

UFBA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

DIANA VIEGAS MARTINS

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



**ANCESTRALIDADE GENÔMICA COMO FATOR
DE RISCO PARA HIPOTIREOIDISMO: ESTUDO DA
COORTE ELSA-BRASIL**

**Salvador-Bahia
2025**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PROCESSOS INTERATIVOS DOS
ÓRGÃOS E SISTEMAS



DIANA VIEGAS MARTINS

**ANCESTRALIDADE GENÔMICA COMO FATOR DE RISCO PARA
HIPOTIREOIDISMO: ESTUDO DA COORTE ELSA-BRASIL**

Salvador – Bahia
2025

DIANA VIEGAS MARTINS

**ANCESTRALIDADE GENÔMICA COMO FATOR DE RISCO PARA
HIPOTIREOIDISMO: ESTUDO DA COORTE ELSA-BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos.

Coorientador: Prof. Dr. Fabyan Esberard de Lima Beltrão

Salvador – Bahia
2025

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Martins, Diana Viegas

Ancestralidade como fator de risco para hipotireoidismo: estudo da coorte
ELSA-BRASIL / [Manuscrito]. Diana Viegas Martins. Salvador, 2024.
63 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Helton Estrela Ramos.

Coorientador: Fabyan Esberard de Lima Brandão.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos
Órgãos e Sistemas, 2024.

1. Tireoide. 2. Hipotireoidismo. 3. Hipertireoidismo. 4. Ancestralidade.
5. Estudo Elsa-Brasil. I. Ramos, Helton Estrela. II. Brandão, Fabyan Esberard de
Lima. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde.
Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.
IV. Título.

CDD 616.44



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÉNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Diana Viegas Martins

ANCESTRALIDADE GENÔMICA COMO FATOR DE RISCO PARA
HIPOTIREOIDISMO: ESTUDO DA COORTE ELSA-BRASIL

Salvador, Bahia, 17 de fevereiro de 2025

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Helton Estrela Ramos (Examinador interno)

Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles (Examinadora interna)

Profa. Dra. Laura Sterian Ward (Examinadora externa)

A meu pai, José Diogo Martins (*in memoriam*), que me despertou a busca pelo mundo científico, me apresentando a profissão, a especialização e a ética como modelos fundamentais.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, Helton Estrela Ramos, pela iniciativa e incentivo, pela paciência ao lidar com minhas dificuldades e pela participação em cada conquista.

A meu coorientador, Fabyan Esberard de Lima Beltrão, pelas brilhantes intervenções estatísticas.

À professora doutora Isabela Judith Martins Benseñor, pela disponibilização dos dados que originaram esta dissertação.

À professora doutora Maria da Conceição Chagas de Almeida, pelo compartilhamento dos dados que originaram esta dissertação.

A todos colegas que, de alguma forma, participaram na elaboração de aulas, artigos, capítulos, com toda complexidade científica que envolve um programa de pós-graduação.

A minha mãe que, com seu exemplo de disciplina e seus ensinamentos, me encorajou a me dedicar e a aprofundar nos estudos. E a meus irmãos, pelo apoio em todas etapas e como modelos de estudos e trabalho.

A minha família – meu esposo Severino Farias e filhos, Bernardo, Mateus, Raquel, João Victor e Sarah –, por cuidarem da rotina com carinho, enquanto eu me dedicava plenamente ao estudo.

Aos pacientes, a essência e o objetivo principal desta profissão.

MARTINS, D.V. **Ancestralidade como fator de risco para hipotireoidismo:** estudo da coorte ELSA-BRASIL. 2025. 63f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

RESUMO

Introdução – A expressão ancestralidade genômica se refere à relação genética entre um indivíduo e seus ancestrais, dos quais descende biologicamente. A ancestralidade autorreferida da população brasileira está sujeita a importante divergência da ancestralidade genômica, e existem marcadores sensíveis e capazes de estratificar as três principais raízes ancestrais brasileiras. A prevalência de hipotireoidismo no Brasil é de aproximadamente 7,4% e ela tem sido destacada como possivelmente uma das maiores do mundo. O estudo Elsa-Brasil tireoide evidenciou que mulheres autorreferidas como brancas apresentam uma frequência maior de hipotireoidismo do que pardas e negras. **Objetivo** – Determinar a ancestralidade genômica como fator de risco para hipotireoidismo. **Material e métodos** – Foram incluídos 9.372 participantes, 53,8% do sexo feminino, com idade média de 51 anos, da coorte do estudo Elsa-Brasil. O DNA purificado foi obtido do sangue periférico dos participantes, usando-se o QIAamp DNA Mini-kit1. As amostras foram genotipadas usando-se um painel 192 marcadores informativos de ancestralidade. A análise da ancestralidade genômica foi conduzida com o uso do programa Admixture. **Resultados** – A prevalência de hipotireoidismo subclínico (HSC) e hipotireoidismo clínico (HC) encontrada foi de 9% e 7,1%, respectivamente; ser do sexo feminino aumentou o risco de HC em 4,43 e 4,68, respectivamente, nas análises de regressão logística univariada e multivariada. Sobre a ancestralidade genômica predominante, a genotipagem classificou os indivíduos em: 69,9% com predominância europeia (EUR); 13% africana (AFR); 4,6% nativa; e 12,5% com genótipo de multiancestralidade. O subgrupo EUR teve a maior prevalência de HC (7,9%), demonstrando que a ancestralidade EUR está associada a um maior risco de HC, enquanto as ancestralidades genômicas africana (AFR) e a multiancestralidade tiveram papel protetor. Por outro lado, a ancestralidade genômica predominantemente AFR teve o maior percentual de hipertireoidismo (1,7%). A obesidade aumentou o risco de HC, e o percentual de hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade foi significativamente mais elevado no subgrupo de ancestralidade genômica predominantemente AFR. O TSH demonstrou relação diretamente proporcional com a ancestralidade EUR ($p < 0,01$) e inversamente proporcional com a AFR ($p < 0,01$), assim como com o T4 livre ($p < 0,01$). **Conclusão** – Nossos resultados demonstram a importante influência da ancestralidade nas doenças tireoidianas e doenças associadas.

Palavras chave: Tireoide; hipotireoidismo; hipertireoidismo; ancestralidade; Estudo Elsa-Brasil.

MARTINS, D.V. *Genomic ancestry as a risk factor for hypothyroidism: ELSA-Brazil cohort study.* (2025. 63 f. (Dissertation) -Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

ABSTRACT

Introduction— *Genomic ancestry refers to the genetic relationship between an individual and their ancestors, from whom they biologically descend. The self-reported ancestry of the Brazilian population is subject to important genomic divergence and there are sensitive markers capable of stratifying the three main Brazilian ancestral roots. The prevalence of hypothyroidism in Brazil is approximately 7.4% and has been highlighted as possibly one of the highest in the world. The ELSA-Brazil-thyroid study showed that women self-reported as white have a higher frequency of hypothyroidism than brown and black women.* **Objective**— *To determine genomic ancestry as a risk factor for hypothyroidism.* **Material and methods**— *9372 participants (53.8% women; average age 51 years) from the ELSA-Brazil study cohort were included. Purified DNA was obtained from participants' peripheral blood using the QIAamp DNA Mini-kit1. Samples were genotyped using a panel of 192 ancestry-informative markers. Genomic ancestry analysis was conducted using the ADMIXTURE program.* **Results**— *The prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) and clinical hypothyroidism (CH) was found to be 9% and 7.1%, respectively; Female sex increased the risk of CH by 4.43 and 4.68, respectively, in univariate and multivariate logistic regression analyses. Regarding predominant genomic ancestry, genotyping divided individuals into 69.9% with European predominance (EUR), 13% African (AFR), 4.6% native and 12.5% with multiancestry genotype. The EUR subgroup had the highest prevalence of CH (7.9%), demonstrating that EUR ancestry is associated with a higher risk of CH while African genomic ancestry (AFR) and multiancestry played a protective role. On the other hand, the predominant AFR genomic ancestry had the highest percentage of hyperthyroidism (1.7%). Obesity increased the risk of CH and the percentage of hypertension, diabetes mellitus and obesity were significantly higher in the predominant AFR genomic ancestry subgroup. TSH demonstrated a directly proportional relationship with EUR ancestry ($p < 0.01$) and inversely proportional relationship with AFR ($p < 0.01$), as well as with free T4 ($p < 0.01$).* **Conclusion**— *Our results demonstrate the important influence of ancestry on thyroid diseases and associated diseases.*

Keywords: *Thyroid; hypothyroidism; hyperthyroidism; ancestry; Elsa-Brazil study.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Raízes ancestrais da população brasileira	17
Figura 2	Mapa de prevalência global de hipotireoidismo clínico, situando o Brasil em uma das primeiras posições mundiais	23
Figura 3	Fluxo de pacientes do estudo	37
Figura 4	Prevalência da disfunção tireoidiana de acordo com a ancestralidade genômica (europeia, africana, multi e nativa ou ameríndia)	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e sociodemográficas da coorte Elsa-Brasil e a função tireoidiana	38
Tabela 2	Morbidades associadas da coorte de pacientes Elsa-Brasil em relação à função tireoidiana	40
Tabela 3	Ancestralidade (cor) autorreferida da coorte de pacientes Elsa-Brasil em relação à função tireoidiana	41
Tabela 4	Características demográficas de acordo com ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)	42
Tabela 5	Ancestralidade genômica da coorte de pacientes Elsa-Brasil em relação à função tireoidiana	44
Tabela 6	Morbidades associadas e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)	46
Tabela 7	Ancestralidade (cor) autorreferida e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)	47
Tabela 8	TSH e T4 livre e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)	48
Tabela 9	Regressão logística uni e multivariada para avaliação de associação de ancestralidade genômica e autorreferida e hipotireoidismo subclínico	50
Tabela 10	Regressão logística uni e multivariada para avaliação de associação de ancestralidade genômica e autorreferida e hipotireoidismo clínico	51

