta no acúmulo de partículas de LDL-Colesterol densas e oxidadas LDL-Colesterol (SCHOFIELD *et al.*, 2016). Nas pessoas com diabetes, mesmo quando elas apresentam níveis normais de LDL-Colesterol, essas partículas são mais densas e suscetíveis à oxidação. Indivíduos acometidos pelo diabetes já possuem risco para DCV, devido à hipertrigliceridemia, e esse risco é ainda maior se tiverem LDL-aumentado (DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE, 2018).

Pessoas com DRC apresentam alterações no perfil lipídico, devido a anormalidades do metabolismo das lipoproteínas, que têm papel contribuinte na patogênese das DCVs. À medida que a função renal deteriora, aumentam as concentrações de TG e LDL-Colesterol, enquanto diminuem as de fração HDL-Colesterol (BIANCHI *et al.* 2016), isso ocorre de forma secundária à resistência insulínica, que é causada pela toxicidade urêmica (HAGER; NARLA; TANNOCK, 2017).

3.5 Fatores associados às dislipidemias

Alguns fatores associados às dislipidemias vêm ganhando destaque na literatura devido à influência sobre o perfil lipídico (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015), sendo a identificação desses fatores fundamental para que se consiga, no âmbito da saúde pública, adotar políticas e estratégias efetivas de controle e prevenção (BONOTTO; MENDOZA-SASSI; SUSIN, 2016).

Entre os fatores associados às dislipidemias, estão os relacionados a estilos de vida inadequados, como o consumo de dieta rica em gorduras saturadas ou trans, tabagismo

(FALUDI *et al.*, 2017; SÁ *et al.*, 2021b), prática de atividade física (SÁ *et al.*, 2021b) e o comportamento sedentário (FALUDI *et al.*, 2017); bem como os sociodemográficos, como sexo, idade (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015), escolaridade (QI *et al.*, 2015; SÁ, 2021b), local de residência (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015) e renda (MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013).

Também são documentados na literatura como fatores associados às dislipidemias, condições como obesidade, sobrepeso (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; SÁ *et al.*, 2021a; SÁ *et al.*, 2021b), indicadores de inflamação (MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013); doenças crônicas, como hipertensão, diabetes (WANG *et al.*, 2011; BAYRAM *et al.*, 2014; SÁ *et al.*, 2021a; SÁ *et al.*, 2021b) e DRC (BAYRAM *et al.*, 2014; SÁ *et al.*, 2021b), bem como autoavaliação de saúde ruim (PEREIRA *et al.*, 2015; SÁ *et al.*, 2021b)

Com relação aos estilos de vida, o padrão alimentar saudável deve ser estimulado para que se alcance o controle e a prevenção de dislipidemias. Para reduções e manutenção do LDL-Colesterol dentro dos níveis toleráveis, tem-se como recomendações dietéticas: manutenção do peso saudável, dieta balanceada no que diz respeito a carboidratos, fibras, proteínas e a redução de gorduras e do consumo elevado de ácidos graxos saturados, pois estes últimos, além de elevar os níveis de colesterol, possuem ação pró-inflamatória, tendo efeitos deletérios na saúde cardiovascular (FALUDI *et al.*, 2017).

Quanto ao tabagismo, um estudo realizado apontou que fumantes tinham concentrações séricas significativamente maiores de CT, TG e LDL-Colesterol e menores concentrações de HDL-Colesterol (CRAIG; PALOMAKI; HADDOW, 1989). Os efeitos fisiopatológicos do tabaco causam o aumento da permeabilidade endotelial, devido à ocorrência de desequilíbrio na produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio, denominado estresse oxidativo e, como consequência, têm-se fatores aterogênicos que produzem um estado inflamatório, caracterizado por alterações nos transportes das lipoproteínas e provocam a deposição de LDL-Colesterol, causando o seu acúmulo na camada íntima arterial (MUNDI *et al.*, 2018).

Embora os mecanismos das alterações lipídicas induzidas pela atividade física não sejam totalmente elucidados, a literatura evidencia que o exercício físico pode aumentar o consumo de lipídios e, conseqüentemente, reduzir seus níveis na corrente sanguínea (WANG; XU, 2017). Algumas possíveis explicações baseiam-se no fato de a prática de atividade física aumentar a atividade da LPL, pela hidrólise de VLDL e TG, além de reduzir os níveis de LDL-Colesterol e os níveis de PCSK9. A diminuição de PCSK9 faz com que mais partículas de LDL

sejam absorvidas e excretadas pelo fígado (WANG; XU, 2017). Em contrapartida, o comportamento sedentário reduz as atividades da LPL, do transporte de proteínas e da glicose muscular, prejudicando o metabolismo lipídico por elevações de LDL-Colesterol, CT e TG e redução de HDL-Colesterol (WANG; XU, 2017).

O sobrepeso e a obesidade estão associados às dislipidemias pelos efeitos da resistência à insulina e das adipocinas pró-inflamatórias (KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013). Na obesidade, documenta-se a presença de LDLs pequenas e densas, hiperlipidemia pós-prandial com acúmulo de remanescentes aterogênicos e a superprodução hepática de lipoproteínas contendo APOB (KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013). Na obesidade, essas anormalidades lipídicas podem estar associadas a gradientes inflamatórios no tecido adiposo os quais afetam diretamente o endotélio. A resistência à insulina nos tecidos periféricos motiva o aumento do fluxo hepático de ácidos graxos de fontes dietéticas, da lipólise intravascular e do tecido adiposo (resistente aos efeitos da insulina) (KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013).

Quanto às associações entre os fatores sociodemográficos e às dislipidemias (ACHUTTI, 2002), nas mulheres ocorre o aumento de dislipidemias na menopausa, por alterações hormonais (PHAN; TOTH, 2016). A respeito da idade, o próprio envelhecimento cursa com alterações hormonais em ambos os sexos e mecanismos potenciais de outros distúrbios e morbidades que afetam o metabolismo das lipoproteínas (LIU; LI, 2015).

Pessoas menos escolarizadas podem estar expostas às dislipidemias, devido à menor compreensão ou à falta de conhecimento sobre a doença e seus riscos, bem como ao desconhecimento sobre a importância da adoção de hábitos saudáveis (PSALTOPOULOU *et al.*, 2017).

A autoavaliação de saúde é uma percepção individual; dessa forma, relaciona-se a aspectos físicos e emocionais, e é um marcador de morbidades e mortalidade. A sua associação com as dislipidemias é resultado da compreensão que o indivíduo tem da doença, bem como de seus riscos e das alterações de funcionalidade (PEREIRA *et al.*, 2015; SÁ *et al.*, 2021b).

3.6 Benefícios do tratamento não farmacológico e farmacológico nas dislipidemias

O tratamento não farmacológico das dislipidemias consiste nas modificações de estilos de vida, relacionados à adoção de hábitos alimentares, controle de peso corporal, redução de consumo de bebidas alcoólicas, prática de atividade física, cessação do tabagismo. A adesão a estilos de vida mais saudáveis proporcionam mudanças significativas com relação ao peso, à redução de níveis da pressão arterial e à melhora da glicemia de jejum e do perfil lipídico, o

que também contribui para a redução de DCV (FALUDI *et al.*, 2017).

A indicação de tratamento farmacológico das dislipidemias depende do risco cardiovascular do paciente e do tipo de dislipidemias e, a partir disso, define-se a classe terapêutica a ser prescrita, uma vez que os hipolipemiantes são divididos em classes dos que agem nas taxas séricas de colesterol e dos que têm ação nos níveis de TG (FALUDI *et al.*, 2017). Em pacientes com risco alto ou muito alto de DCV, os tratamentos são medicamentosos, em associação com mudanças de estilos de vida. Nos pacientes com risco moderado ou baixo, o tratamento será iniciado apenas com a instituição de medidas para um estilo de vida saudável e, se necessário, com a associação de medicamentos para a obtenção das metas de LDL-Colesterol (FALUDI *et al.*, 2017).

Para medicamentos com ação predominante na colesterolemia, têm-se as estatinas, que podem ser administradas em associação à ezetimiba, à colestiramina, fibratos ou ácido nicotínico (FALUDI *et al.*, 2017). As evidências mostram que as estatinas estão relacionadas à redução de mortalidade por todas as causas de eventos isquêmicos coronários, necessidade de revascularização e de AVC, sendo medicações de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia (PRÉCOMA *et al.*, 2019). A redução do LDL-Colesterol por inibidores da HMG-CoA redutase ou pelas estatinas é a terapia mais validada para redução de eventos cardiovasculares, pois diminui a mortalidade por todas as causas em 10% e, em 20%, as mortes por DAC (BAIGENT *et al.*, 2010).

No tratamento da hipertrigliceridemia, são indicados os fibratos (PRÉCOMA *et al.*, 2019; FALUDI *et al.*, 2017) e, em segundo lugar, o ácido nicotínico ou a associação de ambos. Podem-se utilizar também os ácidos graxos ômega 3, isoladamente ou associados a outros fármacos (FALUDI *et al.*, 2017).

3.7 Estudos populacionais sobre prevalência de dislipidemias no Brasil e a importância para a prevenção de desfechos cardiovasculares

Dos estudos populacionais no Brasil, mapeados na literatura, foram encontrados dois com dados autorreferidos da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em 2013: um apontou a prevalência de 12,5% de diagnóstico médico de colesterol alto (LOTUFO *et al.*, 2017), e o outro — realizado na Região Centro-Oeste do país — identificou como fatores associados às dislipidemias o sobrepeso, a obesidade e a autoavaliação de saúde ruim (PEREIRA *et al.*, 2015).

Também foi localizado um estudo com dados da PNS edição de 2019 que identificou a prevalência de 14,6% de diagnóstico autorreferido de colesterol alto, sendo a maior prevalência

de colesterol alto associada ao sexo feminino, idade acima de 60 anos, ter plano de saúde, autoavaliação de saúde ruim ou muito ruim, ter diabetes, hipertensão, obesidade, ser ex-fumante e ativo no lazer e consumir álcool abusivamente. Foi associado à menor prevalência de colesterol alto autorreferido possuir escolaridade média, ser da raça/cor parda e preta e fumante (SÁ *et al.*, 2021b).

Outra investigação pioneira com dados laboratoriais da PNS identificou que a prevalência de LDL-Colesterol aumentado (maior ou igual 130 mg/dL) em adultos foi de 18,6% (MALTA *et al.*, 2019a) e, para outras alterações de perfil lipídico, encontrou-se 32,7% para colesterol total alto e 31,8% HDL-Colesterol baixo (MALTA *et al.*, 2019a).

Outras duas investigações encontradas realizadas com dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (Elsa-Brasil) (LOTUFO *et al.*, 2016; HARADA *et al.*, 2018). Uma mostrou que as prevalências de LDL-Colesterol aumentado foram maiores em homens, negros, idosos e pessoas com menor escolaridade (LOTUFO *et al.*, 2016). Outro estudo foi sobre hipercolesterolemia familiar (HF), em que se identificou que a prevalência da doença foi de 0,40%, correspondendo a uma frequência de 1:263, sendo maiores as prevalências na raça/cor de pele parda e preta e no sexo feminino (HARADA *et al.*, 2018).

A identificação da prevalência populacional das dislipidemias pode contribuir para a avaliação do risco cardiovascular e prevenção de DCV (ZHONG *et al.*, 2017), principalmente porque essas doenças lideram as causas de morte em países desenvolvidos (BERGMANN *et al.*, 2011). No Brasil, o cenário é semelhante (RIBEIRO *et al.*, 2016), e essas doenças ocupam o primeiro lugar entre as causas de mortes desde 1960 (MARINHO; PASSOS; FRANÇA, 2016, RIBEIRO *et al.*, 2016; MALTA *et al.*, 2017).

3.8 Hipercolesterolemia Familiar

A HF é uma das doenças monogênicas herdadas mais comuns na população geral. Ela é classificada como uma dislipidemia primária que apresenta as seguintes características: alterações mais graves do perfil lipídico, histórico familiar de dislipidemia e/ou aterosclerose precoce, idade de apresentação da dislipidemia (infância ou adolescência), presença de sinais e sintomas determinados por alterações lipídicas extremas, ausência de fatores secundários que justifiquem a presença de alterações lipídicas importantes ou em idades precoces (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Na HF, as mutações genéticas elevam acentuadamente o LDL-Colesterol e o risco de doença aterosclerótica (HUANG; CHARNG, 2020). Com os avanços no diagnóstico clínico e

nos testes genéticos, mutações genéticas que causam a HF foram detectadas, como os defeitos do receptor da LDL (LDLR), da apolipoproteína (APO) B100 e da pró-proteína convertase subtilisina/ kexina tipo 9 (PCSK-9) (HUANG; CHARNG, 2020). Os defeitos genéticos que afetam o receptor LDLR resultam em diminuição da endocitose da lipoproteína (CIVEIRA, 2004). Os defeitos na APOB100 são mais raros do que nos receptores dos LDLR, contudo há mutações secundárias que causam a HF. A APOB100 é responsável pela ligação da LDL em seu receptor, levando à captação do colesterol pelas células. As LDLs são removidas da circulação para o interior das células por receptores da membrana celular que reconhecem a APOB100, que é a única proteína existente nas LDL; assim defeitos da ligação da APOB100 ao receptor causam o acúmulo do LDL no plasma (SORIA *et al.*, 1989; SANTOS *et al.*, 2012). Outra etiologia para a HF é atribuível a mutações com ganho de função no gene da PCSK-9, em que o aumento de sua atividade leva à maior degradação do LDLR (ABIFADEL *et al.* 2003; SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um relatório com recomendações dedicadas a controlar distúrbios lipídicos hereditários em nível nacional (WHO, 1998). Desde então, a OMS tem mobilizado esforços no sentido de melhorar a identificação do diagnóstico e tratamento da HF (WHO, 1998). Contudo, embora a ciência tenha avançado após a publicação da OMS, nos últimos anos, houve pouco progresso na implementação das recomendações (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020).

Por esse motivo, em 2018, a Fundação de Hipercolesterolemia (*Hypercholesterolemia Foundation*) e a Federação Mundial do Coração (*World Heart Federation*) organizaram a Chamada Global para ação à HF, no intuito de atualizar as recomendações propostas pela OMS em 1998 (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020). Participantes de 40 países, entre esses o Brasil, avaliaram as perspectivas da doença nas regiões de baixa, média e alta renda (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020). O intuito foi possibilitar aos países a prevenção de DCV ateroscleróticas nas pessoas com a doença e familiares que provavelmente tenham HF grave (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020).

Nesta Chamada, foram atualizadas nove das 11 recomendações da OMS: 1) Conscientização pública em geral e da comunidade médica em relação à HF (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

COMMUNITY, 2020); 2) *Advocacy*, por meio do estabelecimento de organizações de defesa nos países em parceria com pacientes e profissionais de saúde, tendo como foco a implementação das recomendações (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020); 3) Rastreamento, testagem e diagnóstico conforme as condições dos países, com base nos níveis de colesterol ou testes genéticos positivos para defeito no receptor de LDL (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020); 4) Tratamento, que deve ser individualizado e com enfoque na prevenção de DAC prematura; 5) Inclusão de abordagem de identificação e manejo do tratamento de HF grave ou homozigótica nas Diretrizes; ; 6) Cuidados baseados na família, por meio do desenvolvimento de plano de cuidados, de forma a possibilitar que o paciente e familiares se envolvam na tomada de decisões compartilhadas ao longo da vida (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020); 7) Registros - essa recomendação se deve às evidências que mostram que os registros existentes em todo o mundo fornecem informações importantes sobre a HF (O'BRIEN, 2014; PÉREZ DE ISLA, 2017; REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020). Nesse sentido, recomenda-se o financiamento nacional e internacional de pesquisas, de forma a quantificarem as práticas atuais, identificar as lacunas nas Diretrizes e nas prestações dos cuidados em saúde, publicar métricas para o monitoramento da HF, padronizar o cuidado e identificar áreas que necessitam de recursos (O'BRIEN, 2014; PÉREZ DE ISLA, 2017; REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020); 8) Pesquisas - recomenda-se a implementação de pesquisas científicas para a melhoria do atendimento da HF, conduzidas com base na ciência básica, genética, epidemiológica e clínica (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020); 9) Custos e valores - nessa recomendação, orienta-se sobre a necessidade de se conhecer o valor econômico do cuidado da HF, tanto para a família quanto para a sociedade, incluindo os anos de expectativa de vida ganhos sem incapacidade e sem perda da produtividade (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020).

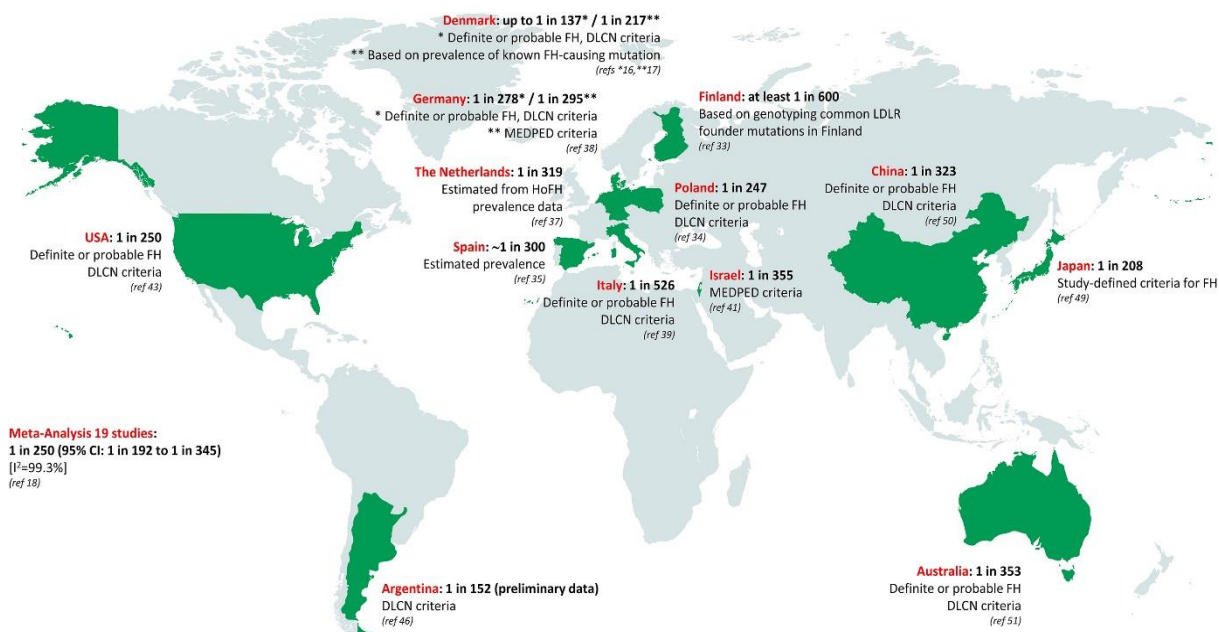
Estima-se que 34 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela HF, contudo 90% não são diagnosticadas (REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY, 2020). Uma meta-análise de 19 estudos produziu uma prevalência geral de HF na população geral de 0,40% (AKIOYAMEN *et al.*, 2017). A literatura mostra que a prevalência da doença pode variar conforme etnia e

geograficamente (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018), sendo documentada maior prevalência em subpopulações com efeitos fundadores, ou seja, comunidades que compartilham ascendentes ou naquelas com maiores taxas de consanguinidade, como africanos, libaneses, tunisianos, franco-canadenses (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

Na HF, a transmissão de um ou dois alelos condiciona dois fenótipos clínicos, a HF heterozigótica (HeHF) e a HF homozigótica (HoHF) (MOORJANI *et al.*, 1989; AUSTIN *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2012; PAQUETTE; GENEST; BAASS, 2018). A HeHF é a dislipidemia monogênica mais comum e a que causa DCV prematura devido às elevações dos níveis plasmáticos de LDL-Colesterol ao longo da vida. Se não tratados, os homens desenvolvem DAC prematura antes dos 55 anos e as mulheres, antes dos 60 anos (MACH *et al.*, 2020). Na infância e na adolescência, os pacientes são assintomáticos e as manifestações clínicas não são muito prevalentes, sendo apenas os níveis de LDL-Colesterol aumentados (SANTOS *et al.*, 2012). Na HeHF, os valores de LDL-Colesterol considerados para o diagnóstico são acima de 190 mg/dL para adultos (SANTOS *et al.*, 2012).

O risco de doença coronariana entre os indivíduos com HeHF com diagnóstico definitivo ou provável é aumentado em, pelo menos, 10 vezes, no entanto o diagnóstico precoce e o tratamento diminuem esse risco (MACH *et al.*, 2020). Globalmente, a frequência estimada da HeHF varia entre 1/200-250 (MACH *et al.*, 2020) e 1/500 (SANTOS *et al.*, 2012) (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição da hipercolesterolemia familiar heterozigótica na população geral em países do globo, 2018



Fonte: Estudo Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical (VALLEJO-VAZ; RAY, *et al.*, 2018).

A HoHF é uma doença rara (SANTOS *et al.*, 2012; MACH *et al.*, 2020) e o quadro clínico é caracterizado por xantomas antes dos 10 anos (CUCHEL *et al.*, 2014) e DCV prematura e progressiva (SANTOS *et al.*, 2012; MACH *et al.*, 2020). Nessa condição, a maioria dos pacientes desenvolve DAC prematura e estenose aórtica antes dos 20 anos e morrem antes dos 30 anos (SANTOS *et al.*, 2012; MACH *et al.*, 2020). A frequência estimada na população mundial varia entre 1/160.000 – 1/320.000. Comumente, a HoHF é diagnosticada com base em níveis de LDL-Colesterol não tratados acima de 500 mg/dL ou valores de LDL-Colesterol tratados maiores ou igual a 300 mg/dL (CUCHEL *et al.*, 2014). Além disso, os níveis CT geralmente são acima de 500 mg/dL (MACH *et al.*, 2020).

Os critérios clínicos e laboratoriais (escores clínicos) para o diagnóstico de HF são diversificados e, por esse motivo, são considerados arbitrários (SANTOS *et al.*, 2012). Tais critérios baseiam-se nos seguintes dados: sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol; taxas elevadas de LDL-Colesterol ou CT no plasma; história familiar de hipercolesterolemia e/ou DAC prematura; identificação de mutações e polimorfismos genéticos que favoreçam o desenvolvimento da HF (SANTOS *et al.*, 2012). A literatura também afirma

a necessidade de avaliação de indivíduos adultos com valores de CT iguais ou acima de 310 mg/dL para a possibilidade da doença (SANTOS *et al.*, 2012; PRÉCOMA *et al.*, 2019/ IZAR *et al.*, 2021).

Cabe mencionar que, para o diagnóstico de HF, além dos escores clínicos, o teste genético para HF é uma ferramenta muito útil, porém não obrigatório na confirmação de casos suspeitos e no rastreamento de familiares dos casos-índice (MYTILINAIYOU *et al.*, 2018; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Reforça-se que, no caso de indisponibilidade do teste genético, o diagnóstico deve basear-se nos níveis de LDL-Colesterol (MYTILINAIYOU *et al.*, 2018). Em pacientes com HF, mesmo na ausência de confirmação genética de HF, o manejo do paciente deve ter especial atenção direcionada aos fatores modificáveis associados ao LDL-Colesterol (LORENZO *et al.*, 2018).

Alguns critérios diagnósticos (escores clínicos) para HF são amplamente documentados na literatura (SANTOS *et al.*, 2012). Esses critérios têm sido propostos na tentativa de uniformizar o diagnóstico de HF (SANTOS *et al.*, 2012), tais como: critérios do *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) (WHO, 1998; SANTOS *et al.*, 2012; HOVINGH *et al.*, 2013), que contém variáveis que incluem a análise de DNA, níveis de LDL-Colesterol, sinais clínicos de hipercolesterolemia, história clínica e familiar de DCV prematura e que classificam o indivíduo como caso definitivo, provável ou possível; Critérios do *Simon Broome Register Group*, que classificam os casos de HF como definitivos ou possíveis (SANTOS *et al.*, 2012; HOVINGH *et al.*, 2013) e Critérios do *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths* (MEDPED), que é baseado apenas nos níveis de LDL-Colesterol de acordo com a idade (WILLIAMS *et al.*, 1993; HOVINGH *et al.*, 2013). Esses critérios diagnósticos foram produzidos a partir de populações ocidentais, assim ainda existe a incerteza de como se adaptam a populações de outras regiões e etnias (ZHOU, M.; ZHAO, 2016).

A primeira Diretriz Brasileira de HF e a sua última atualização (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021), bem como as últimas atualizações das Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI *et al.*, 2017) e de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia — 2019 (PRÉCOMA *et al.*, 2019) — orientam a utilização de critérios simples para diagnóstico de HF e para tomada de decisão quanto ao início do tratamento. Dessa forma, recomenda-se o uso dos critérios do Dutch MEDPED (FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019; IZAR *et al.*, 2021) para o alcance de uma melhor precisão diagnóstica. Embora, até o momento, não esteja disponível uma validação para a população brasileira, o uso do Dutch MEDPED (WHO, 1998) é o recomendado (SANTOS *et al.*, 2012; PRÉCOMA *et al.*, 2019; IZAR *et al.*, 2021). Estudos de

base populacional, em diferentes países, identificaram prevalências populacionais da HF, sendo na China 0,30% (1:286) (WANG *et al.*, 2019), na França 0,85% (1:120) (BÉRARD *et al.*, 2019), nos Estados Unidos 0,40% (1:250) (DE FERRANTI *et al.*, 2016) e na Dinamarca 0,73% (1:137) (BENN *et al.*, 2012). Com relação aos critérios diagnósticos adotados nesses estudos, todos utilizaram versões adaptadas do Dutch MEDPED (BENN *et al.*, 2012; DE FERRANTI *et al.*, 2016; BÉRARD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019), e isso devido à indisponibilidade de informações nas bases de dados utilizadas, como a identificação de xantomas por exame físico (BENN *et al.*, 2012; DE FERRANTI *et al.*, 2016; BÉRARD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019), teste genético (DE FERRANTI *et al.*, 2016; BÉRARD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019) ou histórico familiar (DE FERRANTI *et al.*, 2016).

A literatura mostra como um problema frequente, ao se estimar a prevalência de HF em estudos epidemiológicos para população geral, a carência de informações sobre alguns critérios dos escores clínicos, pois esses escores são mais adequados para a clínica ambulatorial (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018). Contudo, a literatura também destaca que, como os algoritmos completos dos escores clínicos muitas vezes não podem ser aplicados em grandes estudos populacionais, são utilizadas as adaptações desses escores (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

3.9 Intervalos de referência de exames laboratoriais e limites de decisão clínica

O conceito de intervalos de referência (IR) foi uma substituição aos termos adotados anteriormente, como valores normais, valor padrão, intervalo de normalidade, limite de normalidade. Os termos que devem ser utilizados são valores de referência e IR, segundo a Diretriz C28-A3, publicada pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* e *Federation of Clinical Chemistry (IFCC)*, que é a fonte mais amplamente utilizada na prática laboratorial em todo mundo para determinação de IR (CLSI, 2008).

Na prática laboratorial, relativamente às nomenclaturas, cabe ressaltar que existem diferenças conceituais entre os termos valor de referência, IR e limite de decisão clínica. O valor de referência é o resultado obtido pela observação ou mensuração quantitativa de um analito. Quando um exame laboratorial é liberado, faz-se a avaliação clínica do valor de referência com base na comparação dos IR (CLSI 2008; FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; BOYD, 2010; OZADA, 2016). Os IRs são obtidos de uma população de referência e são faixas de valores de resultados compreendidos entre dois limites: o limite inferior, ligado ao percentil 2,5; e o limite superior, ligado ao percentil 97,5 (CLSI 2008). Já os limites de decisão clínica são obtidos a partir de estudos clínicos para definir a probabilidade da presença de determinado

desfecho. Esses limites direcionam a decisão de tratar indivíduos com valores acima ou abaixo do limite de decisão e variam entre as diferentes populações (SIKARIS, 2012). Assim, os IRs são derivados de uma população de referência, enquanto que os limites de decisão clínica são limites abaixo ou acima dos quais uma decisão médica é recomendada (SIKARIS, 2014; OZARDA, 2016).

Para determinação dos IRs, a Diretriz C28-A3 publicou os métodos para cálculo de IR (CLSI, 2008; ORZARD, 2016) e sinalizou todos os aspectos (pré-analíticos, analíticos e cálculos do IR) (CLSI, 2008) que devem ser considerados para que se tenha um resultado de teste laboratorial com informações confiáveis (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; CLSI, 2008).

Os aspectos pré-analíticos consistem nas variáveis que podem interferir nos resultados do exame, como idade, sexo, raça, uso de medicamentos, atividade física, nível socioeconômico, histórico médico, tempo de jejum, postura do paciente, tempo de garroteamento, atividade física, tipo de tubos de coleta, tipo de material coletado, técnica de coleta, de processamento, transporte e conservação da amostra (CLSI, 2008; BOYD, 2010 FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Os aspectos analíticos são relacionados à padronização dos procedimentos dos testes laboratoriais e ao controle de qualidade, incluem os métodos, os equipamentos e os conjuntos diagnósticos, que devem ser calibrados e harmonizados (CLSI, 2008; BOYD, 2010 FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Quanto aos aspectos de cálculo de IR, nesta etapa, após a obtenção dos dados, são empregadas análises estatísticas que podem ser por métodos paramétricos ou não-paramétricos, a depender da distribuição (CLSI, 2008; BOYD, 2010 FERREIRA; ANDRIOLO, 2008). Os IRs são derivados da distribuição de referência geralmente com intervalo de confiança de 95% e descrevem uma população específica (ORZARD, 2016). Na etapa de cálculos de IR, definem-se os valores limites, sendo geralmente os limites centrais de 95% de indivíduos saudáveis (indivíduos de referência) (CLSI, 2008; BOYD, 2010). Dessa forma, os IRs de 95% identificam os 5% dos valores mais distantes dos valores observados em uma população de referência (CLSI, 2008; BOYD, 2010). Destaca-se que a seleção de indivíduos de referência é uma tarefa complexa; pois, nesta etapa, devem-se definir os indivíduos saudáveis (CLSI, 2008). Os indivíduos de referência formam o grupo de amostra de referência para medição dos valores da população de referência. Isso é considerado como um dos elementos mais importantes de qualquer laboratório clínico, pois direcionarão a interpretação do exame e conseqüentemente as condutas, monitoramento, controle e tratamento de doenças (HOROWITZ, 2015). Após, a análise estatística da distribuição dos valores obtidos dos indivíduos de referência, são

calculados os limites de referência, e esses limites definem o IR (FERREIRA, ANDRIOLO, 2008; CLSI, 2008; ORZARD, 2016).

A cascata clássica do processo da determinação dos IRs é definida a partir de: indivíduos de referência, que são pessoas saudáveis selecionadas por critérios; amostra de referência (pessoas selecionadas para representar a população de referência); valores de referência (resultado obtido pela mensuração quantitativa de um analito em um indivíduo selecionado); distribuição de referência; limites de referência (limite superior e limite inferior) e IR (FERREIRA, ANDRIOLO, 2008; CLSI, 2008; ORZARD, 2016).

Com relação aos métodos de determinação dos IRs (paramétricos e não paramétricos), a Diretriz C28-A3 recomenda o uso de métodos não paramétricos, e isso devido a muitos analitos não exibirem distribuição Gaussiana (Normal), que é o padrão de exigência para o uso de métodos paramétricos (CLSI, 2008). Contudo, a referida Diretriz documenta que é permitido o uso do método paramétrico, caso o laboratório tenha competência estatística e computacional para tal (CLSI, 2008). Destaca-se que qualquer que seja o método usado no cálculo dos IRs, a detecção e exclusão dos outliers é etapa primordial para a obtenção de valores confiáveis (ORZARD, 2016).

Alguns estudos de base populacionais e multicêntricos seguiram as recomendações da Diretriz do C28-A3, para adoção dos métodos estatísticos para os cálculos dos IRs para marcadores bioquímicos de crianças, adultos e idosos (SAIRAM *et al.* 2014; ADELI *et al.*, 2015a; ADELI *et al.*, 2015b; OZARDA *et al.*, 2017; FULGONI *et al.*, 2019; AYEMOBA *et al.* 2019; ROSENFELD *et al.*, 2019; SZWARCOWALD *et al.*, 2019b; BÉAVOGUI *et al.*, 2020). Um dos estudos foi realizado nos Estados Unidos com dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (FULGONI *et al.*, 2019), e outros dois estudos realizados no Canadá, com dados do *Canadian Health Measures Survey* (CHMS) em colaboração com o *Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals* (CALIPER). Ambos determinaram os IRs adotando metodologias não paramétricas (ADELI *et al.*, 2015a; ADELI *et al.*, 2015b). Outras investigações — na Índia (SAIRAM *et al.* 2014), na Guiné (BÉAVOGUI *et al.*, 2020) e na Nigéria (AYEMOBA *et al.* 2019) — também utilizaram métodos não paramétricos para cálculos dos IRs. Estudos realizados na China (XIA *et al.*, 2016) e na Turquia (OZARDA *et al.*, 2017), bem como estudos populacionais no Brasil adotaram metodologias paramétricas para cálculos de IR (ROSENFELD *et al.*, 2019; SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

A determinação dos intervalos de referência (IR) é uma tarefa desafiadora para os laboratórios clínicos (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008). No Brasil, parcela significativa dos laboratórios utilizam os IRs sugeridos nas bulas dos conjuntos diagnósticos e também valores

documentados na literatura internacional (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008). Contudo, destaca-se que os IRs podem ser diferentes em várias subpopulações, principalmente entre homens e mulheres, na infância, na puberdade, na gravidez e em idosos (TATE *et al.*, 2014; SIKARIS, 2014). Nesse sentido, visto a miscigenação de raças, etnias, povos, segmentos sociais e econômicos na população brasileira, obter IRs próprios pode contribuir para que se obtenha resultados de exames laboratoriais mais confiáveis (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a).

Quanto à responsabilidade de determinação de IR, no Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 302, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC), da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), definem apenas que o laboratório deve possuir os valores de referência e fornecê-los no laudo dos exames (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008). Assim, para o estabelecimento dos IRs, os laboratórios podem criar os seus próprios valores, validar dados de bulas reagentes ou utilizar valores da literatura (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008). Entretanto, antes de se determinar os IRs, os laboratórios devem realizar uma ampla revisão da literatura nacional e internacional a respeito do parâmetro a ser avaliado, para que se defina, com segurança, qual procedimento irá adotar (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Alguns parâmetros laboratoriais (analitos), como glicemia, hemoglobina glicada, proteína C-reativa, lipídeos e lipoproteínas possuem valores referenciais provenientes de estudos clínicos que utilizam grande amostragem e realizam o seguimento dos participantes (CLSI, 2008; FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; ADELI *et al.*, 2015a). No caso dos parâmetros lipídicos, os valores referenciais foram determinados a partir de estudos clínicos de desfechos cardiovasculares em que se definiram os limites de decisão (CLSI, 2008). Esse procedimento permite a criação de um conceito de risco de ter ou de desenvolver determinada doença (como as DCV) e que esse risco pode ser maior ou menor conforme o resultado se distancia do limite considerado como adequado (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008).

Os limites de decisão clínica para parâmetros lipídicos encontrados na literatura são baseados nas propostas do *National Cholesterol Education Program* (NCEP), no estudo ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). Atualmente, as Diretrizes lipídicas abordam os valores referenciais e alvos terapêuticos determinados com risco cardiovascular (FALUDI *et al.*, 2017), uma vez que evidências confirmaram que a retenção de LDL-Colesterol e outras lipoproteínas contendo apolipoproteínas B (APOB) tem papel fundamental no início da aterogênese (MACH *et al.*, 2020).

As últimas atualizações das Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias (FALUDI *et al.*, 2017), de Prevenção de Aterosclerose e Prevenção de DCV (PRÉCOMA *et al.*, 2019) e de Hipercolesterolemia Familiar (HF) (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021) trazem valores referenciais de perfil lipídico e alvo terapêutico para adultos. Nessas atualizações, foram incorporadas modificações em que os valores de referência e alvos terapêuticos foram determinados conforme o risco cardiovascular e também em conformidade com o estado alimentar (estar ou não em jejum) (FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Para níveis de LDL-Colesterol e Não HDL-Colesterol, os pontos de corte de valores referenciais são determinados por categorias de risco (baixo, intermediário, alto, muito alto). Para os parâmetros lipídicos de CT, TG e HDL, os pontos de corte de valores de referência são determinados por categorias referenciais descritas como desejáveis (FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019) (Figura 3).

