



**TATIANA LORENA DA LUZ KAESTNER**

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DE COLESTEROL SUGESTIVAS DA  
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EM ADOLESCENTES BRASILEIROS  
PARTICIPANTES DO ESTUDO ERICA: ESTUDO DE RISCOS CARDIOVASCULARES  
EM ADOLESCENTES**

Mestrado em Ciência da Saúde PUCPR

**CURITIBA**

**2016**

**TATIANA LORENA DA LUZ KAESTNER**

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DE COLESTEROL SUGESTIVAS DA  
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EM ADOLESCENTES BRASILEIROS  
PARTICIPANTES DO ESTUDO ERICA: ESTUDO DE RISCOS CARDIOVASCULARES  
EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Rocha Faria Neto  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Olandoski

**CURITIBA**

**2016**



Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Escola de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - *Stricto Sensu*

**PUCPR**

GRUPO MARISTA

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO EXAME DE DEFESA DO PROJETO DE PESQUISA DE PASSAGEM DIRETA DO Mestrado PARA O DOUTORADO COM DEFESA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**

Exame de Defesa de Projeto de Pesquisa – Número: **159**

Aos dezoito dias do mês de novembro de 2016, às 08hs e 00min, reuniu-se a Banca Examinadora, composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
<b>Prof. Dr. José Rocha Faria Neto</b> PUCPR – Presidente	
<b>Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma - PUCPR</b>	
<b>Profª. Drª. Cristina Pellegrino Baena - PUCPR</b>	

Designada para a avaliação do Projeto de Pesquisa de Passagem Direta do Mestrado para o Doutorado, com Defesa sob título provisório "Avaliação de alterações de colesterol sugestivas da hipercolesterolemia familiar em adolescentes brasileiros participantes do estudo Erica: estudo de riscos cardiovasculares em adolescentes" da mestrandia **Tatiana Lorena da Luz Kaestner**, ano de ingresso 2014, de acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os pareceres a serem distribuídos e que foram os seguintes

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os pareceres a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

Parecer: Aprovado

Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma

Parecer: Aprovado

Profª. Drª. Cristina Pellegrino Baena

Parecer: Aprovado

**Parecer Final:** Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

---



---



---

**Prof. Dr. José Rocha Faria Neto**  
Presidente da Banca Examinadora

Homologado em: 21/11/16

**Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho**  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Rua Imaculada Conceição, 1155 Prado Velho CEP 80215-901 Curitiba Paraná Brasil  
Tel.: (41) 3271 2285 Fax: (41) 3271 1657 e-mail: ppgcs@pucpr.br www.pucpr.br

Dedico este trabalho a minha família, que  
sempre esteve ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor José Rocha Faria Neto, por ter me aceitado como aluna e por ter me guiado dentro do mestrado com muita paciência e conhecimento.

À Professora Doutora Márcia Olandoski, pelo brilhante trabalho na análise estatística e por estar sempre disponível a me auxiliar no que fosse necessário.

À Professora Doutora Cristina Baena por compartilhar seu conhecimento.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUC-PR por instrumentalizarem este trabalho.

À minha família, meu esposo Marcelo, meus pais e minhas irmãs por me apoiarem e acreditarem na minha capacidade.

Às minhas amigas Daiane Pazin e Vivian Rezende, que estiveram ao meu lado nessa caminhada.

Aos meus alunos do curso de medicina da PUC/PR, que me encorajam e motivam a seguir na carreira acadêmica.

À toda equipe do grupo ERICA pelo belíssimo trabalho e por permitirem a utilização desses dados.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, tendo como fator de risco as dislipidemias. A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante com prevalência de 1:200 a 1:500 indivíduos na sua forma heterozigótica. Esta doença causa níveis altos de LDL colesterol, levando a eventos cardiovasculares precoces. Por este motivo a HF é considerada um problema de saúde pública mundial. No entanto, esta doença ainda é subdiagnosticada e subtratada. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de alterações de colesterol que sugerem Hipercolesterolemia Familiar em adolescentes do estudo ERICA. **Método:** Estudo transversal de âmbito nacional e base escolar que avaliou 38.069 adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos, residentes em municípios com mais de 100 mil habitantes. Todas as avaliações foram realizadas em âmbito escolar, em dias de aula regular. Como o jejum era necessário para a coleta de sangue, somente os alunos do período da manhã foram incluídos. Os resultados foram analisados por sexo, idade, tipo de escola (pública ou privada) e regiões do Brasil. De acordo com consensos internacionais, HF foi considerada suspeita em adolescentes com  $LDL \geq 160$ mg/dl ou  $n\text{-}HDL \geq 190$ mg/dl. Ainda, se avaliou a prevalência de  $LDL \geq 190$  mg/dl, que sugere fortemente o diagnóstico de HF nessa idade. **Resultados:** Dos adolescentes estudados, 59,9% são do sexo feminino e 74% são de escolas públicas. Duzentos e nove casos atenderam a condição de ter  $LDL \geq 160$  mg/dl ou  $n\text{-}HDL \geq 190$  mg/dl. A prevalência estimada de adolescentes com  $LDL \geq 160$  mg/dl ou  $n\text{-}HDL \geq 190$  mg/dl foi de 0,49 % (IC 95% 0,34 - 0,71). Ainda, 44 adolescentes apresentaram valores de  $LDL \geq 190$  mg/dl, com prevalência estimada de 0,12% (95% IC 0,04 - 0,34). Nós encontramos uma diferença significativa de alterações sugestivas de HF no grupo de adolescentes de 12 anos ( $p < 0,05$ ). Considerando-se a população brasileira de adolescentes de 12 a 17 anos, estimamos que cerca de 102 mil adolescentes brasileiros são suspeitos de HF, somente pelos valores de colesterol, necessitando de avaliação adicional.

**Conclusão:** O estudo encontrou uma alta prevalência de adolescentes brasileiros que apresentam alterações dos lipídeos sugestivas de HF, que necessitam de análise adicional para o diagnóstico. Estes resultados reforçam a importância do rastreamento como ferramenta crucial para realização do diagnóstico e tratamento precoce.

**DESCRITORES:** dislipidemias. adolescente. doenças cardiovasculares. hipercolesterolemia familiar.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores de risco para IAM.....	16
Figura 2 – Fisiopatologia da HF.....	19
Figura 3 - Redução do de risco DCV com uso de estatinas .....	21
Figura 4 – Cidades estudadas no ERICA .....	23
Figure 1- Distribution of prevalence of cholesterol alterations suggesting FH according regions .....	32
Figure 2- Comparing the ages, a logistic regression model was adjusted considering the age of 12 years as a reference .....	32
Figure 3- Projection of adolescents that need further investigation for FH .....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ERICA** – Estudos de riscos cardiovasculares em adolescentes

**DCV** – Doença cardiovascular

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**IAM** – Infarto agudo do miocárdio

**AVE** – Acidente vascular encefálico

**HF**- Hipercolesterolemia familiar

**DAC**- Doença arterial coronariana

**VLDL** - *Very low density lipoprotein*

**LDL** - *Low density lipoprotein*

**HDL** - *High density lipoprotein*

**DCNT**- Doenças crônicas não transmissíveis

**ApoB** - Apolipoproteína B

**PCSK-9**- Pró-proteína convertase subtilisina/ kexina 9

**LDLRAP1**- Proteína adaptadora do receptor do LDL

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>13</b>
	3.1 OBJETIVO GERAL .....	13
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
	4.1 AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	14
	4.2 AS DISLIPIDEMIAS E A ATROSCLEROSE.....	15
	4.3 A HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.....	17
	4.4 O RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA HF.....	19
	4.5 A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO .....	20
<b>5</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
	5.1 O ESTUDO ERICA .....	22
	5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
<b>6</b>	<b>ARTIGO.....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
<b>9</b>	<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP .....</b>	<b>42</b>
<b>10</b>	<b>ANEXO B - NOTIFICAÇÃO ENTREGUE AOS ADOLESCENTES .....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são consideradas um problema de saúde pública, em virtude de sua incidência e prevalência estarem aumentando nos últimos anos (1). Este fenômeno fica evidente quando se observam os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstrando que nas últimas décadas 30% de todas as mortes estão relacionadas às DCV. No Brasil, as DCV também são a principal causa de morte e as taxas de mortalidade por algumas formas de DCV estão em elevação em algumas regiões do país (2, 3).