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SIGLAS

AG	Ancestralidade genômica
AIM	<i>Ancestry Informative Markers</i>
AMR	Ancestralidade genômica nativa ou ameríndia
AFR	Ancestralidade genômica africana
EUR	Ancestralidade genômica europeia
HC	Hipotireoidismo clínico
HSC	Hipotireoidismo subclínico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corporal
INDEL	Inserção-deleção
mtDNA	DNA mitocondrial
T4L	T4 livre
TSH	Hormônio estimulante da tireoide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA ANCESTRALIDADE BRASILEIRA	16
2.2 ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA <i>VERSUS</i> ANCESTRALIDADE GENÔMICA	17
2.3 MARCADORES GENÉTICOS DE ANCESTRALIDADE	20
2.4 HIPOTIREOIDISMO NO BRASIL	23
2.5 O ESTUDO ELSA-BRASIL	25
2.6 ELSA-BRASIL TIREOIDE	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	27
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIO	27
4 HIPÓTESES	28
5 JUSTIFICATIVA	29
5.1 ESTUDOS DE ANCESTRALIDADE GENÔMICA EM PORTADORES DE DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS	30
6 MATERIAL E MÉTODOS	31
6.1 TIPO DE ESTUDO	31
6.2 GESTÃO DO ESTUDO	31
6.3 QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE	31
6.4 QUESTÕES ÉTICAS	32
6.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA	33
6.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DA AMOSTRA	33
6.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
6.8 COLETA DE DADOS	34
6.9 GENOTIPAGEM	35

6.10 GEOCODIFICAÇÃO	36
6.11 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO E HIPERTIREOIDISMO	36
7 RESULTADOS	37
7.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
7.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	38
7.3 MORBIDADES ASSOCIADAS	39
7.4 ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA E FUNÇÃO TIREOIDIANA	40
7.5 ANCESTRALIDADE GENÔMICA E ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS	41
7.6 FUNÇÃO TIREOIDIANA E ANCESTRALIDADE GENÔMICA	42
7.7 MORBIDADES ASSOCIADAS E ANCESTRALIDADE GENÔMICA	45
7.8 CORRELAÇÃO ENTRE A ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA E GENÔMICA	46
7.9 TSH, T4 LIVRE E ANCESTRALIDADE GENÔMICA	47
7.10 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA	48
7.11 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ANCESTRALIDADE GENÔMICA	48
7.12 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS	49
8 DISCUSSÃO	52
9 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
ANEXO 1- Declaração de Sigilo e Confidencialidade estudo ELSA	63

1 INTRODUÇÃO

O conceito de ancestralidade é amplo e, no contexto sociocultural, se refere à ancestralidade genealógica. Entretanto, dentro do conceito biológico, geralmente se refere à ancestralidade genética ou genômica¹. A expressão “ancestralidade genealógica” é subjetiva, pois envolve a linhagem familiar e se refere à árvore genealógica de uma família. Esse conceito está atrelado a manifestações culturais e políticas dos antepassados, às tradições familiares e relações afetivas e não se relaciona direta ou exclusivamente à composição genética dos indivíduos. Ela se refere ao conhecimento dos antepassados e as histórias sobre sua origem, de que país vieram e a que grupo cultural pertencem¹.

Já a ancestralidade genômica (AG), ela tem caráter científico e se refere à relação genética entre um indivíduo e seus ancestrais, dos quais descende biologicamente. Diferentemente da ancestralidade genealógica, em que se considera a genealogia completa, somente parte dos ancestrais genealógicos estarão presentes na ancestralidade genética, pois ela diz respeito, exclusivamente, aos segmentos de DNA que são herdados dos progenitores. Em outras palavras, enquanto a ancestralidade genealógica se refere às raízes geográficas e às tradições familiares, a AG resulta de eventos de recombinação cromossômica, divisão meiótica e fusão de gametas ao longo das gerações¹. Ancestrais genômicos humanos são proporções do genoma de um indivíduo provenientes de cada população ancestral específica. Eles são detectáveis pela diferença na frequência de certas variantes no genoma entre populações ancestrais que originaram uma determinada população e têm sido recorrentemente associados a diferentes características biológicas, incluindo doenças raras e comuns, como doença falciforme e hipertensão arterial, super-representadas entre indivíduos com ascendência africana. Especialmente em populações miscigenadas, que têm uma variedade de origens ancestrais continentais, a estrutura populacional e seus ancestrais genômicos subjacentes podem levar a falsas associações em estudos de associação genômica ampla (GWAS - *Genome-wide association study*), se não forem devidamente contabilizadas². Os brasileiros formam uma população das mais heterogêneas do mundo, marcada pela miscigenação, resultando em indivíduos com características fenotípicas variadas, que nem sempre identificam corretamente sua AG. A literatura é extensa em identificar divergências entre as ancestralidades autorreferida e genômica³⁻¹⁰.

A prevalência de hipotireoidismo clínico no Brasil é de aproximadamente 7,4%¹¹ e tem sido destacada como possivelmente umas das maiores do mundo, apresentando variações entre 4,9% e 8,3%¹². O hipotireoidismo é aproximadamente dez vezes mais prevalente em

mulheres do que em homens¹³, e o estudo Elsa-Brasil tireoide¹¹, usando a classificação autorreferida de raça definida como branca, parda, preta, asiática ou nativa, evidenciou que mulheres brancas apresentam uma frequência maior de hipotireoidismo do que pardas e negras. A raça negra, por sua vez, foi associada ao hipertireoidismo clínico¹¹. Esses resultados são concordantes com os dados de Sichieri *et al.*¹⁴, no Rio de Janeiro, que evidenciou maior prevalência de hipotireoidismo em indivíduos brancos (1,6%), em comparação com negros (0,59%) ou pardos (1,27%).

O UK Biobank avaliou associação genômica ampla (GWAS *Genome-wide association study*) com níveis de TSH, analisando 127.392 participantes de ancestralidade europeia (EUR). O escore poligênico (PGS – *Polygenic score*) para TSH mostrou riscos distintos de associações com doenças tireoidianas, as quais foram testadas usando-se um modelo de regressão linear, ajustado para matriz de genotipagem, idade na medição de TSH, sexo e os primeiros 10 principais componentes da ancestralidade. Na análise de associação do PGS de TSH com suscetibilidade a hipotireoidismo, hipertireoidismo, câncer e doença ocular da tireoide, o PGS mostrou forte associação com a idade de início do hipotireoidismo e hipertireoidismo em indivíduos de ascendência europeia. No entanto, populações de ascendência não europeia são marcadamente sub-representadas em estudos genômicos, exigindo-se maior diversificação em futuras análises¹⁵.

A miscigenação cria padrões únicos de herança genética e tornam a ancestralidade autorreferida no Brasil sujeita a distorções. Como a AG e sua relação com as disfunções tireoidianas no Brasil e na América Latina ainda não foram estudadas, este estudo focaliza o conhecimento da AG e sua correlação com as doenças tireoidianas, em especial com o hipotireoidismo. Entendemos que essas informações possam colaborar para a adoção de políticas de saúde pública, permitindo a inserção de medidas preventivas, de triagem e monitorização, ou terapêuticas, reduzindo as disparidades no atendimento de saúde.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA ANCESTRALIDADE BRASILEIRA

A formação da população brasileira resulta de cinco séculos de cruzamentos interétnicos entre povos de três continentes: os colonizadores europeus, representados principalmente pelos portugueses, os escravizados africanos e os ameríndios nativos. Como consequência, várias culturas sociais foram incorporadas. As características genotípicas e fenotípicas das populações que migraram para o Brasil foram somadas às da população nativa. A alta taxa de miscigenação faz com que as características físicas aparentes, como cor da pele e dos olhos e espessura dos lábios e nariz sejam indicadores fracos da origem geográfica dos antepassados dos indivíduos brasileiros¹⁶. A complexa formação histórica da população brasileira faz com que o Brasil seja um dos países em que a classificação racial tem sido mais intensamente investigada^{3-8,17,18}. Como a população brasileira é muito mista, há apenas uma fraca correlação entre ascendência genética e cor da pele, dificultando a existência de uma base biológica para a ideia de raça⁶. Raça, no Brasil, não é uma realidade biológica, mas sim uma construção social baseada em fatores como cor da pele, práticas culturais distintas e o compartilhamento de experiências históricas de racismo e exclusão⁷.

Quando os portugueses chegaram, em 1500, havia 2,5 milhões de indígenas vivendo na área que hoje corresponde ao Brasil^{19,20}. A mistura luso-ameríndia começou logo após a chegada dos primeiros colonizadores. As relações entre homens europeus e mulheres indígenas se tornaram comuns e, posteriormente, após 1755, houve até incentivo a essa prática como estratégia para o crescimento populacional e a ocupação colonial do país²¹. As tribos ameríndias passaram por um drástico declínio populacional devido a conflitos com os colonizadores europeus e a doenças às quais não estavam adaptadas^{10,22,23}. Os africanos foram introduzidos a partir de meados do século XVI, trazidos para o Brasil como escravos para trabalhar nas fazendas de cana de açúcar e, mais tarde, nas minas de ouro e diamante e nas plantações de café. Registros históricos sugerem que entre 1551 e 1850, quando o comércio de escravizados foi abolido, cerca de 3,5 milhões de africanos haviam chegado ao Brasil^{19,23,24}. Quanto à imigração europeia, estima-se que cerca de 500.000 portugueses chegaram ao país entre 1500 e 1808¹⁹. A partir de então, depois que os portos brasileiros foram legalizados e abertos a todas as nações amigas, o Brasil recebeu um crescente número de imigrantes de diversas partes do mundo. Portugal continuou a ser, de longe, a fonte mais importante de imigrantes, seguido por Itália, Espanha e Alemanha. No século XX, a

imigração asiática ocorreu principalmente do Japão, bem como do Líbano e da Síria. 58% dos imigrantes que chegaram ao Brasil entre 1500 e 1972 eram europeus, 40% eram africanos e 2% eram asiáticos. Com relação ao banco genético dos brasileiros atuais, permanece o questionamento sobre a ancestralidade genética predominante, geral e estratificada por regiões, uma vez que houve colonização por diferentes origens de imigrantes^{19,25}.

Figura 1 – Raízes ancestrais da população brasileira.



Nota – Essas raízes foram historicamente marcadas pela chegada dos portugueses em 1500, levando à mistura luso-ameríndia e, posteriormente, com os escravos africanos. Após 1808, deu-se a chegada de imigrantes italianos e, no século XX, a imigração asiática e do Líbano e da Síria.

Fonte: a própria autora.