Contudo, mesmo os parâmetros lipídicos tendo limites de decisão clínica definidos a depender do risco cardiovascular, nos últimos anos, tem sido apoiada e incentivada a construção de IR para esses parâmetros, uma vez que os IRs podem variar conforme as características da população (OZARDA, 2016). Cabe ressaltar que valores de referências lipídicos foram coletados predominantemente de estudos conduzidos em países desenvolvidos (BALDER *et al.*, 2017). As Diretrizes não usam IRs próprios de sua população (SLHESSARENKO *et al.*, 2015). Isso pode originar interpretações errôneas, pois os fatores demográficos, geográficos, ambientais e genéticos influenciam no perfil lipídico (SLHESSARENKO *et al.*, 2015).

Dessa forma, visando à interpretação correta dos testes laboratoriais e tomada de decisão clínica precisa, a definição de parâmetros lipídicos para cada população específica torna-se essencial e tem sido recomendada. Ela pode ser realizada por meio da condução de estudos locais com protocolos bem estabelecidos que determinem IRs apropriados às características da população (SLHESSARENKO *et al.*, 2015; JALALI *et al.*, 2013).

A literatura documenta que há variações dos níveis plasmáticos de lipídios em diferentes populações e que esses valores são influenciados por fatores como por hábitos alimentares, estilo de vida, nível socioeconômico, raça e hereditariedade (KOUMARÉ *et al.*, 2015). Assim, reforça-se a importância da definição de parâmetros lipídicos próprios para cada população (FERREIRA, ANDRIOLO, 2008).

Estudos com turcos mostraram que as concentrações baixas de HDL-Colesterol foram associadas à atividade elevada da lipase hepática e trigliceridemia de jejum e que fatores genéticos e ambientais apresentaram-se como moduladores das concentrações de HDL-Colesterol (BERSOT *et al.* 1999; MAHLEY *et al.*, 2005). Estudo com canadenses mostrou que

o crescente fardo da obesidade, doenças metabólicas, resistência à insulina e demanda por síntese hormonal podem ter refletido no aumento das concentrações de CT e LDL-Colesterol, desde a infância até a fase adulta, contudo o HDL-Colesterol diminuiu com o aumento da idade nos homens, ao passo que aumentou nas mulheres (ADELI *et al.*, 2015a). Em estudo realizado na Burkina Faso, na África Ocidental, identificaram-se valores mais elevados de CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol em mulheres e que os valores encontrados foram semelhantes aos da Costa do Marfim, do Quênia, da Tanzânia e de Moçambique; mas inferiores aos registrados na França e nos Estados Unidos (KOUUMARÉ *et al.*, 2015). O único estudo brasileiro que utilizou dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), pioneiro na construção de valores de referência para a população adulta brasileira, com adoção da metodologia paramétrica para cálculo dos IRs, mostrou diferenças de parâmetros do perfil lipídico na população adulta relativamente ao sexo e à raça/cor, com valores mais elevados de CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol nas mulheres e menores valores de referência para CT e LDL-Colesterol nas pessoas com raça/cor de pele parda de ambos os sexos (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a).

MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo epidemiológico descritivo e analítico, com delineamento transversal, em que foram utilizados dados dos exames laboratoriais coletados na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), dos anos de 2014 e 2015.

4.2 Participantes e coletas de dados da Pesquisa Nacional de Saúde

A PNS é uma pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em parceria com o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (SOUZA-JÚNIOR *et al.*, 2015). A população alvo constituiu-se de pessoas residentes em domicílios particulares permanentes pertencentes à área de abrangência geográfica da pesquisa (setores censitários da Base Operacional Geográfica 2010) em todo o território nacional (SOUZA-JÚNIOR *et al.*, 2015).

A PNS realizada em 2013 utilizou amostragem por conglomerado em três estágios de seleção, com estratificação das unidades primárias de amostragem (UPAS). No primeiro estágio, foi realizada a seleção das UPAS (que foram os setores censitários ou conjunto de setores) por amostragem aleatória simples (AAS). No segundo estágio, foi selecionado, por AAS, um número fixo de DPP em cada UPA (selecionados 10 a 14 domicílios). No terceiro estágio, foi selecionado por AAS, em cada domicílio, um morador de idade igual ou maior que 18 anos (SOUZA-JÚNIOR *et al.*, 2015).

Por ter um desenho complexo de amostragem e com probabilidades desiguais de seleção, foram adotados pesos amostrais (SOUZA-JÚNIOR *et al.*, 2015). Em 2013, a PNS foi realizada em 64.348 domicílios e foram entrevistados 60.202 adultos (MALTA *et al.*, 2015; IBGE, 2014). Para o morador adulto selecionado, foram feitas aferições de peso, altura, circunferência de cintura e pressão arterial e, em subamostra, coleta de sangue para realização de exames laboratoriais (SZWARCWALD *et al.*, 2019b).

A coleta de material biológico da PNS ocorreu nos moradores selecionados no terceiro estágio da PNS (SZWARCWALD *et al.*, 2019b) e foi considerada como uma segunda etapa da pesquisa, sendo realizada nos domicílios dos participantes por agentes de laboratório, nos anos de 2014 e 2015 (SZWARCWALD *et al.*, 2019b). Na visita domiciliar, o técnico do laboratório

explicava ao participante o procedimento a ser realizado. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), era apresentado o *kit* de coleta e dadas e realizadas as orientações sobre a forma de recebimento do laudo contendo os resultados dos exames laboratoriais. As amostras de sangue foram coletadas no momento da visita domiciliar em diferentes horários do dia (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b). Os participantes receberam os resultados dos exames pelo laboratório contratado. Indivíduos com exames alterados receberam as devidas indicações para procura de assistência médica. Para os resultados considerados críticos foi providenciada assistência na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

Devido ao alto custo da operação, o tamanho da amostra para realização de exames foi definida uma subamostra de 25% dos setores censitários pesquisados (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b). Para facilitar a logística da coleta, os setores censitários foram selecionados com probabilidade inversamente proporcional à dificuldade de coleta, a qual foi estabelecida por meio de parâmetro numérico, identificando-se todos os municípios com 80 mil habitantes ou mais nas Unidades da Federação (UF). Em cada UF, foram calculadas as distâncias entre todos os municípios com menos de 80 mil habitantes selecionados na amostra e os municípios de grande porte populacional (80 mil habitantes ou mais), por meio das coordenadas geográficas dos centroides dos municípios. A distância mínima foi adotada como o parâmetro numérico para mensurar a dificuldade de coleta (IBGE, 2015; SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

Supondo-se uma taxa de não resposta de 20%, o número esperado de coletas laboratoriais nos indivíduos seria de, aproximadamente, 12 mil. Entretanto, a perda foi maior do que a esperada, sendo os exames laboratoriais coletados em 8.952 indivíduos (IBGE, 2019). As perdas amostrais resultaram de fatores como: dificuldade de localização do endereço pelo laboratório contratado, recusa do morador selecionado em realizar a coleta de exames, longo tempo decorrido entre a aplicação do questionário e a visita do agente do laboratório e dificuldades operacionais de transporte do material biológico (IBGE, 2019).

Como a taxa de não resposta pelo participante foi maior do que a esperada, e a distribuição das perdas também não foi uniforme, além de alguns estratos não terem representação amostral, foi realizada a ponderação dos dados pelos fatores naturais de expansão (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

Assim, para o uso da base de dados dos exames laboratoriais da PNS, foram realizados procedimentos de ponderações e calculados os pesos de pós-estratificação por sexo, faixa de idade, raça/cor e grau de escolaridade segundo Grande Região, a partir da amostra total da PNS. As variáveis utilizadas na construção dos pesos de pós-estratificação foram escolhidas para

compensar as perdas nesses estratos e ajustar pelos totais amostrais estimados com os dados da primeira etapa da PNS, os quais foram analisados após procedimentos de imputação e ponderados por fatores calculados pelo inverso da probabilidade de seleção, de acordo com o desenho complexo de amostragem da pesquisa (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b). Esses procedimentos de ponderação da base do laboratório da PNS permitiram estimativas corretas para o país e regiões (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

A coleta e a análise do material biológico (sangue e urina) foram realizadas com recursos do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS). A etapa de coleta de material biológico foi realizada por meio de um consórcio com laboratórios privados, liderados pelo laboratório Diagnósticos da América (DASA). Os laboratórios conveniados atenderam a todos os critérios de controle de qualidade exigidos pelo Ministério da Saúde, sendo asseguradas as normas vigentes para coleta, transporte e processamento do material biológico (SZWARCOWALD *et al.*, 2019b). Esses laboratórios foram os responsáveis pela coleta e processamento do material biológico. Todos os materiais coletados foram processados e transferidos para um laboratório central em São Paulo para análise dos exames (IBGE, 2015; SZWARCOWALD *et al.*, 2019a). Os resultados do laboratório foram transferidos ao IBGE, que criou uma nova base de dados, contendo os resultados laboratoriais e variáveis selecionadas do questionário geral da PNS (IBGE, 2019; SZWARCOWALD *et al.*, 2019b).

As coletas de exames laboratoriais foram realizadas a qualquer hora do dia, sem jejum, sendo utilizados tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e tubos com sorogel. As amostras foram analisadas por meio do analisador automático de células (MALTA *et al.*, 2019a). Para medição do colesterol e frações como o LDL-Colesterol e o HDL-Colesterol, foi utilizado protocolo que dispensa o jejum (FALUDI *et al.*, 2017).

No Brasil, o Consenso Brasileiro para Normatização da Determinação Laboratorial (2016) estabeleceu a flexibilização do jejum para coleta de perfil lipídico em razão (SCARTEZINI *et al.*, 2017; COLLA; CARVALHO; REMOR, 2019) de: praticidade de coleta para o paciente; da coleta pós-prandial ser mais segura em gestantes, crianças, idosos e pessoas com diabetes em uso de insulina; de as evidências mostrarem que as dosagens de CT, HDL-Colesterol, não-HDL-Colesterol e LDL-C não diferem significativamente se dosadas no estado pós-prandial ou em jejum. Para TG, ocorre o aumento dos níveis no estado alimentado, mas há a possibilidade de ajustes nos valores de referência no caso de refeições com menor quantidade de gordura; redução de lotação dos laboratórios devido à grande procura pelos pacientes no período da manhã e em virtude da condição pós-prandial representar o potencial impacto dos

níveis lipídicos no risco cardiovascular.

O CT, LDL e HDL foram coletados em tubo gel. Aguardaram-se 30 minutos para a retração do coágulo e, posteriormente, foi realizada a centrifugação. A amostra foi encaminhada sob refrigeração de 2° a 8°C, com controle da temperatura nas diversas etapas. Esses parâmetros foram dosados por método enzimático/colorimétrico automatizado (MALTA *et al.*, 2019a).

Paras as coletas de exame laboratoriais, foram considerados e resguardados todos os cuidados necessários com relação os aspectos pré-analíticos e analíticos (CLSI, 2008), de forma a minimizar a influência nos resultados dos exames e garantir a qualidade, como preparação dos sujeitos participantes, coleta da amostra e processamento dos exames (MALTA *et al.*, 2019A; SZWARCOWALD *et al.*, 2019a; PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2020)

4.3 Instrumentos, base de dados dos exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde e variáveis selecionadas neste estudo

Para coleta de dados da PNS, foi utilizado um questionário dividido em três partes: domiciliar contendo as informações do domicílio; relativa a todos os moradores do domicílio, englobando as características gerais dos moradores como educação, trabalho, rendimento e saúde; e individual, o qual foi respondido por um morador de 18 anos ou mais, abrangendo as outras características do trabalho e apoio social, percepção de saúde, estilo de vida, doenças crônicas, acidentes e violências, saúde da mulher, atendimento pré-natal, atendimento médico e saúde bucal (DAMASCENA *et al.*, 2015). Após a realização de entrevista individual, o IBGE passou as informações de contato do morador selecionado para o laboratório contratado, garantido o sigilo das informações para realização da coleta dos exames laboratoriais (IBGE,2014).

Este estudo utilizou a base de dados do laboratório da PNS e os módulos do questionário da pesquisa para o morador adulto selecionado, estando esses recursos disponíveis no site da PNS (link: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/>). O estudo incluiu as variáveis referentes ao colesterol total e frações coletados nos exames laboratoriais, variáveis sociodemográficas, como sexo, idade, escolaridade, região de residência e raça/cor. Foram utilizadas perguntas do questionário da PNS dos módulos: geral de identificação do participante selecionado; P — sobre estilos de vida (fatores de risco e proteção de DCNT, como uso de tabaco, álcool, alimentação, prática de atividade física); Q — sobre doenças crônicas; N — sobre percepção do estado de saúde; e W — sobre antropometria.

4.4 Etapas metodológicas

Esta pesquisa foi dividida em 3 etapas metodológicas, as quais estão em consonância com os objetivos deste estudo:

A primeira etapa está relacionada à análise de fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado nos adultos brasileiros. A segunda refere-se à identificação da prevalência populacional de HF e análise dos fatores associados a HF nos adultos brasileiros. A terceira etapa aborda a construção de IR de parâmetros lipídicos para população adulta brasileira.

4.4.1 Etapa I: Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Saúde

Para analisar os fatores associados à distribuição de LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira, foi utilizada a base de exames laboratoriais da PNS, sendo tais exames coletados entre os anos de 2014 e 2015. As análises laboratoriais da PNS foram selecionadas em uma subamostra constituída de 8.952 indivíduos.

A amostra deste estudo foi composta por 8.534 participantes. Os critérios de exclusão foram: 418 amostras excluídas devido à material insuficiente, à hemólise e à perda da amostra. Como critérios de inclusão, consideraram-se adultos com idade maior ou igual a 18 anos. Em função das perdas amostrais para reduzir o viés de representação, foram adotados pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região, com o intuito de estabelecer estimativas representativas para a população adulta brasileira (SZWARC WALD *et al.*, 2019a).

4.4.1.1 Variáveis do estudo

- *Variável desfecho:*

O LDL-Colesterol aumentado foi a variável desfecho deste estudo. Esse indicador foi construído utilizando-se os níveis de LDL dosados pelos exames laboratoriais coletados na PNS. Realizou-se a análise dicotômica ter ou não ter LDL-Colesterol aumentado. Essa variável foi definida pelo ponto de corte de LDL-Colesterol maior ou igual (\geq) a 130 mg/dL, conforme recomendações do *Adult Treatment Panel III* (ATP III), proposto pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). A escolha desse ponto de corte, segundo o estudo ATP III, deu-se pelos valores referenciais serem delimitados.

Evidências documentadas no ATP III mostraram que modelos lineares confirmaram a relação entre níveis de colesterol e risco DCV em várias populações, sendo os níveis de LDL-Colesterol a partir de 130 mg/dL associados positivamente à aterogênese e a concentrações séricas maiores ou iguais a 160 mg/dL, bem como à acentuação da aceleração da aterogênese (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

Assim, foi categorizado como ter LDL-Colesterol aumentado os valores laboratoriais \geq 130 mg/dL, e não ter LDL-Colesterol aumentado (classificado como limiar ótimo) os valores abaixo ($<$) de 130 mg/dL.

- *Variáveis explicativas:*

As variáveis explicativas foram selecionadas por meio de uma revisão da literatura em que se identificaram estudos sobre fatores associados às dislipidemias e variáveis que podem ter influência em alterações no perfil lipídico (NAOUM, 2005; WANG *et al.*, 2011; BERGMANN *et al.* 2011; MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; MIKOLASEVIC *et al.*, 2017; OPOKU *et al.*, 2019). As variáveis foram adaptadas de acordo com as informações disponíveis no questionário da PNS e na base de dados de exames laboratoriais.

Foram incluídas como variáveis explicativas neste estudo:

a) Sociodemográficas: para a confecção desses indicadores, utilizou-se o módulo de identificação do indivíduo selecionado para participar da PNS. As variáveis sociodemográficas foram sexo, idade (adultos com idade maior ou igual a 18 anos), escolaridade, raça/ cor da pele e regiões do Brasil.

b) Antropométricas: para construir esse indicador, utilizou-se o módulo W da PNS. Essa variável foi confeccionada pelo cálculo do índice de massa corporal (IMC), em que se utilizaram as medidas de peso e altura aferidos na PNS (IBGE, 2014). As classificações adotadas para valores de IMC foram feitas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2000).

c) Estilo de vida: os indicadores de estilo de vida foram construídos utilizando-se as questões do módulo P do questionário da PNS. As variáveis de estilo de vida analisadas foram: consumo de carne vermelha com gordura, em que se considerou o relato positivo de consumo; Consumo de bebida alcoólica, em que — para categorização do consumo — adotou-se o conceito de “*heavy drinking*”, proposto pelo *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) (CDC, 2020). Tabagismo, em que se considerou como fumante as respostas positivas para uso de produto de tabaco. Nesta variável, as alternativas de resposta do questionário da

PNS “sim, diariamente” e “sim, menos que diariamente” foram agrupadas como categoria sim e a alternativa de resposta “não fumo atualmente” compôs a categoria não.

e) Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT): insuficiência renal — esse indicador foi calculado por dados de exames laboratoriais da PNS e, para definição de insuficiência renal, foi realizado o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), em que foi utilizada a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), considerando-se $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (KDIGO, 2013). Neste estudo, não foi empregada a correção por raça conforme preconizado pela maioria dos métodos (KDIGO, 2013). Diabetes — para a construção dessa variável, utilizou-se o valor de hemoglobina glicada dosada por exame de sangue na PNS e o diagnóstico autorreferido da doença, em que se utilizou pergunta disponível no Módulo Q do questionário da PNS. Em relação à dosagem laboratorial, considerou-se como diabetes valores de hemoglobina glicada $\geq 6,5$ (WHO, 2011; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Hipertensão arterial — para a confecção desse indicador, utilizou-se o diagnóstico autorreferido para a doença, disposto no Módulo Q do questionário da PNS e medidas de pressão arterial aferidas na PNS. Os valores considerados como hipertensão arterial foram definidos segundo os critérios da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS *et al.*, 2016).

O motivo da escolha das DCNTs estudadas nesta pesquisa foi devido às evidências estabelecidas na literatura, as quais identificaram associações entre essas doenças e as dislipidemias.

e) Autoavaliação de saúde: para a construção dessa variável, utilizou-se a pergunta do questionário do Módulo N.

As variáveis desfecho e explicativas foram divididas em categorias e estão listadas no Quadro 1. Também estão apresentadas no referido quadro a descrição dessas variáveis e as perguntas do questionário da PNS que foram utilizadas para a construção das variáveis:

Quadro 1 – Variáveis desfecho e explicativas do estudo. Descrição das variáveis explicativas, perguntas utilizadas do questionário da PNS dos módulos P (estilos de vida), Q (doenças crônicas não transmissíveis); N (autoavaliação de saúde), W (antropometria) e categorias adotadas

Variáveis	Descrição / pergunta do questionário da PNS	Categoria
Variável Desfecho		
LDL-Colesterol aumentado	Ter LDL-Colesterol aumentado	Sim; Não.
Variáveis Explicativas		
Sociodemográficas		
Sexo	Sexo do participante	Masculino; feminino.
Idade (anos) /Faixa etária	Idade do participante	18 a 29 anos; 30 a 44 anos; 45 a 59 anos e 60 anos ou mais.
Escolaridade	Escolaridade do participante	Analfabeto e ensino fundamental incompleto; Ensino fundamental completo e médio incompleto; Ensino médio completo e mais.
Cor da pele	Raça/ cor da pele do participante	Branca e outras, que corresponderam à amarela e indígena; Preta e parda.
Regiões do Brasil	Região de residência do participante.	Norte; Nordeste; Sudeste; Sul; Centro-Oeste.
Antropométricas		
Índice de massa corporal (IMC)	IMC do participante. Os valores de IMC foram classificados como: normal ou baixo peso os valores de IMC abaixo de 25 kg/m ² . Soproso os valores de IMC entre 25 e 29 kg/m ² .	Normal/ baixo peso; Sobrepeso; Obesidade.

	Obesidade valores de IMC maiores ou iguais a 30kg/m ² .	
Estilo de vida		
Consumo de carne vermelha com gordura	<p>Relato positivo do participante para consumo de carne vermelha com gordura.</p> <p>Pergunta utilizada: “Quando o(a) sr.(a) come carne vermelha, o(a) sr.(a) costuma tirar o excesso de gordura visível ou comer com gordura?”</p>	Sim; Não.
Consumo de bebida alcoólica	<p>Consumo leve ou moderado de bebida alcoólica, o consumo de 1 a 7 doses/semana para mulheres e 1 a 14 doses/semana para homens. Consumo abusivo de bebida alcoólica corresponde à ingestão igual ou superior à de 8 doses para mulheres e 15 para homens. Não consumo de bebida alcoólica, participante que relatou que nunca consome ou que consome menos de uma vez por semana.</p> <p>Perguntas utilizadas: “Quantos dias por semana o(a) sr.(a) costuma tomar alguma bebida alcoólica?”; “Em geral, no dia em que o(a) sr.(a) bebe, quantas doses de bebida alcoólica o(a) sr.(a) consome?” (1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de</p>	Não consome; Leve/moderado; Abusivo.

	cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada).	
Tabagismo	Hábito de fumar, independentemente do número de cigarros, da frequência e da duração. Pergunta utilizada: Atualmente, o(a) sr.(a) fuma algum produto do tabaco?	Sim; Não.
Doenças Crônicas Não Transmissíveis		
Insuficiência renal	Taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m ² no exame de sangue.	Sim; Não.
Diabetes	Valor de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% e diagnóstico autorreferido de diabetes (avaliado pela pergunta abaixo). Pergunta utilizada: “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de diabetes?”	Sim; Não.
Hipertensão arterial	Diagnóstico autorreferido para a doença e medidas de pressão arterial aferidas, sendo considerado como hipertensão arterial, os valores de pressão sistólica maior ou igual a 140 e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Perguntas utilizadas:	Sim; Não.

	“Algum médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão arterial — pressão alta? (Categorizada como “sim” ou “não”); “Nas duas últimas semanas, o(a) sr.(a) tomou medicamentos por causa da hipertensão arterial (pressão alta)?”	
Autoavaliação de saúde		
Autoavaliação de saúde	Autoavaliação do estado de saúde pelo participante. Pergunta utilizada: “Em geral, como o(a) sr.(a) avalia a sua saúde?”	Muito bom/ bom; Regular; Muito ruim/ ruim.

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

- *Variáveis de confusão:*

Como possíveis fatores de confusão, foram avaliadas as variáveis sociodemográficas: sexo, idade, escolaridade, raça/cor da pele e região.

4.4.1.2 Análises

Primeiramente, foram estimadas as prevalências de LDL-Colesterol < 130 mg/dL (limiar ótimo) e ≥ 130 mg/dL (aumentado) e apresentadas em proporções (%) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Em seguida, verificaram-se as associações, considerando-se os blocos de determinação causal (BERGMANN *et al.* 2011; WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO MV; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; OPOKU *et al.* 2019). O modelo teórico (BERGMANN *et al.* 2011) adotado justificou-se por ser um estudo nacional em que os autores construíram o modelo, além de se considerar que as mesmas variáveis presentes neste estudo foram contempladas em outras pesquisas com adultos (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO ; FREITAS, 2013; BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015) .

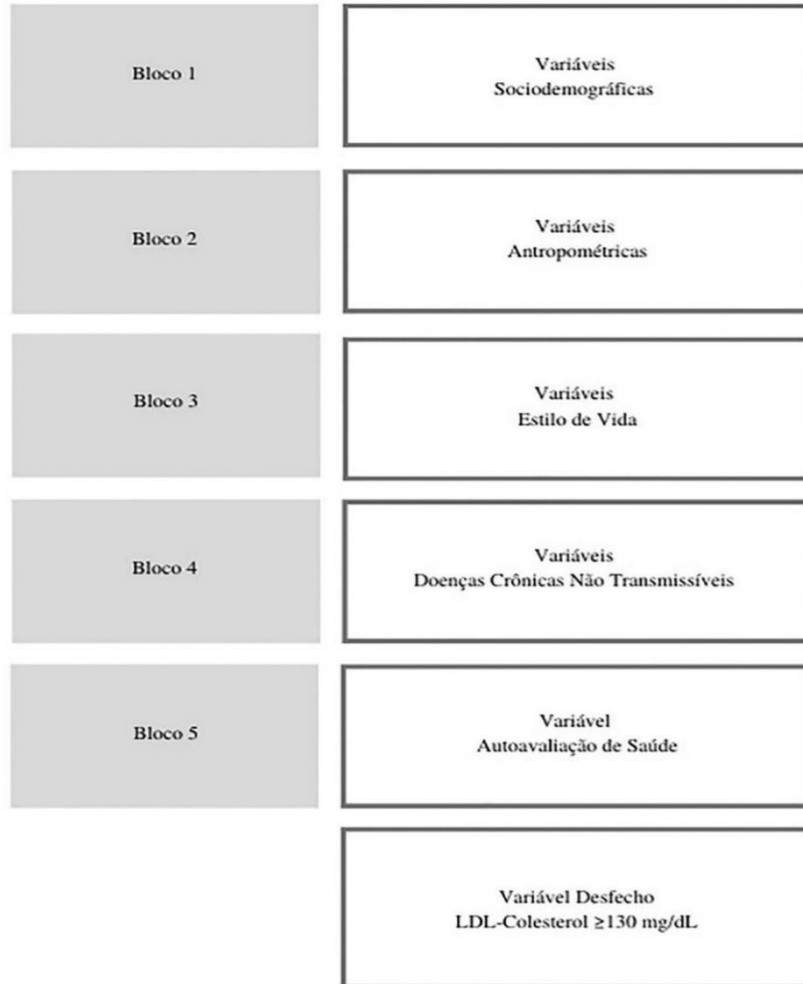
As análises de associações foram realizadas por meio das razões de prevalência (RP) e

respectivos IC95%, e foram calculadas pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta.

Em estudos transversais com desfechos binários, especialmente quando os valores de prevalências são mais elevados, tem sido indicado o uso da RP como medida de associação (FRANCISCO *et al.*, 2008). Do ponto de vista estatístico, é adequada a utilização do modelo de Regressão de Poisson com variância robusta em análises de estudos transversais com amostras complexas, quando essas prevalências são elevadas (FRANCISCO *et al.*, 2008) ou moderadas, (acima de 10%) (SKLO; NIETO, 2019). Esse modelo de regressão desempenha importante papel na análise de dados em forma de contagens e é utilizado para analisar a associação de variáveis discretas e um conjunto de variáveis explicativas (FRANCISCO *et al.*, 2008). Em estudos oriundos de amostras complexas envolvendo variáveis categóricas, o plano de amostragem por conglomerados pode ter impacto sobre a variância das estimativas. Nessas situações de prevalências mais elevadas, as estimativas das RPs são mais conservadoras e com intervalos de confiança menores, particularmente para RP e intervalos de confiança robustos (FRANCISCO *et al.*, 2008).

A entrada das variáveis explicativas ocorreu conforme o modelo teórico hierarquizado, que considerou cinco blocos de determinação causal (Figura 5).

Figura 5 - Modelo teórico hierarquizado de fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado



Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

Foram construídos três modelos de regressão para estimar a associação entre as variáveis explicativas e a variável desfecho LDL-Colesterol aumentado. Foram testadas variáveis de confundimento, considerando-se os aspectos da literatura.

Os três modelos de regressão construídos estão descritos a seguir:

- Modelo de regressão 1:

Nesse modelo de regressão, foram realizadas as análises bivariadas entre a variável desfecho e cada variável explicativa e estimadas as RPs brutas (RPb).

- Modelo de regressão 2:

No modelo de regressão 2, realizou-se a análise ajustada por sexo, escolaridade, cor da

pele e região, e calculadas as RPs ajustadas (RPaj^a). Primeiramente, foram testadas como ajustes todas as variáveis sociodemográficas e, a partir disso, nesse modelo, a variável idade foi excluída como ajuste; pois, ao utilizá-la, algumas variáveis aceitas pela comunidade científica, como fatores associados às dislipidemias (WANG *et al.*, 2011; MORAES; CHECCHIO MV; FREITAS, 2013; PEREIRA *et al.*, 2015; QI *et al.*, 2015), perderam a significância estatística. Dessa forma, o intuito dessa exclusão da variável idade como ajuste foi para mostrar o efeito dessa variável sob as demais.

- Modelo de regressão 3 (modelo final):

O modelo de regressão 3 constitui o modelo final. Nesse caso, procedeu-se à análise multivariada ajustada por todas as variáveis explicativas. Foram selecionadas e incluídas no modelo 3 as variáveis que apresentaram valor $p < 0,20$ nas análises bivariadas. Nessa análise, foram estimadas as RPs-aj^b e considerou-se como fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado as variáveis explicativas que apresentaram valor de $p \leq 0,05$.

4.4.2 Etapa II: Prevalência e fatores associados a possíveis casos de hipercolesterolemia familiar em adultos brasileiros segundo a Pesquisa Nacional de Saúde

Para estimar a prevalência de hipercolesterolemia familiar (HF) e os fatores associados à HF na população adulta brasileira, foi utilizada a base de exames laboratoriais da PNS, coletados entre os anos de 2014 e 2015. As análises laboratoriais da PNS foram selecionadas em uma subamostra constituída de 8.952 indivíduos.

A amostra deste estudo foi composta por 8.521 participantes. Foram critérios de exclusão: 418 amostras de sangue excluídas em decorrência de material insuficiente, hemólise, perda da amostra; e os adultos com idade inferior a 20 anos (que corresponderam a 13 pessoas com níveis de LDL-Colesterol abaixo de 150 mg/dL). A justificativa para essa última exclusão foi devido à suspeita diagnóstica de HF ser em adultos a partir dos 20 anos com valores de LDL-Colesterol maior ou igual a 190 mg/dL (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021). Os critérios de inclusão foram adultos com idade igual ou maior que 20 anos.

Em função das perdas para reduzir o viés de representação, foram adotados pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região, com o intuito de estabelecer estimativas representativas para a população adulta brasileira (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a).

4.4.2.1 Variáveis do estudo

- *Variável desfecho:*

A variável desfecho deste estudo trata-se de possíveis casos de HF por dois critérios do escore clínico Dutch MEDPED, sendo esses critérios avaliados por faixas de LDL-Colesterol e história clínica de doença arterial coronariana (DAC) e/ou acidente vascular cerebral (AVC). Para a construção desse indicador, utilizaram-se os exames de LDL-Colesterol dosados na PNS e perguntas do questionário da PNS do módulo Q, que abrangeram o diagnóstico autorreferido de DCV e acidente vascular cerebral (AVC).

Neste estudo, o critério diagnóstico adotado foi o escore clínico do Dutch MEDPED (WHO, 1998), disponível nas Atualizações das Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose 2017 (FALUDI *et al.*, 2017) e de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2019 (PRÉCOMA *et al.*, 2019) e nas Diretrizes Brasileiras de HF (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021) (Figura 6).

Figura 6 - Critérios diagnósticos da Hipercolesterolemia Familiar baseado no escore clínico da Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)

Parâmetro	Pontos
História familiar	
Parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos) OU	1
Parente adulto de 1º ou 2º grau com colesterol total > 290 mg/dL*	
Parente de 1º grau portador de xantoma tendinoso e/ou arco corneano OU	2
Parente de 1º grau <16 anos com colesterol total > 260 mg/dL*	
História clínica	
Paciente portador de doença arterial coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)*	2
Paciente portador de doença arterial cerebral ou periférica prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos) *	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano < 45 anos	4
Nível de LDL-c (mg/dL)	
≥ 330 mg/dL	8
250 - 329 mg/dL*	5
190 - 249 mg/dL*	3
155 - 189 mg/dL*	1
Análise do DNA	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, da apoB100 ou da PCSK9†	8
Diagnóstico de HF:	
certeza se	> 8 pontos
provável se	6 - 8 pontos
possível se	3 - 5 pontos

* Modificado do Dutch MEDPED1 adotando um critério presente na proposta do Simon Broome Register Group³

Fonte: Adaptado das Atualizações das Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose 2017 e de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2019 e I Diretriz Brasileira de HF, 2012 (FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021). *Critérios do escore clínico que foram incluídos neste estudo para cálculo de possíveis casos de hipercolesterolemia familiar.

Para este estudo, foi feita uma adaptação do escore clínico Dutch MEDPED (WHO, 1998), de acordo com as variáveis disponíveis na base de dados de exames laboratoriais da PNS. Como embasamento teórico para a definição de possíveis casos de HF, recorreu-se a estudos populacionais que utilizaram adaptações desse escore com as informações que possuíam em suas bases de dados de registros (DE FERRANTI *et al.*, 2016; BÉRARD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019).

No presente estudo, o motivo dessa adaptação se deu pela disponibilidade de duas informações do escore Dutch MEDPED, que incluíram história clínica e nível de LDL-Colesterol, e pela indisponibilidade das seguintes informações na base de dados laboratoriais da PNS: história familiar, exame físico e análise de DNA pelo teste genético (vide Figura 6).

Tal adaptação teve embasamento na literatura que retrata que, na ocorrência de indisponibilidade do teste genético, o diagnóstico de HF pode basear-se nos níveis de LDL-Colesterol (MYTILINAIYOU *et al.*, 2018) e em escores clínicos adaptados à realidade local (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

Os possíveis casos de HF foram definidos, então, adotando-se um ou mais dos critérios do escore Dutch MEDPED (WHO, 1998; SANTOS *et al.*, 2012; FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019; IZAR *et al.*, 2021), conforme descrição a seguir:

Critério 1 (laboratorial):

Avaliado somente pelas faixas de LDL-Colesterol. Realizou-se a análise dicotômica ter ou não HF pelo ponto de corte de 3 a 5 pontos, calculados por níveis de LDL-Colesterol (mg/dL): 155-189 (1 ponto); 190-249 (3 pontos); 250-329 (5 pontos); ≥ 330 (8 pontos). Consideraram-se como possíveis casos de HF, níveis de LDL-Colesterol ≥ 190 mg/dL, atingindo-se 3 a 5 pontos no escore.

Critério 2 (laboratorial mais DAC e/ou AVC prematuros):

Avaliados pelas faixas de LDL-Colesterol e autorrelato de DAC e/ou AVC prematuros. Realizou-se a análise dicotômica ter ou não HF pelo ponto de corte de 3 a 5 pontos, calculados por: níveis de LDL-Colesterol (mg/dL): 155-189 (1 ponto), 190-249 (3 pontos), 250-329 (5 pontos) e ≥ 330 mg/dL (8 pontos); DAC prematura (2 pontos) e/ou AVC prematuro (1 ponto), em homem abaixo de 55 anos e mulheres abaixo de 60 anos. Consideraram-se como possíveis casos de HF quando se atingiu 3 a 5 pontos no escore.

- *Variáveis explicativas:*

As variáveis explicativas foram selecionadas por meio de revisão da literatura. Devido a HF ser uma doença genética, mas que cursa com elevações dos níveis de LDL, as variáveis explicativas que foram inclusas neste estudo são as que podem ter influência nos valores de LDL-Colesterol e não com relação ao aspecto genético, que não são fatores modificáveis.

As variáveis explicativas foram:

a) Sociodemográficas: para a confecção desses indicadores, utilizou-se o módulo de identificação do indivíduo selecionado para participar da PNS. As variáveis sociodemográficas foram sexo, idade (adultos a partir de 20 anos), escolaridade, raça/cor da pele e regiões do Brasil.

b) Estilo de vida: os indicadores foram construídos utilizando-se as questões dos módulos da PNS: P, de estilos vida; e W, de antropometria. As variáveis de estilos de vida foram: sobrepeso ou obesidade, construída pelo cálculo do (IMC), pelas medidas de peso e altura aferidos na PNS (IBGE; 2014). As categorias empregadas para valores de IMC foram

feitas de acordo com a OMS (WHO, 2000); Atividade física (AF) no tempo livre, sendo considerado como suficiente a prática de, pelo menos, 150 minutos semanais de AF de intensidade leve ou moderada ou, pelo menos, 75 minutos semanais de AF de intensidade vigorosa, independentemente do número de dias por semana (FLORINDO *et al.*, 2009; WHO, 2010). Consumo de carne vermelha com gordura, que se considerou o relato positivo para o consumo; Consumo de bebida alcoólica — para categorização do consumo adotou-se o conceito de “abusivo” (US, 2004). Tabagismo — em que se consideraram como fumante as repostas positivas para uso de produto de tabaco. As alternativas de resposta do questionário da PNS “sim, diariamente” e “sim, menos que diariamente” foram agrupadas como categoria sim, e a alternativa de resposta “não fumo atualmente” compôs a categoria não.

c) Autoavaliação de saúde: para a construção dessa variável, utilizou-se a pergunta do Módulo N do questionário da PNS.