O Infarto agudo do miocárdio (IAM) e os Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE), correspondem a 2/3 das mortes cardiovasculares (2). A aterosclerose é a principal causa de IAM (4). Esta tem caráter inflamatório, crônico e progressivo, decorrente de altas concentrações de colesterol no plasma, tendo seu início ainda na idade intrauterina (5-7).

As dislipidemias são alterações dos níveis séricos de lipídeos, assim como de suas lipoproteínas carreadoras. Dentre as dislipidemias, temos a Hipercolesterolemia Primária ou Hipercolesterolemia Familiar (HF) e a Hipercolesterolemia Secundária (8-10). A HF é uma doença genética, onde ocorre o aumento da concentração plasmática do LDL (*low density lipoprotein*) colesterol, levando à aterosclerose (11).

A HF pode ser classificada como homozigótica e heterozigótica, tendo manifestação fenotípica e genotípica distinta entre as duas (12). Na primeira forma, os genes defeituosos são herdados de ambos progenitores, tendo uma prevalência estimada de 1:160.000 a 1:1.000.000. Nesta manifestação fenotípica não há expressão de receptores de LDL, causando valores de LDL entre 500 a 1000 mg/dl, além de sinais de deposição de colesterol nos tecidos, como xantomas tuberosos e tendinosos, xantelasma e arco corneano e mortalidade muito precoce, anterior aos 30 anos de vida (13). Na forma heterozigótica, somente um gene defeituoso é herdado dos progenitores e representa a forma mais branda da doença, com uma prevalência estimada de 1:200 a 1:500. Neste fenótipo os indivíduos possuem níveis de LDL cerca de 2 a 3 vezes superiores a população geral e caso não tenham tratamento a incidência de Doença Arterial Coronariana (DAC) ou morte podem

chegar a 50% nos homens e 30% nas mulheres, ocorrendo principalmente entre a quinta e sexta décadas de vida (14).

Para o diagnóstico da HF podem se utilizar critérios genotípicos ou fenotípicos, como a elevação do LDL, elevação do LDL em familiar, história familiar precoce de doença cardiovascular e testes genéticos (15).

O diagnóstico precoce e tratamento por meio de terapia hipolipemiante com estatinas, pode reduzir em até 76% o risco de IAM, além de promover aos pacientes portadores de HF taxas de eventos cardiovasculares semelhantes a população geral (16).

Embora os dados epidemiológicos demonstrem sua importância e associação direta ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sendo assim um problema de saúde pública, apenas 20% dos casos de HF são diagnosticados e por consequência tratados. No Brasil, estima-se que menos de 1% da população com HF esteja corretamente identificada (17). Adolescentes com diagnóstico de HF estão expostos a alta carga lipídica desde o nascimento e precisam de acompanhamento especializado.

Além da HF ser subdiagnosticada, dados populacionais sobre as alterações dos lipídeos plasmáticos são escassos em nosso país, em geral com casuísticas restritas, amostras pequenas ou áreas geográficas muito delimitadas. Conhecer esta realidade é muito importante para a fundamentação e elaboração de políticas públicas de saúde focadas na prevenção, que poderão mudar o panorama de morbimortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Não se sabe a prevalência da HF na população brasileira. A HF é uma doença importante em termos de saúde pública. O reconhecimento de sua prevalência, para possibilitar diagnóstico e tratamento, é fundamental, com objetivo de diminuição da mortalidade por DCV no país.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência de adolescentes brasileiros participantes do ERICA com alterações de colesterol sugestivas de HF.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 As doenças cardiovasculares

Na maior parte da história humana, o crescimento populacional foi lento. Nos últimos 50 anos, porém, a população aumentou mais que o dobro, chegando a sete bilhões de habitantes em 2011. Esse aumento também foi resultado do aumento da expectativa de vida, que passou de 47 anos em 1950-55 a 68 anos em 2005-10 (18). Segundo a OMS, a urbanização também é um fenômeno relevante e atualmente a maioria da população mundial está vivendo em cidades (9).

As mudanças que ocorreram no estilo de vida da população, como o acesso a atendimento médico, alimentação e urbanização; levaram a uma transição epidemiológica, diminuindo a mortalidade por doenças infectocontagiosas e aumentando a mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (9, 10). Dentre as DCNT, as DCV como o IAM e o AVC são a principal causa de morte em todo o mundo. A OMS estima que essas doenças sejam responsáveis pela morte de 17,5 milhões de pessoas em 2012, com estimativa de se chegar a 22,2 milhões de mortes em 2030 (18).

Cerca de 80% de todas as mortes por DCV acontecem em países em desenvolvimento, decorrentes do aumento nos fatores de risco e à falta de acesso ao cuidado médico (19). No Brasil esse cenário não é diferente. A partir da industrialização houve aumento das DCV no país, sendo que principal causa de morte é o AVC, seguido do IAM. Um estudo recente demonstrou uma tendência de aumento de IAM nas regiões norte e nordeste do país (3).

O *Bogalusa Heart Study* englobou estudos longitudinais com crianças entre 7 e 17 anos com a finalidade de avaliar fatores de risco cardiovasculares nas primeiras décadas de vida. As observações do estudo demonstraram claramente que as principais doenças causadoras de RCV, como a hipertensão e a aterosclerose se iniciam na infância (20). Um estudo brasileiro avaliou valores de colesterol e glicose em adolescentes filhos de pais com alto risco cardiovascular. Esses adolescentes possuíam valores de colesterol e glicose mais elevados do que o grupo controle (21).

A identificação e controle dos principais fatores de risco para as DCV, como a obesidade, dislipidemia, diabetes, hipertensão, tabagismo e sedentarismo, é fundamental para a redução do impacto socioeconômico destas doenças (10). No entanto, algumas doenças genéticas, como a HF, também são causadoras das doenças cardiovasculares, sendo frequentemente ignoradas pela população e pelos prestadores de saúde (17).

#### **4.2 As dislipidemias e a aterosclerose**

A dislipidemia é definida como uma alteração dos níveis de colesterol plasmático. O colesterol é um lipídeo presente nas membranas celulares e é um precursor dos sais biliares e esteróis. O colesterol circula pelo corpo através das lipoproteínas (22). As principais lipoproteínas circulantes são as lipoproteínas de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein* (VLDL), as de densidade baixa ou *low density lipoprotein* (LDL) e as de densidade alta ou *high density lipoprotein* (HDL) (23).

As dislipidemias apresentam alta prevalência no mundo, sendo que nos Estados Unidos, cerca de 35% dos adultos referiram colesterol alto em 2009 (24).

No Brasil, segundo a Vigitel de 2014, 20% dos brasileiros referiram colesterol alto, sendo 17,6% homens e 22,2% mulheres (25). Essas pessoas são frequentemente assintomáticas e devem ser rastreadas para realização do diagnóstico (26). O *United States Preventive Services Task force* recomenda fortemente que todos os homens a partir de 35 anos e todas as mulheres a partir dos 45 anos sejam rastreados (27). A sociedade europeia de cardiologia recomenda o rastreamento quando houver fator de risco pessoal ou familiar e para homens acima de 40 anos e mulheres acima dos 50 anos (28).

Sabe-se hoje que a dislipidemia é um dos principais fatores de risco para o IAM. O *INTERHEART study*, foi um estudo caso controle para identificação de fatores de risco para IAM. Esse estudo demonstrou que existe maior associação entre a dislipidemias e o IAM (figura 1) (29).