2.2 ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA VERSUS ANCESTRALIDADE GENÔMICA

Como resultado dos processos históricos, a estrutura genética da população brasileira se tornou complexa, pois, além da miscigenação entre imigrantes de múltiplas origens, há também a presença de grupos de indivíduos de mesma ascendência. Esses fatores sempre devem ser considerados nos estudos de genética populacional e médica²⁶. No entanto, o

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que é responsável pelo censo oficial do Brasil, emprega apenas algumas categorias de cor pré-estabelecidas, baseadas na autoclassificação, e determina, como cor autodeclarada, a escolha entre branco, pardo, preto, asiático (amarelo) e indígena²⁷. Segundo o IBGE (2021)²⁷, a distribuição da população por cor ou raça, no Brasil, demonstra que 43% são brancos, 9,1% pretos e 47% pardos, e a soma de pretos e pardos atinge 56,1%. O censo demográfico é a única fonte de informações sobre a composição étnica da população brasileira. Entretanto, a cor autorreferida não reflete a AG predominante na população brasileira²⁸. Em populações com alto grau de miscigenação, o uso exclusivo de informações de autodeclaração de etnia não é um bom método para classificar os indivíduos quanto a sua etnia²⁹. Vários estudos têm demonstrado que a estratificação pela cor autorreferida não é estratégia eficaz de controle da estrutura populacional, devido a sua dissociação com a AG^{6,30-34}. Pessoas que se autodeclararam pretos ou pardos têm menor rendimento e educação, registram experiências discriminatórias e têm mais desfechos negativos relacionados à saúde. A explicação mais plausível para essas disparidades é o efeito acumulativo da falta de políticas sociais para dar suporte a indivíduos de origem africana e seus descendentes, desde a abolição da escravatura em 1888. Portanto, o debate sobre autoclassificação étnico-racial tem implicações científicas e políticas³⁵.

Nesse contexto, indivíduos pardos ou pretos com a pele mais clara têm tendência a se autodeclararem como brancos. Programas do governo buscam a inclusão social, fazendo da autodeclaração étnica uma construção mais complexa a ser discutida. Existem relatos entre irmãos biológicos que discordam sobre autodeclaração de etnia^{29,36}. Portanto, a autopercepção de raça ou cor da pele pode ser influenciada pelo contexto em que uma pessoa vive, especialmente no Brasil, onde diferentes regiões do país apresentam diferentes níveis de mistura étnica. Nessa linha de raciocínio, um estudo investigou as relações entre depressão, raça autorreferida e AG e concluiu: “Em países com populações misturadas do ponto de vista genético, como no Brasil, informações pessoais sobre etnia podem não fornecer as mesmas estimativas robustas do que em populações menos diversas”³⁵.

Pena *et al.*⁶ desconstruíram a associação entre aparência fenotípica negra e ascendência africana, analisando diversas populações brasileiras com um painel de 40 marcadores genéticos que ele projetou para calcular as proporções relativas de um indivíduo de ascendência, ou AG, africana (AFR), europeia (EUR) e ameríndia (AMR). A diversidade mais evidente nas proporções ancestrais AMR, EUR e AFR, dentro das diferentes categorias de cor autorreferida, nas diferentes regiões do Brasil, foi vista em indivíduos autorreferidos como pardos. Por exemplo, no Norte (Belém, PA), os indivíduos autorreferidos como pardos

tinham, em média, 68,6% de ancestralidade EUR, seguidos por 20,9% de ancestralidade AMR e 10,6% de ancestralidade AFR, enquanto, no Sul, eles tinham, em média, 44,2% de ancestralidade EUR, 11,4% de ancestralidade AMR e 44,4% de ancestralidade AFR. Em todas as regiões estudadas, a ascendência EUR foi predominante, com proporções que variavam de 60,6% no Nordeste a 77,7% no Sul. A proporção AFR é maior no Nordeste (30,3%), seguida, em ordem decrescente, pelo Sudeste (18,9%), Sul (12,7%) e Norte (10,9%). Por outro lado, a proporção AMR é maior no Norte (19,4%), enquanto permanece relativamente uniforme nas outras três regiões.

Estudos genéticos brasileiros com diferentes subpopulações demonstraram discrepância entre informação autorreferida de etnia e a AG individual^{28,29,37}. Um deles estudou 86 pares de gêmeos e constatou que 30 deles autodeclararam raças diferentes e, em alguns casos, o irmão que relatou a categoria de “cor” mais escura tinha pigmentação de pele mais clara²⁹. Outro estudo avaliou a relação da etnia autodeclarada, AG e haplogrupos de DNA mitocondrial (mtDNA) em 492 indivíduos e 74,6% se autodeclararam como brancos, sugerindo um processo social de “embranquecimento”. De acordo com o IBGE, à época, 48,2% da população brasileira se autodeclarava como branca e, no sul do Brasil, esse valor era de 56,7%. A análise mitocondrial demonstrou que 37,6 % dos 367 indivíduos que se autodeclararam como brancos apresentavam mtDNA africano, embora a maior contribuição para sua AG fosse europeia (63,3%). Por outro lado, dentre os 51 indivíduos que se autodeclaravam pretos, 55,6% possuíam AG africana e, significativos 32,1% possuíam AG europeia. Combinando a informação de ancestralidade autorreferida com marcadores matrilineos e biparentais, é possível observar um alto grau de heterogeneidade na ancestralidade nos marcadores (mtDNA e AIMs – marcadores informativos de ancestralidade, *ancestry-informative markers*), demonstrando que a mistura genética na população brasileira não permite que ela seja mensurada apenas pela etnia autorreferida²⁸.

Em outro estudo, com o objetivo de investigar a relação entre AG, a cor autorreferida e a prevalência de síndrome metabólica entre diabéticos do tipo 1 no Brasil, dentre participantes que se autodeclaravam pretos (n=129; 7,9%) 41,4% possuíam ancestralidade africana predominante e 43,6 % ancestralidade europeia predominante, refletindo o alto grau de miscigenação da população brasileira. Apesar de a AG europeia ser predominante naqueles que se autodeclararam brancos, os que se autodeclaravam pretos e pardos também possuíam proporções significativas de ancestralidade europeia³⁷. Para caracterizar a relação entre a raça autorreferida e AG, estudou-se o DNA genômico e a AG global e individual em pacientes diabéticos do tipo 1 (DM1) com doença renal crônica, usando-se um painel de 46 AIM

(*Ancestry Informative Markers*, marcadores genéticos informativos de ancestralidade), tipo inserção-deleção (INDEL)^{9,10}. Houve uma maior e significativa média de ascendência europeia (EUR) individual em pacientes com DM1. Quanto à raça autorreferida no grupo DM1, a maioria dos participantes (54,3%) se autodeclararam brancos, seguidos de pardos, pretos, asiáticos e indígenas. A AG europeia predominante prevaleceu naqueles que se autorrelataram brancos (74,6%) e pardos (61,1%) e constituiu 39,1% daqueles autorreferidos como pretos¹⁰.

Pena *et al.*³⁸ mostrou elevada mistura genética no relacionamento entre homens europeus e mulheres ameríndias e africanas. No entanto, também é evidente que houve um importante efeito populacional do programa de “embranquecimento” do Brasil, promovido pela imigração de 6 milhões de europeus no período de aproximadamente 100 anos, após 1872. Isso se manifesta tanto em uma AG EUR predominante (> 70%) em brancos brasileiros, independentemente da região geográfica, quanto em elevada AG EUR média (37,1%) em negros brasileiros. A correlação entre cor autorreferida e AG é muito imperfeita em âmbito individual, pois não se pode prever com segurança a cor da pele de uma pessoa a partir de seu nível de ancestralidade EUR, AFR e AMR, nem o oposto. Independentemente da cor da pele, a maioria dos brasileiros tem um grau predominante de ancestralidade europeia, significativo de ancestralidade africana e uniforme de ancestralidade ameríndia.

A evidência de que a maioria dos brasileiros tem ascendência europeia recebeu atenção ampla da mídia e foi usada em argumentos contra políticas voltadas para o segmento negro da população, e é indicação significativa da dificuldade de usar categorias raciais em um país inherentemente misto. Membros do movimento social negro do Brasil, no entanto, responderam destacando a falta de relevância da genética, uma vez que, no Brasil, a identidade racial e a discriminação são baseadas na aparência fenotípica, e não na AG. Assim, os dados genéticos de ancestralidade da população se tornaram argumentos nas discussões políticas multiculturais, trazendo amplos debates sobre a natureza do povo brasileiro⁶.

2.3 MARCADORES GENÉTICOS DE ANCESTRALIDADE

Nos últimos anos, como resultado do desenvolvimento e da disseminação de tecnologias genéticas, a investigação de perfis genômicos para caracterizar a ancestralidade biogeográfica tornou-se cada vez mais comum. Na pesquisa em saúde brasileira, há claro interesse em avaliar os níveis de concordância entre perfis étnico-raciais derivados da análise

de marcadores genômicos com aqueles derivados de procedimentos tradicionais de classificação, especialmente a autorreferida^{6,30-32,39-44}.

Diferentes tipos de marcadores genéticos no nível do DNA e ferramentas moleculares são necessários para caracterizar diferentes períodos históricos de povoamento⁴⁵. Polimorfismos uniparentais maternos (DNA mitocondrial – mtDNA) e paternos (região não recombinante do cromossomo Y – NRY) são excelentes marcadores de linhagem estáveis, porque são haploides e não passam por recombinação. Embora não tenham a capacidade de individualização, eles fornecem informações complementares que podem ser rastreadas até várias gerações no passado e permitem a reconstituição da história inicial de uma nação por meio das migrações de mulheres e homens, respectivamente. Quando marcadores de linhagem são aplicados a conjuntos de pessoas, eles fornecem informações confiáveis sobre o alcance, a composição e as proporções das raízes ancestrais. Por outro lado, devido a sua extensa recombinação, os haplótipos autossômicos são evanescentes, constituindo excelentes marcadores de individualidade, mas são superficiais em termos de desvendar ancestralidade³⁸.