- *Demais variáveis incluídas no estudo*

d) Fatores de risco adicionais para DCV: diabetes, para a construção dessa variável, utilizou-se o valor de hemoglobina glicada dosada por exame de sangue na PNS e o diagnóstico autorreferido da doença, em que se utilizou pergunta disponível no Módulo Q do questionário da PNS. Para os valores de hemoglobina glicada, considerou-se como diabetes valores $\geq 6,5\%$ (WHO; 2011; ADA, 2018); Hipertensão arterial, para a confecção desse indicador, utilizou-se o diagnóstico autorreferido para a doença, disposto no Módulo Q do questionário da PNS e medidas de pressão arterial aferidas na PNS. Os valores considerados como hipertensão arterial foram definidos segundo os critérios da última Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (BARROSO *et al.*, 2021).

e) Exames laboratoriais alterados: CT ≥ 310 mg/dL: realizou-se a análise dicotômica ter ou não CT ≥ 310 mg/dL. HDL-Colesterol baixo: considerados como valores de HDL ≤ 40 mg/dL, procedeu-se à análise dicotômica ter ou não HDL ≤ 40 mg/dL.

Para escolha dessas variáveis, utilizaram-se como embasamento teórico as Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e HF (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021; FALUDI *et al.*, 2017) e de Prevenção de Doença Cardiovascular (PRÉCOMA *et al.*, 2019) e os estudos de Wang *et al.* (2011) e Béavogui *et al.* (2020). Os motivos de se avaliar o CT ≥ 310 mg/dL justificam-se em evidências na literatura as quais documentam a possibilidade da HF na ocorrência desse valor de CT e, assim, recomendar a avaliação desse parâmetro (SANTOS *et al.*, 2012; FALUDI *et al.*, 2017; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Quanto aos níveis de HDL-Colesterol baixo estudados, a justificativa apoia-se no fato de esses valores de HDL-Colesterol

abaixo de 40 mg/dL serem considerados como fator de risco para DCV em pessoas com HF (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

f) Relato de tratamento: utilizaram-se perguntas disponíveis no Módulo Q do questionário da PNS. Foram considerados os relatos positivos de tratamento anti-hipertensivo e com hipolipemiante.

As variáveis utilizadas neste estudo foram divididas em categorias e estão listadas no Quadro 2. Também estão apresentados no referido quadro a descrição dessas variáveis e as perguntas do questionário da PNS que foram utilizadas para construção das variáveis:

Quadro 2 – Variáveis utilizadas no estudo. Descrição das variáveis, perguntas utilizadas dos módulos dos P (estilos de vida), Q (doenças crônicas não transmissíveis); N (autoavaliação de saúde), W (antropometria) e categorias adotadas

Variáveis	Descrição / pergunta do questionário da PNS	Categoria
Possíveis Casos de HF		
Critério 1 (laboratorial)	Possíveis casos de HF definidos por 1 critério do escore clínico Dutch MEDPED. Ter HF definido pelo ponto de corte 3 a 5 pontos, segundo os critérios do Dutch MEDPED, avaliado por níveis de LDL-Colesterol (≥ 190 mg/dL)	Sim; Não.
Critério 2 (laboratorial mais DAC e/ou AVC prematuros)	Possíveis casos de HF definidos por 2 critérios do escore clínico Dutch MEDPED. Ter HF definido pelo ponto de corte 3 a 5 pontos, segundo os critérios do Dutch MEDPED, avaliado por níveis de LDL-Colesterol e doença arterial coronariana prematura ou doença cerebral prematura.	Sim; Não.

	<p>Perguntas utilizadas:</p> <p>Algum médico já lhe deu o diagnóstico de uma doença do coração, tais como infarto, angina, insuficiência cardíaca ou outra?;</p> <p>Algum médico já lhe deu o diagnóstico de Acidente Vascular cerebral (AVC) ou derrame?</p>	
Variáveis Sociodemográficas		
Sexo	Sexo do participante	Masculino; feminino.
Idade (anos) /Faixa etária	Idade do participante	18 a 29 anos; 30 a 44 anos; 45 a 59 anos e 60 anos ou mais.
Escolaridade	Escolaridade do participante	Analfabeto e ensino fundamental incompleto; Ensino fundamental completo e médio incompleto; Ensino médio completo e mais.
Cor da pele	Raça/cor da pele do participante	Branca e outras, que corresponderam à amarela e indígena; preta; parda.
Regiões do Brasil	Região de residência do participante.	Norte; Nordeste; Sudeste; Sul; Centro-Oeste.
Estilo de vida		
Sobrepeso ou obesidade	<p>IMC do participante.</p> <p>Os valores de IMC foram classificados como: normal ou baixo peso os valores de IMC abaixo de 25 kg/m². Sobrepeso os</p>	Normal/ baixo peso; sobrepeso; obesidade.

	valores de IMC entre 25 e 29 kg/m ² . Obesidade valores de IMC maiores ou iguais a 30kg/m ² .	
Atividade física (AF) no tempo livre	Prática de pelo menos 150 min/sem de atividade física de intensidade moderada ou, pelo menos, 75 min/sem atividade física de intensidade vigorosa. Pergunta utilizada: “Nos últimos três meses, o(a) sr.(a) praticou algum tipo de exercício físico ou esporte?; Quantos dias por semana o(a) sr.(a) costuma praticar exercício físico ou esporte?; Qual o exercício físico ou esporte que o(a) sr.(a) pratica com mais frequência?; Em geral, no dia que o(a) sr.(a) pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura essa atividade?”	Sim; Não.
Consumo de carne vermelha com gordura	Relato positivo do participante para consumo de carne vermelha com gordura. Pergunta utilizada: “Quando o(a) sr.(a) come carne vermelha, o(a) sr.(a) costuma tirar o excesso de gordura visível ou comer com gordura?”	Sim; Não.
Consumo de bebida alcoólica abusivo	Consumo mínimo de 4 doses para mulher em uma única ocasião e 5 doses para homem. Participante que relatou que nunca consome ou que consome menos de uma vez por	Não; Sim.

	<p>semana.</p> <p>Perguntas utilizadas: “Quantos dias por semana o(a) sr.(a) costuma tomar alguma bebida alcoólica?”; “Em geral, no dia em que o(a) sr.(a) bebe, quantas doses de bebida alcoólica o(a) sr.(a) consome?” (1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada).</p>	
Tabagismo	<p>Hábito de fumar, independentemente do número de cigarros, da frequência e da duração.</p> <p>Pergunta utilizada: Atualmente, o(a) sr.(a) fuma algum produto do tabaco?</p>	Sim; Não.
Autoavaliação de saúde		
Autoavaliação de saúde	<p>Autoavaliação do estado de saúde pelo participante.</p> <p>Pergunta utilizada: “Em geral, como o(a) sr.(a) avalia a sua saúde?”</p>	Muito bom/ bom; regular; muito ruim/ ruim.
Fatores de risco adicionais para DCV		
Diabetes	<p>Valor de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% e diagnóstico autorreferido de diabetes (avaliado pela pergunta abaixo).</p>	Sim; Não.

	Pergunta utilizada: “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de diabetes?”	
Hipertensão arterial	Diagnóstico autorreferido para a doença (perguntas abaixo) e medidas de pressão arterial aferidas sendo considerado como hipertensão arterial os valores de pressão sistólica maior ou igual a 140 e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg. Perguntas utilizadas: “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão arterial — pressão alta? (Categorizada como “sim” ou “não”); “Nas duas últimas semanas, o(a) sr.(a) tomou medicamentos por causa da hipertensão arterial (pressão alta)?”	Sim; Não.
Exames Laboratoriais alterados		
CT \geq 310 mg/dL	Ter CT \geq 310 mg/dL.	Sim; Não.
HDL \leq 40 mg/dL	Ter HDL \leq 40 mg/dL.	Sim; Não.
Relato de tratamento		
Relato de tratamento anti-hipertensivo	Relato de fazer tratamento para hipertensão arterial pelo participante. Pergunta utilizada: “Nas duas últimas semanas, o(a) sr.(a) tomou medicamentos por causa da hipertensão arterial (pressão alta)?”	Sim; Não.

Relato de hipolipemiante	<p>Relato de fazer tratamento para colesterol alto.</p> <p>Pergunta utilizada: “Algum médico ou outro profissional de saúde lhe deu algumas das seguintes recomendações por causa do colesterol alto?”</p>	Sim; Não.
--------------------------	--	-----------

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

4.4.2.2 Análises

Primeiramente, estimaram-se as prevalências e IC 95% das faixas dos níveis de LDL-Colesterol conforme as faixas do Dutch MEDPED, segundo variáveis sociodemográficas.

Na sequência, foram realizadas as análises descritivas de possíveis casos de HF por um e dois critérios MEDPED. Calcularam-se as prevalências e IC95% de possíveis casos de HF pelo critério 1 (laboratorial) e pelo critério 2 (laboratorial mais DCV e/ou AVC prematuros), segundo as variáveis sociodemográficas, fatores de risco adicionais para DCV, exames laboratoriais alterados, relato de tratamento, estilo de vida e autoavaliação de saúde.

Todas as prevalências foram apresentadas em proporções (%) com os respectivos IC95%, e as análises bivariadas foram feitas utilizando-se o teste χ^2 de Person, adotando-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Posteriormente, foram verificadas as associações entre a variável desfecho e possíveis casos de HF pelo critério 2 e variáveis explicativas (sociodemográficas, estilos de vida e autoavaliação de saúde).

As variáveis desfecho e explicativas estudadas estão listadas no Quadro 3:

Quadro 3 – Variáveis desfecho e explicativas do estudo.

Variáveis	
Variável Desfecho	Variáveis Explicativas
Critério 2 (laboratorial mais DCV e/ou AVC prematuros). Possíveis casos de HF por 2 critérios do escore clínico Dutch MEDPED.	Sexo
	Idade
	Escolaridade
	Raça / cor da pele
	Regiões do Brasil
	Atividade física no tempo livre
	Consumo de carne vermelha com gordura
	Consumo de bebida alcoólica
	Tabagismo
	Índice de massa corporal (IMC)
	Autoavaliação de Saúde

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

Para analisar as associações, aplicou-se o modelo de regressão logística. A utilização do modelo de regressão logística justificou-se pela baixa prevalência do desfecho (abaixo de 10%) (acima de 10%) (SKLO; NIETO, 2019). No que se refere à análise de dados em estudos epidemiológicos transversais com desfechos binários, frequentemente utiliza-se a regressão logística, cuja medida de associação é a razão de chances — *Odds ratio* (OR). A regressão logística é utilizada quando existem situações em que se deseja modelar a chance de um evento em função de um conjunto de variáveis explicativas qualitativas ou quantitativas. Na análise de regressão logística, a variável dependente é uma variável aleatória dicotômica que assume o valor 1 se o evento de interesse ocorre ou 0, em caso contrário. Para o uso desse modelo, as variáveis explicativas podem ser categóricas ou contínuas (FRANCISCO *et al.*, 2008).

Primeiramente, foram estimadas a OR e os IC95%. Procedeu-se às análises univariada entre a variável desfecho e cada variável explicativa, e estimadas as OR brutas (OR_b). Na análise multivariada, foram inclusas as variáveis que apresentaram valor $p < 0,20$ nas análises univariadas. Nessa análise, foram estimadas as ORs ajustadas (OR_a) e consideraram-se como

fatores associados a possíveis casos de HF pelo critério 2 (laboratorial mais DCV e/ou AVC prematuros) as variáveis explicativas que apresentaram valor de $p \leq 0,05$.

4.4.3 Etapa III: Intervalos de referência para exames laboratoriais de parâmetros lípidicos da população adulta brasileira

Para a construção dos IRs, foi utilizada a subamostra de exames laboratoriais da PNS, composta por 8.534 participantes coletados entre os anos de 2014 e 2015, e a amostra final constituiu-se de 2.796 adultos.

Para a escolha dos critérios de inclusão e exclusão, foram adotadas as recomendações da Diretriz C28-A3 (CLSI, 2008) e os estudos Adeli *et al.* (2015a), Adeli *et al.* (2015b), Szwarcwald *et al.* (2019a). Foram ampliados os critérios de exclusão do estudo de Szwarcwald *et al.* (2019a), que calculou os valores de referência de CT e frações nos adultos brasileiros, com o acréscimo de mais critérios, na tentativa de aproximar-se cada vez mais de indivíduos de referências saudáveis.

Os critérios de exclusão deste estudo foram: gravidez, obesidade, tabagismo, doenças crônicas (hipertensão, diabetes, insuficiência renal, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica), anemia, hemoglobinopatias, doenças médicas graves (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) e quando não houve informações dos resultados dos exames.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos adultos saudáveis, com idade maior ou igual a 20 anos, em conformidade com a idade adotada para valores de referência pelo estudo Adult Treatment Panel III (ATP III) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e pela Diretriz Brasileira de Dislipidemia (FALUDI *et al.*, 2017).

4.4.3.1 Variáveis do estudo

Os parâmetros lipídicos (analitos) que foram analisados neste estudo foram o Colesterol total (CT), LDL-Colesterol e HDL-Colesterol, dosados nos exames laboratoriais da PNS. A escolha desses parâmetros foi devido à disponibilidade na base de dados da PNS.

Para fins de particionamento foram utilizadas as variáveis sociodemográficas: sexo, idade, raça/cor de pele.

As variáveis analisadas neste estudo estão listadas no Quadro 4:

Quadro 4 – Variáveis do estudo e suas categorias ou descrição na base de dados da PNS

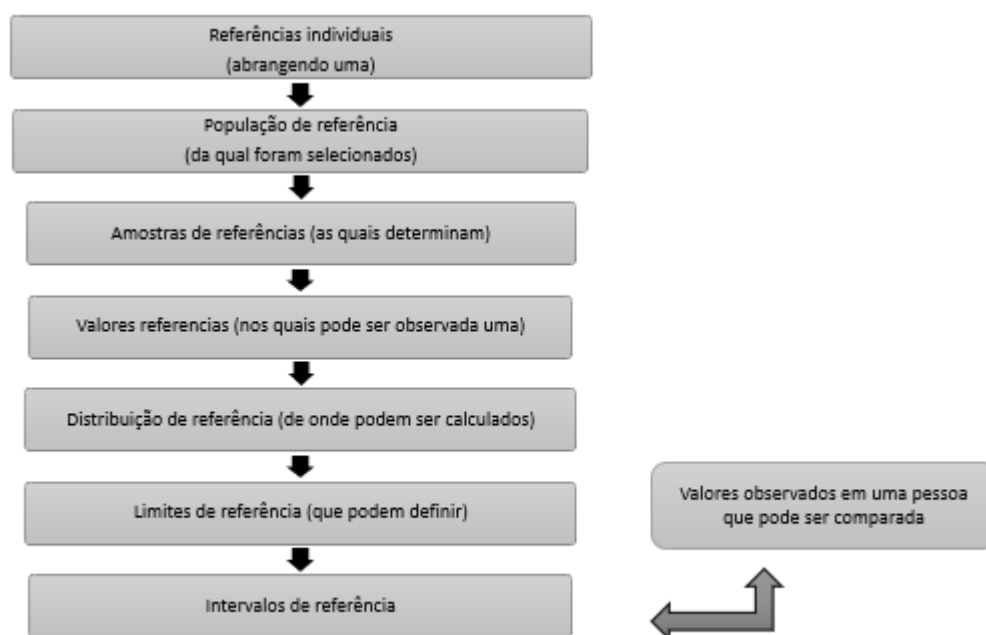
Variável	Categoria/Descrição
Sexo	Sexo do participante (Masculino; Feminino)
Idade (anos) /Faixa etária	Idade do participante (20 a 39; 40 a 59; 60 anos e mais)
Raça/cor da pele	Raça/ cor da pele do participante (Branca; Preta; Parda)
Colesterol total	Valor coletado de colesterol Total em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z031
LDL-Colesterol	Valor coletado de LDL-Colesterol em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z033
HDL-Colesterol	Valor coletado de HDL-Colesterol em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z032

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

4.4.2.2 Determinação dos intervalos de referência

Os intervalos de referência foram determinados, seguindo os passos recomendados na Diretriz C28-A3, conforme a figura 7:

Figura 7- Esquema básico de determinação de intervalos de referência segundo a Diretriz C28-A3 da CLSI (2008)



Fonte: Adaptado da Diretriz C28-A3 (anos) e Ferreira e Andriolo (2008) (CLSI, 2008; FERREIRA.; ANDRIOLO, 2008).

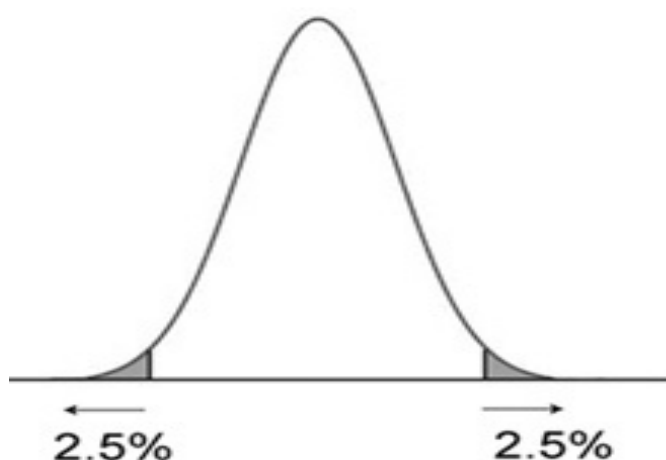
Primeiramente, foi realizada a seleção dos adultos saudáveis, aplicando-se os critérios de exclusão. Em seguida, os outliers foram detectados pela inspeção visual e pelo método de *Tukey*, em que a remoção dos *outliers* foi realizada a partir dos intervalos interquartílicos (IQR), entre os IQR Q3 e Q1, sendo Q1 o quartil inferior e Q3 o quartil superior (ORZADA, 2016). Os *outliers* são descartados em níveis de abaixo de $Q1 - 1,5 \text{ IQR}$ e/ou acima de $Q3 + 1,5 \text{ IQR}$ (ORZADA, 2016; HORN *et al.*, 2001; HICKMAN *et al.*, 2020).

A seguir, foi feito o particionamento da amostra segundo sexo (masculino e feminino), faixa etária (20 a 39, 40 a 59 e 60 anos e mais) e raça/cor de pele (branco, preta e parda). Para fins de particionamento, são recomendadas amostras acima de 120 indivíduos para os parâmetros laboratoriais analisados nos subgrupos de estratificação (CLSI, 2008). A necessidade de partição da amostra foi verificada, avaliando-se as diferenças estatísticas entre os grupos (CLSI, 2008) e consideraram-se, também, as variáveis biológicas e fisiológicas que têm influência sobre os níveis de parâmetros lipídicos, como sexo, raça, cor e idade (PLEBANI; LIPPI, 2013).

Posteriormente, foram determinados os IRs, pelo método não paramétrico. Foi calculada a mediana de cada partição para os limites de referência, sendo o limite inferior ligado ao

percentil 2,5, e o limite superior ligado ao percentil 97,5 da distribuição da população de referência (CLSI, 2008). É uma convenção a definição dos valores limites em que os 95% de indivíduos saudáveis estão ligados aos percentis 2,5 e 97,5. Isso resulta na exclusão de 2,5% dos indivíduos com os menores resultados e de 2,5% dos indivíduos com os maiores resultados do intervalo de referência (Figura 8) (CLSI, 2008; BOYD, 2010).

Figura 8 – Distribuição de referência para valores limites de 95% de indivíduos saudáveis estão ligados aos percentis 2,5 e 97,5:



Fonte: Adaptado Boyd 2010 (BOYD, 2010).

Os intervalos de referência de 95% identificam os 5% dos valores mais distantes dos valores observados em uma população de referência. Essas observações periféricas são divididas igualmente entre as extremidades da distribuição do resultado do teste na população de referência, 2,5% em cada extremidade da distribuição, resultando em um intervalo de referência bilateral (BOYD, 2010).

Considerando-se que, para parâmetros lipídicos, o conceito de limite de decisão clínica é muito utilizado, também foram calculadas as distribuições desses parâmetros nos percentis (P) P2,5, P5, P10, P25, P50 (mediana), P75, P90, P95, P97,5 e P99. Dessa forma, foi possível verificar os percentis de distribuição em que os parâmetros lipídicos de adultos brasileiros se aproximam dos valores de referência das classificações dos limites de decisão clínica propostos pelo estudo ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e pela Diretriz Brasileira de Dislipidemia (FALUDI *et al.*, 2017).

Além disso, para identificar potenciais diferenças com relação à distribuição dos parâmetros lipídicos nacionais com os valores internacionais, os resultados deste estudo foram comparados com a distribuição do estudo ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION,

EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001), segundo sexo.

4.4.2.3 Análises

As análises descritivas consistiram nos cálculos de mediana de cada partição para os limites de referência, segundo sexo, idade e raça/cor. Foram preparados box-plots e, para avaliar a normalidade dos dados, empregou-se o teste de Shapiro Wilk. Os IRs foram calculados empregando-se o método não paramétrico, que consiste em ordenar, por tamanho, todas as observações realizadas e classificá-las, considerando-se a menor como $r = 1$ até a maior, que correspondeu a $r = n$. Após ordenação e classificação, o limite de referência inferior correspondeu a $r = 0,025 (n+1)$, e o limite superior correspondeu à observação que se encontrou na posição $r = 0,975 (n+1)$ do ranqueamento (CLSI, 2008; THEODORSSON, 2015; RAHMANI *et al.*, 2019).

Adicionalmente, foram calculadas as distribuições dos parâmetros lipídicos nos percentis (P) P1, P2,5, P5, P10, P25, P50 (mediana), P75, P90, P95 e P97,5 e P99, segundo sexo e idade.

Para avaliar as diferenças entre os estratos, foram utilizados os testes Mann Withney ou Kruskal Wallis com pós-teste de Dun com correção de Bonferroni. Para avaliar diferenças entre os valores de parâmetros lipídicos deste estudo em relação ao estudo ATP III, utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%.

4.5 Software estatístico

As análises dos dados foram realizadas no software *Data Analysis and Statistical Software* (Stata), versão 14, e no Software Package for the Social Science (SPSS), versão 25.0. Para todas as análises, utilizou-se conjunto de comandos para análise de dados de inquéritos com amostra complexa (*survey*), que considera os pesos de pós-estratificação.

4.6 Aspectos Éticos

Esta pesquisa fundamentou-se na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), MS, sob o nº 328.159, de 26 de junho de 2013 (ANEXO A). A participação do adulto na pesquisa foi voluntária e a confidencialidade das informações garantida. Os indivíduos selecionados assinaram o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido e tiveram orientações sobre o recebimento do laudo contendo os resultados dos exames (IBGE, 2014).

Os dados utilizados para a presente investigação são provenientes de bases secundárias de domínio público que não permitem a identificação dos indivíduos.

4.7 Financiamento

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro do Fundo Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, por meio do TED N° 147/2018.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

De acordo com a Resolução Nº 035-2018 do Colegiado de Pós-graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que regulamenta o formato das teses e dissertações, os resultados serão apresentados no formato de compilação de artigos. Assim, os artigos estão apresentados na mesma cronologia das etapas metodológicas desta tese.

5.1 Artigo 1: Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Saúde

Esse artigo está relacionado ao primeiro objetivo e com a “Etapa metodológica I”. O artigo está publicado na Revista Ciência & Saúde Coletiva (ANEXO B).

SÁ, A. C. M. G. N.; MACHADO, E.I.; BERNAL, R. T. I.; MALTA D. C. Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva [on-line]**. v. 26, n. 02, p. 541-553. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.37102020>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde

Associated factors to high LDL-Cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0122-2727>

Ísis Eloah Machado²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4678-2074>

Regina Tomie Ivata Bernal¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7917-3857>

Deborah Carvalho Malta³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8214-5734>

¹ Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. carolmichelettigomide@gmail.com

² Departamento de Medicina de Família, Saúde Mental e Coletiva, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Ouro Preto, MG, Brasil.

³ Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO

O estudo analisou os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira. Estudo transversal com dados laboratoriais de 8.534 indivíduos coletados na Pesquisa Nacional de Saúde. Calculadas as prevalências de LDL-Colesterol <130 e \geq 130 mg/dL. A variável desfecho foi LDL-Colesterol aumentado (\geq 130 mg/dL) e as variáveis explicativas foram sociodemográficas, antropométricas, estilo de vida, doenças crônicas e autoavaliação de saúde. Para verificar as associações, utilizou-se regressão de Poisson e estimou-se as razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança (IC) 95%. A prevalência de LDL-Colesterol aumentado foi 18,58%. No modelo final multivariado associaram-se ao desfecho: idade entre 30 a 44 anos (RP 1,99; IC 1,58–2,54), 45 a 59 anos (RP 2,89; IC 2,29–3,64) e 60 anos ou mais (RP 2,90; IC 2,29–3,68), região Nordeste (RP 1,16; IC 1,02–1,32), sobrepeso (RP 1,32; IC 1,15–1,51), obesidade (RP 1,41; IC 1,19–1,65) ou anemia (RP 0,66; IC 0,54–0,80). O LDL-Colesterol aumentado associou-se ao envelhecimento, sobrepeso, obesidade, morar na região Nordeste e ter anemia. Monitorar os níveis de LDL é importante, pelo risco aumentado com envelhecimento, para orientar ações de estilos de vida saudáveis e diagnóstico em locais de menor acesso.

Palavras-chaves: LDL-Colesterol; Dislipidemias; Inquéritos Epidemiológicos; Fatores de Risco; Testes Laboratoriais

ABSTRACT

The study analyzed factors associated with high LDL-Cholesterol in Brazilian population. This is a cross-sectional study with laboratory data from 8,534 individuals collected in National Health Survey were analyzed. The prevalence levels of LDL-Cholesterol <130 and \geq 130 mg/dL were calculated. The outcome variable was high LDL-Cholesterol (\geq 130 mg/dL) and explanatory variables were sociodemographic, anthropometric, lifestyle, chronic diseases and self-rated health. To Poisson regression was used and estimated prevalence ratios (PR) with

95% confidence levels (CI) to verify associations. The prevalence of high LDL-Cholesterol was 18.58%. In the final multivariate model were associated with the outcome: 30 to 44 years (PR 1.99; CI 1.58–2.54), 45 to 59 years (PR 2.89; CI 2.29–3.64), 60 years or more (PR 2.90; CI 2.29–3.68), living in the Northeast Region (PR 1.16; CI 1.02 – 1.32), overweight (PR 1.32; CI 1.15–1.51), obesity (PR 1.41; CI 1.19–1.65) or anemia (PR 0.66; CI 0.54–0.80). The LDL-Cholesterol was associated with aging, overweight, obesity, live in the Northeast and anemia. The monitoring of LDL levels is relevant, due to the increased risk with age, and can guide the adopting healthy lifestyles and diagnosis in places with lower access.

Keywords: Cholesterol, LDL; Dyslipidemias; Health Surveys; Risk Factors; Laboratory Test

INTRODUÇÃO

A população adulta, no Brasil e em outros países, está exposta às condições de adoecimento decorrentes de níveis altos de colesterol. Na década de 1960, foram apresentadas evidências de que valores elevados de colesterol sérico aumentavam o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM)¹; desde então, pesquisas confirmaram associação entre os níveis altos de colesterol, não apenas com risco de IAM, mas também de doenças arteriais periféricas e acidentes vasculares².

As concentrações anormais de lipídios, ou lipoproteínas, circulantes na corrente sanguínea, especialmente o colesterol e triglicerídeos (TG), são definidas como dislipidemias, as quais cursam com ou sem repercussão sobre o território vascular, associadas a outras manifestações clínicas que podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares^{3,4}. As dislipidemias podem ser resultados de anormalidades genéticas, doença subjacente ou decorrentes de fatores ambientais⁵.

Sabe-se que a elevação dos níveis do colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-Colesterol) é um dos principais contribuintes para doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas^{6,7}. As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte e pela solubilização dos lípidos. São compostas por lípidos e proteínas denominadas Apolipoproteínas (Apo). Uma das classes de lipoproteínas é rica em colesterol e inclui as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que é a principal transportadora de colesterol na circulação para os tecidos periféricos⁸. A LDL está diretamente relacionada à patogênese da aterosclerose, que é considerada a base da maioria dos eventos cardiovasculares⁹. Dessa forma, essa lipoproteína é apontada como o melhor preditor de risco cardíaco² e tem sido alvo terapêutico para reduzir os riscos de DCV¹⁰.

O último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2009, mostrou que os níveis aumentados de colesterol sérico causaram 2,6 milhões de mortes e 29,7 milhões de anos

de vida perdidos por morte prematura e incapacidades¹¹. Especificamente para os riscos atribuídos ao LDL-Colesterol aumentado, em 2017, estimativas apontaram a ocorrência de 4,3 milhões de mortes globais, correspondendo a 7,7% de todos os óbitos e 94,9 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYS)^{12,13}. No Brasil, também evidencia-se a expressiva carga de morte e incapacidade atribuída ao LDL-Colesterol aumentado, apenas em 2017, estimou-se a ocorrência de 99.315 óbitos (7,36% do total de mortes) e a perda de 2.335.294,99 DALYS¹³.

Esse cenário mostra a importância de políticas públicas direcionadas ao controle de fatores modificáveis como as dislipidemias. Sobretudo como estratégia para redução da morbimortalidade por DCV, consideradas as principais causas de morte no mundo^{9,14-18}. Nessa perspectiva, o conhecimento das dislipidemias por meio da análise do perfil lipídico é fundamental, haja vista que visa a identificar alterações isoladas ou combinadas dos níveis de colesterol total (CT), TG, fração de LDL-Colesterol e fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-Colesterol)¹⁴.

Quanto aos fatores associados às dislipidemias, são apontados os sociodemográficos, como sexo, idade^{15,19,20,21}, escolaridade²², local de residência^{15,19,20}, estilos de vida^{19,20,21}, sobrepeso, obesidade^{15,16,19,20}, doenças crônicas, como hipertensão e diabetes^{15,20} e autoavaliação de saúde ruim¹⁹.

No Brasil, os inquéritos epidemiológicos que monitoram as prevalências de dislipidemia são escassos e, na maioria das vezes, utilizam dados autorreferidos^{19,23}. Nesse contexto, visando o monitoramento dos indicadores de risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizou coletas de material biológico que incluíram medidas de colesterol e frações²⁴⁻²⁶ e permitiu monitorar as dislipidemias na população brasileira por meio de exames laboratoriais²⁶.

Assim, considerando-se a relevância supracitada das repercussões negativas na saúde, ocasionadas por aumento dos níveis de LDL-Colesterol e que, por isso, na prática clínica, essas estruturas moleculares circulantes têm tido tanta importância²⁷, torna-se necessária a realização de estudos que investiguem os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado no Brasil.

Neste sentido, este estudo inovou ao fazer análises inéditas sobre fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado nos adultos brasileiros, pelos exames laboratoriais do mais amplo inquérito de saúde do Brasil, a PNS²⁸. Outrossim, a pesquisa avança ao trazer novidades, em termos de informações relevantes quanto ao diagnóstico populacional de LDL-Colesterol aumentado e os seus fatores associados, diante dos desafios em termos de saúde pública para a detecção do risco cardiovascular e prevenção de DCV. Ademais, este trabalho contribui como

subsídio para ações de prevenção de dislipidemias, bem como para melhorar a situação de saúde da população brasileira.

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo analisar os fatores associados à distribuição de LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal que utilizou a base de dados dos exames laboratoriais da PNS entre os anos de 2014 e 2015.

A PNS é uma pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em parceria com o Ministério da Saúde (MS). A pesquisa utilizou amostra probabilística em três estágios em que foram obtidos registros de entrevistas em 64.348 domicílios^{24,25} e, para realização dos exames laboratoriais da PNS, foi planejada a coleta de material biológico em subamostra de 25% dos setores censitários pesquisados²⁴⁻²⁶.

As análises laboratoriais da PNS foram selecionadas em uma subamostra constituída de 8.952 indivíduos. Foram excluídas 418 amostras devido a material insuficiente, hemólise e perda da amostra. Para esta análise, totalizaram-se 8.534 amostras de sangue dos indivíduos selecionados. Em função das perdas e visando a reduzir viés de representação, o estudo adotou pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região, com o intuito de estabelecer estimativas para a população adulta brasileira²⁵. As coletas de sangue periférico foram realizadas a qualquer hora do dia²⁶, e o estudo seguiu o protocolo que dispensa o jejum para a medição do colesterol¹⁸. As amostras de LDL-Colesterol foram coletadas em tubos com gel. Aguardaram-se 30 minutos para a retração do coágulo e após foi realizada a centrifugação e o encaminhamento das amostras sob refrigeração de 2 a 8°C, com controle da temperatura nas etapas. Esse parâmetro foi dosado por método enzimático/colorimétrico automatizado²⁶. Maiores detalhes metodológicos e da coleta laboratorial da PNS estão disponíveis em outras publicações²⁴⁻²⁶.

Este estudo incluiu variáveis referentes à fração de LDL-Colesterol (dosado nos exames laboratoriais), sociodemográficas, estilos de vida e doenças crônicas²⁹.

A variável desfecho foi ter ou não LDL-Colesterol aumentado; para tanto, realizou-se a análise dicotômica, definida pelo ponto de corte de LDL ≥ 130 mg/dL, conforme recomendações do National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)³⁰.

As variáveis explicativas foram:

a) Sociodemográficas: sexo (masculino e feminino); idade (adultos com idade maior ou

igual a 18 anos); escolaridade (categorizada em analfabeto e ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo e médio incompleto, ensino médio completo e mais); cor da pele (branca e outras que corresponderam à amarela e indígena; preta e parda); regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste).

b) Antropométricas: índice de massa corporal (IMC) que foi calculado a partir de medidas de peso e altura aferidos na PNS²⁸. O IMC foi classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), como normal/baixo peso (IMC <25 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29 kg/m²) e obesidade (IMC ≥30kg/m²)³¹.

c) Estilo de vida: consumo de carne vermelha com gordura. Para a construção desse indicador, utilizou-se a questão: “Quando o(a) sr.(a) come carne vermelha, o(a) sr.(a) costuma tirar o excesso de gordura visível ou comer com gordura?” Categorizaram-se respostas com “sim” e “não” para o relato de consumo de carne vermelha com gordura visível; o consumo de bebida alcoólica foi avaliado pelas questões: “Quantos dias por semana o(a) sr.(a) costuma tomar alguma bebida alcoólica?”; “Em geral, no dia em que o(a) sr.(a) bebe, quantas doses de bebida alcoólica o(a) sr.(a) consome?” (1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada). A construção desse indicador foi embasada no consumo abusivo e frequente de álcool; para tanto, utilizou-se o conceito de “heavy drinking”, proposto pelo CDC³². Para esse estudo, o consumo foi classificado em: não consome (nunca ou menos de uma vez por semana), leve/moderado (1 a 7 doses/semana para mulheres e 1 a 14 doses/semana homens³²) e abusivo (ingestão semanal igual ou superior de 8 doses para mulheres e 15 para homens³²); tabagismo, para a construção desse indicador, utilizou-se a questão: Atualmente, o(a) sr.(a) fuma algum produto do tabaco? Como opções de respostas, foram adotadas as seguintes construções: “Sim, diariamente”; “Sim, menos que diariamente”; “Não fumo atualmente”. Foi considerado como fumante quem respondeu positivamente à questão.

d) Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT): insuficiência renal. Esse indicador foi calculado por dados de exames laboratoriais da PNS. Considerou-se a taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m² no exame de sangue e, para o cálculo, foi utilizada a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)³³. Neste estudo, não foi empregada a correção por raça conforme preconizado pela maioria dos métodos³³. Diabetes, para a construção dessa variável, utilizou-se o valor de hemoglobina glicada ≥6,5%^{34,35} dosada por exame de sangue na PNS e o diagnóstico autorreferido da doença, considerando-se a resposta positiva para a questão: “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de diabetes?” (Categorizada, como “sim” ou “não”). Hipertensão arterial, para a

confeção desse indicador, utilizou-se o diagnóstico autorreferido para a doença, avaliado pelas questões: “Algum médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão arterial — pressão alta? (Categorizada como “sim” ou “não”); “Nas duas últimas semanas, o(a) sr.(a) tomou medicamentos por causa da hipertensão arterial (pressão alta)?” (Categorizada como “sim” ou “não”). Também utilizaram-se medidas de pressão arterial aferidas na PNS, definindo-se como hipertensão arterial, pressão sistólica ≥ 140 e diastólica ≥ 90 mmHg, segundo os critérios da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial³⁶.

e) Autoavaliação de saúde: para a construção desse indicador, utilizou-se a questão: “Em geral, como o(a) sr.(a) avalia a sua saúde?” Categorizada como “muito bom”/“bom”, “regular” e “muito ruim”/“ruim”.