FATOR DE RISCO	% CONT	% CASOS	OR (99% CI) aj. p/ todos fatores
ApoB/ApoA-1 (5 v 1) (Dislipidemia)	20.0	33.5	3.25 (2.81, 3.76)
Tabagismo	26.8	45.2	2.87 (2.58, 3.19)
Diabetes	7.5	18.4	2.37 (2.07, 2.71)
Hipertensão	21.9	39.0	1.91 (1.74, 2.10)
Obesidade Abd (3 v 1)	33.3	46.3	1.62 (1.45, 1.80)
Psico-social	-	-	2.67 (2.21, 3.22)
Veg & frutas diário	42.4	35.8	0.70 (0.62, 0.79)
Exercício	19.3	14.3	0.86 (0.76, 0.97)
Álcool	24.5	24.0	0.91 (0.82, 1.02)
Todos combinados	-	-	129.2 (90.2, 185.0)
Todos combinados (extremos)			333.7 (230.2, 483.9)

Figura 1 – fatores de risco para IAM. Yusuf S et al. Lancet 2004.

As dislipidemias podem ter etiologia secundária, ou seja, decorrente dos hábitos de vida. Entre eles o excesso de peso ou obesidade, o sedentarismo, o excesso no consumo de álcool, o uso do tabaco, dietas com consumo elevado de carboidratos, comorbidades como *diabetes mellitus* e doença crônica renal e uso de algumas medicações como corticosteroides e inibidores da protease. Podem ter etiologia primária, de causa genética, a HF (8). Independentemente de sua causa, essa alteração de lipídeos leva ao processo de aterosclerose. A aterosclerose é uma doença vascular crônica, de caráter inflamatório, causadora da maior parte das coronariopatias (30). Ela ocorre como resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres (5). Forma-se uma placa aterosclerótica que irá agredir o endotélio vascular e ele será alterado, permitindo a permeabilidade de lipoproteínas. Essas partículas de LDL sofrem oxidação e se tornam imunogênicas. A molécula de LDL oxidada causa um processo inflamatório, levando à migração de moléculas de adesão leucocitárias ao endotélio, que atraem monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial. Os monócitos então migram para o espaço subendotelial, e se diferenciam em macrófagos, que

por sua vez captam as moléculas de LDL oxidadas. Essas células repletas de lípidos são as células espumosas, alterações macroscópicas iniciais da aterosclerose. Essas células secretam citocinas, ampliando o processo inflamatório. Os linfócitos T, irão interagir com os macrófagos e também atuarão no processo inflamatório com a produção de citocinas (31).

O processo inflamatório estimula a proliferação das próprias células da musculatura lisa da artéria, e passarão a produzir também fatores de crescimento e matriz extracelular, que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica. A placa aterosclerótica é composta por células, matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico, formado principalmente por debris de células mortas. As placas ateroscleróticas podem ser estáveis ou instáveis. As diferenças estão na intensidade do processo inflamatório, sendo mais intensos nas placas instáveis e na capa fibrótica, que é tênue na placa instável (4). Se houver ruptura desta capa, há exposição de material lipídico, que leva à formação de um trombo. Esse processo é uma das manifestações clínicas da aterosclerose (5).

### **4.3 A Hipercolesterolemia Familiar**

A HF é considerada um grupo de alterações genéticas, que, com uma rara exceção recessiva (17), é autossômica dominante (32-34). Cursa com elevação importante do LDL colesterol (35), levando ao processo de aterosclerose e DCV precoce (15). A HF é responsável por cerca de 5%-10% dos casos de DAC em indivíduos abaixo dos 55 anos, sendo considerada um problema de saúde mundial (11).

A HF pode ser heterozigótica, sua forma mais comum, na qual o gene é herdado de um dos pais. Nessa forma tem prevalência estimada de 1 para cada 200-500 indivíduos (14). Nesses pacientes os valores de colesterol estão tipicamente entre 350 e 550mg/dl, com valores de LDL tipicamente entre 200-400mg/dl (35, 36). Em crianças, essa forma pode levar a valores de LDL > 160mg/dl e CT > 230mg/dl. Neste fenótipo, os indivíduos que não recebem tratamento, podem ter incidência de DAC ou morte chegando a 50% nos homens na quinta década de vida e em 30% nas mulheres, na sexta década de vida (14).

Na forma homozigótica, herdada de ambos os pais, sua apresentação é mais agressiva, levando a valores de colesterol que podem chegar a 1.000mg/dl, com prevalência de 1:160.000 a 1:1.000.000, com LDL > 600mg/dl em adultos e crianças (35). Nesta manifestação fenotípica não há expressão de receptores de LDL, causando sinais de deposição de colesterol nos tecidos, como xantomas tuberosos e tendinosos, xantelasma e arco corneano e mortalidade muito precoce, anterior aos 30 anos de vida (13).

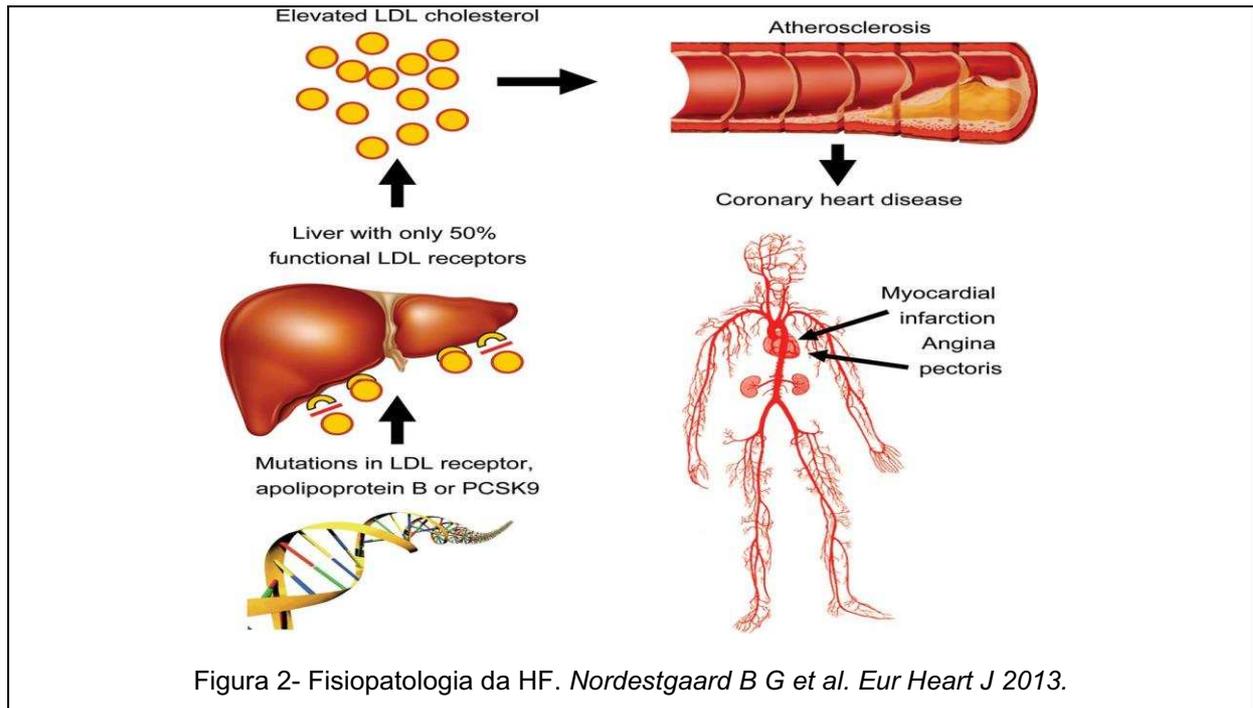
Há ainda a possibilidade da herança de mutações diferentes em um indivíduo, levando a formas de apresentação similares às da forma homozigótica (14).

Em algumas populações como os franco-canadenses, os libaneses cristãos, os drusos, judeus sul-africanos, os sul-africanos africâner e os finlandeses; existe uma prevalência maior, que pode chegar a 1:50, provavelmente decorrentes de um gene fundador (37).

O defeito genético usualmente traz disfunção do receptor de colesterol no hepatócito, levando ao aumento do LDL na circulação. Entre as mutações conhecidas, as alterações nos genes *LDLR* no cromossomo 19 são as mais comuns. Já se identificaram mais de 1700 mutações nesse gene, sendo responsáveis 79% dos casos (38).