A análise de amostras de DNA mitocondrial (mtDNA) da população brasileira foi usada para identificar haplogrupos de mtDNA específicos de africanos, europeus ou asiáticos e ameríndios, e colaborou para a compreensão da extensão da contribuição genética matrilinear de cada grupo. Foi revelado um número surpreendentemente alto na contribuição matrilinear de ameríndios e africanos, concluindo que os brasileiros ainda carregam a marca genética da fase inicial da colonização. No período colonial pioneiro, a população tipicamente tinha ascendência ameríndia e, depois de algumas gerações, ascendência cada vez mais africana em linha materna, com ascendência portuguesa na linha paterna (refletida pelos marcadores do cromossomo Y)^{16,46,47}. Polimorfismos de DNA na porção não recombinante do cromossomo Y são usados para investigar a contribuição de patrilineagens distintas para a população branca brasileira, evidenciando grande maioria dos cromossomos Y de origem europeia⁴⁸.

Os marcadores informativos de ancestralidade (AIMs – *ancestry-informative markers*) são marcadores autossômicos, que têm sido usados para estimar a AG de uma população ou de um indivíduo, porque exibem grandes diferenças em frequências alélicas ($>0,40$). Esses marcadores têm uma vantagem substancial com relação às características físicas, porque eles são constantes ao longo da vida^{30,36,49,50}. No âmbito populacional, eles estimaram, com grande precisão, o grau de ancestralidade EUR e AFR entre norte-americanos^{51,52}. Pena utilizou esse mesmo painel de marcadores, em nível individual, para avaliar o grau de ancestralidade africana em brasileiros, selecionando os 10 melhores AIMs usados no estudo americano. Com o propósito de verificar o poder de discriminação individual desse conjunto de 10 AIMs,

numa pequena amostra, indivíduos foram genotipados do norte de Portugal e da ilha de São Tomé, localizada na costa oeste da África. Essas fontes foram escolhidas porque são geograficamente relacionadas aos grupos populacionais europeus e africanos que participaram do povoamento do Brasil. Uma discriminação individual completa entre os genomas europeu e africano foi obtida, deixando claro, portanto, que o conjunto de 10 alelos de Parra⁵² era altamente eficiente e fornecia discriminação individual confiável entre os genomas europeu e africano³⁸.

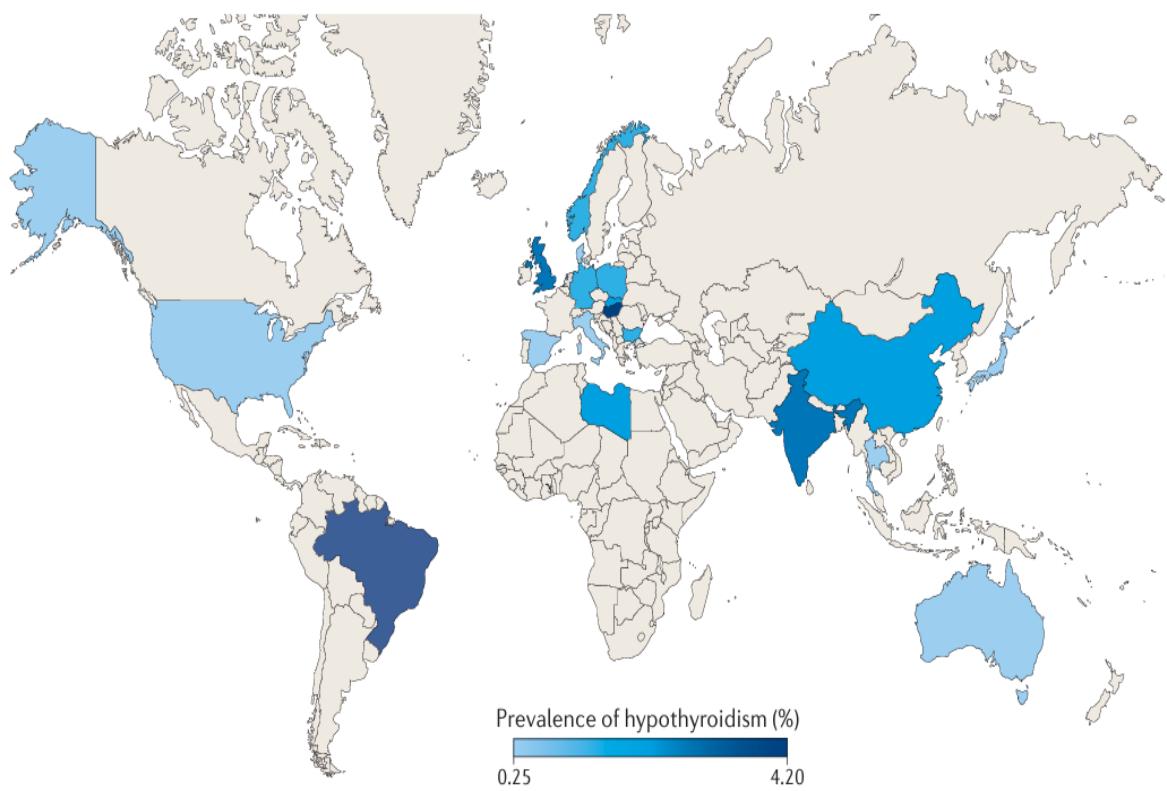
Os polimorfismos denominados INDELS (inserção-deleção) são variações de comprimento geradas por inserção ou deleção de um ou mais nucleotídeos em uma sequência de DNA. Depois dos SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único), os INDELS são as variações mais abundantes no genoma, compreendendo cerca de 20% de todos os polimorfismos existentes no DNA humano⁵³. 40 marcadores INDEL foram usados para estudar a variação do genoma humano das amostras no Painel de Diversidade HGDP- CEPH (*Human Genome Diversity Cell Line Panel*)⁵⁴, composto por 52 populações originárias de cinco regiões geográficas^{55,56}. Genótipos dos ameríndios, europeus e africanos subsaarianos do painel CEPH (as três raízes ancestrais brasileiras) foram incorporados ao *Structure* versão 2.1⁵⁷, um *software* bayesiano que usa genótipos multilocais para deduzir a estrutura da população e agrupar indivíduos com base em seus genótipos, mesmo sem nenhuma informação prévia sobre sua origem populacional. O programa produz um gráfico triangular, no qual as três populações diferentes se agrupam em vértices diferentes, sem sobreposição.

Os testes de DNA atualmente disponíveis podem fornecer uma importante informação molecular sobre o processo de formação genética e a estrutura do povo brasileiro. Marcadores uniparentais em brancos e negros brasileiros demonstram as relações entre homens europeus e mulheres ameríndias e africanas, o que está de acordo com a história do povoamento do Brasil desde 1500. Esses dados revelam que os genomas da maioria dos brasileiros são mosaicos, tendo cromossomos mtDNA e Y de diferentes origens filogeográficas. Análises com marcadores biparentais autossônicos revelam níveis muito elevados de mistura genética entre as três raízes ancestrais e do importante efeito populacional do programa de “embranquecimento” do Brasil, promovido pela imigração de 6 milhões de europeus no período de aproximadamente 100 anos após 1872. Isso se manifesta tanto em uma AG europeia predominante (> 70%) em brancos brasileiros, independentemente da região geográfica, quanto em uma alta AG europeia média (37,1%) em negros brasileiros³⁸.

2.4 HIPOTIREOIDISMO NO BRASIL

A prevalência de hipotireoidismo no Brasil é de aproximadamente 7,4%¹¹, com variação entre 4,9% e 8,3%¹². Alguns estudos relatam informações sobre a prevalência de doenças da tireoide no Brasil^{14,58-60}. Em uma amostra populacional de mulheres no Rio de Janeiro, a prevalência de hipotireoidismo foi de 12,3%, incluindo doença clínica e subclínica¹⁴. O hipotireoidismo é aproximadamente dez vezes mais prevalente em mulheres do que em homens¹³. Em uma publicação sobre epidemiologia global do hipotireoidismo e hipertireoidismo, o mapa de prevalência global de hipotiroidismo clínico posiciona o Brasil em uma das primeiras posições mundiais⁶¹ (Figura 2)

Figura 2 – Mapa de prevalência global de hipotireoidismo clínico, situando o Brasil em uma das primeiras posições mundiais.



Fonte: Taylor *et al.*⁶¹.

O Estudo de Envelhecimento e Saúde de São Paulo (SPAHS), de base populacional, relatou a prevalência de distúrbios da tireoide em 1373 indivíduos com 65 anos ou mais⁵⁹. A frequência de doenças da tireoide foi maior no SPAHS do que no Elsa-Brasil, especialmente para os homens. No SPAHS, as taxas de prevalência para disfunção tireoidiana foram: hipertireoidismo subclínico, 2,4% (em mulheres 2,8% e em homens 1,9%), hipertireoidismo clínico, 0,7% (em mulheres 0,8% e em homens 0,4%); hipotireoidismo subclínico, 6,5% (em mulheres 6,7% e em homens 6,1%) e hipotireoidismo clínico, 5,7% (em mulheres 5,9% e em homens 5,4%). 40% das mulheres diagnosticadas com hipotireoidismo clínico estavam em tratamento, em comparação com apenas 9% dos homens^{58,59}. No Elsa-Brasil⁶⁰, usando amostra populacional com acesso aos serviços de saúde, a frequência geral encontrada de hipertireoidismo subclínico foi 1,3% (0,8% em mulheres e 0,5% em homens), hipertireoidismo clínico, 0,7% (0,4% em mulheres e 0,3% em homens), hipotireoidismo subclínico, 5,4% (2,9% em mulheres e 2,5 % em homens) e hipotireoidismo clínico 7,4% (6,2% em mulheres e 1,2 % em homens). No Elsa-Brasil, a frequência de mulheres que recebiam tratamento para hipotireoidismo clínico foi maior do que a dos homens (97,3% de tratamento em mulheres *versus* 87,3% em homens). No entanto, as diferenças foram menores em comparação ao SPAHS (40% de tratamento em mulheres *versus* 9% em homens)^{59,60}.

No Elsa-Brasil, após análise multivariada, o uso de levotiroxina foi associado ao sexo feminino (OR, 6,06, IC 95%, 3,19–11,49) e alta renda familiar líquida (OR, 3,23, IC 95%, 1,02–10,23)⁶⁰.