Além disso, foram avaliadas as variáveis sociodemográficas, sexo, idade, escolaridade, cor da pele e região como possíveis fatores de confusão.

A análise descritiva das variáveis explicativas e as prevalências de LDL-Colesterol < 130 mg/dL (limiar ótimo)³¹ e ≥ 130 mg/dL (aumentado), foram apresentadas em proporções (%) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para os fatores associados em relação ao desfecho, a análise considerou os blocos de determinação causal propostos pelo modelo teórico de Bergmann et al.³⁷ e outros estudos^{15,16,19-21}. A escolha do modelo teórico³⁷ justifica-se por ser um estudo nacional em que os autores construíram o modelo, mas também foram contempladas outras pesquisas com adultos^{15,19,20,21} que investigaram todas as variáveis presentes neste estudo.

A entrada de cada uma das variáveis explicativas ocorreu conforme o modelo teórico hierarquizado, que considerou cinco blocos de determinação causal (Figura 1):

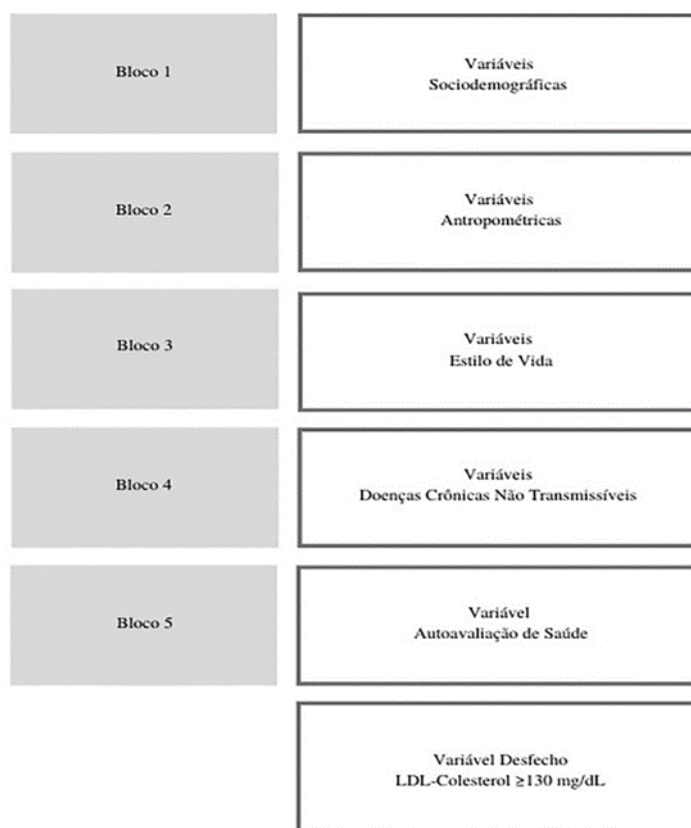


Figura 1 - Modelo teórico hierarquizado de fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado

As análises de associações foram examinadas por meio das razões de prevalência (RP) e respectivos IC95% e foram calculadas pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta. As RP acima de 1 indicam fator de risco, e as RP abaixo de 1 indicam fator de proteção. Foram construídos três modelos de regressão. Consideraram-se, no modelo 1, as análises bivariadas entre a variável desfecho e cada variável explicativa e estimadas as RP brutas (RPb).

No modelo 2, foi realizada a análise ajustada por sexo, escolaridade, cor da pele e região e calculadas as RP ajustadas (RPaja); foi excluída a variável idade, por apontar que, utilizando-se este ajuste, algumas variáveis aceitas pela comunidade científica como fatores associados às dislipidemias¹⁹⁻²² perderam a significância estatística. No modelo 3 (modelo final), procedeu-se a análise multivariada ajustada por todas as variáveis explicativas, foram selecionadas e incluídas no modelo as variáveis que apresentaram valor $p < 0,20$ nas análises bivariadas. Nesta análise, foram estimadas as RPajb e considerou-se como fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado as variáveis explicativas que apresentaram valor de $p \leq 0,05$. Foram testadas variáveis de confundimento levando-se em conta os aspectos da literatura^{8,15,16,19-21,38-42}.

Para todas as análises, consideraram-se a estrutura amostral e os pesos de pós-

estratificação. As análises dos dados foram realizadas no software Data Analysis and Statistical Software (Stata), versão 14, utilizando-se o conjunto de comandos para análise de dados de inquéritos com amostra complexa (survey).

A base de dados do laboratório e os questionários da PNS encontram-se disponíveis no site do PNS da Fundação Oswaldo Cruz (www.pns.fiocruz.br). A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), MS, sob o nº 328.159, de 26 de junho de 2013. A participação do adulto na pesquisa foi voluntária; e a confidencialidade das informações, garantidas. Os indivíduos selecionados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tiveram orientações sobre o recebimento do laudo contendo os resultados dos exames²⁸.

RESULTADOS

Na população adulta, a prevalência de LDL-Colesterol aumentado foi de 18,58%, sendo maior nos indivíduos a partir de 30 anos (17,55%), chegando a aproximadamente 25% naqueles com 60 anos ou mais, nos menos escolarizados, como os analfabetos e com ensino fundamental incompleto (21,53%), nos que apresentaram sobrepeso (21,10%), obesidade (23,30%), hipertensão arterial (23,27%), diabetes (24,72%) e nos que avaliaram sua saúde como muito ruim/ruim (24,24%) e regular (22,05%). Indivíduos com anemia apresentaram menor prevalência de LDL-Colesterol aumentado (13,29%) (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de LDL-Colesterol limiar ótimo (<130 mg/dL) e aumentado (≥130 mg/dL) e IC95% em adultos (≥18 anos), segundo variáveis sociodemográficas, antropométricas, estilo de vida, doenças crônicas não transmissíveis e autoavaliação de saúde. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015.

LDL-Colesterol Variáveis	n*	Limiar ótimo		Aumentado	
		%	IC 95%	%	IC 95%
Total	8.534	81,42	80,34-82,45	18,58	17,55-19,66
Sexo	8.534				
Masculino		82,87	81,24-84,38	17,13	15,62-18,76
Feminino		80,13	78,67-81,52	19,87	18,48-21,33
Faixa etária	8.534				
18 a 29		91,19	89,33-92,75	8,81	7,25-10,67
30 a 44		82,45	80,43-84,30	17,55	15,70-19,55
45 a 59		74,45	72,10-76,67	25,55	23,33-27,90
60 anos ou mais		75,49	72,97-77,84	24,51	22,16-27,03
Escolaridade	8.534				
Analfabeto / Fundamental incompleto		78,47	76,83-80,03	21,53	19,97-23,17

Fundamental completo / Médio incompleto		83,14	80,28-85,66	16,86	14,34-19,72
Médio Completo e mais		83,34	81,64-84,91	16,66	15,10-18,36
Cor da pele	8.532				
Branca e outras		80,06	78,32-81,69	19,94	18,31-21,68
Preta e parda		82,74	81,41-83,99	17,26	16,01-18,59
Região	8.534				
Norte		83,78	82,08-85,34	16,22	14,66-17,92
Nordeste		80,21	78,71-81,63	19,79	18,37-21,29
Sudeste		82,13	80,05-84,04	17,87	15,96-19,95
Sul		79,98	77,36-82,37	20,02	17,63-22,64
Centro-Oeste		82,23	79,5-84,59	17,77	15,41-20,41
Índice de massa corporal	8.441				
Baixo/Normal		86,19	84,69-87,57	13,81	12,43-15,31
Sobrepeso		78,90	77,04-80,66	21,10	19,34-22,96
Obesidade		76,70	74,07-79,14	23,30	20,86-25,93
Consumo de carne vermelha com gordura	8.054				
Sim		82,03	79,93-83,96	17,97	16,04-20,07
Não		81,06	79,73-82,33	18,94	17,60-20,27
Consumo de bebida alcoólica	8.534				
Leve/Moderado		82,05	79,26-84,54	17,95	15,46-20,74
Abusivo		84,16	79,99-87,59	15,84	12,41-20,01
Não		81,04	79,80-82,21	18,96	17,79-20,20
Tabagismo	8.527				
Sim		79,75	76,60-82,58	20,25	17,42-23,40
Não		81,69	80,53-82,79	18,31	17,21-19,47
Anemia	7.917				
Sim		86,71	84,06-88,97	13,29	11,03-15,94
Não		80,62	79,40-81,79	19,38	18,21-20,60
Hipertensão arterial	8.157				
Sim		76,73	74,35-78,96	23,27	21,04-25,65
Não		82,61	81,35-83,80	17,39	16,20-18,65
Insuficiência renal	8.534				
Sim		77,33	72,71-81,36	22,67	18,64-27,29
Não		81,66	80,55-82,73	18,34	17,27-19,45
Diabetes	8.306				
Sim		75,28	71,53-78,68	24,72	21,32-28,47
Não		82,03	80,88-83,12	17,97	16,88-19,12
Autoavaliação de saúde	8.527				
Muito Bom/Bom		83,46	82,12-84,73	16,54	15,27-17,88
Regular		77,95	75,90-79,87	22,05	20,13-24,10
Muito ruim/Ruim		75,76	71,47-79,59	24,24	20,41-28,53

*O valor total da amostra é 8.534 participantes, porém dados faltantes não foram apresentados. IC95% Intervalo de 95% de confiança.

Na Tabela 2, foram analisados os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado. Os resultados apresentados mostram que a magnitude das associações variou conforme os fatores

analisados. Na análise bivariada (modelo 1) foram fatores protetores: escolaridade, ensino fundamental completo e médio incompleto (RPb= 0,78; IC95% 0,66–0,93); médio completo e mais (RPb= 0,77; IC95% 0,68–0,88); cor da pele preta e parda (RPb= 0,87; IC95% 0,77–0,97) e anemia (RPb= 0,69; IC95% 0,56–0,83). Quanto aos fatores de risco, foram: sexo feminino (RPb= 1,16; IC95% 1,03–1,30); idade, 30 a 44 anos (RPb= 1,99; IC95% 1,60–2,49), 45 a 59 anos (RPb= 2,90; IC95% 2,34–3,59), 60 anos e mais (RPb= 2,78; IC95% 2,24–3,46); regiões: Nordeste (RPb= 1,22; IC95% 1,08–1,38) e Sul (RPb= 1,23; IC95% 1,05–1,45); sobrepeso (RPb= 1,53; IC95% 1,34–1,75) e obesidade (RPb= 1,69; IC95% 1,45–1,96); hipertensão arterial (RPb= 1,34; IC95% 1,18–1,51), insuficiência renal (RPb= 1,24; IC95% 1,01–1,51) e diabetes (RPb= 1,38; IC95% 1,18–1,61); autoavaliação de saúde regular (RPb= 1,33; IC95% 1,18–1,50) e muito ruim/ruim (RPb= 1,47; IC95% 1,22–1,76). As demais variáveis como: o consumo de carne vermelha com gordura (p=0,433), consumo de bebida alcoólica leve/moderado (p=0,501) e abusivo (p=0,154), bem como tabagismo (p=0,218) não foram significativas. No modelo 2, na análise ajustada por sexo, escolaridade, cor de pele e região, mantiveram-se todas as associações encontradas no modelo 1, com exceção de insuficiência renal (RPaja = 1,11; IC95% 0,91 – 1,37) e a região Sul (RPaja = 1,21; IC95% 0,94 – 1,33), que perderam a significância estatística.

Tabela 2. Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado (≥ 130 mg/dL) em adultos ≥ 18 anos, razões de prevalência bruta (modelo de regressão 1) e ajustada (modelo de regressão 2) e seus respectivos IC95%, segundo as variáveis selecionadas. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015.

Variável	RPb	IC95%	p	RPaj ^a	IC95%	p
Sexo						
Masculino	1			1		
Feminino	1,16	1,03–1,30	0,013	1,16	1,03–1,30	0,011
Faixa etária em anos						
18 a 29	1			1		
30 a 44	1,99	1,60–2,49	< 0,01	1,98	1,58–2,48	< 0,01
45 a 59	2,90	2,34–3,59	< 0,01	2,87	2,31–3,56	< 0,01
60 anos ou mais	2,78	2,24–3,46	< 0,01	2,72	2,17–3,41	< 0,01
Escolaridade						
Analfabeto/Fundamental incompleto	1			1		
Fundamental completo/Médio incompleto	0,78	0,66–0,93	0,006	0,78	0,66–0,93	0,007
Médio Completo e mais	0,77	0,68–0,88	< 0,01	0,75	0,66–0,85	< 0,01
Raça/cor da pele						

Branca e outras	1			1		
Preta e parda	0,87	0,77–0,97	0,012	0,82	0,73–0,93	0,003
Região						
Norte	1			1		
Nordeste	1,22	1,08–1,38	0,002	1,18	1,05–1,34	0,007
Sudeste	1,10	0,95–1,28	0,208	1,05	0,90–1,22	0,49
Sul	1,23	1,05–1,45	0,01	1,12	0,94–1,33	0,199
Centro-Oeste	1,09	0,92–1,30	0,3	1,07	0,90–1,27	0,412
Índice de Massa Corporal						
Baixo/Normal	1			1		
Sobrepeso	1,53	1,34–1,75	< 0,01	1,51	1,32–1,73	< 0,01
Obesidade	1,69	1,45–1,96	< 0,01	1,63	1,41–1,91	< 0,01
Consumo de carne vermelha com gordura						
Não	1			1		
Sim	0,95	0,83–1,08	0,433	0,97	0,85–1,11	0,688
Consumo de bebida alcoólica						
Não	1			1		
Leve/Moderado	0,95	0,81–1,11	0,501	1,01	0,86–1,19	0,897
Abusivo	0,84	0,65–1,07	0,154	0,87	0,70–1,12	0,291
Tabagismo						
Não	1			1		
Sim	1,10	0,94–1,29	0,218	1,09	0,92–1,28	0,282
Anemia						
Não	1			1		
Sim	0,69	0,56–0,83	< 0,01	0,66	0,54–0,80	< 0,01
Hipertensão arterial						
Não	1			1		
Sim	1,34	1,18–1,51	< 0,01	1,25	1,10–1,42	< 0,01
Insuficiência Renal						
Não	1			1		
Sim	1,24	1,01–1,51	0,037	1,11	0,91–1,37	0,287
Diabetes						
Não	1			1		
Sim	1,38	1,18–1,61	< 0,01	1,29	1,10–1,50	0,001
Autoavaliação de saúde						
Muito Bom/Bom	1			1		
Regular	1,33	1,18–1,50	< 0,01	1,26	1,11–1,43	< 0,01
Muito ruim/Ruim	1,47	1,22–1,76	< 0,01	1,32	1,09–1,60	0,004

RPb: Razão de prevalência bruta (modelo de regressão 1); RPaj^a: Razão de prevalência ajustada (modelo de regressão 2) ajustado por sexo, escolaridade, cor de pele e região; IC95%: Intervalo de 95% de confiança

A tabela 3 apresenta o modelo 3. Na análise de regressão multivariada ao serem analisadas em conjunto, algumas das variáveis perderam a significância estatística e não compuseram o modelo final. Os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado foram: a anemia, protetora em relação ao desfecho (RPajb= 0,66; IC95% 0,54–0,80); e entre os fatores

de risco, mantiveram-se: o aumento da idade 30 a 44 anos RPajb=1,99 (IC95% 1,58–2,54), 45 a 59 anos RPajb =2,89 (IC95% 2,29–3,64), 60 anos e mais RPajb= 2,90 (IC95% 2,29–3,68), região Nordeste (RPajb=1,16; IC95% 1,02–1,32), sobrepeso (RPajb=1,32; IC95%1,15–1,51) e obesidade (RPajb=1,41; IC95% 1,19–1,65).

Tabela 3. Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado (≥ 130 mg/dL) em adultos ≥ 18 anos, razão de prevalência ajustada (modelo de regressão 3) e seus respectivos IC95%, segundo as variáveis selecionadas. Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015.

Variável	RPaj ^b	IC95%	p
Sexo			
Masculino	1		
Feminino	1,08	0,96–1,22	0,177
Faixa etária em anos			
18 a 29	1		
30 a 44	1,99	1,58–2,54	< 0,01
45 a 59	2,89	2,29–3,64	< 0,01
60 anos ou mais	2,90	2,29–3,68	< 0,01
Região			
Norte	1		
Nordeste	1,16	1,02–1,32	0,028
Sudeste	0,94	0,80–1,10	0,474
Sul	1,06	0,89–1,25	0,5
Centro-Oeste	0,97	0,82–1,16	0,762
Índice de Massa Corporal			
Baixo/Normal	1		
Sobrepeso	1,32	1,15–1,51	< 0,01
Obesidade	1,41	1,19–1,65	< 0,01
Anemia			
Não	1		
Sim	0,66	0,54–0,80	< 0,01

RPaj^b: Razão de prevalência ajustada (modelo de regressão 3/modelo final) ajustado por todas as variáveis explicativas com valor de $p < 0,20$ na análise bivariada (RPb); IC95%: Intervalo de 95% de confiança.

DISCUSSÃO

O LDL-Colesterol medido por análise laboratorial na PNS mostrou-se elevado em um quinto da população adulta brasileira. Foram fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado, no modelo 2, sexo feminino, faixa etária após 30 anos, escolaridade, cor da pele preta e parda, região Nordeste, IMC alterado, hipertensão arterial, diabetes e anemia. Já no modelo final, os fatores associados ao desfecho foram a idade acima de 30 anos, sobrepeso e obesidade, residir na região Nordeste e anemia. Neste estudo, os fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado

estão em conformidade com a literatura^{15,19-21,37}.

Este estudo apresentou como limitações: a impossibilidade de atestar relação causal e a possibilidade de causalidade reversa. Por um lado, houve a impossibilidade de atestar a relação causal entre as variáveis examinadas, por tratar-se de estudo transversal. Pelo fato do desfecho e as suas causas serem analisadas em momento único, as associações aqui descritas podem ser resultados de mudanças de estilos de vida e outras modificações referentes ao tratamento. Por outro lado, cabe mencionar a possibilidade de causalidade reversa entre as DCNT aqui estudadas e o LDL-Colesterol aumentado. Assim, esses resultados devem ser interpretados com prudência. Contudo, para controle desse viés, as análises metodológicas foram feitas de forma criteriosa e tentou-se controlar tal situação por meio de modelo multivariado, seguindo a hierarquia de blocos de determinação causal com embasamento na literatura científica^{15,16,19-22,37}.

O aumento do LDL-Colesterol nos adultos a partir dos 30 anos, identificado nesta pesquisa, pode ser explicado pelas alterações lipídicas decorrentes do processo de envelhecimento gradativo, pois a chance aumenta com o avanço da idade. Os mecanismos de envelhecimento acometem os tecidos e órgãos, resultando em alterações no endotélio hepático, aumento da resistência à insulina, diminuição do androgênio nos homens e dos hormônios nas mulheres decorrentes da menopausa e pós-climatério³⁸. Resultados semelhantes também foram encontrados em outras pesquisas no Brasil^{43,23} e em outros países, como China⁴⁴ e Estados Unidos⁴⁵.

A população com IMC alterado apresentou maiores prevalências de LDL-Colesterol aumentado, e esses dados confirmam que o sobrepeso e a obesidade, principalmente a adiposidade abdominal, contribuem para a ocorrência de dislipidemias³⁹. Na obesidade, a resistência à insulina é o distúrbio metabólico mais comum e está relacionada ao aumento do colesterol; isso, devido a elevações dos níveis de ácidos graxos livres (AGL), que culmina com a redução da degradação da ApoB100, que é componente principal das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e a maior secreção hepática de VLDL. Desse processo, tem-se como consequência elevações de TG (o seu excesso é secretado como VLDL), levando à hipertrigliceridemia. Além disso, ocorre a metabolização de VLDL em partículas pequenas e densas de LDL-Colesterol, gerando o seu acúmulo³⁹.

Residir na Região Nordeste foi fator de risco para LDL-Colesterol aumentado. Uma possível explicação para isso seriam os vazios assistenciais evidenciados por menores prevalências de consultas médicas referidas nos últimos 12 meses, o que contribui para o subdiagnóstico e tratamento tardio, principalmente nas regiões Nordeste e Norte, se

comparadas as outras regiões⁴⁶. Outra hipótese é o aumento dos fatores de risco, como a obesidade, que apresentou tendência de crescimento nos últimos 11 anos⁴⁷. Apesar dos dados da PNS mostrarem melhorias e avanços no acesso e uso dos serviços de saúde, diferenças regionais ainda são observadas no país⁴⁶. Todas as explicações carecem de evidências empíricas e teóricas; portanto, necessitam ser melhor investigadas.

Indivíduos com anemia apresentaram menor prevalência de LDL-Colesterol aumentado. Baixos valores plasmáticos de colesterol são descritos em diversos tipos de anemias adquiridas e hereditárias (megaloblástica, ferropriva, aplástica, associada à doença hepática, esferocitose hereditária, falciforme e talassemias)⁴⁰; isso, devido à maior utilização do colesterol plasmático, determinado pela renovação de lípidos eritrocitários nos casos de menor sobrevivência ou hemólise aumentada e a maior diluição do colesterol sérico decorrente do aumento do volume plasmático secundário aos baixos valores de hematócrito e hemoglobina⁴⁰. Na anemia falciforme e talassemias, a disfunção hepática reduz a produção endógena de colesterol e amplifica as alterações no perfil lipídico, podendo os portadores apresentar baixos valores de CT, LDL e HDL⁴⁰.

O sexo feminino apresentou-se como fator de risco nas análises bivariada e ajustada. A diferença entre sexo e a prevalência de dislipidemias não está bem estabelecida na literatura¹⁹. Entretanto, documenta-se a alta prevalência das dislipidemias nas mulheres durante a menopausa⁴⁸ e no pós-climatério⁸, provavelmente pela perda de proteção hormonal que ocorre nessas fases da vida⁴⁹.

A cor de pele preta e parda mostrou-se fator protetor nas análises bivariada e ajustada, em concordância com resultados do estudo Elsa-Brasil e outras pesquisas realizadas nos Estados Unidos^{50,51}, que indicaram menor prevalência de dislipidemia entre negros⁵². Possível motivo para esse achado deve-se ao fato de que o status socioeconômico, padrão alimentar e outros fatores ambientais diferem-se amplamente por etnias⁵¹, contudo novas pesquisas são necessárias para maior exploração da temática no Brasil.

Quanto à escolaridade, as análises bivariada e ajustada mostraram que os indivíduos com menor escolaridade apresentaram maiores prevalências de LDL-Colesterol aumentado, ressalta-se que os fatores de risco cardiovascular são mais prevalentes entre indivíduos com baixo status socioeconômico, que inclui a escolaridade, o que pode ser decorrente do maior acesso a serviços de saúde e práticas de promoção em população com maior escolaridade⁵³.

Doenças como hipertensão arterial e diabetes mostraram-se como fatores de risco para LDL-Colesterol, mas perderam a significância estatística no modelo final, devido ao efeito do ajuste pela idade. Destaca-se que essas variáveis são mais frequentes entre idosos, o que poderia

justificar esses resultados. Ainda, cabe ressaltar que as DCNT aqui estudadas cursam com elevações de níveis de LDL pelos próprios mecanismos fisiopatológicos dessas doenças^{8,41,42}. É documentada a relação entre as DCNT e as dislipidemias, bem como que essas doenças cursam com risco aumentado de DCV aterosclerótica^{8,41,42}. Na insuficiência renal, ocorrem alterações no metabolismo das lipoproteínas por atividade inadequada de enzimas e vias metabólicas que resultam em dislipidemia⁴¹. No diabetes, a dislipidemia é uma anormalidade metabólica comum, em razão de fatores como a deficiência de insulina ou resistência a ela, adipocitocinas e a hiperglicemia que, quando crônica, resulta em maior acúmulo de partículas densas de LDL⁴². Na hipertensão, a agressão ao endotélio vascular causa a disfunção endotelial, culminado no aumento da permeabilidade das lipoproteínas plasmáticas e favorecendo a retenção de partículas de LDL⁸.

No bloco de estilo de vida, nenhuma das variáveis manteve-se nos modelos 2 e 3, entretanto são bem estabelecidas as evidências da importância do padrão alimentar e da adoção de estilo de vida saudável como medidas de controle e prevenção das dislipidemias^{8,54,55}. Recomenda-se a redução de açúcares e inclusão de carnes magras, frutas, grãos e hortaliças na dieta⁸. A prática de exercícios físicos reduz morbimortalidade cardiovascular pelo aprimoramento do funcionamento da HDL, aumento da resistência à oxidação da LDL e aumento do fluxo de colesterol⁸. O consumo de bebida alcoólica não é recomendado para indivíduos com hipertrigliceridemia, devido à combinação do etanol e ácidos graxos saturados potencializarem a elevação dos TG⁸, já o consumo moderado de álcool (aceitável o consumo $\leq 10\text{g}/\text{dia}$ - 1 unidade) aumenta a concentração plasmática de HDL e diminui as concentrações de LDL, sendo associado redução do risco de DCV⁵⁵. Quanto ao tabagismo, o ato de fumar, além de lesar o endotélio arterial, também aumenta os níveis de CT e LDL e diminui HDL, assim, a cessação de fumar é benéfica em qualquer fase da vida^{8,55}.

Os dados desse estudo também apontam para a relevância da autoavaliação de saúde. Essa variável é considerada um preditor de morbimortalidade² e, por isso, a importância de ser estudada. Os resultados aqui apresentados foram semelhantes à pesquisa com dados da PNS, que mostrou forte associação entre a autoavaliação e as dislipidemias para os que apresentavam avaliação de seu estado de saúde ruim¹⁹.

O LDL-Colesterol aumentado na população brasileira está associado com o envelhecimento, sobrepeso, obesidade, morar na região Nordeste e ter anemia. Esses dados reforçam a importância tanto do monitoramento do perfil lipídico em adultos — devido às elevações dos níveis LDL, em função do envelhecimento e alterações de IMC — quanto para o diagnóstico em locais de menor acesso para a população brasileira. Além disso, o Brasil

possui diferenças regionais, culturais e socioeconômicas; assim, torna-se fundamental conhecer tais características para identificar e enfrentar as iniquidades em saúde. Ademais, este estudo reforça a importância de ações de controle e prevenção de dislipidemias, como a adoção de medidas de estilos de vida saudável, como dieta e manutenção do IMC dentro do preconizado nos adultos brasileiros.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de Doutorado recebida pela autora ACMGNS, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de Produtividade em Pesquisa recebida pela autora DCM. À Secretaria de Vigilância em Saúde do MS – TED 147/2018.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90(1): 85-91.
2. Naylor M, Vasan RS. Recent Update to the Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison With International Guidelines. *Circulation*. 2016 May; 133(18):1795-1806. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407>
3. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997; 37(6):408-416. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199708073370607?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
4. Coelho VG, Caetano LF, Júnior RDRL, Cordeiro JA, Souza DRS. Perfil Lipídico e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Estudantes de Medicina. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(1): 57-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005001400011>.
5. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362(9385):717-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14234-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14234-1)
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive

lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753):1670-1681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2988224/?report=reader>

7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380 (9841):581-590.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437972/>

8. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella A Filho, Simão AF, Alencar AC Filho, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira CEDS, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EP Junior, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HARD, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JR Neto, Melo JX Filho, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDD Filho, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLDR, Giraldez VZR, Salgado W Filho. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl. 1): 1-76. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>

9. Ribeiro AL, Ducan BB, Bramt LCC, Lotudo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation* 2016, 133(4): 422-433. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>.

10. Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids*. 2015; 2015:971453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25949827/> doi: 10.1155/2015/971453.

11. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf

12. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Worldwide burden of LDL cholesterol:

Implications in cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(2):241-244. [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(19\)30347-3/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(19)30347-3/fulltext)

13. Institute for health metrics and evaluation. GBD Compare Data Visualization. Seattle: IHME; 2017.

14. Zhong Z, Liu J, Li B, Li C, Liu Z, Yang M, Zhong W, Zhao P. Serum lipid profiles in patients with acute myocardial infarction in Hakka population in Southern China. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1):246. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732453/pdf/12944_2017_Article_636.pdf

15. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, Sabuncu T, Karaman A, Cesur M, Rizzo M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):206–216. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.12.011>

16. Opoku S, Gan Y, Fu W, Chen D, Addo-Yobo E, Trofimovitch D, Yue W, Yan F, Wang Z, Lu Z. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health.* 2019; 19: 1500. doi: 10.1186/s12889-019-7827-5

17. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids.* 2010; 45(10): 907–914. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950930/>

18. Knight BS, Sunn N, Pennell CE, Adamson SL, Lye SJ. Developmental regulation of cardiovascular function is dependent on both genotype and environment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009, 297(6):H2234-2241. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.01338.2008>

19. Pereira LPP, Sichieri PR, Segri NJ, Silva RMVG, Ferreira MG. Dislipidemia autorreferida na região Centro-Oeste do Brasil: prevalência e fatores associados. *Cien Saude Colet* 2015; 20(6): 1815-1824. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015206.16312014>.

20. Wang S, Xu L, Joanas JB, You QS, Wang YX, Yang H. Prevalence and associated factors of dyslipidemia in the adult Chinese population. *PLoS One.* 2011; 6(3):e17326.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053360/>

21. Moraes SA; Checchio MV; Freitas ICM. Dislipidemia e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, SP. Resultados do Projeto EPIDCV. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(9): 691-701. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000900004>
22. Qi L, Ding X, Tang W, Li Q, Mao D, Wang Y. Prevalence and Risk Factors Associated with Dyslipidemia in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(10): 13455–13465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627042/>
23. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria J Neto, Izar MC, Szwarcwald C, Prado RR, Stoppa SR, Malta DC, Bensenor IM. Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108(5):411-416. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170055>
24. Souza-Júnior PRB, Freitas MPS, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24(2): 207-16. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200003>
25. Szwarcwald CL, Malta DC, Azevedo C, Souza-Júnior PRB, Rosenfeld LG. Exames laboratoriais da pesquisa nacional de saúde: Metodologia de amostragem, coleta, e análise dos dados. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22 (supl.2):1-9. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190004.supl.2>
26. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Sá ACMGN, Velasquez-Melendez G, Santos FM, Souza-Júnior PRB, Stopa SR, Rosenfeld LG. Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22 (supl.2): 1-13. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190005.supl.2>
27. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet.* 2014; 384(9943):607-617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61009-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61009-6)

28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Manual de Entrevista. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. <https://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Novos/Manual%20de%20entrevista.pdf>
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). JAMA 2001; 285(19): 2486- 97. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
31. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000. https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fact Sheets - Preventing Excessive Alcohol Use. 2020. <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/prevention.htm>
33. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3(1): 1-150. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
34. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
35. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41 (Supl.1):S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
36. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e

Classificação. Arq. Bras. Cardiol. 2016; 107(3) supl.3:1-83.
<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160152>

37. Bergmann MLA, Bergmann GG, Halpern R, Rech RR, Constanzi CB, Alli LR. Colesterol Total e Fatores Associados: Estudo de Base Escolar no Sul do Brasil. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(1): 17-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000065>

38. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. Ageing Res Rev. 2015; 19:43-52. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568-1637\(14\)00128-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568-1637(14)00128-7)

39. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019; 92:71-81.
[https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(18\)30244-0/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(18)30244-0/fulltext)

40. Naoum FA. Alterações do perfil lipídico nas anemias. Rev Bras Hematol Hemoter 2005; 27(3): 223-226. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000300018>

41. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. In J Nephrol Renovasc Dis 2017; 10:35-45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304971/pdf/ijnrd-10-035.pdf>

42. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Dyslipidemia. Diabetes Ther 2016; 7(2):203–219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900977/pdf/13300_2016_Article_167.pdf

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância dos fatores de risco e proteção para as doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf

44. Zhang M, Deng Q, Wang L, Huang Z, Zhou M, Li Y, Zhao Z, Zhang Y, Wang L. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163,641 adults. Int J Cardiol 2018; 260:196-203.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527317326062>

45. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *J Clin Lipidol*. 2012; 6(4):325-330. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.05.002>

46 Stopa SR, Malta DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, Cesar CLG. Acesso e uso de serviços de saúde pela população brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Saude Publica* 2017; 51 (Suppl 1):3s. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051000074>

47. Malta DC, Silva AG, Tonaco LAB, Freitas MIF, Velasquez-Melendez G. Tendência temporal da prevalência de obesidade mórbida na população adulta brasileira entre os anos de 2006 e 2017. *Cad Saude Publica* 2019; 35(9):e00223518. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2019001105011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

48. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health* 2014; 6:185-194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923614/pdf/ijwh-6-185.pdf>

49. Edmunds E, Lip GYH. Cardiovascular risk in women: the cardiologist perspective. *Q J Med*. 2000; 93(3):135-145. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.3.135>

50. Frank AT, Zhao B, Jose PO, Azar KM, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation*. 2014; 129(5):570-579. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005757>

51. McIntosh MS, Kumar V, Kalynych C, Lott M, Hsi A, Chang JL, Lerman R. Racial Differences in Blood Lipids Lead to Underestimation of Cardiovascular Risk in Black Women in a Nested observational Study. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(2):76-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833531/pdf/gahmj.2012.076.pdf>

52. Santos RD, Bensenor IM, Pereira AC, Lotufo PA. Dyslipidemia according to gender and race: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*

2016;10(6):1362-1368.

53. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Araújo SSC, Silva MMAD, Freitas MIF, Barros MBA. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. *Rev Saude Publica* 2017; 51 (Supl 1):4s. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051000090>

54. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(24):3168-3209. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718390338?via%3Dihub>

55. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1):111-188. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>

Colaboradores:

ACMGNS participou da concepção do estudo, planejamento, delineamento, análises estatísticas, interpretação dos dados, redação do artigo, elaborou a primeira versão do manuscrito e aprovou a versão a ser publicada. IEM participou do planejamento, análises estatísticas e revisão crítica do artigo. RTIB participou das análises estatísticas e interpretação dos dados. DCM participou da concepção e planejamento do estudo laboratorial da PNS, concepção, interpretação dos dados, revisão crítica e aprovou a versão final do manuscrito.

5.2 Artigo 2: Prevalência de possíveis casos de hipercolesterolemia familiar e fatores associados em adultos brasileiros: um estudo de base populacional

Este artigo está relacionado ao segundo objetivo e com a “Etapa metodológica II” da presente tese.

Prevalência e fatores associados a possíveis casos de hipercolesterolemia familiar em adultos brasileiros: estudo transversal

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá^{1*}

Crizian Saar Gomes²

Elton Junio Sady Prates³

Luisa Campos Caldeira Brant⁴

Deborah Carvalho Malta⁵

¹Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0122-2727>. *Autor correspondente: E-mail: carolmichelettigomide@gmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: criziansaar@gmail.com

³Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: eltonjunioprates@gmail.com

⁴Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: luisabrant@gmail.com

⁵Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: dcmalta@uol.com.br

Highlights

- A hipercolesterolemia familiar (HF) é subdiagnosticada e subtratada no Brasil.
- A prevalência de possíveis casos de HF nos adultos brasileiros é de 1 em 104.
- Possíveis casos de HF associaram-se positivamente com pior autoavaliação de saúde.

- Associou-se negativamente a possíveis casos de HF: raça preta e maior escolaridade.
- Torna-se importante a introdução de um programa de rastreamento de HF no Brasil.

Resumo

Antecedentes: A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença genética considerada grave pelo risco de doença coronariana prematura. Estudos populacionais sobre HF no Brasil são escassos.

Objetivo: Estimar a prevalência de possíveis casos de HF e analisar os fatores associados na população adulta brasileira.

Métodos: Estudo transversal com dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde, em 8.521 participantes. Definiram-se possíveis casos de HF pelos critérios do Dutch Lipid Clinic Network. Estimaram-se as prevalências e intervalos de confiança de 95% (IC95%) de possíveis casos de HF segundo variáveis sociodemográficas, estilo de vida, diabetes, hipertensão, exames alterados, tratamento e autoavaliação de saúde. Para analisar as associações, empregou-se a regressão logística.

Resultados: A prevalência de possíveis casos de HF foi 0,96%, mais elevada em mulheres (1,22%), entre 45 e 59 anos (1,74%), raça/cor da pele branca e outras (1,33%), menor escolaridade (1,55%), pessoas com diabetes (1,85%), hipertensão (1,75%) e colesterol total \geq 310 mg/dL (53,95%). A presença de HF associou-se positivamente com autoavaliação de saúde regular (OR 1,96; IC95% 0,99-3,84), ruim/muito ruim (OR 3,02; IC95% 1,30-7,03) e negativamente com raça/cor da pele preta (OR 0,10; IC95% 0,02-0,46) e ter ensino fundamental completo e médio incompleto (OR 0,47; IC95% 0,23-0,98) e médio completo e mais (OR 0,45; IC95% 0,21-0,95).