Outros defeitos incluem alterações nos genes decodificadores da apolipoproteína B (*APOB*) e proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*), responsáveis por 5% e 1% dos casos de HF respectivamente. O gene da proteína adaptadora do receptor do LDL (*LDLRAP1*) é uma forma genética recessiva rara (39, 40). Ainda, cerca de 5–30% dos casos de HF são de alterações genéticas ainda não identificadas (41).

As alterações genéticas causadoras de HF irão atuar no metabolismo de absorção do LDL pelo receptor de LDL localizado no hepatócito. Há diminuição da absorção desse colesterol, levando ao aumento na circulação. O defeito pode estar localizado no receptor, no reconhecimento do colesterol pelo receptor e até na degradação do receptor (17) (figura 2).



#### 4.4 O rastreamento e diagnóstico da HF

Ainda não se sabe ao certo qual a estratégia ideal de rastreamento de HF. Tradicionalmente, o rastreamento com dosagem de colesterol é indicado para crianças e adolescentes com história familiar de DCV precoce em parentes de 1º grau (35), porém no Brasil esse rastreamento ainda não é realizado com frequência. Alguns consensos têm recomendado a realização de perfil lipídico para todas as crianças aos 5 anos de vida (15). Nos Estados Unidos têm se recomendado o rastreamento de dislipidemias dos 9 aos 11 anos (42). Na Eslovênia, realiza-se avaliação de perfil lipídico em todas as crianças com 5 anos e conforme o valor encontrado e a história familiar para DCV a criança é encaminhada para novas avaliações, incluindo o teste genético (43). Essa avaliação confirmou HF em 53% dos casos, possibilitando o tratamento precoce.

Em um estudo recente *Wald et al.* encontraram uma prevalência de HF de 1:273 em crianças de 1 e 2 anos, através de uma estratégia inédita de rastreamento durante imunizações de rotina, com avaliação de valores de colesterol e mutações genéticas (44).

Um consenso da *National Lipid Association* indica a realização de investigação para HF em adultos com valores de LDL  $\geq$  190 mg/dl ou não-HDL  $\geq$  220

mg/dl e em crianças, adolescentes e adultos jovens (< 20anos) se o LDL $\geq$  160 mg/dl ou não-HDL $\geq$  190 mg/dl (35). Ainda, estima-se probabilidade de 80% do diagnóstico de HF quando os níveis de LDL $\geq$  250 mg/dl em pacientes com 30 anos ou mais, LDL $\geq$  220 mg/dl em pacientes de 20 a 29 anos e LDL $\geq$  190 mg/dl em pacientes menores de 20 anos (45).

Embora haja consenso quanto a necessidade de avaliação para HF a partir do valor muito elevado de LDL, um estudo americano recente demonstrou em adultos que apenas em uma minoria de indivíduos com LDL > 190mg/dl uma mutação conhecida para HF pôde ser encontrada. Nesse estudo, entretanto, os pacientes portadores de mutações, independentemente do seu valor de LDL possuíram risco cardiovascular aumentado (46).

Para o diagnóstico da HF podem-se utilizar critérios genotípicos ou fenotípicos, como a elevação do LDL, elevação do LDL em familiar, história familiar precoce de doença cardiovascular e testes genéticos (15). Existem três critérios diagnósticos validados para HF: *United States Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MedPed)*, o *United Kingdom Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Registry* e o *Dutch Lipid Clinic criteria*, sendo que o último não é validado para o diagnóstico em crianças.

O *US MedPed* leva em consideração exclusivamente valores de colesterol do paciente e de parentes de 1º, 2º e 3º. graus. (45). O *United Kingdom Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Registry* define como diagnóstico definitivo a identificação de mutação genética ou xantomas tendíneos no paciente ou em parentes de 1º.ou 2º. graus e valores de colesterol elevados (47). Por fim, o *DutchLipid Clinic Criteria* considera diversos aspectos da patologia para estabelecer o diagnóstico. Nesse critério, o paciente recebe pontos para alterações indicativas de HF como história familiar, história pessoal de DCV, valores de colesterol, exame físico e identificação de mutação no gene LDLR (17).

#### **4.5 A importância do tratamento**

Atualmente o diagnóstico e tratamento precoces tem levado a expectativa de vida dos pacientes portadores de HF a valores similares aos da população geral (16) (figura 3). No entanto, o risco de eventos cardiovasculares está associado ao tempo

de exposição aos níveis elevados de colesterol (48), portanto o tratamento precoce é fundamental.

Pacientes com HF, tratados com estatinas desde o início da adolescência apresentam risco cardiovascular semelhante ao da população geral (17). Um estudo demonstrou que o uso de estatinas precocemente em crianças com HF trouxe melhora significativa da disfunção endotelial (49). Além da melhora da aterosclerose, não foram verificados efeitos colaterais como alteração de crescimento, maturação sexual e níveis hormonais pelo uso da estatina nessa população (50). Além da eficácia, hoje sabe-se que o tratamento com altas doses de estatina é custo efetivo (51).

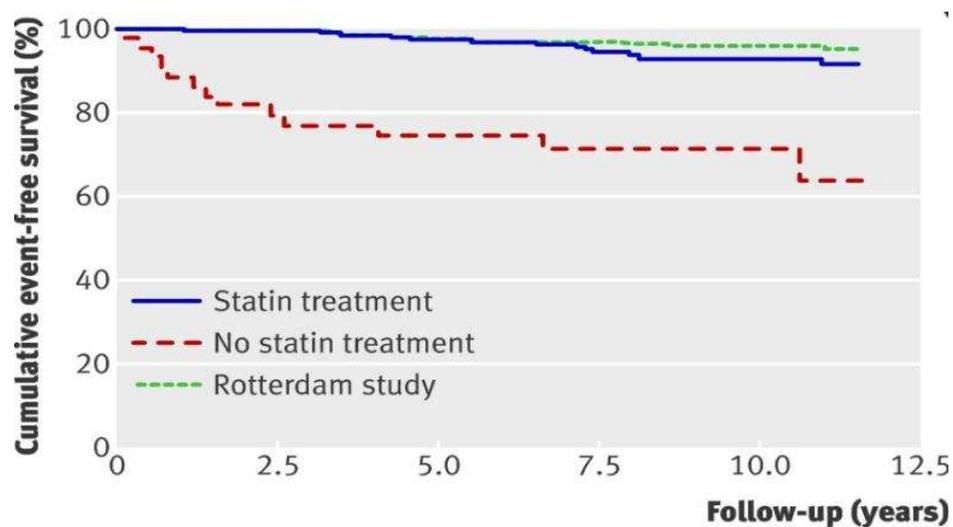


Figura 3- Redução do de risco DCV com uso de estatinas. *Versmissen J et al. BMJ, 2008.*

## 5 MÉTODOS

Esta dissertação é um projeto complementar ao Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA).

### 5.1 O Estudo ERICA

O ERICA é um estudo transversal, multicêntrico, nacional e de base escolar, conduzido em 2013 e 2014. O objetivo foi estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia e de marcadores de resistência à insulina e inflamatórios em adolescentes que frequentam escolas em cidades brasileiras com mais de 100 mil habitantes.

Para que a amostra fosse representativa da população de adolescentes escolares em âmbito nacional, regional e para as capitais, foi realizada amostragem complexa com estratificação e conglomeração. A população da pesquisa foi estratificada em 32 estratos constituídos por 27 capitais e cinco conjuntos de municípios com mais de 100 mil habitantes em cada uma das cinco regiões geográficas do país. Para cada estrato geográfico, as escolas foram selecionadas com probabilidade proporcional ao tamanho e inversamente proporcional à distância da capital. Questões como localização da escola (área urbana ou rural) e administração (pública ou privada) também foram consideradas. A estratégia permitiu concentrar a amostra no entorno das capitais, reduzindo os custos e facilitando a logística do estudo, principalmente em relação à coleta de sangue e adequação de procedimentos pré-analíticos. Detalhes sobre o processo de amostragem encontram-se na publicação de Vasconcellos et al (52).