Mulheres com etnia autorreferida como brancas apresentam uma frequência maior de hipotireoidismo do que aquelas autorreferidas como pardas e negras. Nos dados do Elsa-Brasil, após análise multivariada, incluindo variáveis sociodemográficas, usando a raça branca como referência (OR 1.0), as etnias parda e preta foram protetoras para hipotireoidismo clínico (respectivamente, OR 0,76; IC95%, 0,64 – 0,89 para pardos, e OR, 0,53; IC95%, 0,43 – 0,67 para pretos), e a raça negra foi associada ao hipertireoidismo clínico (OR=1,82, IC 95% =1,06-3,11)⁶⁰. Esses resultados foram concordantes os dados de Sichieri *et al.*¹⁴, no Rio de Janeiro, que demonstraram maior prevalência de hipotireoidismo em indivíduos brancos (1,6%), em comparação com negros (0,59%) ou pardos (1,27%).

2.5 O ESTUDO ELSA-BRASIL

O ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto), grande estudo epidemiológico envolvendo pesquisadores da USP (Universidade de São Paulo), FIOCRUZ (Rio de Janeiro) e Universidades Federais de Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Espírito Santo e Bahia, e teve como proposta inicial determinar a incidência de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiência renal, comprometimento cognitivo e os fatores de risco associados mais importantes nos 15.105 participantes, funcionários públicos das instituições. O estudo foi iniciado em 2005, em uma ação conjunta dos Ministérios da Saúde e de Ciência e Tecnologia, permitindo financiamento para estudo multicêntrico em doenças cardiovasculares e não transmissíveis. De 2006 a 2008, questionários, manuais e protocolos de pesquisa foram incorporados e aplicados pelos seis centros universitários de pesquisa. Além disso, um centro criobiológico sem precedentes foi criado para atender ao estudo. Em agosto de 2008, iniciava-se o maior projeto epidemiológico do Brasil. Cerca de 15 mil participantes foram convidados. A segunda onda de visitas foi organizada entre 2012 a 2014 e a terceira onda entre 2017 a 2018. A cada onda, novos dados foram produzidos e guardados em um servidor de pesquisa. Depois de cruzados e analisados, resultaram em informações, muitas delas inéditas, acerca da saúde da população brasileira. A quarta onda do Elsa-Brasil foi iniciada em 2022^{62,63}. O Elsa-Brasil produziu alguns *guidelines* com aplicabilidade no sistema único de saúde brasileiro (SUS), importantes informações relacionadas a recomendações dietéticas, hipertensão, diabetes, doenças renais e mentais, disfunção cognitiva, cefaleia e doenças tireoidianas^{62,63}.

2.6 ELSA-BRASIL TIREOIDE

O Elsa-Brasil tireoide foi desenhado para analisar a influência de fatores sociodemográficos no diagnóstico e tratamento das disfunções tireoidianas. A classificação da raça ou cor da pele foi autorreferida como branca, parda, preta, asiática e nativa. Asiáticos e nativos foram combinados e relatados como “outros”. Foram registrados idade, sexo, educação formal, renda, estado civil e tabagismo⁶⁰. O diagnóstico da disfunção tireoidiana foi feito através da dosagem de TSH, e do T4 livre (T4L), se o TSH estivesse alterado. Os pontos de corte para TSH e T4L foram similares àqueles usados no NHANES (*National Health and Nutritional Examination Survey*) III⁶⁴ e recomendado por Surks *et al.*⁶⁵. Para TSH, foi usado < 0,4 mIU/L para hipertireoidismo, > 4,0 mIU/L para hipotireoidismo e para o

$T4L < 0,8$ ng/dL para hipotireoidismo e $>1,9$ ng/dL para hipertireoidismo. Modelos de regressão logística multivariada foram construídos considerando-se hipertireoidismo e hipotireoidismo e uso de levotiroxina como variáveis dependentes e as características sociodemográficas como variáveis independentes. Participantes foram classificados em 5 grupos, com base nos níveis de TSH e $T4L$ (se o TSH estivesse alterado) e no uso de medicação para tratamento de doenças tireoidianas: hipertireoidismo clínico (TSH baixo, $T4L$ alto, ou uso de medicações antitireoidianas), hipertireoidismo subclínico (TSH baixo, $T4L$ normal, sem uso de drogas tireoidianas), eutireoidismo (TSH normal, sem uso de drogas tireoidianas), hipotireoidismo subclínico (TSH alto, $T4L$ normal, sem uso de drogas tireoidianas) e hipotireoidismo clínico (TSH alto, $T4L$ baixo, ou uso de levotiroxina). Na avaliação dos dados obtidos com a primeira onda, as frequências de hipertireoidismo e hipotireoidismo clínicos foram 0,7 e 7,4%, respectivamente. O uso de levotiroxina foi associado ao sexo feminino ($OR=6.06$, 95%CI=3.19-11.49) e a alta renda familiar ($OR=3.23$, 95%CI=1.02-10.23). A frequência de hipertireoidismo clínico foi maior em idosos na faixa etária entre 65 e 74 anos ($OR= 3.85$, 95%CI =1.85-8.02)⁶⁰.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar AG como fator associado a risco para hipotireoidismo clínico ou subclínico na coorte do estudo ELSA-Brasil.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Determinar AG como fator associado a risco para hipertireoidismo clínico ou subclínico

Avaliar a associação de AG com disfunção tireoidiana e outras comorbidades como hipertensão, diabetes e obesidade.

4 HIPÓTESES

H0 – AG não se associa a risco de hipotireoidismo nos indivíduos da coorte Elsa-Brasil.

H1 – AG se associa a risco de hipotireoidismo nos indivíduos da coorte Elsa-Brasil.

5 JUSTIFICATIVA

A interação entre raça, cultura e assistência médica é complexa, e disparidades no diagnóstico e no manejo de doenças tireoidianas já são reportadas em estudos realizados nos Estados Unidos e outros países, com pacientes de minorias raciais e étnicas experimentando piores desfechos para doenças malignas e benignas da tireoide. Existem disparidades no padrão de prescrição de hormônio tireoidiano com base em fatores não clínicos. Alguns estudos evidenciaram uma maior probabilidade de início do hormônio tireoidiano em brancos (*versus* negros) e em mulheres com mais de 80 anos de idade. Por outro lado, o gênero masculino, a idade mais jovem, a falta de acesso a cuidados de saúde de rotina e a etnia hispânica estão associados ao hipotireoidismo não tratado⁶⁶⁻⁶⁹. Ao transportar essas possibilidades para a população brasileira, nos deparamos com uma população de intensa mistura genética originada, predominantemente, das ancestralidades europeia, africana e nativa. Por esse motivo, torna-se interessante estudar melhor a relação da ancestralidade, sobretudo a AG, e as doenças tireoidianas, em países com intensa miscigenação étnica como o Brasil. Dados brasileiros mostram maior prevalência de hipotireoidismo em indivíduos pardos e brancos, e o mapa de prevalência global de hipotireoidismo clínico situa o Brasil em uma das primeiras posições mundiais⁶¹ dessa doença de importante impacto na qualidade de vida e que gera um aumento dos gastos em saúde pública⁷⁰. Esses dados justificam a necessidade de aprofundar os estudos sobre a relação de ancestralidade e hipotireoidismo no Brasil.

A análise da AG e sua relação com as disfunções tireoidianas no Brasil e na América Latina ainda não foi estudada. Estudar a relação entre AG e disfunção tireoidiana na população brasileira pode ser útil pois: (i) a ancestralidade pode influenciar, como outros fatores genéticos, na predisposição para disfunções tireoidianas, como o hipotireoidismo e hipertireoidismo – mas isto ainda não foi consistentemente estudado no Brasil; (ii) por inúmeras razões ligadas à origem histórica da população brasileira, a autodeclaração de raça ou cor da pele, nesse país, está sujeita à distorções e não reflete, necessariamente, a origem genômica do indivíduo, reforçando a necessidade de conhecer a AG através de marcadores genéticos validados e sua real associação com disfunção tireoidiana; (iii) podemos identificar, na população brasileira, um novo fator de risco para disfunções tireoidianas, em particular, do hipotireoidismo, permitindo o desenvolvimento de políticas de saúde públicas e estratégias de triagem e tratamentos mais precoces.

5.1 ESTUDOS DE ANCESTRALIDADE GENÔMICA EM PORTADORES DE DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

Após extensa busca em plataformas de literatura científica (CAPES, *Pubmed*, OVID, *Google Scholar*), não foram encontrados, especificamente, trabalhos que analisam a relação entre AG e disfunção tireoidiana no Brasil e na América Latina.

A análise das disfunções tireoidianas de acordo com a ancestralidade autorreferida foi estudada no Elsa-Brasil tireoide⁶⁰ e demonstrou que os indivíduos autorreferidos como brancos tiveram maior prevalência de hipotireoidismo clínico, e a raça negra de hipertireoidismo clínico. Chor³⁹ demonstrou uma grande variabilidade entre as regiões do país na autodeclaração de cor, assim como muitos estudos^{6,28-34,37} evidenciam que diferentes populações de brasileiros apresentam discrepância entre a informação autorreferida de etnia e sua AG. Portanto, a ancestralidade autorreferida está sujeita a distorções, conforme foi demonstrado, tornando-se necessário o conhecimento da origem genômica e sua correlação com as doenças tireoidianas.

Entender as interações entre disfunções tireoidianas e AG é crucial, especialmente em regiões com diversidade étnica significativa. Isso permite a inserção de medidas dirigidas e reduz as disparidades no atendimento de saúde, pois auxilia no planejamento e no desenvolvimento de políticas públicas para triagem e intervenção em doenças, em particular as disfunções tireoidianas. A inclusão da ancestralidade como fator de estudo pode melhorar a precisão dos diagnósticos e prognósticos, considerando que mutações ou características fenotípicas específicas podem variar de acordo com o *background* genético. Assim, estudar a relação entre disfunções da tireoide e ancestralidade pode contribuir significativamente para um tratamento mais personalizado, equitativo e eficaz, além de expandir o conhecimento científico sobre a variabilidade das doenças endócrinas.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDO

O Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (Elsa-Brasil) é do tipo coorte, prospectivo, multicêntrico envolvendo seis instituições brasileiras (Universidades federais da Bahia, do Espírito Santo, de Minas Gerais, do Rio Grande do Sul, de São Paulo e Fundação Oswaldo Cruz).