Conclusões: A HF afeta um a cada 104 adultos brasileiros e foi positivamente associada à autoavaliação de saúde regular e ruim/muito ruim, e negativamente associada à raça/cor preta e maior escolaridade.

Keywords: Hipercolesterolemia Familiar, Hiperlipoproteinemia Tipo II, LDL-Colesterol, Inquéritos Epidemiológicos, Fatores de Risco, Testes Laboratoriais, Estudos Transversais, Brasil.

Abstract

Background: Familial Hypercholesterolemia (FH) is a genetic disease considered serious due to the risk of premature coronary disease. Population studies on FH in Brazil are scarce.

Objective: Estimate the prevalence of possible cases of FH and analyze associated factors in the adult Brazilian population.

Methods: This is a cross-sectional study with laboratory data from the Brazilian National Health Survey, with 8,521 participants. Possible cases of FH were defined according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria. The prevalence and 95% confidence intervals (95%CI) of possible cases of FH were estimated according to sociodemographic variables, lifestyle, diabetes, hypertension, altered tests, treatment and self-rated health. Logistic regression was used to analyze the associations.

Results: The prevalence of possible cases of FH was 0.96%, higher in women (1.22%), between 45 and 59 years (1.74%), white race/skin color and others (1.33%), less education (1.55%), people with diabetes (1.85%), hypertension (1.75%) and total cholesterol ≥ 310 mg/dL (53.95%). The presence of FH was positively associated with regular self-rated health (OR 1.96; 95%CI 0.99-3.84), poor/very poor (OR 3.02; 95%CI 1.30-7.03) and negatively with black race/skin color (OR 0.10; 95%CI 0.02-0.46) and complete elementary school, incomplete high school (OR 0.47; 95%CI 0.23-0.98) and complete high school and more (OR 0.45; 95%CI 0.21-0.95).

Conclusions: FH affects 1 in every 104 Brazilian adults and was positively associated with regular and poor/very poor self-rated health and negatively associated with black race/color and higher education.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, Hyperlipoproteinemia type II, Cholesterol, LDL, Health surveys, Risk factors, Laboratory test, Cross-Sectional Studies, Brazil.

Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas. A ocorrência de HF se dá por mutações no gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDLR), da apoproteína B (APOB) ou da pró-proteína convertase subutilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9)^{1,2}. Aproximadamente 95% dos casos de HF são decorrentes de mutações do LDLR, com diminuição ou perda da função³.

A HF é caracterizada por elevação do colesterol total (CT), níveis muito elevados da lipoproteína de baixa densidade (LDL-Colesterol), xantomas tendíneos e arco corneano^{1,2}. Considerada grave devido ao risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC) prematura^{1,2}, é responsável por 5-10% de eventos cardiovasculares abaixo dos 50 anos¹.

A herança de um ou dois alelos patogênicos condiciona os fenótipos clínicos para HF, heterozigótica (HeHF) e homozigótica (HoHF)⁴. A HeHF é a dislipidemia genética mais comum que leva à DAC prematura ao longo vida^{3,4}. A prevalência na população mundial varia entre 1/200-250³ e 1/500¹, correspondendo a 14-34 milhões de casos^{3,6}. O diagnóstico é baseado nos valores de LDL-Colesterol acima de 190 mg/dL para adultos^{1,3,5} e no histórico familiar de DAC precoce^{1,5}. A HoHF é mais rara^{1,5} (prevalência mundial entre 1/160.000³ – 1/320.000³) e pode provocar acometimento cardiovascular desde a infância¹, além de muitos indivíduos desenvolverem DAC e morrerem antes dos 30 anos³. Os níveis de LDL-Colesterol são acima de 500 mg/dl⁵, levando a depósitos de colesterol nos tendões, tecidos cutâneos e vasculares¹.

A HF é um problema de saúde pública e atende aos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷ para identificação de doenças de base populacional para diagnóstico e tratamento precoce^{6,7}, visando à redução da mortalidade cardiovascular na população geral¹.

A identificação da doença pode ser feita pela análise do perfil lipídico, determinando-se o CT e o LDL-Colesterol^{1,3,5,7}. Nesse sentido, alguns critérios têm sido propostos para uniformizar o diagnóstico de HF, como o escore clínico Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)^{1,3,5,7}. A Diretriz Brasileira de HF¹ recomenda a utilização do Dutch MEDPED pela simplicidade de aplicação, embora ainda não esteja disponível uma validação para população brasileira¹.

Apesar de todas as repercussões negativas da HF, a doença globalmente é subdiagnosticada e subtratada^{7,8}, amplificando a carga das doenças cardiovasculares (DCV) em países de baixa e média renda^{2,6}. A identificação da HF constitui-se um desafio⁵ devido a muitos países não possuírem registros com essas observações⁹. Consequentemente, tem-se exacerbado o ônus social e econômico relacionado a este agravo para sociedade, governos e

sistemas de saúde¹.

No Brasil, tem-se poucas informações do diagnóstico populacional de HF⁶. Pesquisas descrevem como fatores associados à HF, a idade, a raça, o sobrepeso e a obesidade^{10,11}, mas estudos que identifiquem estes fatores são escassos no país. Este estudo avança ao identificar de forma inédita, pelos exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), o mais amplo inquérito de saúde do Brasil¹², os possíveis casos de HF em adultos. Considera-se, então, a importância da determinação precoce da HF para o alcance da redução de morbimortalidade, por meio de orientações e medidas terapêuticas necessárias¹³.

Dessa forma, o objetivo deste estudo consistiu em estimar as prevalências de possíveis casos de HF e analisar os fatores associados na população adulta brasileira.

Material e métodos

Desenho do estudo

Estudo transversal, com dados dos exames laboratoriais da PNS entre os anos de 2014 e 2015. A PNS é uma pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em parceria com Ministério da Saúde¹⁴.

Amostra, critérios de elegibilidade e coleta de dados

A PNS utilizou amostra probabilística em três estágios e obteve registros de 64.348 domicílios e de 60.202 entrevistados adultos. Para a realização dos exames laboratoriais, foi planejada a coleta em subamostra de 25% dos setores censitários pesquisados^{12,14}.

A subamostra do laboratório da PNS constituiu-se de 8.952 pessoas. Houve perda de 418 amostras (material insuficiente, hemólise, perda da amostra) e, neste estudo, excluíram-se os menores de 20 anos com LDL-Colesterol abaixo de 150 mg/dL, devido à possibilidade diagnóstica de HF ser comum em adultos a partir dos 20 anos com níveis acima de 190 mg/dL¹ (n=13). O estudo adotou pesos de pós-estratificação segundo sexo, idade, escolaridade e região, visando estabelecer estimativas para a população adulta brasileira¹². Assim, a amostra foi de 8.521 participantes.

As coletas de sangue periférico foram realizadas a qualquer hora do dia¹⁵, seguindo o protocolo, que dispensa jejum para medição do colesterol⁵. O CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol foram coletados em tubos com gel. Aguardaram-se 30 minutos para a retração do coágulo e, após realizada, prosseguiu-se com a centrifugação e o encaminhamento das amostras sob refrigeração de 2 a 8°C, com controle da temperatura nas etapas. Esses parâmetros foram dosados por método enzimático/colorimétrico automatizado¹⁵. Maiores detalhes metodológicos estão disponíveis em outras publicações^{12,14,15}.

Definição de HF

A HF foi definida segundo critérios diagnósticos do Dutch MEDPED^{1,7} adaptado¹⁶, utilizando-se as informações disponíveis na base de dados da PNS e embasado em estudos populacionais^{10,11,17,18}.

O escore Dutch MEDPED^{1,7} classifica a HF em três categorias: certeza, acima de 8 pontos; provável, de 6 a 8 pontos; e possível, de 3 a 5 pontos, conforme critérios diagnósticos abaixo:

a) História familiar: parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homem < 55 anos e mulher < 60 anos) ou parente adulto de 1º ou 2º grau com CT > 290 mg/dL (1 ponto); parente de 1º grau portador de xantoma tendinoso e/ou arco corneano ou parente de 1º grau 260 mg/dL (2 pontos);

b) História Clínica: história pessoal de DAC prematura (2 pontos); e/ou doença vascular cerebral prematura (1 ponto). Consideraram-se como prematuros os casos em que a idade seja abaixo de 55 anos para homens e abaixo 60 anos para mulheres;

c) Exame físico: xantoma (6 pontos); arco corneano abaixo de 45 anos (4 pontos);

d) Níveis de LDL-Colesterol (mg/dL): 155-189 (1 ponto), 190-249 (2 pontos), 250-329 (5 pontos), ≥ 330 (8 pontos);

e) Análise de DNA (8 pontos).

Em função das variáveis coletadas na PNS, neste estudo, utilizaram-se os níveis de LDL-Colesterol dosados nos exames; e a história de DAC e/ou acidente vascular cerebral (AVC) prematuros, avaliados pelo diagnóstico autorreferido no questionário da PNS.

Definiram-se possíveis casos de HF, utilizando os seguintes critérios do escore Dutch MEDPED^{1,7}:

Critério 1 (laboratorial):

Avaliado somente pelas faixas de LDL-Colesterol. Realizou-se a análise dicotômica ter ou não HF pelo ponto de corte de 3 a 5 pontos, calculados por níveis de LDL-Colesterol (mg/dL): 155-189 (1 ponto); 190-249 (3 pontos); 250-329 (5 pontos); ≥ 330 (8 pontos). Consideraram-se como possíveis casos de HF os níveis de LDL-Colesterol ≥ 190 mg/dL, atingindo-se 3 a 5 pontos no escore^{1,7}.

Critério 2 (laboratorial mais DAC e/ou AVC prematuros):

Avaliados pelas faixas de LDL-Colesterol e autorrelato de DAC e/ou AVC prematuros. Realizou-se a análise dicotômica ter ou não HF pelo ponto de corte de 3 a 5 pontos, calculados por: níveis de LDL-Colesterol (mg/dL): 155-189 (1 ponto), 190-249 (3 pontos), 250-329 (5 pontos) e ≥ 330 mg/dL (8 pontos); DAC prematura (2 pontos) e/ou AVC prematuro (1 ponto),

em homem abaixo de 55 anos e mulheres abaixo de 60 anos. Considerou-se como possíveis casos de HF quando se atingiu 3 a 5 pontos no escore^{1,7}.

Variáveis

Esse estudo incluiu variáveis referentes a possíveis casos de HF, sociodemográficas, estilo de vida, fatores de risco adicionais para DCV, exames laboratoriais alterados, tratamento e autoavaliação de saúde. Para a construção das variáveis, utilizaram-se os questionários sobre estilos de vida e doenças crônicas e os exames laboratoriais dosados da PNS.

Variável desfecho

Para a análise de fatores associados, utilizaram-se como variável desfecho os possíveis casos de HF definido pelo critério 2.

Variáveis explicativas

Sociodemográficas:

Sexo (masculino e feminino); idade (≥ 20 anos); escolaridade (analfabeto e ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo e médio incompleto, ensino médio completo e mais); raça/cor da pele (branca e outras que corresponderam à amarela e à indígena; à preta; à parda); Regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste).

Estilo de vida:

Sobrepeso ou obesidade: classificado pelo índice de massa corporal (IMC), como normal/baixo peso ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (IMC entre 25 a 29 kg/m^2) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)¹⁹. Calculado por medidas de peso e altura aferidos; atividade física suficiente (AF) no tempo livre: sim ou não. Atividade física (AF) no tempo livre, considerou-se como ativos a prática de 150 minutos semanais de AF de intensidade leve ou moderada ou, pelo menos, 75 minutos semanais de intensidade vigorosa, independentemente do número de dias de prática por semana²⁰; consumo de carne vermelha com gordura: sim ou não; consumo de bebida alcoólica abusivo: sim ou não. Definido pelo conceito de “*binge drink*”²¹ (consumo mínimo de 4 doses para mulher e 5 doses para homem em uma única ocasião nos últimos 30 dias); tabagismo: sim ou não. Consideraram-se como fumante repostas positivas para o uso de produtos de tabaco.

Autoavaliação de saúde:

Categorizada como muito bom/bom, regular e muito ruim/ruim.

Demais variáveis incluídas no estudo

Fatores de risco adicionais para DCV:

Diabetes: sim; não. Consideraram-se valores de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ²² e o diagnóstico autorreferido; hipertensão arterial (HAS): sim; não. Utilizaram-se o diagnóstico autorreferido e medidas de pressão arterial aferidas, considerando-se valores $\geq 140/90$ mmHg²³.

Exames laboratoriais alterados:

CT ≥ 310 mg/dL: sim; não; HDL ≤ 40 mg/dL: sim; não.

Relato de tratamento:

Relato de tratamento anti-hipertensivo: sim; não; relato de tratamento hipolipemiante: sim; não.

Análises estatísticas

Estimaram-se as prevalências que foram apresentadas em proporções (%) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) para níveis de LDL-Colesterol conforme faixas do Dutch MEDPED^{1,7}, segundo características sociodemográficas; e, para possíveis casos de HF pelos critérios 1 e 2, segundo características sociodemográficas, fatores de risco adicionais para DCV, exames laboratoriais alterados, relato de tratamento, estilo de vida e autoavaliação de saúde. Análises bivariadas foram realizadas, utilizando-se o teste qui-quadrado, com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Para analisar as associações entre as variáveis desfecho e explicativas, aplicou-se o modelo de regressão logística e foram calculadas as Odds Ratio (OR) e IC95%. Nas análises univariadas, estimaram-se as OR brutas (OR_b). Na análise multivariada, incluíram-se as variáveis que apresentaram valor $p < 0,20$ nas análises bivariadas e estimaram-se as OR ajustadas (OR_a). No modelo final, consideraram-se como fatores associados as variáveis que apresentaram valor $p \leq 0,05$.

Utilizou-se o Data Analysis and Statistical Software (Stata) versão 14, empregando-se o módulo survey, que considera os pesos de pós-estratificação.

O conjunto de dados está disponível no repositório da PNS (www.pns.fiocruz.br). A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, Ministério da Saúde, sob o parecer nº 328.159. A participação foi voluntária; e a confidencialidade das informações, garantidas.

Resultados

A tabela 1 apresenta as faixas dos LDL-Colesterol (mg/dL) segundo características sociodemográficas. Para níveis entre 155-189, a prevalência foi 4,84%, 5,74% nas mulheres, 7,39% entre 45 a 59 anos, 5,29% nos menos escolarizados, 5,15% na raça/cor branca e outras e 5,31% na Região Sul. Para níveis entre 190-249, a prevalência foi de 0,64%, 0,85% nas

mulheres, 1,13% nos com 60 anos ou mais, 0,97% nos menos escolarizados, 0,82% na raça/cor branca e outras e 1,15% na Regiões Centro-Oeste. Para níveis entre 250-329 mg/dL, a prevalências foi 0,044%, 0,05% nas mulheres, 0,11% nos menos escolarizados, 0,09% em pessoas da raça/cor branca e outras e 0,12% na Região Sul. Nove pessoas com níveis de LDL-Colesterol (mg/dL) entre 155-189 apresentaram DAC prematura e uma pessoa com níveis entre 190-249 teve AVC prematuro (dados não mostrados).

Tabela 1 - Prevalência de LDL-Colesterol e IC95% em adultos por faixas Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED) segundo características sociodemográficas, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variáveis	n*	< 155 mg/dL (0 pontos) n=8.035		155-189 mg/dL (1 ponto) n=420		190-249 mg/dL (3 pontos) n=63		250-329 mg/dL (5 pontos) n=3	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Total	8.521	94,47	93,82-95,06	4,84	4,29-5,45	0,64	0,46-0,89	0,044	0,01-0,17
Sexo	8.521								
Masculino		95,71	94,78-96,48	3,83	3,10-4,73	0,41	0,24-0,72	0,04	0,01-0,25
Feminino		93,37	92,42-94,20	5,74	4,97-6,62	0,85	0,57-1,27	0,05	0,01-0,33
Faixa etária	8.521								
20 a 29		97,81	96,48-98,65	1,72	1,01-2,90	0,38	0,10-1,41	0,09	0,01-0,64
30 a 44		96,33	95,29-97,15	3,35	2,55-4,40	0,31	0,17-0,55	0,01	0,001-0,05
45 a 59		91,69	90,10-93,04	7,39	6,12-8,91	0,83	0,47-1,48	0,09	0,01-0,65
60 anos ou mais		92,13	90,63-93,42	6,74	5,56-8,15	1,13	0,69-1,85	0,00	0,00-0,00
Escolaridade	8.521								
Analfabeto / Fundamental incompleto		93,63	92,61-94,52	5,29	4,48-6,23	0,97	0,66-1,43	0,11	0,03-0,44
Fundamental completo / Médio incompleto		95,26	93,63-96,48	4,29	3,11-5,89	0,44	0,21-0,94	0,01	0,002-0,09
Médio Completo e mais		94,92	93,86-95,80	4,65	3,81-5,66	0,43	0,21-0,89	0,00	0,00-0,00
Cor da pele	8.521								
Branca e outras		93,94	92,86-94,86	5,15	4,29-6,16	0,82	0,53-1,29	0,09	0,02-0,34
Preta		96,30	94,32-97,6	3,65	2,35-5,63	0,05	0,007-0,37	0,00	0,00-0,00
Parda		94,70	93,82-95,46	4,74	4,02-5,59	0,56	0,36-0,88	0,00	0,00-0,00
Região	8.521								
Norte		95,75	94,74-96,57	3,57	2,82-4,52	0,66	0,38-1,12	0,03	0,004-0,21
Nordeste		94,39	93,51-95,16	4,97	4,24-5,81	0,64	0,42-0,97	0,00	0,00-0,00
Sudeste		94,31	93,02-95,38	5,00	4,01-6,23	0,63	0,33-1,21	0,05	0,01-0,39

Sul	94,27	92,62-95,57	5,13	3,90-6,72	0,48	0,21-1,09	0,12	0,02-0,83
Centro-Oeste	94,95	93,38-96,17	4,00	2,93-5,44	1,05	0,57-1,92	0,00	0,00-0,00

A categoria níveis de LDL-Colesterol ≥ 330 mg/dL não foi apresentada por inexistência de casos. IC95%: Intervalo de 95% de confiança. Dutch MEDPED: Dutch Lipid Clinic Network.

A prevalência de possíveis casos de HF pelo critério 1, foi 0,69%, 0,89% nas mulheres; 0,91% na raça/cor branca e outras; 1,13% nos com 60 anos ou mais e 1,08% nos menos escolarizados. A prevalência de possíveis casos de HF pelo critério 2 foi 0,96%; 1,22% nas mulheres; 1,74% entre 45 a 59 anos; 1,13% na raça/cor branca e outras e 1,55% nos menos escolarizados (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de possíveis casos de HF e IC95% em adultos por critérios segundo características sociodemográficas, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variáveis	Possíveis casos de HF pelo critério 1 (3-5 pontos) (n=66)				Possíveis casos de HF pelo critério 2 (3-5 pontos) (n=87)			
	n	%	IC 95%	p	%	IC 95%	p	
	Total	8.521	0,69	0,50-0,94		0,96	0,73-1,26	
Sexo	8.521							
Masculino		0,46	0,27-0,78	0,043	0,67	0,41-1,08	0,043	
Feminino		0,89	0,60-1,32		1,22	0,87-1,70		
Idade								
20 a 29		0,47	0,15-1,45	0,044	0,49	0,16-1,45	0,004	
30 a 44		0,32	0,18-0,56		0,49	0,24-0,97		
45 a 59		0,92	0,53-1,60		1,74	1,17-2,57		
60 anos ou mais		1,13	0,70-1,85		1,13	0,69-1,85		
Raça/cor da pele	8.521							
Branca e outras		0,91	0,60-1,40	0,012	1,13	0,77-1,66	0,055	
Preta		0,052	0,007-0,37		0,14	0,03-0,61		
Parda		0,56	0,36-0,88		0,94	0,62-1,26		
Região	8.521							
Norte		0,68	0,40-1,15	0,771	0,86	0,54-1,35	0,714	
Nordeste		0,64	0,42-0,97		0,83	0,57-1,20		
Sudeste		0,69	0,37-1,27		0,92	0,54-1,55		
Sul		0,60	0,28-1,28		1,224	0,63-2,37		
Centro-Oeste		1,05	0,57-1,92		1,21	0,69-2,11		
Escolaridade	8.521							
Analfabeto/ Fundamental incompleto		1,08	0,74-1,57	0,019	1,55	1,10-2,17	0,002	
Fundamental completo/ Médio incompleto		0,46	0,22-0,95		0,62	0,34-1,13		
Médio Completo e mais		0,43	0,21-0,88		0,58	0,31-1,06		

Utilizou-se a categoria não ter HF no cálculo das prevalências, porém não está apresentada na tabela. HF: hipercolesterolemia familiar. IC95%: Intervalo de 95% de confiança.

As prevalências de possíveis casos pelo critério 1 foram mais elevadas em pessoas com diabetes (1,33%) e CT \geq 310 mg/dL (59,95%). Pelo critério 2, a prevalência de possíveis casos de HF foi mais elevada em pessoas com HAS (1,75%), diabetes (1,85%) e CT \geq 310 mg/dl (59,95%), 3,29% relataram fazer tratamento hipolipemiante; e 1,62%, anti-hipertensivo, contudo sem diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Tabela Suplementar 1). Na tabela suplementar 2, estão apresentadas as prevalências de possíveis casos pelo critério 1 segundo variáveis selecionadas (sociodemográficas, estilo de vida e autoavaliação de saúde).

Tabela Suplementar 1 – Prevalência de possíveis casos de HF em adultos por critérios, segundo fatores de risco adicionais de doenças cardiovasculares, exames laboratoriais alterados e relato de tratamento, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variáveis	n*	Possíveis casos de HF pelo Critério 1			Possíveis casos de HF pelo Critério 2		
		%	IC 95%	p	%	IC 95%	p
Hipertensão Arterial	8.146						
Sim		1,04	0,64-1,68	0,098	1,75	1,16-2,63	0,002
Não		0,61	0,39-0,92		0,75	0,52-1,10	
Diabetes	8.293						
Sim		1,33	0,72-2,43	0,031	1,85	1,07-3,18	0,02
Não		0,62	0,43-0,89		0,87	0,63-1,20	
Colesterol Total \geq310(mg/dL)	8.520						
Sim		53,95	28,59-77,42	<0,001	53,95	28,59-77,42	<0,001
Não		0,49	0,32-0,73		0,76	0,55-1,05	
HDL-Colesterol \leq40(mg/dL)	8.506						
Sim		0,88	0,52-1,47	0,232	0,98	0,61-1,59	0,91
Não		0,59	0,39-0,87		0,95	0,68-1,31	
Tratamento anti-hipertensivo	2.023						
Sim		0,86	0,73-4,88	0,140	1,62	0,99-2,62	0,363
Não		1,92	3,81-10,59		2,47	1,13-5,31	
Tratamento hipolipemiante	1.212						
Sim		2,75	1,73-4,36	0,904	3,29	2,11-5,09	0,647
Não		2,58	0,99-6,55		2,58	0,99-6,55	

*Dados faltosos não foram apresentados. Utilizou-se a categoria não ter HF no cálculo das prevalências, porém não está apresentada na tabela. HF: hipercolesterolemia familiar. IC95%: Intervalo de 95% de confiança.

Tabela Suplementar 2 – Prevalência de possíveis casos de HF em adultos pelo critério 1 segundo variáveis selecionadas, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variáveis	Possíveis casos de HF pelo Critério 1 (3-5 pontos) (n=66)			
	n*	%	IC 95%	p
Total	8.521	0,69	0,50-0,94	
Sexo	8.521			
Masculino		0,46	0,27-0,78	0,043
Feminino		0,89	0,60-1,32	
Idade	8.521			
20 a 29		0,47	0,15-1,45	0,044
30 a 44		0,32	0,18-0,56	
45 a 59		0,92	0,53-1,60	
60 anos ou mais		1,13	0,70-1,85	
Raça/Cor da pele	8.521			
Branca e outras		0,91	0,60-1,40	0,012
Preta		0,052	0,007-0,37	
Parda		0,56	0,36-0,88	
Região	8.521			
Norte		0,68	0,40-1,15	0,771
Nordeste		0,64	0,42-0,97	
Sudeste		0,69	0,37-1,27	
Sul		0,60	0,28-1,28	
Centro-Oeste		1,05	0,57-1,92	
Escolaridade	8.521			
Analfabeto / Fundamental incompleto		1,08	0,74-1,57	0,019
Fundamental completo / Médio incompleto		0,46	0,22-0,95	
Médio Completo e mais		0,43	0,21-0,88	
Índice de Massa Corporal	8.429			
Baixo/Normal		0,45	0,26-0,79	0,120
Sobrepeso		0,98	0,62-1,54	
Obesidade		0,63	0,30-1,38	
Atividade Física	8.511			
Não		0,79	0,56-1,11	0,035
Sim		0,33	0,15-,071	
Consumo de carne vermelha com gordura	8.041			
Não		0,51	0,25-1,03	0,242
Sim		0,81	0,56-1,16	
Consumo de bebida alcoólica abusivo	8.521			
Não		0,60	0,24-1,50	0,601
Sim		0,69	0,50-0,97	

Tabagismo	8.514			
Não		1,17	0,55-2,47	0,107
Sim		0,60	0,43-0,85	
Autoavaliação de saúde	8.514			
Muito Boa/Boa		0,53	0,33-0,845	0,111
Regular		0,93	0,57-1,51	
Muito ruim/Ruim		1,24	0,50-3,02	

*Dados faltosos não foram apresentados. Utilizou-se a categoria não ter HF no cálculo das prevalências, porém não está apresentada na tabela. HF: hipercolesterolemia familiar. IC95%: Intervalo de 95% de confiança.

Na análise bivariada, ser do sexo feminino (ORb 1,84; IC95% 1,01-3,36), idade entre 45 a 59 anos (ORb 3,59; IC95% 1,12-11,48) e autoavaliação de saúde regular (ORb 2,31; IC95% 1,25-4,30) e ruim/ muito ruim (ORb 3,94; IC95% 1,79-8,70), associaram-se positivamente à HF. Ser da raça/cor preta (ORb 0,13; IC95% 0,03-0,56), ter ensino fundamental completo e médio incompleto (ORb 0,39; IC95% 0,20-0,79), ensino fundamental completo e médio incompleto (ORb 0,39; IC95% 0,20-0,79) ou ensino médio completo e mais (ORb 0,37; IC95% 0,18-0,75) e praticar AF (ORb 0,42; IC95% 0,17-0,84) associaram-se negativamente à HF (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência e fatores associados a possíveis casos de HF pelo critério 2 em adultos segundo variáveis selecionadas, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variáveis	n*	%	Possíveis casos de HF pelo Critério 2 (n=87)			p**
			IC 95%	ORb	IC 95%	
Total	8.521	0,96	0,73-1,26			
Sexo	8.521					
Masculino		0,67	0,41-1,08	1	0,046	
Feminino		1,22	0,87-1,70	1,84		
Idade	8.521					
20 a 29		0,49	0,16-1,45	1	0,99	
30 a 44		0,49	0,24-0,97	0,99		
45 a 59		1,74	1,17-2,57	3,59		
60 anos ou mais		1,13	0,69-1,85	2,32		
Raça/Cor da pele	8.521					
Branca e outras		1,13	0,77-1,66	1	0,007	
Preta		0,14	0,03-0,61	0,13		
Parda		0,94	0,62-1,26	0,83		
Região	8.521					
Norte		0,86	0,54-1,35	1		

Nordeste		0,83	0,57-1,20	0,97	0,53-1,76	0,913
Sudeste		0,92	0,54-1,55	1,07	0,53-2,17	0,842
Sul		1,224	0,63-2,37	1,43	0,63-3,24	0,385
Centro-Oeste		1,21	0,69-2,11	1,42	0,68-2,95	0,35
Escolaridade	8.521					
Analfabeto / Fundamental incompleto		1,55	1,10-2,17	1		
Fundamental completo / Médio incompleto		0,62	0,34-1,13	0,39	0,20-0,79	0,009
Médio Completo e mais		0,58	0,31-1,06	0,37	0,18-0,75	0,006
Índice de Massa Corporal	8.429					
Baixo/Normal		0,74	0,44-1,23	1		
Sobrepeso		1,19	0,79-1,78	1,62	0,84-3,12	0,153
Obesidade		0,97	0,53-1,77	1,32	0,59-2,92	0,500
Atividade Física	8.511					
Não		1,11	0,82-1,49	1		0,016
Sim		0,42	0,20-0,88	0,38	0,17-0,84	
Consumo de carne vermelha com gordura	8.041					
Não		1,08	0,79-1,48	1		0,373
Sim		0,79	0,43-1,46	0,73	0,37-1,46	
Consumo de bebida alcoólica abusivo	8.521					
Não		0,97	0,72-1,29	1		0,900
Sim		0,91	0,37-2,20	0,94	0,37-2,42	
Tabagismo	8.514					
Não		0,87	0,64-1,18	1		0,156
Sim		1,45	0,77-2,17	1,67	0,82-3,40	
Autoavaliação de saúde	8.514					
Muito Boa/Boa		0,62	0,40-0,97	1		
Regular		1,42	0,93-2,16	2,31	1,25-4,30	0,008
Muito ruim/Ruim		2,40	1,26-4,50	3,94	1,79-8,70	0,001

*Dados faltosos não foram apresentados. Utilizou-se a categoria não ter HF no cálculo das prevalências, porém não está apresentada na tabela. HF: hipercolesterolemia familiar. IC95%: Intervalo de 95% de confiança. ORb: Odds Ratio bruta. **Valor p da ORb.

Na análise multivariada, a autoavaliação de saúde regular (ORa 1,96; IC95% 0,99-3,84) e ruim/ muito ruim (ORa 3,02; IC95% 1,30-7,03) associou-se positivamente à HF. Por outro lado, ter ensino fundamental completo e médio incompleto (ORa 0,47; IC95% 0,23-0,98) ou ensino médio completo e mais (ORa 0,45; IC95% 0,21-0,95) e ser da raça/cor preta (ORa 0,10; IC95% 0,02-0,46) associou-se negativamente à HF (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores associados a possíveis casos de HF pelo critério 2 em adultos brasileiros, Pesquisa Nacional da Saúde, 2014-2015

Variável	ORa	IC95%	p**
Escolaridade			
Analfabeto/Fundamental incompleto	1		
Fundamental completo/Médio incompleto	0,47	0,23-0,98	0,044
Médio Completo e mais	0,45	0,21-0,95	0,036
Raça/Cor da pele			
Branca e outras	1		
Preta	0,10	0,02-0,46	0,003
Parda	0,72	0,42-1,23	0,228
Autoavaliação de saúde			
Muito Boa/Boa	1		
Regular	1,96	0,99-3,84	0,050
Muito ruim/Ruim	3,02	1,30-7,03	0,010

HF: hipercolesterolemia familiar. IC95%: Intervalo de 95% de confiança. ORa: Odds Ratio ajustada (Modelo final). **Valor p da ORa.

Discussão

Neste estudo identificou-se a prevalência de possíveis casos de HF e os fatores associados em amostra representativa de adultos brasileiros. A frequência de HF em adultos no Brasil foi de 1 caso em 104 indivíduos, afetando mais mulheres, aqueles com idade entre 45 a 59 anos, menos escolarizados, com CT \geq 310 mg/dL, HAS e diabetes. Associou-se positivamente à presença de HF a autoavaliação de saúde regular e muito ruim/ruim, e negativamente a maior escolaridade e raça/cor preta. A identificação precoce dos indivíduos com HF é relevante na medida em que pode possibilitar o tratamento precoce com estatinas, capaz de reduzir em até 76% os eventos cardiovasculares nesses indivíduos²⁵.

A prevalência de possíveis casos de HF encontrada foi mais elevada do que a estimada em uma meta-análise que constatou 0,40% (frequência de 1:250)⁹ e em relação ao estudo Elsa-Brasil, que identificou 0,40% (1:263)¹¹. Estudos identificaram as seguintes prevalências de HF em adultos: 0,40% nos Estados Unidos (1:250)¹⁷, 0,30% na China (1:256)¹⁰, 0,85% na França (1:120)¹⁸ e 0,73% na Dinamarca (1:137)²⁶, sendo que a frequência neste estudo aproximou-se destes últimos dois países^{18,26}.

Os valores elevados de prevalência de HF encontrados neste estudo podem ter influência da não exclusão de causas secundárias, como hipotireoidismo e síndrome nefrótica¹. A exclusão de causas secundárias não foi possível pela ausência da informação na PNS. Também a ausência de teste genético¹, embora não seja obrigatório em caso de indisponibilidade^{1,24}, pode ter

contribuído com a inclusão de outras dislipidemias ou doenças metabólicas que cursam com alterações lipídicas^{1,5}. Destaca-se que, apesar de termos utilizado os critérios do Dutch MEDPED adaptado, indivíduos diagnosticados com HF pelo critério 2 têm mais chances de terem hipercolesterolemia grave, por causas comportamentais e não genéticas, possibilidade que pode ser corroborada pela maior prevalência de outras alterações metabólicas nesse grupo quando comparadas pelo critério 1. Entretanto, tendo em vista que diagnóstico e tratamento precoces na HF reduzem desfechos clínicos desfavoráveis¹, optou-se por manter critérios mais sensíveis, mesmo perdendo em especificidade.

Estudos mostram que homens e mulheres podem ser igualmente afetados pela HF^{1,27}. Todavia, identificamos maior prevalência nas mulheres, como na Polônia²⁸, em Catalunha²⁹ e na China¹⁰. Há evidência das disparidades de gênero no tratamento da HF, tendo a doença um peso diferente nas mulheres, com implicações na adesão ao tratamento³⁰. As mulheres apresentam menor probabilidade de usar estatinas e a descontinuar a terapia e, conseqüentemente, podem não atingir níveis recomendados de LDL-Colesterol³⁰. Os motivos são relacionados aos desafios enfrentados na idade fértil quanto à escolha de anticoncepcionais e da terapia hipolipemiante; interrupção do tratamento com hipolipomiantes por serem teratogênicos durante a gravidez, fase na qual os níveis de LDL-Colesterol são aumentados na HF; escolha da terapia ou reinício durante a amamentação; e os cuidados na menopausa em mulheres com HF, nas quais os níveis de LDL-Colesterol são mais elevados comparado aos homens³⁰. Outra possível explicação se deve ao viés de sobrevivência relacionado a manifestações precoces e fatais de HF em homens¹¹.

Quanto à raça/cor, o resultado desta investigação diverge do Estudo Elsa-Brasil, em que a HF afetou mais pardos e pretos¹¹, já estudo nos Estados Unidos identificou prevalências mais elevadas em brancos¹⁷. Outro estudo, no Brasil, com dados laboratoriais da PNS identificou menores prevalências de LDL-Colesterol alto em pretos e pardos³¹. Possível justificava se deve ao escore adotado^{1,3,5,7}, que utiliza em seu algoritmo o LDL-Colesterol^{1,3,5,7}. Não há consenso na literatura quanto aos fatores genéticos que permitam predizer a maior prevalência de HF em determinados grupos étnicos-raciais³² e são escassas as informações sobre HF em populações mistas¹¹, tornando-se necessárias outras pesquisas no país, especialmente pela miscigenação dos brasileiros.

No que concerne à relação da HF com a idade, é esperado o decréscimo dos níveis de LDL-Colesterol na HF com o avançar dos anos¹⁸. Contudo, neste estudo, as prevalências aumentaram com a idade, como estudos em franceses¹⁸, chineses¹⁰, dinamarqueses²⁶ e no Elsa-Brasil²⁰. Na presente investigação, como nas outras que adotaram parte do escore^{10,11,17,18,26}, as

prevalências foram menores em jovens^{10,11,26}. Porém, isso também ocorreu nas pesquisas com algoritmos mais completos do escore e que incluíram, além dos níveis de LDL-Colesterol e história de DAC e AVC prematuros^{10,11,17,18,26}, o histórico familiar^{10,11,18,26} e/ou teste genético²⁶. Embora esse fenômeno possa ser atribuível à não utilização de todos os critérios do escore, isso implica que a HF é subdiagnosticada em jovens, já que se trata de uma condição genética²⁶. Por outro lado, a não exclusão de causas secundárias pode ter acrescido pacientes com distúrbios metabólicos graves¹ e contribuído para superestimar a prevalência de HF nas idades mais avançadas, quando as causas secundárias são mais prevalentes⁴.

Este estudo evidenciou uma associação negativa entre maior escolaridade e a presença de HF. Esse achado é relevante na medida em que adultos com HF que possuem baixa escolaridade são menos propensos a procurar cuidados de saúde, a aderir ao tratamento e a advogar a favor do rastreamento de parentes^{33,34}. Pacientes com HF com baixa escolaridade, beneficiam-se, portanto, de intervenções educacionais sobre a doença, constituindo-se como importantes ferramentas para controle da HF, tratamento e rastreamento entre os casos-índices^{33,34}.