Participaram do estudo 1.247 escolas públicas e privadas (de 1.251 selecionadas) em 122 municípios (dos 124 selecionados) (figura 4). Foram selecionadas três turmas de cada escola, considerando-se combinações de turno (manhã e tarde) e anos elegíveis (sétimo, oitavo e nono do ensino fundamental e primeiro, segundo e terceiro do ensino médio). Devido à necessidade do jejum, somente os alunos do turno da manhã participaram da coleta de sangue.



pela condução em cada estado brasileiro. Todos os adolescentes entrevistados e examinados forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por seus responsáveis.

### **Análise estatística**

Para a análise deste estudo, foram utilizadas informações sobre: sexo, idade em anos e por grupo etário (12-14 e 15-17), tipo de escola (pública ou privada) e regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul). Foram calculadas as prevalências e intervalos de confiança de 95% (IC95%) dos valores sugestivos de HF por sexo, idade e tipo de escola, contemplando os âmbitos nacional e regional. A distribuição das características foi ajustada segundo o delineamento amostral, utilizando-se rotinas estatísticas para amostragem complexa, visto que a amostra do ERICA emprega estratificação (cada um dos 27 municípios de capital e cinco estratos com o conjunto de municípios de mais de 100 mil habitantes de cada uma das cinco regiões do país) e conglomeração (por escola e por turma) em seus estágios de seleção. Os pesos amostrais foram calculados pelo produto dos inversos das probabilidades de inclusão em cada estágio da amostra e foram calibrados considerando a projeção do número de adolescentes matriculados em escolas localizadas nos estratos geográficos considerados em 31/12/2013. Foi utilizado um estimador de pós-estratificação, que modifica o peso natural do desenho por um fator de calibração. Esse fator corresponde à razão entre o total populacional e o total estimado pelo peso natural do desenho para o pós-estrato ou domínio de estimação considerado. Para comparação das idades, foi ajustado um modelo de regressão logística considerando-se a idade de 12 anos como referência. As análises foram realizadas no pacote estatístico Stata 14.0a.

**6 ARTIGO**

**PREVALENCE OF LIPID LEVELS SUGGESTING FAMILIAL  
HYPERCHOLESTEROLEMIA IN BRAZILIAN ADOLESCENTS: DATA FROM  
THE STUDY OF CARDIOVASCULAR RISK IN ADOLESCENTS (ERICA STUDY)**

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the major cause of mortality in Brazil and worldwide, and hypercholesterolemia is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular events. Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder with a worldwide estimated prevalence ranging from 1:200 individuals to 1:500 individuals in its heterozygous form. Individuals with FH are exposed to high low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) levels from birth, which leads to premature cardiovascular events. Diagnosing FH in young individuals is important not only for early treatment but also because cascade screening in relatives is recommended. In Brazil, like in most countries, FH is considered a public health problem but remains underdiagnosed and undertreated. **Purpose:** To evaluate the prevalence of Brazilian adolescents with LDLc or non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDLc) levels that suggest FH. **Methods:** The ERICA study was a nationwide school-based cross-sectional study that assessed the prevalence of most cardiovascular risk factors in 75,000 adolescents between 12 and 17 years old living in cities with more than 100,000 inhabitants in Brazil (including all 27 state capitals). All the evaluations were performed in schools on a regular weekday. As fasting was necessary for blood drawing, only students from the morning period were included in the analysis. Data were analysed according sex, age, type of school (public or private), and geographic regions of Brazil. In accordance with international guidelines, adolescents with untreated fasting LDLc levels  $\geq 160$  mg/dl or non-HDLc levels of  $\geq 190$  mg/dl were considered suspected of having FH. Moreover, we evaluated the prevalence of adolescents with LDLc levels of  $\geq 190$  mg/dl, which highly suggest the diagnosis of FH at this age. **Results:** We evaluated 38,069 adolescents, of whom 59.9% were female and 74% were from public schools. The prevalence of adolescents with LDLc levels of  $\geq 160$  mg/dl or non-HDLc levels of  $\geq 190$  mg/dl was 0.49% (95% confidence interval [CI], 0.34–0.71; n = 209). Moreover, 0.12% of the adolescents (95% CI, 0.04–0.34; n = 44) had LDLc levels of  $\geq 190$  mg/dl. We found a significant difference in cholesterol alterations suggestive of HF particularly in the adolescents aged 12 years ( $p < 0.05$ ). Considering the current Brazilian population, we estimate that approximately 100,000 (1:200) Brazilian adolescents aged 12 to 17 years are suspected as having FH based on the LDLc/non-HDLc levels alone and thus need further evaluation. **Conclusion:** In this study, we found a high prevalence of Brazilian adolescents with lipid changes suggestive of FH and in need of further evaluation to confirm the diagnosis. Our results reinforce the importance of universal screening as a crucial tool for early diagnosis and treatment.

**KEYWORDS:** dyslipidemias. adolescent. cardiovascular diseases. familial hypercholesterolemia.

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are considered a public health problem because of their increasing prevalence during the past few years (1). This group of diseases is the major cause of death in Brazil, and the mortality caused by some atherosclerotic CVDs, like ischemic heart disease (IHD), is increasing in some Brazilian regions (2, 3). Lipid abnormalities are a strong risk factor for CVD (4), and their recognition and treatment are of paramount importance for reducing the burden of atherosclerotic CVD. Familial hypercholesterolemia (FH) is a condition associated with abnormally high lipid levels and increased risk for premature atherosclerotic cardiovascular events, mainly fatal and non-fatal coronary events (5, 6).

FH is an autosomal dominant genetic disorder (7-9) with a rare recessive exception (10), most often resulting from LDLR gene mutations (11). Other genetic disorders occur in the ApoB (Apolipoprotein B) gene in about 2–10% of patients and in the PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) gene of <5% of patients (12, 13). Defective genes are inherited from both parents in the homozygous form, with an estimated prevalence ranging from 1 per 160,000 to 1 per 1,000,000 in general population. In this form, extreme high levels of low density cholesterol (LDLc) since early ages are associated with premature mortality (14, 15). The heterozygous form is more common: a prevalence of 1:500 in the whole population is usually considered, but it may reach 1:200 according more recent evidence (16, 17). Individuals with this phenotype present LDLc levels about 2 to 3 times higher than those in the general population and, without proper treatment, may present an incidence of coronary event of 50% in men until their fifth decade of life and 30% in women until their sixth decade (5, 6, 18). There is no clear consensus on how to screen FH in children and adolescents (19) but further investigation is advocated on those with LDLc levels  $\geq 160$  mg/dl or non-high density lipoprotein (HDLc)  $\geq 190$ mg/dl (20). In this case, other criteria than increased LDLc level, such as the presence of xanthomas, xantelasmas, increased LDLc levels in relatives and family history of premature coronary disease must be evaluated (21, 22).

In Brazil, is estimated that less than 1% of the Brazilian population with FH is correctly identified (10). The awareness of the population with lipid abnormalities suggestive of FH would help elaborating appropriate public health policies for correct diagnosis of the cases, allowing early treatment and prevention of future cardiovascular events. This study aimed to evaluate the prevalence of Brazilian adolescents with lipid

abnormalities suggestive of FH in The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study), a national survey that evaluated cardiovascular risk factor profile in approximately 85,000 adolescents.

## **METHODS**

This study was conducted as part of the ERICA Study, a nationwide, school-based cross-sectional study conducted in 2013–2014 that evaluated the prevalence of diabetes mellitus, obesity, hypertension, lipid abnormalities, insulin resistance and inflammatory markers in adolescents aged 12 to 17 years who attended schools in cities with >100,000 inhabitants in Brazil (23-25).

### **Data collection**

A standardized research protocol was adopted for blood collection and used in 27 centers (27 states). A single reference laboratory (central unit) was used for all the biochemical analyses performed. All the participating laboratories received protocol documentation for all the steps, from scheduling to transportation to the central unit. The adolescents were instructed to fast for 12 hours prior to sample collection and completed a questionnaire for compliance confirmation. Triglyceride, HDLc, glucose, glycated hemoglobin, fasting insulin, and total cholesterol levels were evaluated. LDLc level was calculated by using the Friedewald equation (26).