6.2 GESTÃO DO ESTUDO

Um comitê de direção do estudo foi responsável por sua condução geral, com membros pesquisadores do estudo, representantes do Ministério da Saúde do Brasil e da agência de financiamento, e um consultor externo. Comitês técnicos de trabalho desenvolveram manuais de operações e foram responsáveis pelo treinamento e certificação da equipe. O centro de dados desenvolveu sistemas de entrada e gerenciamento de dados, bem como um sistema para transmissão e armazenamento de imagens. Os cinco centros de leitura foram baseados em diferentes centros de pesquisa. Dois repositórios foram criados para armazenamento de longo prazo de amostras biológicas. Além de um laboratório central, cada um dos seis centros de pesquisa armazenou uma fração das amostras biológicas.

6.3 QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE

Considerando as características sociais singulares da população brasileira, bem como as disparidades socioeconômicas prevalentes no país, os questionários Elsa Brasil incluíram uma ampla gama de itens sociais, além de itens biológicos. Critérios como exposições ao longo da vida influenciaram a escolha de perguntas ou módulos e escalas de questionários específicos incluídos nas entrevistas. Determinantes sociais da saúde, como mobilidade social, condições socioeconômicas adversas ao longo da vida, experiência de discriminação, estresse no trabalho, gênero e contexto familiar e contexto de vizinhança relacionado à saúde foram incluídos. O registro dos endereços atuais e passados permitiu a geocodificação e a consideração de dados de vizinhança no estudo.

Foram avaliadas características sociodemográficas como idade, gênero e raça ou etnia, classe social, histórico de migração, localização e duração da residência, histórico educacional

e ocupacional (participante e cônjuge), renda familiar e bens domésticos, características do domicílio e composição familiar (presente e passado), histórico conjugal e características do parceiro, cuidados familiares, religião (presente e passada), escolaridade e ocupação dos pais, bem como condições de vida durante a infância.

Foi determinada a autoavaliação de saúde, incluindo histórico médico de doenças cardiovasculares, diabetes, doença renal, câncer e outras doenças crônicas selecionadas e procedimentos médicos de interesse. Foram implementados os questionários Rose de angina para claudicação intermitente, insuficiência cardíaca e de dor de cabeça. Exposição ocupacional, história familiar e histórico reprodutivo também foram incluídos.

Dados sobre saúde mental e estado cognitivo também foram obtidos. A versão em português do *Clinical Interview Schedule – Revised* (CIS-R) e testes cognitivos foram incluídos na segunda fase da entrevista. O CIS-R é uma entrevista estruturada para medição e diagnóstico de morbidade psiquiátrica não psicótica em ambientes comunitários e de atenção primária, e pode ser administrado por entrevistadores não treinados clinicamente.

O Elsa-Brasil utilizou 3 testes cognitivos, todos incluídos na versão brasileira da bateria cognitiva do Consórcio para Estabelecer um Registro para Doença de Alzheimer (CERAD): o teste de fluência verbal, o teste de contagem de palavras e o teste de Trilha B⁶³.

O questionário respondido pelos participantes do estudo consta no Manual Questionário Elsa (www.elsabrasil.org/pesquisadores/formularios-atividades-e-exames/).

6.4 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo Elsa-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal da Bahia e Universidade Federal do Espírito Santo, e atende aos requisitos éticos necessários a uma pesquisa científica realizada com seres humanos, tais como a participação voluntária, a privacidade dos participantes e a confidencialidade de informações. Ao aderir ao estudo, funcionários das seis instituições de pesquisa e ensino superior assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento que assegura os direitos e deveres dos participantes. Para isso, contaram com profissional para esclarecer todas as suas dúvidas, além de possuírem o direito de consulta a terceiros antes da assinatura do documento. Nos Centros de Investigação Elsa, os sujeitos da pesquisa foram entrevistados e submetidos a exames com

profissionais qualificados. Os resultados das medidas e exames relevantes para uma avaliação clínica foram entregues aos participantes, assim como esclarecimentos sobre as informações coletadas. A confidencialidade dos dados obtidos nas entrevistas e exames está garantida em todas as fases do estudo. As informações são arquivadas sem identificação nominal e utilizadas exclusivamente para fins de investigação científica, sendo permitido o acesso apenas a pesquisadores envolvidos na investigação. O comitê diretivo do ELSA, juntamente com os coordenadores de cada Centro de Investigação, é responsável pelas amostras biológicas estocadas no decorrer do estudo. A utilização desse material ocorre desde que haja concordância com os procedimentos originalmente aprovados pelos CEPs e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)⁷¹.

O estudo Elsa-Brasil tem uma política de exigir que as propostas de investigações passem pelo comitê de publicações do estudo, justificada por considerações éticas relacionadas à pesquisa em humanos. O presente estudo foi baseado no banco de dados vigente em julho de 2022, com informações de 9372 participantes. Nesse caso, a utilização de dados genéticos deve ser submetida às normas éticas brasileiras. Portanto, todos pesquisadores são obrigados a assinar um termo de confidencialidade antes de ter acesso aos dados do Elsa-Brasil. O termo de confidencialidade foi assinado e a cópia consta nos anexos (Anexo 1).

6.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra do Elsa-Brasil compreende 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados de universidades ou instituições de pesquisa localizadas em seis capitais brasileiras (Universidades federais da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul, Universidade de São Paulo e a Fundação Oswaldo Cruz), com idade entre 35 e 74 anos no início do estudo (2008 a 2010). Para este estudo, 9372 participantes foram genotipados, constando na base de dados de ancestralidade vigente em julho de 2022, com análise de informações das ondas 1, 2 e 3.

6.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DA AMOSTRA

- Ser funcionário público ativo ou aposentado de uma das seis instituições participantes.
- Ter idade entre 35 a 74 anos.

- Possuir análise de genotipagem.
- Aceitar a participação com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

6.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestação (no período do estudo ou tempo gestacional menor que 4 meses na 1^a entrevista).
- Intenção de deixar o trabalho ou a instituição de ensino.
- Prejuízo cognitivo ou de comunicação graves.
- Se aposentados, residir fora da área metropolitana da cidade do estudo.
- Não possuir análise de genotipagem.
- Falta da dosagem laboratorial de TSH e/ou T4L.
- Falta de dados de uso de medicação.
- TSH e T4L baixos ou limite inferior, sugerindo hipotireoidismo central.
- Uso concomitante de levotiroxina e metimazol.
- Uso de medicamentos que pudessem interferir na função da tireoide: amiodarona, carbamazepina, carbidopa, fenitoína, furosemida, haloperidol, heparina, interferon, levodopa, lítio, metoclopramida, propranolol, primidona, rifampicina e ácido valproico.

6.8 COLETA DE DADOS

Amostras de sangue foram coletadas após um jejum noturno de 12 horas. Todas as análises foram realizadas na Universidade de São Paulo. Aproximadamente 28 alíquotas por participante foram preparadas para armazenamento em nitrogênio líquido na Universidade de São Paulo e Fundação Oswaldo Cruz. 14 alíquotas foram armazenadas em freezers a 8°C em cada um dos 6 centros de pesquisa. As amostras incluíram heparina e plasma citratado para medidas de trombogênese e fibrinólise. O protocolo do estudo também incluiu a extração de DNA.

6.9 GENOTIPAGEM

Determinação da ancestralidade genômica

O DNA purificado foi obtido do sangue periférico dos participantes do Elsa, usando-se o QIAamp DNA Mini-kit1. As amostras foram genotipadas com o uso de um painel 192 AIM (marcadores informativos de ancestralidade – *ancestry-informative markers*), que demonstrou ser capaz de capturar os principais componentes da ancestralidade continental na população brasileira^{39,72}. A genotipagem foi realizada com a plataforma QuantstudioTM. Resumidamente, uma reação TaqMan multiplex foi conduzida em cada amostra para o painel 192 SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) de acordo com as instruções do fabricante. Cada execução de genotipagem continha dois genótipos de controle (amostras sequenciadas para todos os 192 alelos variantes) e um controle negativo. Os resultados fluorescentes foram analisados no QuantStudioTM e genotipados usando-se o TaqMan_Genotyper, versão 1.3 (Life Technologies, Foster City, CA, EUA), com o uso da ferramenta *autocalling* para atribuição de genótipo. Os experimentos de genotipagem foram considerados válidos apenas com uma taxa de chamada acima de 80% e com 100% de concordância para atribuição de genotipagem para amostras de controle. A análise da AG foi conduzida usando-se o programa Admixture⁷³. O Admixture é uma ferramenta de *software* para estimativa de máxima verossimilhança de ancestralidades individuais de conjuntos de dados de genótipos SNP multilocus. Especificamente, o Admixture usa uma abordagem de relaxamento de bloco para atualizar alternadamente a frequência do alelo e a fração de ancestralidade. O Admixture estima erros-padrão de parâmetros usando *bootstrapping*. Com as contribuições de genomas ancestrais diferenciais foi adotada uma abordagem supervisionada para determinação de ancestralidade. Foram usadas 200 réplicas *bootstrap* (padrão) e k = 3 (número de populações assumidas para a análise). Todas as análises do Admixture foram repetidas 4 vezes, com diferentes números aleatórios de sementes, e, em todos os casos, os resultados foram altamente correlacionados. Foram assumidas como populações ancestrais de referência indivíduos do Projeto de Diversidade do Genoma Humano (HGDP): Pima e Maya como ameríndios; e do projeto HapMap, Africanos: YRI (Yoruba em Ibadan, Nigéria), LWK (Luhya em Webuye, Quênia), ASW (americanos de ancestralidade africana em SW, EUA); europeus: CEU (Moradores de Utah com ancestralidade do norte e oeste da Europa) e TSI (Toscano na Itália). Variáveis de ancestralidade são analisadas como frações de ancestralidade (contínuas)^{39,73}. A genotipagem dividiu os indivíduos em ancestralidade genômica

predominante europeia (EUR), africana (AFR), nativa ou ameríndia (AMR) e multiancestralidade, quando possuíam todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%.

6.10 GEOCODIFICAÇÃO

Os ambientes de vizinhança foram baseados em limites definidos pelo estudo, que foram criados para cada local usando-se um método de agregação espacial baseado no SKATER (*Spatial 'K'luster Analysis by Tree Edge Removal*). Esse método foi usado para criar grupos de setores censitários contíguos, que tinham um tamanho populacional mínimo de 5.000 habitantes e eram homogêneos em relação a quatro indicadores socioeconômicos do censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010³⁹.