Outra associação interessante foi a presença de HF em adultos com pior autoavaliação de saúde. Estudo com dados da PNS mostrou forte associação entre a autoavaliação de saúde ruim e as dislipidemias³⁵. A autoavaliação da saúde é uma medida preditora de morbimortalidade e utilização de serviços de saúde^{35,36}. Expressa dimensões sociais, psicológicas e biológicas do indivíduo e está relacionada à maior compreensão do diagnóstico, dos sintomas, da diminuição de funcionalidade e do risco de mortalidade^{35,36}. Possíveis justificativas para esses achados podem ser explicados pela percepção dos participantes quanto à gravidade e riscos³⁶ da HF.

Pessoas com diabetes, HAS e CT ≥ 310 mg/dL, apresentaram maiores prevalências de possíveis casos de HF, condições que aumentam ainda mais o risco de DCV na presença de HF^{1,37}. Em pessoas com HF, o diabetes aumenta o risco de DCV em 2,19 vezes³⁷; e a HAS confere o risco 1,4 vezes maior de DCV³⁷. Assim, torna-se importante enfatizar aos indivíduos com HF a relevância de diagnóstico e adoção de tratamento para essas condições^{1,37}. Valores muito aumentados de CT podem ser indicativos de HF e excluindo-se as dislipidemias secundárias, esses adultos devem ser avaliados para possibilidade da doença^{1,24}.

Este estudo apresentou como limitações: a impossibilidade de atestar relação causal. As associações podem ser reflexos dos estilos de vida e tratamento. A inexistência de todos os critérios do escore e impossibilidade de excluir causas secundárias de dislipidemias, por indisponibilidade de informações na base da PNS, pode ter subestimado ou superestimado as

prevalências. Alguns resultados podem estar sujeitos ao viés de sobrevivência e à causalidade reversa, devendo ser avaliados com prudência. Contudo, no Brasil, há poucas informações sobre HF⁶⁻⁸ e, embora não se tenha as condições exatas e robustas para definição da doença pelo escore completo, foi possível estimar, pela primeira vez, os possíveis casos de HF e os fatores associados em amostra representativa de brasileiros, aproximando-se da realidade do país e em consonância aos esforços da OMS⁷.

Ainda, os resultados apontam a importância da introdução de um programa de rastreamento precoce e sistemático de HF no país⁸. Cabe mencionar que o diagnóstico da HF, em caso de indisponibilidade do teste genético, deve basear-se nos níveis de LDL-Colesterol e no rastreamento de familiares dos casos-índice confirmados^{1,29}. Conhecer o perfil lipídico contribui para diagnosticar maior número de casos¹, haja vista que as chances de outros portadores, a partir de caso-índice, são 50% em familiares de primeiro grau, 25% de segundo e 12,5% de terceiro graus³⁸.

Ademais, a identificação dos níveis elevados de LDL-Colesterol, independentemente do diagnóstico de HF, é relevante, haja vista que esses indivíduos apresentam risco aumentado de morbimortalidade por DCV e devem ser avaliadas quanto à presença de causas secundárias ou indicação de tratamento hipolipemiante, conforme o risco cardiovascular³⁹. Um quinto dos adultos brasileiros possuem LDL-Colesterol alto³¹, que se constituiu somente em 2019, no Brasil, como a oitava causa para perda de anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs), acarretando 2.363.140 milhões de DALYs (3,62% do total) e a sexta causa de mortes, provocando 99.375 óbitos (7,04% do total)⁴⁰.

Conclusões

A frequência de possíveis casos de HF em adultos no Brasil foi 1:104. Associaram-se negativamente à HF ser da raça/cor preta e apresentar maior escolaridade e positivamente à autoavaliação de saúde regular, ruim/muito ruim. O estudo mostrou que houve aumento das prevalências ao se estimar por mais critérios do escore, evidenciando que a inclusão de outras informações do escore podem identificar mais indivíduos com HF. O diagnóstico de possíveis casos de HF pode ajudar a reduzir o impacto sobre a morbimortalidade cardiovascular nos brasileiros ao possibilitar o tratamento precoce, o que está em consonância com os esforços da OMS em identificar a HF nos países de baixa e média renda para a prevenção de DCV.

Agradecimentos

Ao Conselho da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a

bolsa de Doutorado recebida por ACMGNS e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de Produtividade em Pesquisa recebida por DCM. Ao apoio recebido do Programa de Pós-graduação em Enfermagem da UFMG com recursos do PROAP/CAPES. Ao Pedro Cisalpino Pinheiro pelo apoio no tratamento estatísticos dos dados.

Financiamento: este estudo foi financiado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde –TED 147/2018.

Contribuições dos autores: ACMGNS participou da concepção, delineamento, análises, interpretação dos dados e redação do artigo. CSG e EJSP participaram das análises, interpretação dos dados e redação do artigo. LCCB e DCM participaram do delineamento, interpretação dos dados e revisão do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

1. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(Suppl 2):1-28. doi: 10.5935/abc.20120202.
2. Huang CC, Charng MJ. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia. *Front Genet.* 2020;11:833. doi: 10.3389/fgene.2020.00833.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9-20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6.
5. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(Suppl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
6. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial

Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):217-29. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5173

7. World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia (FH): Report of a WHO Consultation. World Health Organization; 1998.

8. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis.* 2015;238(1):101-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009.

9. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016461.

10. Wang Y, Li Y, Liu X, et al. The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch Lipid Clinic Network definition. *BMC Public Health.* 2019;19(1):837. doi: 10.1186/s12889-019-7212-4.

11. Harada PH, Miname MH, Benseñor IM, et al. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELSA-Brasil. *Atherosclerosis.* 2018;277:273-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.021.

12. Szwarcwald CL, Malta DC, Azevedo C, et al. Laboratory exams of the National Health Survey: methodology of sampling, data collection and analysis. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl 2):1-9. doi: 10.1590/1980-549720190004.supl.2.

13. Mehta R, Martagon AJ, Galan Ramirez GA, et al. Mexican Familial Hypercholesterolemia Group. Familial hypercholesterolemia in Mexico: Initial insights from the national registry. *J Clin Lipidol.* 2021;15(1):124-133. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.001.

14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014.

15. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado IE, et al. Prevalence of altered total cholesterol and fractions in the Brazilian adult population: National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl 2):1-13. doi: 10.1590/1980-549720190005.supl.2.
16. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. *Atherosclerosis.* 2018; 277:289-97. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.855.
17. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
18. Bérard E, Bongard V, Haas B, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. *Can J Cardiol.* 2019;35(6):744-52. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.013.
19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization; 2000.
20. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
21. U. S. Department of Health and Human Services. National Institute Alcohol Abuse Alcoholism. NIAAA Council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter.* 2004; 3:1-4.
22. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
23. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.

24. Précoma DB, Oliveira GM, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
25. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2423. doi: 10.1136/bmj.a2423.
26. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64. doi: 10.1210/jc.2012-1563.
27. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015; 241(1):169-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809.
28. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700.
29. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):1013-22. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.012.
30. Balla S, Ekpo EP, Wilemon KA, et al. Women Living with Familial Hypercholesterolemia: Challenges and Considerations Surrounding Their Care. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(10):60. doi: 10.1007/s11883-020-00881-5.
31. Sá ACMGN, Machado ÍE, Bernal RTI, et al. Factors associated with high LDL-Cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey. *Cien Saude Colet.* 2021; 26(2):541-53. doi: 10.1590/1413-81232021262.37102020.

32. McIntosh MS, Kumar V, Kalynych C, et al. Racial Differences in Blood Lipids Lead to Underestimation of Cardiovascular Risk in Black Women in a Nested observational Study. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(2):76-9. doi: 10.7453/gahmj.2012.076.
33. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hu M, et al. Health literacy in familial hypercholesterolemia: A cross-national study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(9):936-43.
34. Muir LA, George PM, Whitehead L. Using the experiences of people with familial hypercholesterolaemia to help reduce the risk of cardiovascular disease: a qualitative systematic review. *J Adv Nurs.* 2012;68(9):1920-32. doi: 10.1177/2047487318766954.
35. Pereira LP, Sichieri R, Segri NJ, et al. Self-reported dyslipidemia in central-west Brazil: prevalence and associated factors. *Cien Saude Colet.* 2015;20(6):1815-24. doi: 10.1590/1413-81232015206.16312014.
36. Lima-Costa MF, Cesar CC, Chor D, et al. Self-rated health compared with objectively measured health status as a tool for mortality risk screening in older adults: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 2012;175(3):228-35. doi: 10.1093/aje/kwr290.
37. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256(6):482-90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01405.x.
38. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(Suppl 3):S9-17. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
39. Zhong Z, Liu J, Li B, et al. Serum lipid profiles in patients with acute myocardial infarction in Hakka population in southern China. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):246. doi: 10.1186/s12944-017-0636-x.

40. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare, Viz Hub. Institute for Health Metrics and Evaluation; 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

5.3 Artigo 3: Intervalos de referência e distribuição de parâmetros lipídicos na população adulta brasileira

Este artigo está relacionado aos terceiro e quarto objetivos e com a “Etapa metodológica III” da presente tese.

Intervalos de referência e distribuição de parâmetros lipídicos na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá¹ - orcid.org/0000-0002-0122-2727

Pedro Cisalpino Pinheiro² - orcid.org/0000-0002-6954-1708

Deborah Carvalho Malta³ - orcid.org/0000-0002-8214-5734

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

³Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, Belo Horizonte, MG, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá - Av. Alfredo Balena, Nº 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 30130-100.

Resumo

Introdução: Intervalos de referência (IR) de parâmetros lipídicos podem sofrer influências de variáveis biológicas, ambientais, demográficas, estilos de vida e doenças crônicas. Estudos sobre IR e distribuição de parâmetros lipídicos representativos de adultos brasileiros são escassos. **Objetivo:** estimar IR e as distribuições de parâmetros lipídicos na população adulta brasileira. **Métodos:** Estudo transversal, com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, entre 2014-2015, em 2.976 adultos. Para determinação dos IR, aplicaram-se critérios de exclusão, removeram-se outliers e fizeram-se particionamentos. Adotou-se o método não paramétrico e foram calculados percentis (1 a 99). Compararam-se os resultados com o estudo Adult Treatment Panel (ATP III). Avaliaram-se diferenças pelos testes Mann Withney, Kruskal Wallis e Kolmogorov-Smirnov ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Não houve diferenças para IR de LDL-Colesterol e Colesterol Total (CT) por sexo. Para HDL-Colesterol (mg/dL), as mulheres (29-

74) apresentaram valores maiores que homens (25-67). Homens apresentaram menores concentrações de CT e LDL-Colesterol (mg/dL) entre 20 a 39 (115-239 e 51-151) comparando-se com os de 40 e 59 anos (131-250 e 57-156) e 60 anos ou mais (125-252 e 64-156). Nas mulheres, houve o aumento de valores de CT e LDL-Colesterol (mg/dL) com a idade, aos 60 anos os IR foram para CT 128,5-264 e LDL-Colesterol 59-172. Para HDL-Colesterol os valores foram mais elevados entre 40 a 59 anos (29-74 mg/dL) e na raça/cor branca (29-75). Os valores dos parâmetros lipídicos foram inferiores aos do estudo ATP III ($p \leq 0,05$). **Conclusão:** Evidenciaram-se diferenças para parâmetros lipídicos em adultos brasileiros, conforme sexo, idade, raça/cor e de valores da literatura internacional. Assim, reforça-se a importância de haver padrões de referência nacionais.

Palavras-chaves: Valores de referência, Colesterol, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, Inquéritos Epidemiológicos, Brasil

Abstract

Introduction: Reference intervals (RI) of lipid parameters may be influenced by biological, environmental, demographic, lifestyle and chronic disease variables. Information on RI and distribution of lipid parameters representative of Brazilian adults is scarce. **Objective:** to estimate RI and distributions of lipid parameters in the adult Brazilian population. **Methods:** Cross-sectional study, with data from the National Health Survey (PNS), between 2014-2015, in 2,976 adults. To determine the RI, exclusion criteria were applied, outliers were removed and partitioning was performed. The non-parametric method was adopted and percentiles (1 to 99) were calculated. The results were compared with the Adult Treatment Panel study (ATP III). Differences were evaluated using the Mann Withney, Kruskal Wallis and Kolmogorov-Smirnov tests ($p \leq 0.05$). **Results:** There were no differences for RI of LDL-Cholesterol and Total Cholesterol (TC) by sex. For HDL-Cholesterol (mg/dL), women (29-74) had higher values than men (25-67). Men had lower concentrations of TC and LDL-Cholesterol (mg/dL) between 20 and 39 (115-239 and 51-151) compared to those aged 40 and 59 years (131-250 and 57-156) and 60 years or more (125-252 and 64-156). In women, there was an increase in TC and LDL-Cholesterol (mg/dL) values with age, at 60 years of age, the RI for were TC 128.5-264 and LDL-Cholesterol 59-172. For HDL-Cholesterol, the values were higher between 40 and 59 years (29-74 mg/dL) and in the white race/color (29-75). Lipid parameter values were lower than those in the ATP III study ($p \leq 0.05$). **Conclusion:** Differences were evidenced for lipid parameters in Brazilian adults, according to sex, age, race/color and values in the international literature. Reinforcing the importance of having national benchmarks.

Keywords: Reference Values, Cholesterol, Cholesterol, LDL, Cholesterol, HDL, Health Surveys, Brazil

Introdução

A determinação de intervalos de referência (IR) de exames laboratoriais precisos é fundamental para a interpretação correta dos resultados¹. Contudo, constitui-se um desafio por exigir rigor metodológico desde a coleta até as abordagens dos aspectos pré-análitos e analíticos² e necessidade de grande número de indivíduos saudáveis que representam grupos demográficos aplicáveis³ para compor a amostra representativa da população⁴. Assim, tal processo não faz parte da realidade de todos os países, ficando restrito aos que conduzem estudos populacionais⁵.

Para valores referenciais, são definidas duas classes de limites, a primeira denominada IR, derivados de uma população de referência saudável; e a segunda, limites de decisão clínica, baseados no risco de ter uma doença, sendo valores nos quais recomenda-se uma decisão médica^{1,6}. Os limites de referência lipídicos foram estabelecidos por estudos clínicos de desfechos cardiovasculares, definindo-se limites de decisão clínica^{2,3,7,8}. Mas, cabe ressaltar que valores de referências lipídicos foram coletados predominantemente de estudos conduzidos em países desenvolvidos^{9,10}.

Evidências estabeleceram variação dos níveis lipídicos plasmáticos em populações de diferentes países^{9,11,12}. Os parâmetros lipídicos são influenciados por fatores demográficos, ambientais, genéticos, étnico-raciais^{6,13,14}, estilos de vida^{3,7,15} e doenças crônicas¹⁶. Por esse motivo, mesmo havendo limites de decisão definidos, tem sido incentivada a construção de IR lipídicos próprios da população¹, refletindo a condição real para o qual serão aplicados⁷.

Adultos estão expostos a adocimentos em decorrência de níveis altos de colesterol¹⁷ pelo risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), que são a primeira causa de morte mundialmente e no Brasil¹⁸. Pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), observa-se o crescimento das dislipidemias no Brasil. A prevalência de diagnóstico autorreferido passou de 12,5% em 2013 para 14,6% em 2019¹⁹ e, na edição laboratorial da PNS, entre 2014-2015, as prevalências foram ainda mais elevadas, 32,7% de colesterol total (CT) alto, 18,6% de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-Colesterol) aumentado e 31,8% lipoproteínas de alta densidade (HDL-Colesterol) baixo²⁰. Dito isso, nota-se a importância de se conhecer padrões de referência próprios do país, já que a identificação de dislipidemias demanda o conhecimento da distribuição de lipídeos considerados normais na população^{9,10}.

No Brasil, utilizam-se IRs de bulas dos fabricantes, valores da literatura internacional⁷ e de outros países²¹. Visto a miscigenação da população brasileira, obter IRs próprios contribui para que sejam adequados às suas características²¹. Até o momento, tem-se um único estudo no Brasil com exames da PNS, no qual se calcularam valores de referência de CT e frações em adultos por método paramétrico²². Assim, tornam-se necessários novos estudos com a mesma base de dados, aplicando-se diferentes métodos de determinação de IR, pois o uso de uma única abordagem pode levar à imprecisão, sendo indicado testar outras metodologias²³.

O presente estudo avança ao estabelecer IR de parâmetros lipídicos pelo método ainda não aplicado, o não paramétrico, seguindo recomendação da Diretriz C28-A3⁸, fonte mais amplamente utilizada na área¹. Inovou ao ampliar a exclusão de doenças e fatores de risco utilizados no estudo de Szwarcwald et al²¹, para maior aproximação da população saudável.

Além disso, tem-se a inexistência de estudos no Brasil que examinaram a distribuição de parâmetros lipídicos em adultos. Logo, esse é o primeiro estudo que calculou percentis em distribuição nacional, fundamentais para a comparação com populações de outras localidades¹⁰.

Ademais, pelo fato de limites de decisão clínica serem frequentemente utilizados nos analitos avaliados³, a relevância deste estudo em termos de saúde pública, é subsidiar pesquisa futuras sobre a harmonização dos com dados representativos³, contribuir para o monitoramento de dislipidemias, fornecer informações sobre o estado de saúde dos adultos brasileiros e colaborar para apoiar tomada de decisões clínicas mais confiáveis no país.

Dessa forma, o objetivo deste estudo consistiu em estimar intervalos de referência, as distribuições de parâmetros lipídicos na população adulta brasileira e a sua comparação com parâmetros internacionais.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, em que foram utilizados dados dos exames laboratoriais coletados na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), entre os anos de 2014 a 2015.

Contexto

A PNS é uma pesquisa de âmbito nacional e base domiciliar, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)²⁴. A população alvo constituiu-se de pessoas residentes em domicílios particulares permanentes pertencentes à área de abrangência geográfica da pesquisa (setores censitários da Base Operacional Geográfica 2010) em todo o território nacional²⁴.

A PNS realizada em 2013, utilizou amostragem por conglomerado em três estágios de seleção, com estratificação das unidades primárias de amostragem (UPAS). No primeiro estágio, foi feita a seleção das UPAS (que foram os setores censitários ou conjunto de setores) por amostragem aleatória simples (AAS). No segundo estágio, foi selecionado por AAS um número fixo de domicílios particulares permanentes em cada UPA (10 a 14 domicílios). No terceiro estágio, foi selecionado por AAS, em cada domicílio, um morador de idade igual ou maior que 18 anos²⁴.

Por ter um desenho complexo de amostragem e com probabilidades desiguais de seleção, foram adotados pesos amostrais²⁴. Em 2013, a PNS foi realizada em 64.348 domicílios e foram entrevistados 60.202 indivíduos adultos^{22,25}. Para o morador adulto selecionado, foram feitas aferições de peso, altura, circunferência de cintura e pressão arterial e, em subamostra, coleta de sangue para realização de exames laboratoriais²².

A coleta de material biológico ocorreu nos moradores selecionados no terceiro estágio da PNS em uma subamostra de 25% dos setores censitários pesquisados, sendo os exames laboratoriais coletados em 8.952 indivíduos²².

As coletas de exames laboratoriais foram realizadas a qualquer hora do dia, sem jejum, sendo utilizados tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e tubos com sorogel. As amostras foram analisadas por meio do analisador automático de células²⁰. Para medição do colesterol e frações como o LDL-Colesterol e o HDL-Colesterol, foi utilizado protocolo que dispensa o jejum²⁶. O CT, LDL e HDL foram coletados em tubo gel. Aguardou-se 30 minutos para a retração do coágulo e, posteriormente, foi realizada centrifugação. A amostra foi encaminhada sob refrigeração de 2° a 8°C, com controle da temperatura nas diversas etapas. Esses parâmetros foram dosados por método enzimático/colorimétrico automatizado²⁰.

Fonte de dados

Para coleta de dados da PNS, foi utilizado um questionário dividido em três partes: domiciliar (informações do domicílio); relativa a todos os moradores do domicílio (características gerais dos moradores como educação, trabalho, rendimento e saúde; e individual (respondido por um morador de 18 anos ou mais, características do trabalho, percepção social, saúde, estilo de vida)²⁷. Após a realização de entrevista individual, o IBGE passou as informações de contato do morador selecionado para o laboratório contratado, garantido o sigilo das informações para realização da coleta dos exames laboratoriais²⁵. Destaca-se que esta etapa foi realizada em subamostra da PNS²⁵.

Participantes

Para o presente estudo, utilizaram-se os dados dos moradores selecionados, a partir de 20 anos. Para a construção dos IRs, foi utilizada a subamostra de exames laboratoriais da PNS, composta por 8.534 participantes. A amostra final constitui-se por 2.796 adultos. Os dados que foram utilizados (base de dados e questionários da PNS) são de livre acesso e foram obtidos no repositório da PNS: <https://www.pns.iciet.fiocruz.br/>.

Determinação dos intervalos de referência

1) Critérios de exclusão

Adotaram-se critérios de exclusão seguindo as recomendações da Diretriz C28-A3⁸ e embasados em outros estudos^{3,11,12,21,28,29}. As perguntas do questionário da PNS, indicadores laboratoriais e publicações referenciais utilizadas nos indicadores dos critérios de exclusão estão dispostos no Quadro 1 em material suplementar.

Os Critérios de exclusão foram: idade abaixo de 20 anos; indivíduos sem resultados de exames; gravidez; obesidade; tabagismo; hipertensão arterial; diabetes; doença renal crônica (DRC); câncer; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); hemoglobinopatias; anemia; doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca); acidente vascular cerebral (AVC); artrite e reumatismo.

2) Remoção de Outlier

O processo de exclusão de outlier ocorreu por inspeção visual e pelo método de Tukey, que define limites superior (LS) e inferior (LI) pelo intervalo interquartil (IQR), primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3) (LI: $Q1 - (1,5 \times IQR)$; LS: $Q3 + (1,5 \times IQR)$), sendo valores fora desses limites considerados como outlier^{1,30}. A escolha desse método se deu por ser mais indicado na presença de mais de um outlier^{1,3}.

3) Particionamento da amostra:

O particionamento da amostra foi feito para as variáveis sexo, idade em anos (por faixa etária) e raça/cor da pele (branca; preta; parda) e, para tanto, avaliou-se a existência de diferenças estatísticas entre os grupos e as condições biológicas e fisiológicas conhecidas que influenciam os IRs, como idade, sexo⁶ e raça/cor³¹.

4) Cálculos de intervalos de referência

Os IRs foram definidos por 95% dos indivíduos considerados saudáveis², ligados aos percentis 2,5 e 97,5^{2,8}. Foram utilizadas amostras acima de 120 indivíduos para cada parâmetro analisado nos subgrupos de estratificação de sexo e idade⁸.

5) Distribuição dos parâmetros lipídicos em percentis

Para cada parâmetro estudado, foi calculada a distribuição em percentis, levando-se em consideração que os parâmetros lipídicos são frequentemente interpretados pelos limites de decisão clínica. Foi verificado se os percentis de parâmetros lipídicos de adultos brasileiros aproximaram-se das distribuições do estudo *Adult Treatment Panel III* (ATP III), haja visto que os limites de decisão foram baseados na proposta deste estudo²⁹.

Variáveis

a) Sociodemográficas:

Sexo (masculino e feminino); idade (em anos): 20 a 39, 40 a 59 e 60 e mais, raça/cor (branca, parda e preta).

b) Parâmetros lipídicos:

Valor coletado de CT em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z031; Valor coletado de LDL-Colesterol em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z033; Valor coletado de HDL-Colesterol em mg/dL – código da variável no banco de dados da PNS Z032. A escolha dos parâmetros lipídicos estudados se deu pela disponibilidade na base de dados da PNS.

Análises estatísticas

Para análises descritivas, foram calculados a mediana de cada partição para os limites de referência, sendo o LI ligado ao percentil 2,5; e o LS, ao 97,5 da distribuição da população de referência, segundo sexo, idade e raça/cor. Foram preparados box-plots e, para avaliar a normalidade dos dados, empregou-se o teste de Shapiro Wilk. Os IRs foram calculados empregando-se o método não paramétrico que consistiu em ordenar por tamanho todas as observações realizadas e classificá-las considerando-se a menor como $r = 1$ até a maior que correspondeu a $r = n$. Após essa ordenação e classificação, o LI correspondeu a $r = 0,025 (n+1)$, e o LS correspondeu à observação que se encontrou na posição $r = 0,975 (n+1)$ do ranqueamento^{8,12,32}.

Adicionalmente, foram calculadas as distribuições dos parâmetros lipídicos nos percentis (P) P1, P2,5, P5, P10, P25, P50 (mediana), P75, P90, P95 e P97,5 e 99, segundo sexo e idade.

Para avaliar as diferenças entre os estratos, foram utilizados os testes *Mann Withney* ou *Kruskal Wallis* com pós teste de Dun com correção de Bonferroni. Para avaliar se os valores dos parâmetros lípidos dos adultos deste estudo foram semelhantes aos documentados no estudo ATP III, utilizou-se o teste *Kolmogorov-Smirnov*. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%.

As análises foram realizadas no *Data Analysis and Statistical Software* (Stata), versão 14 e no *Software Package for the Social Science* (SPSS) versão 25.0, utilizando-se o conjunto de comandos para análise de dados de inquéritos com amostra complexa (*survey*) que considera os pesos de pós-estratificação.

Aspectos éticos

A PNS foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), MS, sob o nº 328.159, de 26 de junho de 2013. A participação do adulto na pesquisa foi voluntária; e a confidencialidade das informações, garantidas²⁵.

Resultados

A figura 1, mostra o comportamento da distribuição dos parâmetros lipídicos para população total adulta. Antes da aplicação de critérios de exclusão e retirada de outlier, as medianas foram de 182 mg/dL para CT, 45 mg/dL para HDL-Colesterol e 102 mg/dL para LDL-Colesterol. Após aplicação de critérios de exclusão e retirada de outlier, nota-se mudança no comportamento da distribuição, sendo as medianas de 177 mg/dL para CT, 46 mg/dL para HDL-Colesterol e 98 mg/dL para LDL-Colesterol.

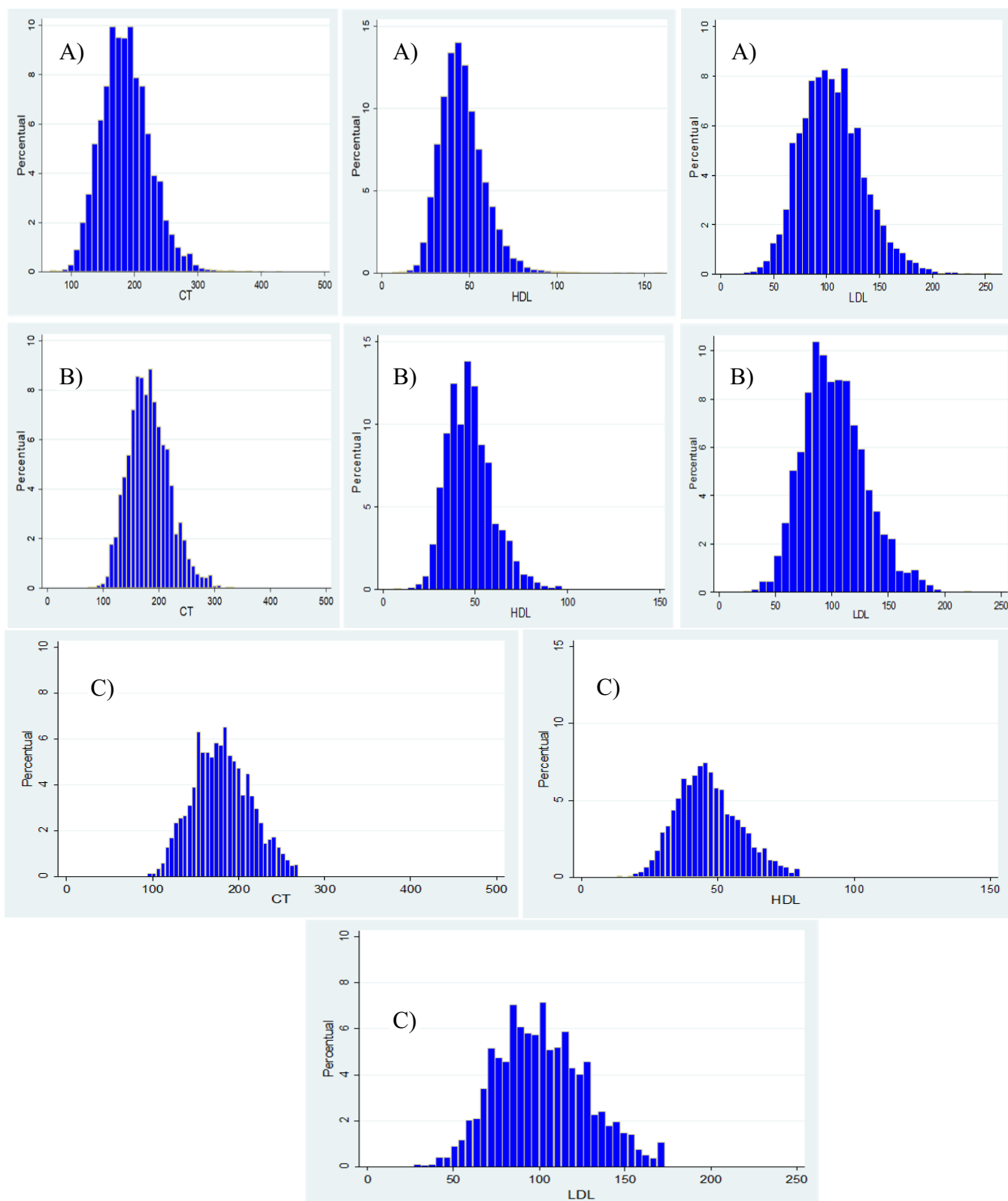


Figura 1 – Distribuição dos parâmetros lipídicos CT, HDL-Colesterol e LDL-Colesterol para a população total adulta antes e após a aplicação de critérios de exclusão e retirada de outliers, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015. A) Antes da aplicação dos critérios de exclusão; B) Após a aplicação dos critérios de exclusão e antes da retirada de outliers; C) Após a aplicação dos critérios de exclusão e retirada de outliers. Teste de Shapiro Wilk apresentou $p\text{-valor} \leq 0,05$. CT: Colesterol Total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade.

A tabela 1 apresenta os IRs de perfil lipídico segundo sexo. Para valores de HDL-Colesterol, as mulheres (29-74 mg/dL; mediana 50 mg/dL) apresentaram IRs significativamente maiores que os homens (25 a 67 mg/dL; mediana 43 mg/dL) ($p < 0,01$). Para concentrações séricas de CT e LDL-Colesterol, não houve diferenças estatisticamente significativas para sexo ($p > 0,05$).

Tabela 1 – Intervalos de referência de parâmetros lipídicos em adultos ≥ 20 anos segundo sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Sexo	n	Mediana	Min-Max	LI	LS	p-valor*
CT (mg/dL)	Total	2.707	177	94-270	119	251	0,4385
	Masculino	1.280	175	94-269	118	248	
	Feminino	1.427	178	100-270	121	253	
HDL (mg/dL)	Total	2.717	46	13-80	26	72	<0,01
	Masculino	1.289	43	13-80	25	67	
	Feminino	1.428	50	19-80	29	74	
LDL (mg/dL)	Total	2.716	98	27-173	54	156	0,2426
	Masculino	1.282	98	29-173	53	154	
	Feminino	1.434	99	27-173	57	161	

n: amostra. MIN-MAX: valor mínimo e valor máximo. LI: limite inferior ligado ao percentil 2,5. LS: Limite superior ligado ao percentil 97,5. CT: Colesterol Total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade. *Teste Mann Withney. Diferenças estatisticamente significativas valor- $p \leq 0,05$.

A tabela 2 apresenta os IRs de parâmetros lipídico segundo idade. No sexo masculino, houve aumento dos níveis de CT e LDL-Colesterol ($p \geq 0,05$), compararam-se adultos mais jovens entre 20 a 39 anos com aqueles entre 40 e 59 e 60 anos ou mais, sendo os valores semelhantes para estas duas últimas faixas etárias. Os IRs para CT, entre 20 a 49 anos, foram de 115-239 mg/dL (mediana 162 mg/dL), 131-250 (mediana 188 mg/dL) entre 40 a 59 anos e 125-252 mg/dL (mediana 192 mg/dL) a partir de 60 anos. Para o LDL-Colesterol, os IRs entre 20 a 39 anos, foram 51-151 (mediana 89 mg/dL), 40 a 59 anos de 57-156 mg/dL (mediana 109 mg/dL) e, a partir de 60 anos, de 64-156 (mediana 111 mg/dL). Para o HDL-Colesterol, os valores foram semelhantes entre as faixas etárias ($p > 0,05$).

No sexo feminino, os valores de CT e LDL-Colesterol aumentaram com a idade. Sendo os IRs para CT, entre 20 a 39 anos, de 118-248 mg/dL (mediana 170 mg/dL); entre 40 a 59 anos, de 129-256 mg/dL (mediana 186 mg/dL); de 60 anos ou mais, de 128,5-265 mg/dL (mediana 202 mg/dL) ($p \leq 0,05$). Para LDL-Colesterol, os IRs foram: entre 20 a 39 anos, de 56-148 mg/dL (mediana 92 mg/dL); entre 40 a 59 anos, de 58-165 mg/dL (mediana 104

mg/dL); e a partir de 60 anos, de 59-172 mg/dL (mediana 112 mg/dL) ($p \leq 0,05$). Para HDL-Colesterol, houve diferenças para os valores de IR entre as faixas etárias de 20 a 39 (29-74 mg/dL; mediana 49 mg/dL) e, entre 40 a 59 anos (29-745mg/dL; mediana 51 mg/dL), sendo maiores nesta última ($p \leq 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Intervalos de referência de parâmetros lipídicos em adultos ≥ 20 anos segundo faixa etária e sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Faixa etária	n	Mediana	Min-Max	LI	LS	p-valor*
<i>Sexo Masculino</i>							
CT (mg/dL)	20-39 ^a	632	162	94-269	115	239	
	40-59 ^b	499	188	100-268	131	250	<0,01
	60 ou mais ^b	149	192	107-268	125	252	
HDL (mg/dL)	20-39	635	43	19-80	24	68	
	40-59	503	42	18-78	27	66	0,5359
	60 ou mais	151	44	14-73	25	67	
LDL (mg/dL)	20-39 ^a	633	89	29-173	51	151	
	40-59 ^b	501	109	37-171	57	156	<0,01
	60 ou mais ^b	148	111	54-169	64	156	
<i>Sexo Feminino</i>							
CT (mg/dL)	20-39 ^a	814	170	100-270	118	248	
	40-59 ^b	493	186	106-270	129	256	<0,01
	60 ou mais ^c	120	202	118-266	128,5	264	
HDL (mg/dL)	20-39 ^a	803	49	19-80	29	74	
	40-59 ^b	495	51	20-80	29	75	0,0287
	60 ou mais ^{a,b}	130	50	25-80	31	74	
LDL (mg/dL)	20-39 ^a	813	92	27-172	56	148	
	40-59 ^b	498	104	39-173	58	165	<0,01
	60 ou mais ^c	123	112	40-173	59	172	

n: amostra. MIN-MAX: valor mínimo e valor máximo. LI: limite inferior ligado ao percentil 2,5. LS: Limite superior ligado ao percentil 97,5%. CT: Colesterol Total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade. *Teste de Kruskal Wallis. Diferenças estatisticamente significativas valor-p $\leq 0,05$. a,b,c: letras iguais representam ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Letras diferentes representa a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p \leq 0,05$).

A tabela 3 apresenta os IRs de parâmetros lipídico segundo raça/cor. Para a população total de adultos, os valores IR para CT, HDL-Colesterol e LDL-Colesterol foram semelhantes ($p > 0,05$). Ao se estratificar por sexo, houve diferenças apenas para níveis de HDL-Colesterol para o sexo feminino, sendo os valores de IR maiores na raça/cor branca (29-75 mg/dL; mediana 50 mg/dL) em comparação com a parda (29-73 mg/dL; mediana 49 mg/dL) ($p \leq 0,05$).