### **Criteria for defining lipid abnormalities suggestive of FH**

According international consensus, lipid abnormalities suggestive of FH are defined as LDLc levels of  $\geq 160$  mg/dl or non-HDLc levels of  $\geq 190$  mg/dl (20). The prevalence of LDLc levels  $\geq 190$  mg/dl, was also evaluated (21). The following criteria were used in the analysis: sex, age (years), school type (public or private), and Brazilian region (North, Northeast, Central-West, Southeast, and South).

### **Statistical analyses**

Prevalence and 95% confidence interval (CI) were calculated for each lipid according sex, age, and school category, countrywide and regionally. Mean values were

estimated for quantitative variables, and proportion was calculated for qualitative variables. A 95% CI was adopted for both cases.

Characteristic distribution was adjusted in accordance with the sample design, using statistical routines for complex samples, once the samples from the ERICA study had been stratified (27 capital cities and 5 strata composed of cities with >100,000 inhabitants from each of the 5 country regions) and conglomerated (by school and grade level) at the sample selection stage. Sample weight was calculated by using the product of inverse inclusion probabilities in each sampling stage and calibrated by considering the projected number of adolescents enrolled in schools located in the geographical strata, on December 31, 2013. A pre-stratification estimator was used for modifying the natural weight of the design through a calibration factor that corresponded to the ratio of the total population to the total estimate by using the natural post-stratification weight or estimated domain of the design. (Please refer to *Vasconcellos et al (27)* for more details on the sample design.) Analyses were performed by using the Stata 14.0v software. All the students who submitted a free consent form signed by their guardians were interviewed. The following exclusion criteria were applied: students not aged 12-17 years old, pregnant adolescents, and individuals with mental or physical disabilities that could prevent evaluations and anthropometric measurements.

### **Ethical aspects**

This study was approved by the research ethics committees of the Central Institute for Research Coordination (IESC/UFRJ) and the Pontifical Catholic University of the State of Paraná (PUCPR).

### **RESULTS**

Data from 38,069 adolescents who participated in the ERICA study and underwent lipid profile evaluation were analyzed. The countrywide blood collection coverage was 52.7%. Among the evaluated adolescents, 59.9% were female and 74% were from public schools.

Two hundred nine adolescents had a LDLc level  $\geq 160$  mg/dl or a non-HDLc level of  $\geq 190$  mg/dl (0.49% -95% CI, 0.34–0.71). Forty-four adolescents had LDL-C levels of  $\geq 190$  mg/dl, with a 0.12% prevalence (95% CI, 0.04–0.34). There were no differences between the prevalences according the region of the country (Figure 1) and type of

school. For comparison of ages, a logistic regression model was adjusted considering the age of 12 years as reference. We found difference significantly higher among the 12-year-old adolescents than among the other age groups (Figure 2), except for those aged 16 years.

Extrapolating our results to the estimated Brazilian population in the range of 12- to 17-year-old, there may be approximately 102,000 adolescents in the country who deserve additional investigation for FH (28) (Figure 3).

## DISCUSSION

The ERICA study is the largest study ever performed in Brazil for evaluation of cardiovascular risk factors in adolescents. In a representative sample of Brazilian population adolescents, we found that 1:200 present lipid abnormalities suggestive of FH. A proper diagnosis approach for this population would allow not only initiation of early treatment with consequent reduction of cardiovascular risk, but also identification of new cases by a cascade screening strategy. Extrapolating our results to the entire Brazilian adolescent population, we estimate that more than 100,000 adolescents may have lipid abnormalities suggestive of FH and should undergo further diagnostic evaluation.

FH is well known to be one of the most common form of genetic lipid alteration that occur in children and adolescents (29). Its prevalence seems to be higher than previously estimated. A study published in Holland revealed a prevalence of at least 1 per 232 population, a much higher number than the previously reported prevalence of 1 per 500 population (30). Evaluating blood samples for cholesterol levels and testing for familial hypercholesterolemia mutations in 10,095 children 1 to 2 years of age during routine immunization visits, Wald et al. found an overall prevalence of 1 in 273 children (37 in 10,095) (17). In some populations, including South Africans, French-Canadians, Lebanese, and Finnish, the prevalence is even higher because of the founder effect (20, 31, 32). In Brazil, a single study assessed the prevalence of FH in a selected population of possible index cases referred for a tertiary lipid clinic. The genetic analysis found a positive FH mutation in 50,4% of the initial possible 248 index cases (LDLc  $\geq$  210 mg/dl for adults and  $\geq$ 170 mg/dl for children and teenagers) (33). The most frequent mutation found was of Lebanese origin, just as in another study that involved 59 patients with FH from 31 unrelated Brazilian families (34).

The appropriate strategy for FH screening is still uncertain, as is the ideal age for a first lipid evaluation. Screening of FH is usually indicated for children and adolescents with premature CVD history in first-degree relatives (20), but, in fact, some guidelines advocate that universal screening should be performed in all children between 9- to 11-year-old, before puberty, when a decrease in lipid levels may be seen (35). This may be the reason why the prevalence of high LDLc was higher in the younger group (12 yo) in our analysis. This variation in cholesterol levels may result from growth and sexual maturation. Cholesterol concentrations tend to decrease during mid-adolescence, followed by increases until reaching the concentrations found in adults (36). Thus, early and late adolescence are the appropriate periods for dyslipidemia screening.

In some countries, universal screening is recommended even at younger ages. In Slovenia, lipid profile is evaluated in all 5-year-old children, who are then referred for further evaluation (including genetic tests) if total cholesterol >6 mmol/l (231.7 mg/dl) or >5 mmol/l (193.1 mg/dl) plus a family history positive for premature cardiovascular complications (37). This evaluation confirmed FH in 53% of these possible index cases. Differences in prevalence of confirmed cases by genotyping may be attributed at least in part to the criteria used to identify possible index cases. In a recent study with a large sample of patients with severe hypercholesterolemia (LDL >190 mg/dl) only a minority (<2%) presented a mutation suggestive of FH (38).

The main reason for early identification of FH patients relies on the fact that early treatment significantly improves outcomes. Patients treated with statins since early adolescence present a cardiovascular risk similar to that found in the general population (10). Endothelial function is restored in children with FH who are precociously treated with statins (39), and these drugs are not only efficient, but also safe in this age group (40). So, in this context, our study provides not only a unique opportunity for evaluating the true prevalence of FH in Brazil, but also would allow risk reduction for a large number of these adolescents.

In conclusion, we found a high prevalence of Brazilian adolescents with lipid changes suggestive of FH and in need of further evaluation to confirm the diagnosis. Our results reinforce the importance of universal screening, mainly until the initial phase of adolescence, as a crucial tool for early diagnosis and treatment.

## FUNDING

The use of data from the ERICA study was approved by the Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Ministry of Science and Technology (Funding Authority for Studies and Projects [FINEP] and the National Council for Scientific and Technological Development [CNPq]; Protocols: FINEP 01090421; CNPq 565037/2010-2 and 405.009/2012-7).

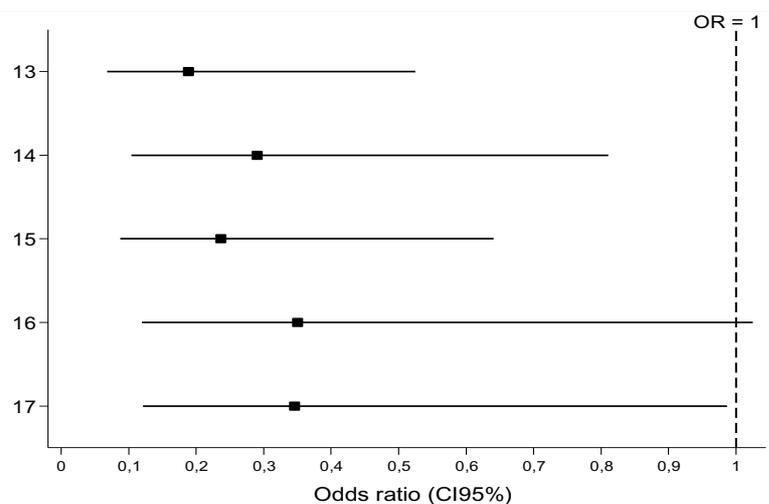
## FIGURES

**Figure 1**

Region of Brazil	%	CI 95%	
Mid-West	0,61	0,42	0,87
South	0,52	0,30	0,88
North	0,51	0,34	0,75
Southeast	0,49	0,26	0,95
Northeast	0,43	0,29	0,63