6.11 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO E HIPERTIREOIDISMO

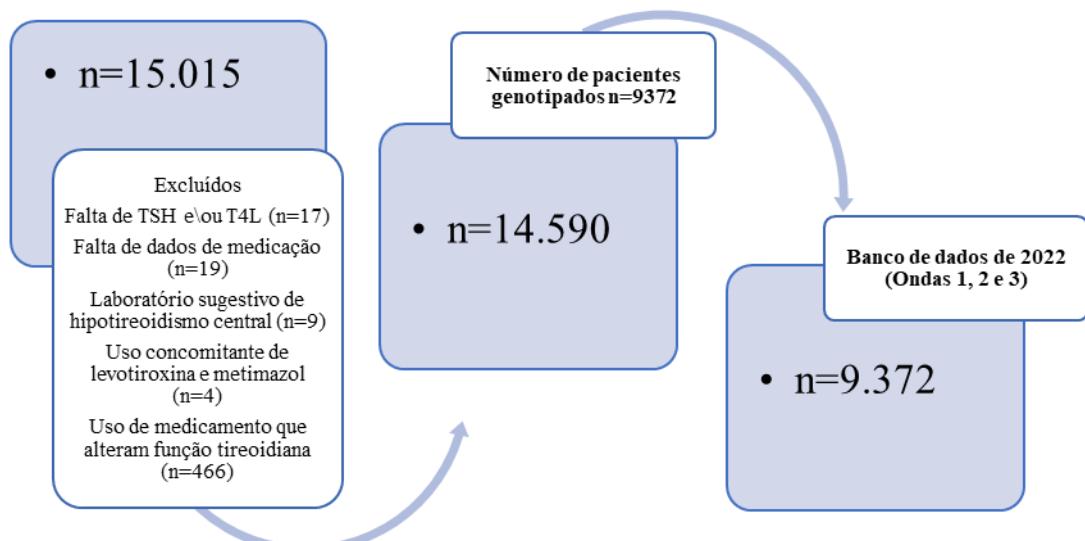
O diagnóstico da disfunção tireoidiana foi feito através da dosagem de TSH, e do T4 livre (T4L), se o TSH estivesse alterado. Para TSH, foi usado < 0,4 miU/L para hipertireoidismo, > 4,0 miU/L para hipotireoidismo, e, para o T4L, < 0,8 ng/dL para hipotireoidismo e >1,9 ng/dL para hipertireoidismo. Os participantes foram classificados em 5 grupos, com base nos níveis de TSH e T4L e no uso de medicação para tratamento de doenças tireoidianas: hipertireoidismo clínico (TSH baixo, T4L alto, ou uso de medicações antireoidianas), hipertireoidismo subclínico (TSH baixo, T4L normal, sem uso de drogas tireoidianas), eutireoidismo (TSH normal, sem uso de drogas tireoidianas), hipotireoidismo subclínico (TSH alto, T4L normal, sem uso de drogas tireoidianas) e hipotireoidismo clínico (TSH alto, T4L baixo, ou uso de levotiroxina).

7 RESULTADOS

7.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os indivíduos (n=15.015) adultos, consecutivamente admitidos na coorte Elsa, foram devidamente inscritos no estudo, mas 515 pacientes foram excluídos, resultando em 14.590 participantes submetidos à análise da função tireoidiana. Dos 515 pacientes excluídos: (i) 17 o foram devido à falta da dosagem de TSH e/ou T4L; (ii) 19 por falta de dados de uso de medicação; (iii) 9 por apresentarem dosagens de TSH e T4L concomitantemente baixos ou no limite inferior (sugerindo hipotireoidismo central); (iv) 4 por uso concomitante de levotiroxina e metimazol; e (v) 466 por fazerem uso de medicamentos que interferem nos testes de função tireoidiana. Além disso, um importante critério de inclusão foi a realização da genotipagem. Para este estudo, 9372 participantes foram genotipados, constando na base de dados de ancestralidade vigente em julho de 2022, com análise de informações das ondas 1, 2 e 3. Para inclusão, além da genotipagem, era necessária a análise da função tireoidiana (Figura 3).

Figura 3 – Fluxo de pacientes do estudo



Fonte: Autoria própria

7.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Dos 9.372 participantes, 5.041 (53,8%) eram do sexo feminino. Indivíduos do sexo feminino eram maioria em todas as categorias de função tireoidiana: (i) eutireoidismo (3989/7769, 51,3%); (ii) HSC (443/847, 52,3%); (iii) HC (552/669, 82,5%); e (iv) hipertireoidismo (57/87, 65,5%).

A média de idade dos participantes foi de 51 anos (IQR: 45-57, Min: 44, Max:61), com mediana de 52,5 anos. A média de idade nos subgrupos de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 50 anos (IQR: 44-57); (ii) HSC, 52 anos (IQR: 46-58); (iii) HC, 55 anos (IQR: 48-61); e (iv) hipertireoidismo, 52 anos (IQR: 44-58). 1771/9.372 (18,9%) participantes tinham idade > 60 anos. O percentual de participantes com idade > 60 anos, em cada subgrupo, foi: (i) eutireoidismo, 1374/7769, 17,7%; (ii) HSC, 185/847, 21,8%; (iii) HC, 192/669, 28,7%; e (iv) hipertireoidismo, 20/87, 23% (Tabela 1).

A mediana do IMC (kg/m^2) foi de 26 (IQR: 24-30). A mediana do IMC (kg/m^2), nos subgrupos de função tireoidiana, foi: (i) eutireoidismo 26 (IQR: 24-30); (ii) HSC 27 (IQR: 24-30); (iii) HC 27 (IQR: 24-31); e (iv) hipertireoidismo 26 (IQR: 23-28).

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas da coorte ELSA-Brasil e a função tireoidiana

Variáveis	Total n = 9372	Eutireoidismo (A) n = 7769 (82,9%)	Hipotireoidismo subclínico (B) n = 847 (9%)	Hipotireoidismo clínico (C) n = 669 (7,1%)	Hipertireoidismo (D) n = 87 (0,92%)	Valor de P
Idade média (anos) (IQR)	51 (45-57)	50 (44-57)	52 (46-58)	55 (48-61)	52 (44-58)	< 0,0001*
Idade > 60 anos n (%)	1771 (18,9)	1374 (17,7)	185 (21,8)	192 (28,7)	20 (23)	< 0,0001
IMC médio (kg/m^2) (IQR)	26 (24-30)	26 (24-30)	27 (24-30)	27 (24-31)	26 (23-28)	0,0004**
Sexo feminino n (%)	5041 (53,8)	3989 (51,3)	443 (52,3)	552 (82,5)	57 (65,5)	< 0,0001

Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis contínuas (idade, IMC e ancestralidade genética) enquanto o teste Chi -squared foi realizado para todas outras variáveis.
*A-B, A-C e B-C ($p < 0,0001$); **A-C ($p = 0,015$), C-D ($p = 0,02$) e B-D ($p = 0,05$)
Multi: Todas ancestralidades genéticas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

7.3 MORBIDADES ASSOCIADAS

Com relação a comorbidades e (ou) fatores de risco cardiovascular identificados no questionário sociodemográfico, constatou-se: (I) **hipertensão arterial** – 3181/9372 (33,9%) apresentavam hipertensão arterial. O percentual de hipertensão arterial nos subgrupos de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 2591/7769, 33,4%; (ii) HSC, 309/847, 36,5%; (iii) HC, 250/669, 37,4%; e (iv) hipertireoidismo, 31/87, 35,6%. (II) **diabetes mellitus** (DM): 1476/9372 participantes, 15,7% apresentavam diabetes mellitus. O percentual de diabetes mellitus nos subgrupos de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 1218/7769, 15,7%); (ii) HSC (124/847, 14,6%); (iii) HC (119/669, 17,8%); e (iv) hipertireoidismo (15/87, 17,2%). (III) **obesidade**: 2431/9372 participantes, 25,9% apresentavam possuíam obesidade. O percentual de obesidade, nos subgrupos de função tireoidiana, foi: (i) eutireoidismo, 1976/7769, 25,4%; (ii) HSC, 234/847, 27,6%; (iii) HC, 207/669, 30,9%; e (iv) hipertireoidismo, 14/87, 16,1%. A mediana do IMC (kg/m^2) foi de 26 (IQR: 24-30). A mediana do IMC (kg/m^2), nos subgrupos de função tireoidiana, foi: (i) eutireoidismo 26, IQR: 24-30; (ii) HSC 27, IQR: 24-30; (iii) HC 27, IQR: 24-31; e (iv) hipertireoidismo 26, IQR: 23-28. (IV) **alcoolismo**: 631/9372 participantes (6,7%) eram alcoolistas. O percentual de alcoolismo nos subgrupos de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo (552/7769, 7,1%), (ii) HSC (52/847, 6,1%), (iii) HC (24/669, 3,6%) e (iv) hipertireoidismo (3/87, 3,4%). (V) **tabagismo**: 4133/9372 participantes (44,1%) eram tabagistas. O percentual de tabagismo nos subgrupos de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo (3432/7769, 44,2%), (ii) HSC (357/847, 42,1%), (iii) HC (298/669, 44,5%); e (iv) hipertireoidismo (46/87, 52,9%). (Tabela 2)

Tabela 2. Morbidades associadas da coorte de pacientes ELSA-Brasil em relação à função tireoidiana

Morbidades associadas	Total n = 9372	Eutireoidismo (A) n= 7769 (82,9%)	Hipotireoidismo subclínico (B) n = 847 (9%)	Hipotireoidismo clínico (C) n= 669 (7,1%)	Hipertireoidismo (D) n = 87 (0,92%)	Valor de P
Hipertensão n (%)	3181 (33,9)	2591 (33,4)	309 (36,5)	250 (37,4)	31 (35,6)	0,063
Diabetes n (%)	1476 (15,7)	1218 (5,7)	124 (14,6)	119 (17,8)	15 (17,2)	0,383
Obesidade n (%)	2431 (25,9)	1976 (25,4)	234 (27,6)	207 (30,9)	14 (16,1)	0,0015
Alcoolismo n (%)	631 (6,7)	552 (7,1)	52 (6,1)	24 (3,6)	3 (3,4)	0,0026
Tabagismo n (%)	4133 (44,1)	3431 (44,2)	357 (42,1)	298 (44,5)	46 (52,9)	0,251

Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis contínuas (idade, IMC e ancestralidade genética) enquanto o teste Chi -squared foi realizado para todas outras variáveis.