Tabela 3 – Intervalos de referência de parâmetros lipídicos em adultos ≥ 20 anos segundo raça cor e sexo, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil, 2014-2015

Exames	Raça/cor	n	Mediana	Min-Max	LI	LS	p-valor*
<i>Total para sexo</i>							
CT (mg/dL)	Branca	1.076	177	96-270	120	253	0,1656
	Parda	1.391	175	94-269	118	249	
	Preta	193	178	109-270	123	248	
HDL (mg/dL)	Branca	1.068	47	13-80	26	73	0,0625
	Parda	1.407	46	14-80	26	71	
	Preta	196	45	25-79	27	73	
LDL (mg/dL)	Branca	1.079	110	29-73	56	156	0,3944
	Parda	1.394	96	34-173	54	155	
	Preta	196	97	27-173	51	165	
<i>Sexo Masculino</i>							
CT (mg/dL)	Branca	518	177	96-268	117	247	0,6109
	Parda	643	171	94-269	118	248	
	Preta	101	182	117-263	126	248	
HDL (mg/dL)	Branca	516	43	13-80	24	66	0,9486
	Parda	654	42	14-78	25	67	
	Preta	101	41	25-77	26	72	
LDL (mg/dL)	Branca	516	101	29-171	54	154	0,6458
	Parda	647	96	34-173	57	162	
	Preta	101	100	37-171	52	154	
<i>Sexo Feminino</i>							
CT (mg/dL)	Branca	558	177	100-270	124	256	0,2875
	Parda	748	178	106-269	119	250	
	Preta	92	177	109-270	117	248	
HDL (mg/dL)	Branca ^a	552	50	19-80	29	75	0,0020
	Parda ^b	753	49	19-80	29	73	
	Preta ^{a,b}	95	48	27-79	30	73	
LDL (mg/dL)	Branca	563	100	29-173	58	159	0,6569
	Parda	747	97	42-172	58	157	
	Preta	95	95	27-173	43	166	

n: amostra. MIN-MAX: valor mínimo e valor máximo. LI: limite inferior ligado ao percentil 2,5. LS: Limite superior ligado ao percentil 97,5%. CT: Colesterol Total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade. *Teste de Kruskal Wallis. Diferenças estatisticamente significativas valor-p $\leq 0,05$. a,b,c: letras iguais representam ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Letras diferentes representa a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p \leq 0,05$).

A tabela 4 apresenta a distribuição em percentis para parâmetros lipídicos, usando cortes de P1 a P99, segundo sexo e idade. Para os cortes de P25 (Q1), os valores de CT no sexo foram, no masculino, 152 mg/dL; e, no feminino, 157 mg/dL. Para LDL-Colesterol, no masculino,

HDL (mg/dL)	Total	1428	19-80	27	28	33	37	43	50*	58	67	72	74	79
	20-39	803	19-80	27	29	32	36	43	49	58	66	70	74	79
	40-59	495	20-80	25	29	34	37	44	51	59	69	73	75	79
	60 ou mais	130	25-80	25	31	34	37	43	50	58	69	72	74	78
	Total	1434	27-173	49	57	62	69	82	98*	115	135	149	161	169
LDL (mg/dL)	20-39	813	27-172	51	56	60	66	77	92	108	127	139	148	158
	40-59	498	39-173	49	58	67	75	88	104	122	143	152	165	169
	60 ou mais	123	40-173	48	59	73	78	97	112	134	156	165	172	173

n: amostra. MIN-MAX: valor mínimo e valor máximo. P: Percentil. CT: Colesterol Total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade. * Comparação dos parâmetros lipídicos desse estudo com o Adult Treatment Panel III (ATP III) pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Diferenças estatisticamente significativas valor-p $\leq 0,05$.

Discussão

No presente estudo, foram identificados os IRs de parâmetros lipídicos de CT, HDL-Colesterol e LDL-Colesterol em amostra representativa em adultos brasileiros. Para maior aproximação dos 95% dos indivíduos saudáveis, ao estabelecer a população de referência, levou-se em consideração a Diretriz C28-A3⁸ e o estudo nacional existente²¹, utilizando-se os mesmos critérios de exclusão, mas com acréscimo dos adultos fumantes, com hemoglobinopatias, anemia, DPOC, artrite, reumatismo, câncer, obesidade e idade abaixo de 20 anos. A escolha de manter adultos a partir dos 20 anos, está em conformidade com os valores referencias por idade apresentados na última Diretriz de Dislipidemias Brasileira²⁶ e no ATP III²⁹. A descrição das distribuições de parâmetros lipídicos em percentis (P1 a P99) facilita a identificação de risco de DCV, conforme limites de decisão clínica¹⁰.

A presença de outliers pode mudar substancialmente os limites dos IR³³. Independentemente do método empregado no cálculo dos IRs, a detecção e exclusão dos outliers é parte crucial do processo para obter valores confiáveis¹. Neste estudo, utilizou-se a inspeção visual dos dados, como nos estudos com canadenses³ e brasileiros²¹ e por ser um método simples e eficaz na detecção de outliers¹. Após, empregou-se o método de Tukey, que leva a IRs mais estreitos³⁰, também optou-se por esse método em vez do Dixon/Reed, que é bastante utilizado, por este último não ser muito sensível quando há mais de um outliers¹, o que ocorreu em todos os parâmetros avaliados.

Neste estudo, após as exclusões e remoção de outliers, os comportamentos das curvas de distribuição dos parâmetros lipídicos foram não normais, diferentemente do estudo com brasileiros, em que se teve a normalização da distribuição²¹. A Diretriz C28-A3 recomenda o

método não-paramétrico, devido ao fato de os valores de referência de muitos analitos não apresentarem distribuição Gaussiana¹, embora não contraindique o paramétrico, caso se tenha competência estatística e computacional para operacionalizar esse método, e afirma que os resultados podem ser próximos^{1,8}. Os resultados aqui encontrados foram próximos aos valores referenciais do estudo prévio feito com adultos brasileiros, em que as médias LI e LS de CT, HDL-Colesterol e LDL-Colesterol (mg/dL) foram 184,2 (121-247,5), 48,8 (27,4-70,3) e 103,3 (54,7-151,8) no sexo feminino, e 178,8 (114,5-243), 42 (23-61) e 100,8 (51-151,5) no sexo masculino, respectivamente²¹.

Os achados mostraram que não houve diferenças por sexo para CT e LDL-Colesterol. Valores de HDL-Colesterol, foram mais elevados nas mulheres, em conformidade com estudos tanto no Brasil²¹ como em outros países^{5,10,23,34,35}. O HDL-Colesterol é protetor de DCV e, em geral, mulheres têm níveis superiores aos dos homens, explicado por aspectos hormonais como o estrogênio, que reduz a atividade metabólica dos macrófagos pelo acúmulo de lipídeos³⁴. Os níveis de HDL-Colesterol considerados como normais diferem-se entre os sexos nos países da Ásia, da Europa e da América do Norte³⁴. Ressalta-se que a presença de diferenças relacionadas ao HDL-Colesterol, segundo sexo, em adultos ocidentais e orientais mostra que a aplicação de valores de referência deve ser feita com cautela³⁴.

Parâmetros de CT e LDL-Colesterol aumentaram nas mulheres com o avanço da idade. Para homens entre 20 a 39 anos, os níveis de CT foram menores não diferindo após os 40 anos. O mesmo ocorreu para o LDL-Colesterol. Para HDL-Colesterol, a mediana foi mais proeminente nas mulheres entre 40 a 59 anos. Estudo com brasileiros, identificou que os limites de referência de CT e LDL-Colesterol foram mais elevados a partir de 60 anos e maiores na população feminina que na masculina²¹. Apesar de as faixas de etárias aqui apresentadas serem diferentes do referido estudo, nota-se o mesmo comportamento.

Na China, valores referências de CT foram crescentes em mulheres entre 20 a 70 anos e, em homens, até os 50 anos³⁶. No Canadá, as mulheres tiveram concentrações de LDL mais altas, principalmente no pós-menopausa³. Já homens iranianos apresentaram aumento em todos os parâmetros lipídicos com a idade, exceto para HDL-Colesterol¹². Diante disso, reafirmam-se as diferenças entre populações^{6,14} e a importância do particionamento na ocorrência de mudanças fisiológicas estabelecidas na literatura⁶.

Os resultados desse estudo podem ser explicados pelas diferenças fisiológicas que ocorrem no envelhecimento em ambos os sexos^{6,15}. Nas mulheres, documenta-se a influência hormonal no perfil lipídico no ciclo menstrual, menopausa^{6,36,37} e climatério^{6,36}, em que níveis de LDL, CT e triglicerídeos (TG) acentuam-se com a idade, sendo as dislipidemias altamente

prevalentes nas mulheres³⁶⁻³⁸. A progesterona atenua níveis de HDL, e o estrogênio tem papel na modulação dessa lipoproteína para proteção cardiovascular nos períodos entre pré, durante e pós-menopausa^{38,39}. Os IRs de LDL-Colesterol continuam a chamar a atenção²¹, uma vez que são fortes preditores de risco cardíaco⁴⁰, e os níveis altos estão associados ao aumento da idade em adultos brasileiros¹⁷.

No presente estudo, não houve diferenças para todos os parâmetros lipídicos por raça/cor para a população total, o que justificaria o não particionamento para esses estratos⁴. Contudo, optou-se pela estratificação da amostra por raça/cor, uma vez que a população brasileira caracteriza-se pela miscigenação de raças, etnias, povos e segmentos socioeconômicos²¹, o que poderia influenciar o perfil lipídico⁴¹. Observou-se, apenas no sexo feminino, que a mediana e os IRs de HDL-Colesterol foram levemente mais altos na raça/cor branca em relação à parda. Estudo no Brasil encontrou que valores médios e os LI de CT, LDL-Colesterol e HDL-Colesterol são mais elevados entre as mulheres, sendo as médias de HDL-Colesterol menores na raça/cor preta em relação às demais²¹.

Neste estudo, nas distribuições em percentis para todos os parâmetros lipídicos em ambos os sexos, os grupos analisados foram inferiores, com relação ao ATP III, em adultos brasileiros. Tal achado pode se justificar em virtude de características, como condições de saúde individual, que se diferenciam geograficamente^{11,41}, clima e fatores ambientais, peculiaridades étnicas⁴¹, como influência de ritmo circadiano, dieta, estado nutricional, ciclo menstrual, atividade física, estresse, tabagismo, uso de medicações, bebidas alcoólicas ou caféina^{3,7,15}.

Pela distribuição do ATP III, concentrações de CT na população geral no LS (P97,5) estão entre 280-300 mg/dL, já limites de decisão correspondem ao P50 (200 mg/dL)²⁹. Pelos valores de referência da Diretriz Brasileira²⁶, para níveis de CT (<190 mg/dL), neste estudo, os limites de decisão clínica para distribuição estão aproximadamente no P50 para homens (CT= 175mg/dL), e mulheres (CT= 178 mg/dL). Para níveis de HDL-Colesterol (< 40 mg/dL), considerando-se os limites de decisão da Diretriz Brasileira²⁶, para os homens os valores correspondem ao P25; e, nas mulheres, ao P10; já no ATP III, o ponto de corte proposto é o P25²⁹.

Para níveis de LDL-Colesterol, considerando-se o ponto de corte <130 mg/dL categorizado como limítrofe pelo ATP III²⁹, as distribuições encontram-se entre o P50-P75. Assim, neste estudo, homens e mulheres entre 20 a 59 anos estariam no P75; e, no P50, as mulheres a partir de 60 anos, cabendo destacar que, pelo ATP III²⁹, mulheres a partir dos 35 anos já correspondem ao P50. Dado a especificidade dos valores de referência de LDL-Colesterol, que são interpretados como categoria de risco considerando-se a Diretriz

Brasileira²⁶, neste estudo, para risco cardiovascular baixo (<130 mg/gL) e risco cardiovascular intermediário (< 100 mg/dL), os limites de decisão clínica corresponderiam ao P75 para ambos os sexos nas duas categorias. Se considerássemos os mesmos limites de decisão por essa Diretriz²⁶ com valores da distribuição do ATP III²⁹, o baixo risco englobaria valores de P50; e o risco intermediário, o P25, para homens; e P50, para mulheres. Esses resultados indicam que distribuições de subpopulações raciais-étnicas precisam ser incorporadas no desenvolvimento de seus IRs, o que pode ter implicações clínicas e de saúde pública, como diagnósticos mais precisos e tratamento apropriado⁴². Além disso, cabe ressaltar que os valores de referências lipídicos desses estudos foram retirados da literatura internacional^{26,29}, podendo ter influências dos padrões de sobrepeso, obesidade e hábitos alimentares, que são diversificados⁴³ entre povos e suas culturas.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiramente, inerentes aos estudos transversais, podendo os dados estar sujeitos a mudanças de estilos de vida e podem ter sido inclusas pessoas doentes sem diagnóstico prévio. Ademais, não foram estimados IRs para TG, pois esse não foi coletado na PNS. Contudo, os parâmetros lipídicos aqui estudados trouxeram informações relevantes da saúde dos adultos brasileiros pela distribuição em percentis, principalmente, no que tange ao LDL-Colesterol e ao CT altos, que contribuem para diagnósticos populacionais de dislipidemias e hipercolesterolemia familiar (HF), que expõem os adultos acometidos e familiares às DCVs¹⁰. Além disso, com relação à raça/cor preta em mulheres, apesar de estudos não recomendarem amostras abaixo de 120⁸ por estratos, é possível determinar IR de 95% com 40 amostras pelo método não paramétrico³³. Também comprovamos por meio de testes estatísticos que não seria necessário obter IRs separados para estratos de raça/cor em conformidade com a literatura, uma vez que não houve diferenças significativas⁴, mas optou-se em estratificar, respeitando a variabilidade biológica, racial e étnica^{6,41,42}, assim esses dados devem ser avaliados com cautela.

Conclusão

Evidenciou-se que, nos adultos brasileiros, os parâmetros de CT e LDL-Colesterol são semelhantes segundo sexo. As mulheres apresentaram parâmetros lipídicos de HDL-Colesterol maiores que dos homens, e mulheres da raça/cor branca apresentaram maiores valores de HDL-Colesterol do que na parda. Houve aumento dos níveis de CT e LDL-Colesterol nos homens, dos 20 anos aos 39 anos, comparados com os de 40 a 59 anos; e, a partir de 60 anos, os resultados estabilizaram. Já nas mulheres, houve um aumento gradativo em todas as faixas de idade, mostrando importantes diferenças quanto às variações biológicas e fisiológicas do envelhecimento neste último grupo. Os valores referencias deste estudo, segundo sexo, foram

menores em relação aos do ATP III. Os resultados mostram as condições de saúde dos adultos brasileiros e podem subsidiar iniciativas de saúde pública, quanto à identificação de dislipidemias e prevenção de DCV, bem como reafirmam a importância das influências geográficas e étnico-raciais nos parâmetros avaliados e podem apoiar pesquisas futuras sobre a temática.

Agradecimentos

Ao Conselho da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a bolsa de Doutorado recebida por ACMGNS; e, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de Produtividade em Pesquisa recebida por DCM.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – TED 147/2018.

Contribuição dos autores

Sá ACMGN contribuiu com a concepção, delineamento do estudo, análises, interpretação, revisão e redação do artigo. Pinheiro PC contribuiu nas análises. Malta DC contribuiu com interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Referências

1. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(1):5-16. doi: 10.11613/BM.2016.001.
2. Boyd JC. Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations. *Asian J Androl*. 2010 Jan;12(1):83-90. doi: 10.1038/aja.2009.9
3. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL et al. Biochemical marker reference values across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem*. 2015 Aug;61(8):1049-62. doi: 10.1373/clinchem.2015.240515.

4. Horowitz GL. Reference Intervals: Practical Aspects. *EJIFCC*. 2008 Oct 16;19(2):95-105.
5. Sairam S, Domalapalli S, Muthu S, Swaminathan J, Ramesh VA, Sekhar L et al. Hematological and biochemical parameters in apparently healthy Indian population: defining reference intervals. *Indian J Clin Biochem*. 2014 Jul;29(3):290-7. doi: 10.1007/s12291-013-0365-5. Epub 2013 Jul 23.
6. Sikaris KA. Physiology and its importance for reference intervals. *Clin Biochem Rev*. 2014 Feb;35(1):3-14.
7. Ferreira CES, Andriolo A. Intervalos de referência no laboratório clínico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2008. 44(1): 11-16. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442008000100004>
8. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE AND IFCC. C28-A3 Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition. v.28, p.1-72, 2008.
9. Solhpour A, Parkhideh S, Sarrafzadegan N, Asgary S, Williams K, Jungner I et al. Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures. *Atherosclerosis*. 2009 Nov;207(1):200-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.003
10. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol*. 2017 Jul-Aug;11(4):1055-1064.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.007. Epub 2017 Jun 1.
11. Yadav D, Gupta M, Mishra S, Sharma P. Reference interval for lipid profile in North Indian population from Rajasthan according to various partitioning criteria. *Clin Chim Acta*. 2013 Nov 15;426:145-51. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.004

12. Rahmani M, Jeddi S, Ghanbari M, Momenan AA, Azizi F, Ghasemi A. Reference Values for Serum Lipid Profiles in Iranian Adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Arch Iran Med*. 2019 Jan 1;22(1):24-31.
13. Shlessarenko N, Jacob CM, Azevedo RS, Fontes CJ, Novak GV, Andriolo A. Serum lipids in Brazilian children and adolescents: determining their reference intervals. *BMC Public Health*. 2015 Jan 21;15:18. doi: 10.1186/s12889-015-1359-4.
14. Tate JR, Sikaris KA, Jones GR, Yen T, Koerbin G, Ryan J et al. Harmonising adult and paediatric reference intervals in australia and new zealand: an evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. *Clin Biochem Rev*. 2014 Nov;35(4):213-35.
15. Plebani M, Lippi G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Feb;50(2):189-90. doi: 10.1515/cclm.2011.751.
16. Almeida AS, Faleiros ACG, Teixeira DNS, Cota UA, Chica JEL. Valores de referência de parâmetros bioquímicos no sangue de duas linhagens de camundongos. *J Bras Patol Med Lab* 2008; 44(6): 429-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442008000600006>
17. Sá ACMGN, Machado ÍE, Bernal RTI, Malta DC. Factors associated with high LDL-Cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2021 Feb;26(2):541-553. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232021262.371020
18. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology- 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Nov 4;113(4):787=891. <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>
19. Sá ACMGN, Gomes CS, Moreira AD, Meléndez GV, Malta DC. Prevalence and factors associated with self-reported diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey 2019. *RESS (prelo)*. 2021.
20. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Sá ACMGN et al. Prevalence of altered total cholesterol and fractions in the Brazilian adult population:

National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019 Oct 7;22Suppl 02(Suppl 02):E190005.SUPL.2. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720190005.supl.2.

21. Szwarcwald CL, Malta DC, Pereira CA, Figueiredo AW, Almeida WDS, Machado IE et al. Reference values for laboratory tests of cholesterol, glycosylated hemoglobin and creatinine of the Brazilian adult population. *Rev Bras Epidemiol.* 2019 Oct 7;22Suppl 02(Suppl 02):e190002.supl.2. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720190002.supl.

22. Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB, Almeida WDS, Damacena GN, Pereira CA et al. Laboratory exams of the National Health Survey: methodology of sampling, data collection and analysis. *Rev Bras Epidemiol.* 2019 Oct 7;22Suppl 02(Suppl 02):E190004.SUPL.2. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720190004.supl.2.

23. Pavlov IY, Wilson AR, Delgado JC. Reference interval computation: which method (not) to choose? *Clin Chim Acta.* 2012 Jul 11;413(13-14):1107-14. doi: 10.1016/j.cca.2012.03.005.

24. Souza-Júnior PRB, Freitas MPS, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24(2):207-216.

25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.

26. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl. 1):1-76.

27. Damacena, N.G. et al. O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. *Epidemiol. serv. saúde*, v.24, n.2, p.197-206, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00197.pdf> >. Acesso em: 23 fev.

28. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, Higgins V, Nieuwesteeg M, Abdelhaleem M et al. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem*. 2015 Aug;61(8):1075-86. doi: 10.1373/clinchem.2015.240531. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26044509.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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 Dec 17;106(25):3143-421.
30. Hickman PE, Koerbin G, Potter JM, Glasgow N, Cavanaugh JA, Abhayaratna WP et al. Choice of Statistical Tools for Outlier Removal Causes Substantial Changes in Analyte Reference Intervals in Healthy Populations. *Clin Chem*. 2020. Dec 1;66(12):1558-1561. doi: 10.1093/clinchem/hvaa20.
31. Plebani M, Lippi G. Personalized (laboratory) medicine: a bridge to the future. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr;51(4):703-6. doi: 10.1515/cclm-2013-0021.
32. Theodorsson E. Resampling methods in Microsoft Excel® for estimating reference intervals. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015 Oct 15;25(3):311-9. doi: 10.11613/BM.2015.031.
33. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem*. 2009 Jan;46(Pt 1):8-17. doi: 10.1258/acb.2008.008170.
34. Kim HJ, Park HA, Cho YG, Kang JH, Kim KW, Kang JH et al. Gender Difference in the Level of HDL Cholesterol in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2011 Mar;32(3):173-81. doi: 10.4082/kjfm.2011.32.3.173.
35. Hughes D, Crowley J, O'Shea P, McEvoy JW, Griffin DG. Lipid reference values in an Irish population. *Ir J Med Sci*. 2021 Feb;190(1):117-127. doi: 10.1007/s11845-020-02309-0.

36. Xia L, Chen M, Liu M, Tao Z, Li S, Wang L, et al. Nationwide Multicenter Reference Interval Study for 28 Common Biochemical Analytes in China. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2915. doi: 10.1097/MD.0000000000002915.
37. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020 Jan 13;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202.
38. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health*. 2014 Feb 7;6:185-94. doi: 10.2147/IJWH.S38133
39. Subbiah MT. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Mar;35(3):271-6. doi: 10.1590/s0100-879x2002000300001
40. Naylor M, Vasan RS. Recent Update to the Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison With International Guidelines. *Circulation* 2016; 133(18):1795-1806.
41. Miri-Dashe T, Osawe S, Tokdung M, Daniel N, Choji RP, et al. Comprehensive reference ranges for hematology and clinical chemistry laboratory parameters derived from normal Nigerian adults. *PLoS One*. 2014 May 15;9(5):e93919. doi: 10.1371/journal.pone.0093919. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(6):e100601. Daniel, Monday Tokdung Nenbammun [corrected to Tokdung, Monday]; [corrected to Daniel, Nenbammun].
42. Lim E, Miyamura J, Chen JJ. Racial/Ethnic-Specific Reference Intervals for Common Laboratory Tests: A Comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White. *Hawaii J Med Public Health*. 2015 Sep;74(9):302-10. PMID: 26468426; PMCID: PMC4578165.
43. Slhessarenko N, Fontes CJF, Slhessarenko ME, Azevedo RS, Andriolo A. Proposition of decision limits for serum lipids in Brazilian children aged one to 13 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Mar-Apr;95(2):173-179. doi: 10.1016/j.jped.2018.01.003

Material Suplementar

Quadro 1 – Perguntas do questionário da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) ou indicadores usados para as variáveis dos critérios de exclusão, Brasil, 2014-2015

Variáveis	Questões da PNS ou indicadores usados para construir variáveis do critério de exclusão	Referência
Obesidade	Peso final em quilogramas. Código da variável na base de dados da PNS Z004. Altura final em metros. Código da variável na base de dados da PNS Z005. Indicadores utilizados para construir a variável obesidade usando a fórmula do índice de massa corporal (IMC). Considerado como obesidade o $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$.	1. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.
Tabagismo	Atualmente você fuma algum tabaco? "Como opções de resposta, foram adotadas as seguintes afirmações: Opções de resposta: Sim, diariamente; Sim, menos que diariamente; Atualmente não fumo. Código da variável no banco de dados PNS P50.	
Diabetes	Hemoglobina glicada - Valor coletado de hemoglobina glicada em porcentagem (%). Opções de resposta: maior ou igual a 6,5% ² . Código da variável no banco de dados PNS Z034. Diagnóstico autorrelatado de diabetes - Algum médico já lhe deu um diagnóstico de diabetes? Opções de resposta: Sim; Somente durante a gravidez; Não. Código variável no banco de dados PNS Q30.	2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002
Hipertensão arterial	Pressão Arterial — Valor da pressão arterial aferida em mmHg. Código da variável no banco de dados PNS Z034.	3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines of

	<p>Opções de resposta: $\geq 140/90$ mmHg³. Código da variável na base de dados do PNS W00407 (pressão arterial sistólica) e W00408 (pressão arterial diastólica).</p> <p>Diagnóstico autorrelatado de hipertensão — Um médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão (pressão alta). Opções de resposta Opções de resposta: Sim; Somente durante a gravidez; Não. Código da variável no banco de dados PNS Q02;</p> <p>Nas últimas duas semanas, você tomou medicamentos por causa da hipertensão (pressão alta)? Opções de resposta: Sim; Não; Código da variável no banco de dados PNS Q06.</p>	<p>Hypertension - 2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.</p>
Doença renal crônica	<p>Creatinina — Valor coletado de creatinina em mg/dL. Código da variável no banco de dados PNS Z041. Sexo masculino e feminino. Código da variável no banco de dados PNS Z002. Calculou-se a taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m² no exame de sangue e, para o cálculo, foi utilizada a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁴. Opções de resposta: Sim; Não.</p>	<p>4. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3(1):1-150.</p>
Hemoglobinopatias	<p>Hemoglobinopatias — Código da variável no banco de dados PNS Z041. Avaliada a presença de parâmetros normais ou anormais⁵. Opções de respostas: normal; Anormais: presença de traço falciforme, talassemias, parâmetros homocigotos ou heterocigotos para HbS, HbC e HbD.</p>	<p>5. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AGD, Machado ÍE, Pereira CA, Souza MFM, Malta DC. Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. Rev Bras Epidemiol. 2019 Oct 7;22Suppl 02(Suppl</p>

		02):E190007.SUPL.2. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980- 549720190007.supl.2
Anemia	Hemoglobina — Valor coletado de hemoglobina em g/dL — Homens: nível de hemoglobina menor que 13,0 g/dL; Mulheres: nível de hemoglobina menor que 12,0 g/dL, ambos os valores indicam anemia: que, entre 11 e 11,9 g/dL, anemia leve; entre 8 e 10,9 g/dL, anemia moderada; e menor que 8 g/dL, anemia grave ⁶ . Sim; Não; Código da variável no banco de dados PNS Z007.	6. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011.
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Diagnóstico autorrelatado de Doença pulmonar obstrutiva crônica — Algum médico já lhe deu o diagnóstico de alguma doença no pulmão, tais como enfisema pulmonar, bronquite crônica ou DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Opções de resposta: Sim; Não. Código variável no banco de dados PNS Q116.	
Doenças cardiovasculares	Diagnóstico autorrelatado de doença cardiovascular — Algum médico já lhe deu o diagnóstico de uma doença cardíaca, como ataque cardíaco, angina, insuficiência cardíaca ou outra coisa? Opções de resposta: Sim; Não. Código variável no banco de dados PNS Q63.	
Acidente vascular cerebral	Diagnóstico autorrelatado de acidente vascular cerebral — Algum médico já lhe deu o diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC) ou derrame? Opções de resposta: Sim; Não. Código variável no banco de dados PNS Q68.	

Artrite e reumatismo	Diagnóstico autorrelatado de artrite e reumatismo — Q79. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de artrite ou reumatismo? Opções de resposta: Sim; Não. Código variável no banco de dados PNS Q79.	
Câncer	Diagnóstico autorrelatado de câncer — Algum médico já lhe deu algum diagnóstico de câncer? Opções de resposta: Sim; Não. Código variável no banco de dados PNS Q120.	
Gravidez	A Sra. está grávida no momento? Código variável no banco de dados PNS P5.	

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa estimou os intervalos de referência (IR), as distribuições de parâmetros lipídios, as prevalências de diagnósticos populacionais de níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-Colesterol) altos e hipercolesterolemia familiar (HF), bem como os seus fatores associados, em amostra representativa de adultos brasileiros pelos dados dos exames da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS).

O LDL-Colesterol aumentado esteve associado ao envelhecimento, residir na região Nordeste, ter anemia, sobrepeso e obesidade. A HF afeta 1 a cada 104 adultos brasileiros, associa-se a fatores como a autoavaliação de saúde regular e ruim ou muito ruim, raça/cor preta e escolaridade. Para IR e distribuições de parâmetros lipídicos, as mulheres apresentaram valores de HDL-colesterol maiores que os homens. Com relação ao colesterol total (CT) e LDL-Colesterol, os homens apresentaram maiores valores para a faixa etária de 20 a 39 anos, comparando-se com 40 a 59 anos. Já nas mulheres, houve o aumento crescente de todos os parâmetros lipídicos com o avanço da idade; e, na raça cor branca, para níveis de HDL-Colesterol, os valores foram mais elevados. Os valores das distribuições de todos os parâmetros lipídicos avaliados foram inferiores quando comparados ao do estudo *Adult Treatment Panel III (ATP III) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001)*.

Os resultados refletem as condições de saúde da população brasileira e o potencial da edição laboratorial da PNS, que constitui um marco para a saúde pública brasileira. Os dados aqui explorados possibilitam monitorar as metas dos Planos Global e Nacional de Doenças Crônicas Não Transmissíveis e os indicadores dos objetivos do Desenvolvimento Sustentável presentes na Agenda 2030, uma vez que compõem a linha de base para o alcance de metas como a redução das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que incluem as doenças cardiovasculares (DCV) (MALTA; SZWARCOWALD; SOUZA-JÚNIOR, 2019).

Valores de LDL-Colesterol aumentados estiverem presentes em 1 a cada 5 adultos brasileiros, mostrando a elevada prevalência de dislipidemias em decorrência dessa lipoproteína. Essa situação é preocupante, uma vez que o LDL-Colesterol consiste em um preditor de risco cardiovascular (NAYOR; VASAN, 2016). Estudo que estimou em risco cardiovascular, com os dados laboratoriais da PNS, segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), utilizando-se da calculadora de risco do Framingham Heart Study para o escore de risco global (ERG-FHS) (PRÉCOMA *et al.*, 2021), identificou que os adultos entre 45 e 64 anos apresentaram uma prevalência de risco cardiovascular elevado de

19,4% (MALTA *et al.*, 2021).

Contudo, destaca-se que, até o momento, não se tem uma calculadora específica para a população brasileira; assim, a prática de generalização das equações de risco e definição de tratamento farmacológico podem comprometer a identificação de risco adequado quanto à efetividade da terapêutica adotada e quanto ao direcionamento de políticas públicas de doenças cardiovasculares (MALTA *et al.*, 2021). Uma vez que existem elevadas prevalências de alterações de perfil lipídico na população adulta brasileira, a detecção adequada desse risco cardiovascular merece atenção, atentando-se também para características dessa população e contexto do país (MALTA *et al.*, 2021).

Como as dislipidemias são fortes preditoras de desfechos cardiovasculares (ZHONG *et al.*, 2017), o conhecimento dos fatores associados são imperativos no país. Os fatores associados ao LDL-Colesterol identificados neste estudo estão em conformidade com a literatura (BAYRAM *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2011; MORAS; CHECCHIO; FREITAS, 2013; BERGMANN *et al.*, 2011).

Estudos atestam a importância do colesterol plasmático elevado, particularmente dos níveis de LDL-Colesterol como um dos principais fatores modificáveis para prevenção de DCV e doença arterial coronariana (DAC) (FALUDI *et al.*, 2017). Pode-se inferir, por meio destes resultados, que ainda é necessário avançar em estratégias de controle e prevenção de dislipidemias, atuando em fatores modificáveis, como manutenção do peso, controle da obesidade, estilo e hábitos de vida saudáveis, bem como diagnósticos em locais com menor acesso no país. Estudo com dados de Inquérito Telefônico (Vigitel) no Brasil, entre os anos de 2006 e 2014, mostraram redução de fumantes e aumento da obesidade, consumo de frutas e hortaliças e prática de atividade física. Contudo, houve piora dos indicadores entre 2015 a 2019, podendo inclusive não se alcançar as metas de deter a obesidade, assumidas pelo Brasil até 2025, no Plano de enfrentamento de DCNT (SILVA *et al.*, 2021).

São documentadas diferenças raciais nos níveis de lipídios circulantes na corrente sanguínea, no entanto ainda persiste a escassez de informações sobre essa temática na literatura científica e também entre os profissionais de saúde. Assim, novas pesquisas para exploração da associação encontrada entre raça/cor e concentrações de LDL-aumentado são necessárias, haja vista que as condições sociais, econômicas, hábitos alimentares e outros fatores ambientes diferem-se entre raças e etnias (MCINTOSH *et al.*, 2013). O Brasil possui importantes diferenças regionais, culturais e de status socioeconômico, e no acesso a bens e serviços, que são determinantes de DCNTs, o que contribui para iniquidades em saúde (MALTA; DE MORAIS NETO; DA SILVA JUNIOR, 2011).

No que diz respeito ao diagnóstico populacional de HF no país, a identificação precoce dos indivíduos com a doença é relevante na medida em que pode possibilitar o tratamento precoce com hipolipemiantes, principalmente com estatinas, posto que os benefícios atribuídos à redução dos níveis de LDL-Colesterol proporcionam a diminuição de eventos cardiovasculares (GRUNDY *et al.*, 2019; IZAR *et al.*, 2021).

Cabe mencionar que os valores elevados de prevalência de HF encontrados podem ter influência da não exclusão de causas secundárias, como hipotireoidismo, síndrome nefrótica e uso de medicamentos. Além disso, o aumento da prevalência evidenciada pelo critério 2, com o aumento da idade, pode estar sujeito aos efeitos de viés de sobrevivência com manifestações fatais em adultos mais jovens. Também pode ocorrer pela inclusão de outros distúrbios metabólicos graves que cursam nas DCNTs, cuja ocorrência é esperada em idosos (MARENGON *et al.*, 2011).

Contudo, no Brasil, têm-se poucas informações sobre a prevalência populacional de HF (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021), sendo esse estudo pioneiro ao utilizar dados da PNS diante da escassez de pesquisas e dados objetivos sobre a doença no país (IZAR *et al.*, 2021). Dessa forma, os achados aqui apresentados mostram a dimensão da doença nos adultos brasileiros. A inexistência de todos os critérios do escore utilizado para o diagnóstico adotado e a impossibilidade de se excluir o uso de medicamentos e causas secundárias de dislipidemias, por indisponibilidade de informações na base de dados da PNS, podem ter subestimado ou superestimado as prevalências. Mas, cabe ressaltar que, embora não haja as condições exatas e robustas para definição da doença por todas as informações do escore, foi possível aproximar-se da realidade do país, em consonância aos esforços da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 1998) e em conformidade com estudos populacionais que também adotaram versões aptadas dos critérios *Dutch Lipid Clinic Network* (Dutch MEDPED) (BENN *et al.*, 2012; DE FERRANTI *et al.*, 2016; BÉRARD *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019).

Um achado interessante, neste estudo, foi de que os valores muito elevados de CT foram altamente correlacionados com possibilidade de HF. Essa informação é relevante na medida em que esse parâmetro pode ser uma importante ferramenta para facilitar o rastreio no país. A Diretrizes Brasileiras de HF, incentivam as coletas de CT e LDL-Colesterol visando ao rastreamento da doença (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021). O rastreamento universal, considera a coleta de perfil lipídico em todas as pessoas a partir dos 10 anos. Também recomenda a obtenção de perfil lipídico em crianças partir dos 2 anos, na presença de história familiar positiva para DCV prematura ou dislipidemias, presença de xantomas ou arco córneo, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes, obesidade) ou doença aterosclerótica (IZAR *et*

al., 2021). Neste tipo de rastreamento, o diagnóstico de HF sempre deve ser suspeitado em adultos a partir de 20 anos com valores de LDL-Colesterol maiores ou iguais a 190 mg/dL (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021). Já o rastreamento em Cascata, visa à obtenção do perfil lipídico de parentes de primeiro grau dos pacientes diagnosticados com HF. Ao se identificar novos casos, deve-se rastrear outros parentes (SANTOS *et al.*, 2012; IZAR *et al.*, 2021).

Quanto aos IRs, este estudo avançou na incorporação de outra metodologia para o estabelecimento desses valores, uma vez que se tem um único estudo em nosso meio que determinou valores de referência para adultos brasileiros. Neste estudo, avançamos ao ampliar os critérios de exclusão de doenças e fatores de risco, aplicar de diferentes técnicas estatísticas na remoção de outliers, particionamento e de cálculo de IR. Sendo assim, esses resultados podem colaborar para o alcance de IRs mais precisos. Apesar de as metodologias adotadas para determinação de IR serem diferentes neste estudo e no de Szwarcwald *et al.* (2019a), nota-se que os valores de IR aqui encontrados foram próximos, em consonância com a literatura (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE AND IFCC, 2008). Desse modo, confirma-se a confiabilidade dos valores de IR encontrados nestes estudos nacionais.