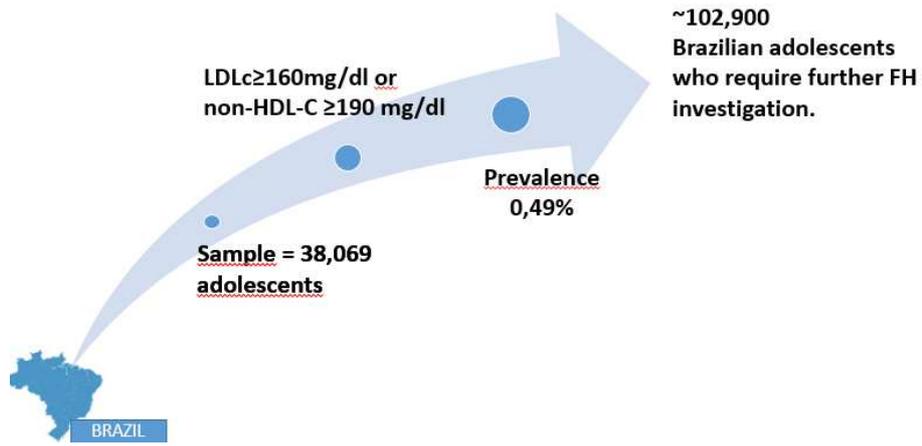
Distribution of prevalence of cholesterol alterations suggesting FH according regions

**Figure 2**



Comparing the ages, a logistic regression model was adjusted considering the age of 12 years as a reference

Figure 3



Projection of adolescents that need further investigation for FH

## REFERENCES

1. Butler D. UN targets top killers. *Nature*. 2011;477(7364):260-1.
2. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
3. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Sabbag AE, Jr., Guarita-Souza LC, Olandoski M, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart*. 2013;99(18):1359-64.
4. Prospective Studies C. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*. 370(9602):1829-39.
5. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet (London, England)*. 1969;2(7635):1380-2.
6. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974;49(3):476-88.
7. Khachadurian AK. The Inheritance of Essential Familial Hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964;37:402-7.
8. Epstein FH, Block WD, Hand EA, Francis T, Jr. Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and coronary heart disease. *Am J Med*. 1959;26(1):39-53.
9. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(1):49-68.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
11. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 4):485-98.
12. Wu NQ, Li JJ. PCSK9 gene mutations and low-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chim Acta*. 2014;431:148-53.
13. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2008;73(1):1-13.
14. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.
15. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(12):656-65.
16. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):3956-64.
17. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(17):1628-37.

18. Youngblom E, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)1993.
19. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
20. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-8.
21. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
22. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
23. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MCC, de Azevedo Abreu G, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents—ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC public health*. 2015;15(1):1.
24. Faria Neto JR, Bento VF, Baena CP, Olandoski M, Goncalves LG, Abreu Gde A, et al. ERICA: prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. *Revista de saude publica*. 2016;50 Suppl 1:10s.
25. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Revista de saude publica*. 2016;50 Suppl 1:9s.
26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
27. Vasconcellos MT, Silva PL, Szklo M, Kuschnir MC, Klein CH, Abreu Gde A, et al. Sampling design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *Cad Saude Publica*. 2015;31(5):921-30.
28. Unicef. O direito de ser adolescente: Oportunidade para reduzir vulnerabilidades e superar desigualdades. Brasília: Unicef. 2011.
29. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
30. Lansberg PJ, Tuzgol S, van de Ree MA, Defesche JC, Kastelein JJ. [Higher prevalence of familial hypercholesterolemia than expected in adult patients of four family practices in Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(30):1437-40.
31. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.

32. Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis*. 1989;9(2):211-6.
33. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
34. Alberto FL, Figueiredo MS, Zago MA, Araujo AG, Dos-Santos JE. The Lebanese mutation as an important cause of familial hypercholesterolemia in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):739-45.
35. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
36. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*. 2006;114(10):1056-62.
37. Klancar G, Grosej U, Kovac J, Bratanic N, Bratina N, Trebusak Podkrajsek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-7.
38. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2578-89.
39. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2117-21.
40. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Estudo ERICA é o maior estudo já realizado no Brasil para avaliação de fatores de risco cardiovascular em adolescentes. Esse estudo se configura como uma oportunidade única de avaliação de prevalência de alterações de colesterol sugestivas de FH em adolescentes brasileiros. Esse dado inédito é fundamental para avaliação de políticas públicas com intuito de diminuir as DCV no Brasil.

Apesar de todo o avanço tecnológico da medicina moderna, a HF permanece sendo uma doença subdiagnosticada, aonde, muitas vezes, seu portador pode até receber tratamento medicamentoso com estatina devido elevação do valor de colesterol, mas sem o reconhecimento das implicações genéticas dessa patologia.

No estudo identificamos que cerca de 1 em cada 200 adolescentes brasileiros apresenta alterações lipídicas sugestivas de HF e mereceria avaliação diagnóstica adicional. A correta abordagem destes adolescentes permitiria a instituição de tratamento precoce, com subsequente redução do risco cardiovascular e a identificação de novos casos por uma estratégia de rastreamento em cascata.

É importante ressaltar que os adolescentes do estudo receberam seus resultados e os que tiveram alterações identificadas foram orientados a procurar atendimento médico (anexo 2).

Esperamos que este estudo seja uma oportunidade de trazer à sociedade uma conscientização sobre HF. No Brasil, algumas iniciativas alertam à sociedade e auxiliam os portadores dessa doença, como a Associação de Hipercolesterolemia Familiar e o programa Hipercol Brasil, que mantém sites com informações à população. No entanto, não há iniciativas integradas ao SUS e à atenção primária à saúde para realização de diagnóstico e tratamento adequados. Também esperamos que os mais de 100.000 adolescentes brasileiros que estimamos como portadores de HF sejam adequadamente diagnosticados e tratados e que possamos modificar a realidade dessa patologia no nosso país.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Butler D. UN targets top killers. *Nature*. 2011;477(7364):260-1.
2. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
3. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Sabbag AE, Jr., Guarita-Souza LC, Olandoski M, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart*. 2013;99(18):1359-64.
4. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
5. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52.
7. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9602):1829-39.
8. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25.
9. Jensen J, Blankenhorn DH. The inheritance of familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1972;52(4):499-516.
10. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, Bourbon M, investigators of the Portuguese FHS. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):553-8.
11. Burnett JR, Ravine D, van Bockxmeer FM, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: a look back, a look ahead. *The Medical journal of Australia*. 2005;182(11):552-3.
12. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(12):656-65.
13. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.
14. Youngblom E, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
15. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
16. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.

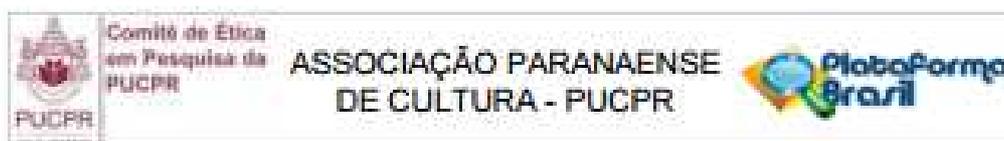
17. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
18. Organization WH. Global health estimates: Deaths by cause, age, sex and country, 2000-2012. Geneva, WHO. 2014;7.
19. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *The New England journal of medicine*. 2014;371(9):818-27.
20. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JS, et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):860-9.
21. da Luz Giroldo M, Villela Baroncini LA, Champoski AF, Carla A, Biazon B, Isolane A, et al. Household cardiovascular screening in adolescents from high-risk families. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):286-90.
22. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
23. sobre Dislipidemias IDB. Diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(supl III):1-48.
24. Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of cholesterol screening and high blood cholesterol among adults--United States, 2005, 2007, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:697-702.
25. VIGITEL I. Rio de janeiro, 2014.[cited 2015 Jan 10]. 2013.
26. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
27. Final Update Summary: Lipid Disorders in Adults (Cholesterol, Dyslipidemia): Screening. U.S. Preventive Services Task Force. July 2015.  
. 2015.
28. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
29. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9634):224-33.

30. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014;276(6):618-32.
31. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine.* 2005;352(16):1685-95.
32. Khachadurian AK. The Inheritance of Essential Familial Hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-7.
33. Epstein FH, Block WD, Hand EA, Francis T, Jr. Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and coronary heart disease. *Am J Med.* 1959;26(1):39-53.
34. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(1):49-68.
35. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S1-8.
36. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34(13):962-71.
37. De Castro-Oros I, Pocovi M, Civeira F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *Appl Clin Genet.* 2010;3:53-64.
38. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet.* 2012;76(5):387-401.
39. Soutar AK. Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia. *IUBMB life.* 2010;62(2):125-31.
40. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 4):485-98.
41. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, Ruel I, Bamimore MA, Husa R, et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):218-22.
42. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 5:S213-56.
43. Klancar G, Groselj U, Kovac J, Bratanic N, Bratina N, Trebusak Podkrajsek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250-7.
44. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(17):1628-37.
45. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology.* 1993;72(2):171-6.
46. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(22):2578-89.

47. Care NCCfP. Simon Broome Diagnostic criteria for index individuals and relatives. 2008.
48. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(7):1066-74.
49. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2117-21.
50. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
51. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humphries SE, Neil HA, Minhas R, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):529-36.
52. Vasconcellos MT, Silva PL, Szklo M, Kuschnir MC, Klein CH, Abreu Gde A, et al. Sampling design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *Cad Saude Publica*. 2015;31(5):921-30.
53. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
54. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MCC, de Azevedo Abreu G, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents—ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC public health*. 2015;15(1):1.

## ANEXO A

## 9 APROVAÇÃO DO CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)

**Pesquisador:** Jose Rocha Faria Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 05185212.2.2008.0020

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**Patrocinador Principal:** Departamento de Ciência e Tecnologia  
 Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Parcial

**Detalhe:**

**Justificativa:** Relatório Parcial - Estudo de Risco Cardiovascular em Adolescentes, do Paraná.

**Data do Envio:** 08/04/2014

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 648.519

**Data da Relatoria:** 30/04/2014

**Apresentação da Notificação:**

**RELATÓRIO PRELIMINAR ERICA:**

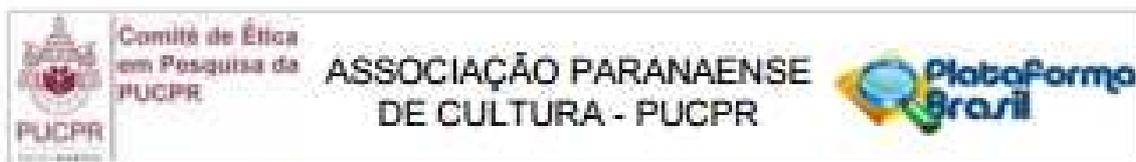
Coleta de dados, Logística e Entrega de resultados para os participantes

**Objetivo da Notificação:**

Informar ao Comitê de Ética que a coleta de dados do ERICA - Estudo de Risco Cardiovascular em Adolescentes - do Paraná, foi realizado no período de abril/2013 a outubro/2013. Neste período foram realizadas as seguintes etapas: Treinamento da equipe pesquisadora de campo; - Reuniões com as Secretarias de Educação Estadual e Municipal para apresentação do projeto.

- Reunião - Evento Expositivo - com os Diretores das escolas públicas e municipais, Chefes de Regionais de Educação, Professores, membros da APM (Associação de Pais e Mestres) e

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155  
 Bairro: Prado Velho CEP: 80215-901  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3271-2292 Fax: (41)3271-2292 E-mail: cep@pucpr.br



Continuação do Formulário: 4184/16

Pais de alunos. Além destes, neste evento houve participação de Dr. José Rocha Faria Neto - Coordenador ERICA Paraná, Vivian F. Rezende Bento- Coordenadora Adjunta ERICA Paraná, Pesquisadoras de Campo ERICA, Coordenadora Executiva ERICA Dra. Katia Bloch e Vice Governador do Estado do Paraná – Secretário Estadual de Educação Flavio Ama.

- Exposição do projeto aos professores/diretores no ambiente escolar e ajuste da logística de acordo com as rotinas e fluxos da escola. Neste momento os diretor assinaram o Termo de autorização do diretor.

- Aplicação do questionário do diretor

- Seleção das turmas da amostra – 3 turmas por escola. (Seleção realizada por meio de Software ERICA).

- Agendamento da apresentação do projeto aos alunos e recolhimento de Termo de Assentimento (TA). Neste momento são entregues os Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) dos pais e Questionários dos pais.- Recolhimento dos TCLE e TA e questionários dos pais.- Agendamento da coleta de dados : questionário do aluno e coleta de dados antropométricos. - Coleta de dados : questionário do aluno e dados antropométricos.- Agendamento da coleta de sangue dos alunos das turmas da manhã.

- Coleta de sangue para exames bioquímicos.- Agendamento e entrega dos resultados dos exames bioquímicos e dados antropométricos.A entrega dos resultados foi realizada a todos os alunos submetidos a coleta de sangue para exames bioquímicos. Estes alunos eram matriculados no turno da manhã.Os alunos receberam os resultados por meio de um envelope lacrado. Nestes continham os resultados dos exames bioquímicos (alunos do período da manhã que fizeram coleta de sangue)e dados antropométricos. Ainda nos resultados, os alunos com alterações, recebiam os encaminhamentos de atenção à saúde necessários. Alunos com alterações "graves" foram orientados por equipe pesquisadora local em visita previamente agendada e realizados os encaminhamentos.Somente 1 resultado não foi entregue:

Aluno: Brenda Skrzyputz Teixeira. Motivo: Mudança para Portugal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se aplica

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

Não Aplicável

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Relatório parcial.

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155

Bairro: Prado Velho

CEP: 80.215-901

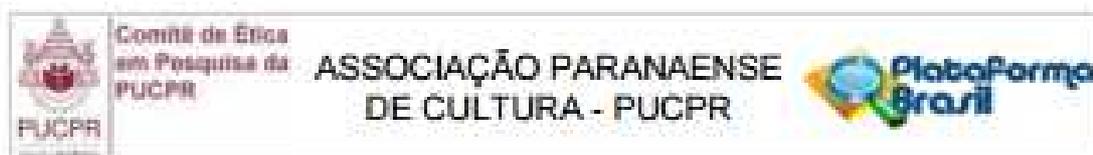
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3271-2292

Fax: (41)3271-2292

E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 644.519

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Notificação Aprovada

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CURITIBA, 15 de Maio de 2014

---

Assinado por:  
**HAIM AKEL FILHO**  
 (Coordenador)

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155  
 Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3271-2292 Fax: (41)3271-2292 E-mail: neo@pucpr.br

## ANEXO B

## 10 NOTIFICAÇÃO ENTREGUE AOS ADOLESCENTES



## Resultados da Avaliação Realizada pelo ERICA

Data: 19/03/2015			
Escola: [REDACTED]			
Turma: [REDACTED]			
Aluno: [REDACTED]			
<b>Exame de Sangue</b>		<b>Avaliação Física</b>	
Colesterol Total:	134 (mg/dL)	Peso:	46,70 kg
HDL:	49,7 (mg/dL)	Altura:	156,6 cm
Triglicerídeos:	30 (mg/dL)	Circunferência da Cintura:	65,5 cm
Glicose:	81 (mg/dL)	Pressão Arterial Sistólica:	98,5 mmHg
Hemoglobina Glicada:	5,1 (%)	Pressão Arterial Diastólica:	60 mmHg
Insulina:	7,3 (mU/L)		
<p>* Consulte os valores de referência no site (<a href="http://www.ERICA.ufrj.br">www.ERICA.ufrj.br</a>), na aba "Cheque sua Saúde"  Aproveite para verificar também como está o seu estado nutricional e pressão arterial!!</p>			