Algumas ponderações merecem ser discutidas, como a seleção dos adultos saudáveis, que representa o ponto de partida para que se chegue aos IRs. Esses valores estão relacionados à saúde e refletem condições fisiológicas, como na gravidez e em outras fases da vida (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009). Dessa forma, têm sido recorrentes na literatura discussões do que seria considerado adequadamente como um indivíduo saudável. Isso se deve ao fato de a designação de boa saúde ser relativa, pois pode diferir-se entre populações (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009). Além disso, isso se explica pelo fato de o conceito de saúde da OMS como um estado de completo bem-estar e não apenas ausência de doença (WHO, 1948) ser muito amplo, não sendo um ponto de partida realista totalmente aplicável para determinação dos indivíduos de referência (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009). Assim, ao selecionar os indivíduos deve-se considerar quais são as variáveis que podem influenciar as concentrações do analito, como as sociodemográficas, estilos de vida e comorbidades (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009; PLEBANI; LIPPI, 2013).

Nesse sentido, apesar da ampliação dos critérios de exclusão do estudo de Szwarcwald *et al.* (2019a), neste estudo, deve-se considerar a limitação da não exclusão de variáveis como consumo de álcool, uso de medicamentos e atividade física, pois as quantidades (ORZADA, 2016) que afetariam os lípidos não puderam ser mensuradas. Também se deve considerar a

exclusão de dados autorreferidos da amostra para doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, câncer, gravidez e tabagismo. Contudo, essas limitações também foram encontradas em outros estudos (SZWARCOWALD *et al.*, 2019a; SAIRAM *et al.*, 2014) e destaca-se que os critérios de exclusão aqui adotados foram definidos e escolhidos com rigor, embasados na literatura pela lista de condições patológicas descritas na Diretriz C28-A3 (CLSI, 2008) e nos estudos populacionais canadenses, que são referências mundiais (ADELI *et al.*, 2015a; ADELI *et al.*, 2015b)

Para a retirada de outliers, o método de *Tukey* leva a IRs mais estreitos (HICKMAN *et al.*, 2020). Esse método identifica os valores extremos, utilizando os 50% centrais da distribuição, eliminando, assim, os efeitos de confusão de mais outlier (CERIOTTI; HINZMANN; PANTEGHINI, 2009). Assim, esse método de remoção de outliers teve melhor aplicabilidade para este estudo, devido a ser indicado na presença de mais de um outliers, diferentemente do método de Dixon e Reed, que também é amplamente utilizado, mas muito sensível nesta situação (ORZADA, 2016).

Neste estudo, além dos IRs, foram considerados os limites de decisão clínica para parâmetros lipídicos, trazendo informação sobre as distribuições em percentis da população adulta brasileira. Os intervalos de referência são definidos com uma alta especificidade para a saúde (95%), enquanto os limites de decisão clínica também consideram a sensibilidade para doenças (SIKARIS, 2014).

Pelos resultados deste estudo, recomenda-se o acompanhamento de pacientes entre os percentis (P) 10 e P75, em que se identificou dislipidemias, considerando-se os limites de decisão pela distribuição do estudo *Adult Treatment Panel III (ATP III)* (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e pelos valores de referência da Diretriz Brasileira de Dislipidemias (FALUDI *et al.*, 2017).

No Brasil, também são escassos os estudos em que se propuseram limites de decisão para lípidos, sendo encontrado apenas um estudo em crianças e adolescentes realizado no país (SLHESSARENKO *et al.*, 2019). Pelo estudo ATP III, os limites de decisão clínica estão categorizados como desejáveis, limítrofes, alto e muito altos (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). Os limites para colesterol total (CT) e LDL-Colesterol, pela distribuição do ATP III, está entre os P50, P75 e P95, sendo nestes dois últimos percentis identificadas as dislipidemias mais graves (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) e equivalentes aos

valores de referência da Diretriz Brasileira (FALUDI *et al.*, 2017). Para dislipidemias relacionadas ao colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-Colesterol), os limites de decisão propostos pelo ATP III abrangem o P25 (50 mg/dL para mulheres e < 40 mg/dL para homens) (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001; FALUDI *et al.*, 2017). Porém, neste estudo, o ponto de corte para mulheres, seguindo os valores de referência da atual Diretriz Brasileira, está no P10 (FALUDI *et al.*, 2017).

A determinação dos IRs de parâmetros lipídicos em adultos brasileiros tem importância clínica no sentido de se conhecer os valores basais dessa população e reafirmaram as influências geográficas e étnico-raciais nos parâmetros avaliados (PLEBIANE; LIPPI, 2012), podendo apoiar pesquisas futuras sobre a temática. Ademais, atualmente, os países em desenvolvimento estão enfrentando sérios desafios de saúde pública, como aumento da obesidade e DCNT; assim, os resultados das distribuições em percentis identificados nesta pesquisa podem contribuir para o diagnóstico de dislipidemias e HF (BALDER *et al.*, 2017; SAIRAM *et al.*, 2014), bem como trazer informações importantes sobre as condições de saúde dos adultos brasileiros.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O LDL-colesterol mostrou-se aumentado em um quinto da população adulta brasileira e associado com envelhecimento, doenças crônicas, obesidade, características socioeconômicas. Conhecer essas características é extremamente importante para a prevenção de dislipidemias decorrentes dos níveis elevados dessa lipoproteína. A prevalência de possíveis casos de HF em adultos brasileiros foi 1:104. A HF foi mais frequente em mulheres, não sendo possível descartar o viés de sobrevivência devido a eventos fatais mais precoces em homens. A associação com fatores de risco cardiovasculares aumenta a morbidade da HF. Reconhecer os indivíduos portadores de HF precocemente, por meio do rastreamento, além de promover o tratamento necessário, é essencial para reduzir desfechos adversos. Os resultados podem subsidiar ações, programas e políticas de prevenção da mortalidade prematura por doença arterial coronariana, elaboração de linhas de cuidado direcionadas aos pacientes com HF, visando reduzir a carga dessa doença; além disso, os resultados mostram a importância da implementação de um programa de rastreamento de HF no Brasil. Portanto, conclui-se que os parâmetros lipídicos em adultos brasileiros variam segundo sexo, idade, raça/cor e em relação aos valores referências de outras localidades geográficas. Esses achados reforçam a relevância de haver padrões de referência nacionais, também podem apoiar a identificação de dislipidemias e a prevenção de doenças cardiovasculares, bem como subsidiar pesquisas futuras para a tomada de decisões clínicas condizentes com as condições de saúde dos adultos brasileiros.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABIFADEL, M. *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. **Nat Genet.**, v.34, n.2, p.154-156, 2003. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ng1161>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- ACHUTTI, A. C. *et al.* Epidemiologia das ateroscleroses coronárias (DAC) e cerebrovascular (AVC) II.III. **Aterosclerose**, ano 1, n. 1, p. 17-27, 2002.
- ADELI, K. *et al.* Biochemical marker reference values across pediatric, adult and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. **Clin. Chem.**, v.68, n.8, p.1049-1062, 2015a. Disponível em: <<http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/61/8/1049.full.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- ADELI, K *et al.* Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. **Clin Chem.**, v.61, n.8, p.1075-86, 2015b. Disponível em: <<https://academic.oup.com/clinchem/article/61/8/1075/5611520>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- AKIOYAMEN, L. E. *et al.* Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis, **BMJ Open**, v.7, e016461, 2017. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016461>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v.41, supl. 1, p.S13-S27, 2018. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DIAGNÓSTICA *et al.* Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico. 2016. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- AYEMOBA, O. *et al.* Establishment of reference values for selected haematological parameters in young adult Nigerians. **PLoS One**. v.14, n.4, e0213925, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0213925>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- AUSTIN, M. A. *et al.* Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. **Am J Epidemiol**, v.160, n.5, p.407-420, 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/160/5/407/74648>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BALDER, J.W. *et al.* Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. **J Clin Lipidol.** v.11, n.4, p.1055-1064.e6, 2017.

BAIGENT, C. *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170?000 participants in 26 randomised trials. **Lancet.** v.376, n.9753, p.1670-81, 2010.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BAYRAM, F. *et al.* Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. **J Clin Lipidol.**, v.8, n.2, p.206–216, 2014. Disponível em: <[https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(14\)00021-X/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(14)00021-X/fulltext)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BÉAVOGUI, A. H. *et al.* Haematological and Biochemical Reference Values for Healthy Population of Maferinyah Rural Community in Guinea. **Biomed Res Int.**, v.3, 2020. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/8605485/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BENN, M. *et al.* Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.97, n.11, p.3956-3964, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/97/11/3956/2836467>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BÉRARD, E. *et al.* Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. **Can J Cardiol.**, v.35, n.6, p.744-752, 2019. Disponível em: <[https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(19\)30137-0/fulltext](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(19)30137-0/fulltext)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BERGMANN, M.L.A. *et al.* Colesterol Total e Fatores Associados: Estudo de Base Escolar no Sul do Brasil. **Arq. Bras. Cardiol. (Online)**. v.97, n.1, p.17-25, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000900004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BERSOT, T. P. *et al.* Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. **J Lipid Res.**, v.40, n.3, p.432-438, 1999.

BIANCHI, S. *et al.* Le alterazioni del metabolismo lipidico nella malattia renale cronica [Lipid metabolism abnormalities in Chronic Kidney Disease]. **G Ital Nefrol.**, v,33, S68, p. gin/33.S68.2, 2016.

BONOTTO, G. M.; MENDOZA-SASSI, R. A.; SUSIN, L. R. Conhecimento dos fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular entre mulheres e seus fatores associados: um estudo de base populacional. **Cien Saude Colet.**, v.21, n.1, p.293-302, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000100293/>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BOYD, J. C. Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations. **Asian J Androl.**, v.12, n.1, p.83-90, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739683/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre regulamentação técnica para funcionamento de laboratórios clínicos.** Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 302, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022.** Brasília: MS, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Fact Sheets - Preventing Excessive Alcohol Use.** Atlanta: CDC, 2020.

CIVEIRA, F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, v.173, n.1, p.55-68, 2004. Disponível em:< [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(03\)00487-8/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(03)00487-8/fulltext)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. **Lancet**, v.376, n. 9753, p. 1670-1681, 2010. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2988224/?report=reader>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. **Lancet**, v.380, n.9841, p.581-590, 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437972/> >. Acesso em 21 fev 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE AND IFCC. **C28-A3 Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition.** v.28, p.1-72, 2008.

COELHO, V.G. *et al.* Perfil Lipídico e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Estudantes de Medicina. **Arq Bras Cardiol**, v.85, n.1, p. 57-62, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005001400011>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

COLLA, C. R.; CARVALHO, D.; REMOR, A.P. A influência de diferentes tipos de jejum no perfil lipídico em voluntários de um município do Rio Grande do Sul, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, p. 360-377, 2019. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/LTQvZzv7cytYhNHKZSLNVpp/?lang=pt&format=html>>. Acesso em: 29 set. 2021.

CHOBANIAN, A.V. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. **N Engl J Med**, v.357, p.789-96, 2007.

CRAIG, W.Y.; PALOMAKI, G.E.; HADDOW, J.E. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. **BMJ**. 1989.

CUCHEL, M. *et al.* Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. **Eur Heart J**, v.35, n.32, p.2146-2157, 2014. Disponível em: < <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/32/2146/2481389> >. Acesso em: 23 fev. 2021.

DAMACENA, N.G. *et al.* O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. **Epidemiol. serv. saúde**, v.24, n.2, p.197-206, 2015. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00197.pdf> >. Acesso em: 23 fev. 2021.

D'AGOSTINO, R. B., *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**.v.117, n.6, p.743-53, 2008.

DE FERRANTI, S. D. *et al.* Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). **Circulation**, v.133, n.11, p.1067-1072, 2016. Disponível em: < https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed >. Acesso em: 23 fev. 2021.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US). **National Institute Alcohol Abuse Alcoholism. NIAAA Council approves definition of binge drinking**. NIAAA Newsletter. v.3, p1-4, 2004.

DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Dyslipidemia. **Can J Diabetes**. v.42, supl. 1, S178-S185, 2018. Disponível em:< [https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(17\)30829-8/fulltext](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(17)30829-8/fulltext)> Acesso em: 21 fev. 2021.

DIAZ, M. N. *et al.* Antioxidants and atherosclerotic heart disease. **N Engl J Med.**, v.37, n.6, p. 408-416, 1997. Disponível em: < https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199708073370607?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DURRINGTON, P. Dyslipidaemia. **Lancet**, v.362, n.9385, p.717-31, 2003. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14234-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14234-1)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. **Executive summary of the 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 – ATP III)**. **JAMA** v.285, n.19, p2486-2497, 2001. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

FALUDI, A. A., *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, Supl. 1, p. 1-76, 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

FERRARI, F. *et al.* Inibidores de PCSK9: Importância Clínica, Mecanismos Moleculares, e Segurança na Prática Clínica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.112, n.4, 2019. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2019000400453&script=sci_arttext&tlng=pt >. Acesso em: 21 fev. 2021.

FERREIRA, C.E.S.; ANDRIOLO, A. Intervalos de referência no laboratório clínico. **J. bras. patol. Med. lab.**, v.44, n.1, p.11-16, 2008. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442008000100004&script=sci_abstract&tlng=pt >. Acesso em: 23 fev. 2021.

FLORINDO, A. A. *et al.* Prática de atividades físicas e fatores associados em adultos, Brasil, 2006. **Rev. Saúde Pública.**, v.43, supl.2, p.65-73, 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000900009&lng=en>. Acesso em: 23 fev. 2021.

FRANCISCO, P. M. S. B. *et al.* Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência. **Rev. bras. Epidemiol**, v.11, n.3, pp.347-355, 2008. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2008000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt/>. Acesso em: 23 fev. 2021.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). World Health Organization (WHO). **Fruit and vegetables for health: Report of a Joint FAO/WHO Workshop**. Kobe, Japan; 2004. Disponível em: < <http://www.fao.org/ag/magazine/FAO-WHO-FV.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

FULGONI, V. L. *et al.* Establishing Pediatric and Adult RBC Reference Intervals With NHANES Data Using Piecewise Regression. **Am J Clin Pathol**. v.151, n.2, p.128-142, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306047/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

GRUNDY, S.M. *et al.* 2018 AHA / ACC / AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **J. Am. Coll. Cardiol**. v.73, n.24, p.3168-3209, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718390338?via%3Dihub>. Acesso em: 30 set. 2019.

HAGER, M.R.; NARLA AD, TANNOCK LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. **Rev Endocr Metab Disord**. 2017 Mar;18(1):29-40. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000009/>> Acesso em: 29 set. 2021.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 352, n.16, p.1685-95, 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra043430?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HARADA, P. H. *et al.* Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELSA-Brasil. **Atherosclerosis.**, v.277, p.273-277, 2018. Disponível em: <[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(18\)31326-1/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(18)31326-1/fulltext)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

HORN, Paul S. *et al.* Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. **Clinical chemistry**, v. 47, n. 12, p. 2137-2145, 2001. Disponível em <<https://academic.oup.com/clinchem/article/47/12/2137/5639456?login=true>>. Acesso em: 23 out. 2021.

HOROWITZ, G.L. The power of asterisks. **Clin. Chem.**, v.61, n.8, p.1009-1011, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/clinchem/article/61/8/1009/5611495>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

HOVINGH, G. K. *et al.* Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. **Eur Heart J**, v.34, n.13, p.962-971, 2013. Disponível em:<<https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/13/962/485821>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

HUANG, C. C.; CHARNG, M. J. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia. **Front Genet.**, v.11, p.833, 2020. Disponível em:<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.00833/full>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **GBD Compare Data Visualization**. Seattle: IHME, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro: IBGE; 2015. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Nota Técnica – Dados dos exames laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde - PNS**. Rio de Janeiro: IBGE; 2019.

IZAR, M.C.D. *et al.* Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia – 2021. **Arq Bras Cardiol.** [online].ahead print, PP.0-0. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20210788/>>. Acesso em: 29 set. 2021.

JALALI, M. T. *et al.* Reference Ranges for Serum Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, and VLDL-Cholesterol and Triglycerides in Healthy Iranian Ahvaz Population. **Indian J Clin Biochem.** v.28, n.3, p.277-282, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689335/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

JANNES, C.E. *et al.* Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. **Atherosclerosis.** v.238, n.1, p.101-107, 2015. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150\(14\)01572-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150(14)01572-X)> Acesso em: 29 set. 2021.

JONES G, BARKER A. Reference intervals. **Clin Biochem Rev.** v.29, supl 1, S93-97, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2556592/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

HICKMAN, P. E. *et al.* Choice of statistical tools for outlier removal causes substantial changes in analyte reference intervals in healthy populations. **Clinical Chemistry**, v. 66, n. 12, p. 1558-1561, 2020.

KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P.; GORDON, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. **Ann Intern Med**, v.90, n.1, p. 85-91, 1979.

KATULANDA, P. *et al.* Prevalence, patterns, and associations of dyslipidemia among Sri Lankan adults-Sri Lanka Diabetes and Cardiovascular Study in 2005-2006. **J Clin Lipidol.**, v.12, n.2, p.447-454, 2018. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874\(18\)30026-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874(18)30026-6)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int Suppl**, v.3, n.1, p.1-150, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

KLOP, B.; ELTE, J.W.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients.**, v.5, n.4, p.1218-1240, 2013. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/5/4/1218>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

KNIGHT, B.S. *et al.* Developmental regulation of cardiovascular function is dependent on both genotype and environment. **Am. J. physiol, Heart Circ. Physiol.** v.297, n.6, p. H2234-2241, 2009. Disponível em:<<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01338.2008>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

KOUMARÉ, A. T. *et al.* Reference ranges of cholesterol sub-fractions in random healthy adults in Ouagadougou, Burkina Faso. **PLoS One.** v.10, n.1, e0116420, 2015. Disponível em:< <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116420>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

KOTZ, S.; JOHNSON, N.L. **Encyclopedia of statistical sciences**. New York: John Wiley & Sons; v.16, 2004.

KUEVIAKOE, I.M. *et al.* Hematological Reference Values for Healthy Adults in Togo. **ISRN Hematology**., p. 736062, 2011. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/736062/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

LIU, H. H.; LI, J. J. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. **Ageing Res Rev**, v.19, p.43-52, 2015. Disponível em:<[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568-1637\(14\)00128-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568-1637(14)00128-7)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

LAGACE TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. **Curr Opin Lipidol**. 2014 Oct;25(5):387-93. doi: 10.1097/MOL.000000000000114.

LORENZO, A. *et al.* Clinical, Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with or without Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia. **Arq Bras Cardiol.**, v.110, n.2, p.119-123, 2018. Disponível em:<https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2018000200119&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2021.

LOTUFO, P. A. *et al.* Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. **Arq Bras Cardiol.**, v.108, n.5, p.411-416, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v108n5/pt_0066-782X-abc-108-05-0411.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2021.

LOTUFO, P. A. *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **J Clin Lipidol.**, v.10, n.3, p.568-576, 2016. Disponível em:< [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874\(15\)30023-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874(15)30023-4) >. Acesso em: 23 fev. 2021.

MACH, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **Eur Heart J.**, v.41, n.1, p.111-188, 2020. Disponível em:< <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MAHLEY, R. W. *et al.* Modulation of high-density lipoproteins in a population in Istanbul, Turkey, with low levels of high-density lipoproteins. **Am J Cardiol.**, v.96, n.4, p.547-555, 2005. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9149\(05\)00852-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9149(05)00852-0)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.107, supl. 3, p.1-83, 2016.

MALTA, D. C.; SZWARCOWALD, C. L. Pesquisa Nacional de Saúde e a Saúde Pública Brasileira. **Rev Bras Epidemiol.**, v.18, supl. 02, 2015. Disponível em:<<https://www.scielosp.org/article/rbepid/2015.v18suppl2/1-2/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MALTA, D.C. et al. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de Carga Global de Doenças. **São Paulo Med. J. (Online)**. v.135, n.3, pp.213-221, 2017. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-31802017000300213&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MALTA, D. C. *et al.* Prevalence of altered total cholesterol and fractions in the Brazilian adult population: National Health Survey. **Rev Bras Epidemiol.**, v.22, supl. 02, E190005.SUPL.2, 2019a. Disponível em:<
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300412>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MALTA, D. C.; SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA-JÚNIOR, P.R.B. Primeiros resultados da análise do laboratório da Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev. bras. epidemiol.**, v.22, supl.2, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300100#B5>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MALTA, D.C. *et al.* Prevalence of high risk for cardiovascular disease among the Brazilian adult population, according to different risk calculators: a comparative study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1221-1231, 2021. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/csc/a/zMCT5ncPWdrzLjXMQbBMRKC/?lang=en>>. Acesso em: 29 set. 2021.

MALTA, D.C.; DE MORAIS NETO, O.L.; DA SILVA JUNIOR, J.B. Presentation of the strategic action plan for coping with chronic diseases in Brazil from 2011 to 2022. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 425-438, 2011. Disponível em:<
http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400002>. Acesso em: 29 set. 2021.

MARENGONI, A. *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing Res Rev.** v.10, n.4, p.430-9, 2011.

MARINHO, F.; PASSOS, V.M.A.; FRANÇA, E.B. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiol. serv. saúde.** v.25, n.4, p.713-724, 2016. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000400713&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2021.

MCINTOSH, M.S. *et al.* Racial Differences in Blood Lipids Lead to Underestimation of Cardiovascular Risk in Black Women in a Nested observational Study. **Glob Adv Health Med.** v.2, n.2, p. 76-79, 2013.

MOORJANI, S. *et al.* Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. **Arteriosclerosis**, v.9, n.2, p.211-216, 1989. Disponível em:<
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.9.2.211>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

- MORAES, S. A.; CHECCHIO, M.V.; FREITAS, I. C.M. Dislipidemia e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, SP. Resultados do Projeto EPIDCV. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.57, n.9, p.691-701, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000900004&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- MIKOLASEVIC, I. *et al.* Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. **Int J Nephrol Renovasc Dis**, v.10, p.35-45, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304971/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- MYTILINAIYOU, M. *et al.* Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. **Front Pharmacol**. v.9, p.707, 2018. Disponível em:<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00707/full>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- MUNDI, S. *et al.* Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. **Cardiovasc Res.**, v.114, n.1, p.35-52, 2018. Disponível em:<<https://academic.oup.com/circovasces/article/114/1/35/4710347>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- NAYOR, M.; VASAN, R. S. Recent Update to th Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison with International Guidelines. **Circulation**, v.133, n.18, p.1795-1806, 2016. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- NAOUM, F. A. Alterações do perfil lipídico nas anemias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.27, n. 3, p.223-226, 2005. https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842005000300018&script=sci_abstract&tlng=pt
- O'BRIEN, E. C. *et al.* Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. **Am Heart J.**, v.167, n.3, p.342-349, 2014. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870313008363?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- OPOKU, S. *et al.* Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). **BMC Public Health.**, v.19, n.1, p.1500, 2019. Disponível em: <<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7827-5>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- OZARDA, Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. **Biochem Med (Zagreb).**, v.26, n.1, p.5-16, 2016. Disponível em: <<https://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001>>. Acesso em: 23 fev. 2021.
- OZARDA, Y, *et al.* A nationwide multicentre study in Turkey for establishing reference intervals of haematological parameters with novel use of a panel of whole blood. **Biochem Med (Zagreb).**, v.27, n.2, p.350-377, 2017. Disponível em: <<https://www.biochemia-medica.com/en/journal/27/2/10.11613/BM.2017.038>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PAQUETTE, M.; GENEST, J.; BAASS, A. Familial hypercholesterolemia: experience from the French-Canadian population. **Curr Opin Lipidol**, v.29, n.2, p.59-64, 2018. Disponível em: < https://journals.lww.com/co-lipidology/Abstract/2018/04000/Familial_hypercholesterolemia__experience_from_the.2.aspx>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PAVLOV, I. Y.; WILSON, A. R.; DELGADO, J. C. Resampling approach for determination of the method for reference interval calculation in clinical laboratory practice. **Clin Vaccine Immunol.**, v.17, n.8, p.1217-22, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916257/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PAVLOV, I. Y.; WILSON, A. R.; DELGADO, J. C. Reference interval computation: which method (not) to choose? **Clin Chim Acta.**, v.413, n.13-14, p.1107-1114, 2012. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898112001155?via%3Dihub>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PEREIRA, L. P. P. *et al.* Dislipidemia autorreferida na região Centro-Oeste do Brasil: prevalência e fatores associados. **Cien Saude Colet**, v.20, n.6, p.1815-1824, 2015. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/csc/v20n6/1413-8123-csc-20-06-1815.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PÉREZ DE ISLA, L. *et al.* Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). **Circulation.**, v.135, n.22, p. 2133-2144, 2017. Disponível em: < https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 21 fev. 2021.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de Procedimentos de Coleta e Envio de Amostras - Pesquisa Nacional de Saúde.** Brasil, 2020. Disponível em: < <https://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Material%20Informativo/Manual%20de%20Coleta%20Laboratorial.pdf>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

PHAN, B.A.; TOTH, P.P. Dyslipidemia in women: etiology and management. **Int J Womens Health**, v.6, p.185-194, 2014.

PLEBANI, M.; LIPPI, G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing. **Clin Chem Lab Med.** v.50, n.2, 2012.

PLEBANI M, LIPPI G. Personalized (laboratory) medicine: a bridge to the future. **Clin Chem Lab Med.** v.51, n.4, p.703-6, 2013.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arq Bras Cardiol.**, v.113, n.4, p.787-891, 2019. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019001000787&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PSALTOPOULOU, T. *et al.* Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. **Hellenic J Cardiol.** V.58, n.1, p.32-42, 20. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966617300404?via%3Dihub> > Acesso em: 29 set. 2021.

QI, L. *et al.* Prevalence and Risk Factors Associated with Dyslipidemia in Chongqing, China. **Int J Environ Res Public Health.** v.12, n.10, p.13455–13465, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627042/> >. Acesso em: 23 fev. 2021.

RAHMANI, Maryam *et al.* Reference values for serum lipid profiles in iranian adults: tehran lipid and glucose study. **Archives of Iranian medicine,** v. 22, n. 1, p. 24-31, 2019. Disponível em: < <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-1540> >. Acesso em: 21 out. 2021

RAO, L. **Fatores que influenciam os exames laboratoriais.** In Williamson MA & Snyder LM. Wallach - Interpretação de exames laboratoriais. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam, 2016. 1225p.

REPRESENTATIVES OF THE GLOBAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA COMMUNITY. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. **JAMA Cardiol,** v.5, n.2 p.217-229, 2020. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2758279> >. Acesso em: 21 fev. 2021.

RIDKER, P. M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. **Lancet,** v.384, n.9943, p.607-617, 2014.

RIBEIRO, A. L. *et al.* Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. **Circulation,** v.133, n. 4, p.422-433, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727> >. Acesso em: 21 fev. 2021.

ROSENFELD, L. G. *et al.* Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev Bras Epidemiol.,** v.7, Suppl 02, p.E190003.SUPL.2, 2019. Disponível em: < <https://www.scielo.org/article/rbepid/2019.v22suppl2/E190003.SUPL.2/> > Acesso em: 23 fev. 2021.

SÁ, A. C. M. G. N. *et al.* Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva [online].** v. 26, n. 02, p. 541-553, 2021a. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.37102020> >. Acesso em: 21 fev. 2021.

SÁ, A. C. M. G. N. *et al.* Prevalência e fatores associados ao diagnóstico autorreferido de colesterol alto na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2019. **Epidemiol. Serv. Saúde.** [prelo]. 2021b.

SAIRAM, S.; *et al.* Hematological and biochemical parameters in apparently healthy Indian population: defining reference intervals. **Indian J Clin Biochem.,** v.29,n.3, p.290-7, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062657/> >. Acesso em: 23 fev. 2021.

SCHOFIELD, J.D. *et al.* Diabetes Dyslipidemia. **Diabetes Ther.** v.7, n.2, p.2013-19, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900977/>>. Acesso em: 29 set. 2021.

SANTOS, R. D. *et al.* I Diretriz; Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arq Bras Cardiol**, v.99, n.2, p. 1-28, 2012. Disponível em:<
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001700001>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SCARTEZINI, M. *et al.* Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. **Arq Bras Cardiol**, v. 108, p. 195-197, 2017. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/abc/a/YLKxNpjC3SZf66nCZpMqJnC/?lang=en>>. Acesso em: 30 set.2021.

SIKARIS, K. Application of the stockholm hierarchy to defining the quality of reference intervals and clinical decision limits. **Clin Biochem Rev.**, v.33, n.4, p.141-148, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529551/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

SIKARIS, K.A. Physiology and its importance for references intervals. **The Clinical Biochemist Reviews.**, v.35, n.1, p.3-14, 2014. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961997/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

SILVA, A. G. da *et al.* Monitoramento e projeções das metas de fatores de risco e proteção para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1193-1206, 2021. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/csc/a/W5rkRnXnV9MRQRBTkFThh9L/>>. Acesso em: 25 out. 2021.

SHINE, B. Use of routine clinical laboratory data to define reference intervals. **Ann Clin Biochem.** v.45, Pt 5, p.467-475, 2008. Disponível em: <
https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/acb.2008.008028?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 23 fev. 2021.

SZKLO, M; NIETO, F. J. **Epidemiology: beyond the basics.** 4. ed. Jones & Bartlett Publishers, 2014.2019.

SLHESSARENKO, N. *et al.* Serum lipids in Brazilian children and adolescents: determining their reference intervals. **BMC Public Health.**, v.15, p.18, 2015. Disponível em: <
<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1359-4>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

SLHESSARENKO, N. *et al.* Proposition of decision limits for serum lipids in Brazilian children aged one to 13 year. **Jornal de pediatria**, v. 95, p. 173-179, 2019.

SORIA, L. F. *et al.* Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.86, n.2, p.587-591, 1989. Disponível em:< <https://www.pnas.org/content/pnas/86/2/587.full.pdf> >. Acesso em: 21 fev. 2021.

SOUZA-JÚNIOR, P.R.B. *et al.* Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiol. serv. saúde.** v.24, n.2, p. 207-216, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222015000200207&script=sci_abstract&tlng=pt> Acesso em: 21 fev. 2021.

STEINBERG, D.; WITZTUM, J. L. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v.106, n.24, p.9546-9557, 2009. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/106/24/9546.long>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SZWARCWALD, C.L. *et al.* Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira. **Rev. bras. epidemiol.**, 2019b. v.22, supl. 2, 2019a. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300406>. Acesso em: 23 fev. 2021.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Exames laboratoriais da pesquisa nacional de saúde: Metodologia de amostragem, coleta, e análise dos dados. **Rev Bras Epidemiol**, v.22, supl. 2, p.1-9, 2019b. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300402>. Acesso em: 23 fev. 2021.

TATE, J.R. *et al.* Harmonising adult and paediatric reference intervals in Australia and New Zealand: an evidence-based approach for establishing a first panel of chemistry analytes. **The Clinical Biochemist Reviews**, v.35, n.2, p.213-235, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310061/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

THEODORSSON, Elvar. Resampling methods in Microsoft Excel® for estimating reference intervals. **Biochemia medica**, v. 25, n. 3, p. 311-319, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622197/>>. Acesso em: 23 out. 2021.

TREMBLA, Y. M.; WOLFSON, M.; CONNOR, G. S. Canadian Health Measures Survey: rationale, background and overview. **Health Rep.**, supl.18, p.7-20, 2007. Disponível em: <<https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-s/2007000/article/10361-eng.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

UPADHYAY, R. K. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. **J Lipids**, v.15, p.971453, 2015. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jl/2015/971453/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

VALLEJO-VAZ, A. J. *et al.* Hovingh GK, Kastelein JJP, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. **Atherosclerosis**, v.243, p. 257-259, 2015. Disponível em: <[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(15\)30130-1/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(15)30130-1/fulltext)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

VALLEJO-VAZ, A. J.; RAY, K. K. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. **Atherosclerosis**, v.277, p.289-297, 2018. Disponível em: <[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(18\)31131-6/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(18)31131-6/fulltext)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

VEKIC, J. *et al.* Obesity and dyslipidemia. **Metabolism**, v.92, p.71-81, 2019.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026-0495\(18\)30244-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026-0495(18)30244-0)

WANG, S. *et al.* Prevalence and associated factors of dyslipidemia in the adult Chinese population. **PLoS One.**, v.6, n.3, e17326, 2011. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053360/>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

WANG, Y. *et al.* The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch Lipid Clinic Network definition. **BMC Public Health**. v.19, n.1, p.837, 2019. Disponível em: <
<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7212-4> >. Acesso em: 23 fev. 2021.

WANG, Y.; XU, D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. **Lipids Health Dis.**, v.16, n.1, p.132, 2017. Disponível em: <
<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0515-5>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

WILLIAMS, R. R. *et al.* Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. **Am J Cardiol.**, v.72, n. 2, p.171-176, 1993. Disponível em:< [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(93\)90155-6/pdf](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(93)90155-6/pdf)>. Acesso em: 23 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **World health organization constitution. Basic documents**, v. 1, p. 22, 1948.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Familial Hypercholesterolemia (FH): Report of a WHO Consultation**. Geneva, Switzerland: WHO, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. WHO: 2009. Disponível em:<https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global recommendations on physical activity for health**. Geneva: WHO: 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of glycated haemoglobin (hba1c) in the diagnosis of diabetes mellitus**. Geneva: WHO: 2011. Disponível em:<
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66346/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 21 fev. 2021.

XIA, L. *et al.* Nationwide Multicenter Reference Interval Study for 28 Common Biochemical Analytes in China. **Medicine (Baltimore)**, v.95, n.9, e2915, 2016. Disponível em: <
https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/03010/Nationwide_Multicenter_Reference_Interval_Study.44.aspx>. Acesso em: 23 fev. 2021.

ZHONG, Z. *et al.* Serum lipid profiles in patients with acute myocardial infarction in Hakka population in Southern China. **Lipids Health Dis.**, v.16, n.1, p.246, 2017. Disponível em: <<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0636-x>>. Acesso em: 23 fev. 2021.


ZHOU, M.; ZHAO, D. Familial Hypercholesterolemia in Asian Populations. **J Atheroscler Thromb.**, v.23, n.5, p.539-549, 2016. Disponível em:<https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/23/5/23_34405/_pdf/-char/en>. Acesso em: 23 fev. 2021.

ANEXO A – CONFIRMAÇÃO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE NO CÔMITE DE ÉTICA

← → ↻ plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf?jsessionid=E2098B31ADD5BBC1FE9DB9BE3C1F9212.server-plataformabrasil-srvjpdf130

Apps Importado do IE Carestream Vue Mo... Vitamin C and fibre... Epimed Monitor Evidence-Based Cli... Laboratório Oswald... Login do Pacote de...

Portal do Governo Brasileiro

 carolmichelettigomide@gmail [Esqueceu a senha?](#)

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:		
<input type="text" value="Pesquisa Nacional de Saúde"/>		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
<input type="text" value="10853812.7.0000.0008"/>	<input type="text" value="328159"/>	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
<input type="text" value="Jorge Alves de Almeida Venancio"/>	<input type="text" value="Célia Landmann Szwarcwald"/>	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
<input type="text" value="12/11/2012"/>	<input type="text" value="31/12/2013"/>	<input type="text" value="Célia Landmann Szwarcwald"/>

ANEXO B – ARTIGO 1 PUBLICADO NA REVISTA CIÊNCIA & SAÚDE COLETIVA

[Ciência & Saúde Coletiva](#)

Print version ISSN 1413-8123 On-line version ISSN 1678-4561


Ciênc. saúde coletiva vol.26 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2021 Epub Feb 12, 2021

<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232021262.37102020>


ARTIGO

Fatores associados ao LDL-Colesterol aumentado na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde


Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira de Sá¹

 <http://orcid.org/0000-0002-0122-2727>


Ísis Eloah Machado²

 <http://orcid.org/0000-0002-4678-2074>

Regina Tomie Ivata Bernal¹

 <http://orcid.org/0000-0002-7917-3857>

Deborah Carvalho Malta³


 <http://orcid.org/0000-0002-8214-5734>



¹Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena 190, Santa Efigênia. 30130-100 Belo Horizonte MG Brasil. carolmichelettigomide@gmail.com


²Departamento de Medicina de Família, Saúde Mental e Coletiva, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto MG Brasil.









³Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem, UFMG. Belo Horizonte MG Brasil.


Services on Demand


Journal 


-  SciELO Analytics
-  Google Scholar H5M5 (2020)



Article 


-  text in English
-  text new page (beta)
-  English (pdf) | Portuguese (pdf)
-  Article in xml format
-  How to cite this article
-  SciELO Analytics
-  Curriculum ScienTI
-  Automatic translation

Indicators 

Related links 

Share 

-  More
-  More

 Permalink