*** Multi: Todas ancestralidades genéticas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

7.4 ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA E FUNÇÃO TIREOIDIANA

Quanto à ancestralidade autorreferida, 9263/9372 (98,8%) expressaram a autodefinição de raça: (i) 4951/9263 (53,4%) brancos; (ii) 2550/9263 (27,5%) pardos; (iii) 1393/9263 (15%) pretos; (iv) 266/9263 (2,9%) asiáticos; e (v) 103/9263 (1,1%) nativos (ameríndios) (Tabela 3).

No subgrupo de ancestralidade autorreferida branca, o percentual das categorias de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 3981/4951, 80,4%; (ii) HSC, 489/4951, 9,9%); (iii) HC, 439/4951, 8,8%; e (iv) hipertireoidismo, 42/4951, 0,8%.

No subgrupo de ancestralidade autorreferida parda, o percentual das categorias de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 2166/2550, 84,9%; (ii) HSC, 231/2550, 9,0%; (iii) HC, 135/2550, 5,3%; e (iv) hipertireoidismo, 18/2550, 0,7%.

No subgrupo de ancestralidade autorreferida preta, o percentual das categorias de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 1230/1393, 88,2%; (ii) HSC, 82/1393, 5,9%; (iii) HC, 61/1393, 4,4%; e (iv) hipertireoidismo, 20/1393, 1,4%.

No subgrupo de ancestralidade autorreferida asiática, o percentual das categorias de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 219/266, 82,3%; (ii) HSC, 23/266, 8,6%; (iii) HC, 18/266, 6,7%; e (iv) hipertireoidismo, 6/266, 2,2%.

No subgrupo de ancestralidade autorreferida nativa, o percentual das categorias de função tireoidiana foi: (i) eutireoidismo, 82/103, 79,6%; (ii) HSC, 13/103, 12,6%; (iii) HC, 8/103, 7,7%; e (iv) hipertireoidismo 0, 0% (Tabela 3).

Tabela 3. Ancestralidade (cor) autorreferida da coorte de pacientes ELSA-Brasil em relação à função tireoidiana

Cor autorreferida	Total	Eutireoidismo (A) n= 7678 (81,9%)	Hipotireoidismo subclínico (B) n = 838 (8,9%)	Hipotireoidismo clínico (C) n= 661 (7,1%)	Hipertireoidismo (D) n = 86 (0,9%)	Valor de P
n (%)	n = 9263 (98,8)					(< 0,0001)
Preto n (%)	1393 (15)	1230 (88,2)	82 (5,9)	61 (4,4)	20 (1,4)	
Pardo n (%)	2550 (27,5)	2166 (84,9)	231 (9,0)	135 (5,3)	18 (0,7)	
Branco n (%)	4951 (53,4)	3981 (80,4)	489 (9,9)	439 (8,8)	42 (0,8)	
Asiático n (%)	266 (2,9)	219 (82,3)	23 (8,6)	18 (6,7)	6(2,2)	
Nativo n (%)	103 91,1)	82 (79,6)	13 (12,6)	8 (7,7)	0 (0)	

Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis contínuas (idade, IMC e ancestralidade genética) enquanto o teste Chi-squared foi realizado para todas outras variáveis.

*** Multi: Todas ancestralidades genéticas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

7.5 ANCESTRALIDADE GENÔMICA E ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Idade média, idade superior a 60 anos, IMC médio, sexo feminino, morbidades associadas, raça autorreferida e as dosagens de TSH e T4L foram itens relacionados aos grupos de AG predominante (>50%), europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR) ou genótipo de multiancestralidade.

A **média de idade** dos 9372 participantes foi 51 anos (IQR: 45-57): mínima, 44 e máxima 58. 1771/9.372 (18,9%) participantes tinham idade > 60 anos. A média de idade nos subgrupos de AG predominante (>50%) foi: (i) EUR, 50 anos (IQR: 44-57); (ii) AFR, 51 anos (IQR: 45-57); (iii) AMR, 51 anos (IQR: 45-58); e (iv) multiancestralidade, 50 anos (IQR: 44-56).

O percentual de participantes com idade > 60 anos nos subgrupos de AG foi: (i) EUR em 12376546 (18,9%); (ii) AFR em 240/1218 (19,7%); (iii) AMR em 94/431 (21,8%); e (iv) multiancestralidade em 200/1177 (17%).

O percentual de participantes do **gênero feminino** nos subgrupos de AG foi: (i) EUR em 3404/6546 (52%); (ii) AFR em 715/1218 (58,7%); (iii) AMR em 264/431 (61,3%); e (iv) multiancestralidade em 658/1177 (55,9%). (Tabela 4)

Tabela 4. Características demográficas de acordo com ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)

Variáveis	Total n=9372	Europeia (A) n= 6546	Africana (B) n = 1218	Nativa ou AMR (C) n= 431	Multiancestralidade (D) n = 1177	Valor de P
Idade média (anos) (IQR)	51 (45-57)	50 (44-57)	51 (45-57)	51 (45-58)	50 (44-56)	0,011*
Idade > 60 anos n (%)	1771 (18,9)	1237 (18,9)	240 (19,7)	94 (21,8)	200 (17)	0,127
IMC médio (kg/m ²) (IQR)	26 (24-30)	26 (24-30)	27 (24-31)	27 (24-30)	26 (23-28)	< 0,0001**
Sexo feminino n (%)	5041 (53,8)	3404 (52)	715 (58,7)	264 (61,3)	658 (55,9)	< 0,0001

Teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn foram realizados em todas variáveis. IMC: índice de massa corporal; AMR: Ameríndio ou nativo. *A-D (p = 0,0132); **A-B, A-C, B-D e C-D (p < 0,0001). ***Márti: todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%.

Fonte: Autoria própria

7.6 FUNÇÃO TIREOIDIANA E ANCESTRALIDADE GENÔMICA

Com relação à **AG predominante** – quando a proporção de ascendência ou AG de uma das raízes africana (AFR), europeia (EUR) ou ameríndia (AMR) de um indivíduo foi maior que 50% –, a genotipagem dividiu os indivíduos em: (i) 6547/9372 (69,9%) europeus (EUR); (ii) 1219/9372 (13%) africanos (AFR); (iii) 431/9372 (4,6%) nativos; e (iv) 1177/9372 (12,5%) com genótipo de multiancestralidade (quando nenhuma das raízes ancestrais ultrapassa 50%).

Com relação à **ancestralidade média** (a proporção relativa do mosaico de blocos ancestrais de cada população contribuinte em todo o cromossomo), a distribuição das ancestralidades genômicas europeia (EUR), africana (AFR) e ameríndia (AMR), respectivamente, foi: (i) no subgrupo com eutireoidismo, 68, 18 e 10%; (ii) no subgrupo com

HSC, 74, 13 e 10%; (iii) no subgrupo com HC, 75, 13 e 10%; e (iv) no subgrupo com hipertireoidismo, 60, 25 e 10%.

Do total de 9372 participantes, o percentual de distribuição, de acordo com a função tireoidiana, foi: (i) eutireoidismo 7769/9372 (82,9%); (ii) HSC 847/9372 (9%); (iii) HC 669/9372 (7,1%); e (iv) hipertireoidismo 87/9372 (0,92%).

O grupo com AG predominantemente europeia (EUR) tinha 6546 participantes. O percentual de distribuição, de acordo com a função tireoidiana, no grupo com AG EUR, foi: (i) eutireoidismo 5329/6546 (81,4%); (ii) HSC 647/6546 (9,9%); (iii) HC 517/6546 (7,9%); e (iv) hipertireoidismo 54/6546 (0,8%).

O grupo com AG predominante africana (AFR) tinha 1219 participantes. O percentual de distribuição, de acordo com a função tireoidiana, no grupo com AG AFR, foi: (i) eutireoidismo 1087/1219 (89,2%); (ii) HSC 56/1219 (4,6%); (iii) HC 55/1219 (4,5%); e (iv) hipertireoidismo 21/1219 (1,7%).

O grupo com AG predominante nativa (AMR) tinha 431 participantes. O percentual de distribuição, de acordo com a função tireoidiana, no grupo com AG AMR, foi: (i) eutireoidismo 356/431 (82,6%); (ii) HSC 38/431 (8,8%); (iii) HC 31/431 (7,2%); e (iv) hipertireoidismo 6/431 (1,4%).

O grupo com genotipagem de multiancestralidade tinha 1177 participantes. O percentual de distribuição, de acordo com a função tireoidiana no grupo com genotipagem de multiancestralidade, foi: (i) eutireoidismo 999/1177 (84,9%); (ii) HSC 106/1177 (9%); (iii) HC 66/1177 (5,6%); e (iv) hipertireoidismo 6/1177 (0,5%) (Tabela 5, Figura 4).

Tabela 5. Ancestralidade genômica da coorte de pacientes ELSA -Brasil em relação à função tireoidiana

Ancestralidade genômica	Total n= 9372	Eutireoidismo (A) n= 7769	Hipotireoidismo subclínico (B) n = 847	Hipotireoidismo clínico (C) n= 669	Hipertireoidismo (D) n = 87	Valor de P
Média Europeia (IQR)	0,69 (0,43-0,84)	0,68 (0,41-0,84)	0,74 (0,52-0,86)	0,75 (0,53-0,86)	0,60 (0,33-0,80)	< 0,0001 ^a
Média Africana (IQR)	0,17 (0,06-0,35)	0,18 (0,07-0,36)	0,13 (0,05-0,30)	0,13 (0,05-0,28)	0,25 (0,08-0,49)	< 0,0001 ^{**}
Média AMR (IQR)	0,10 (0,06-0,17)	0,10 (0,06-0,17)	0,10 (0,06-0,18)	0,10 (0,06-0,16)	0,10 (0,05-0,15)	0,714
Europeia >50% n (%)	6547 (69,9)	5329 (68,6)	647 (76,4)	517 (77,3)	54 (62,1)	< 0,0001
Africano > 50% n (%)	1219 (13)	1087 (14)	56 (6,6)	55 (8,2)	21 (24,1)	< 0,0001
Nativo > 50% n (%)	431 (4,6)	356 (4,6)	38 (4,5)	31 (4,6)	6 (6,9)	0,998
Multiancestralidade n (%)	1177 (12,6)	999 (12,9)	106 (12,5)	66 (9,9)	6 (6,9)	< 0,0001

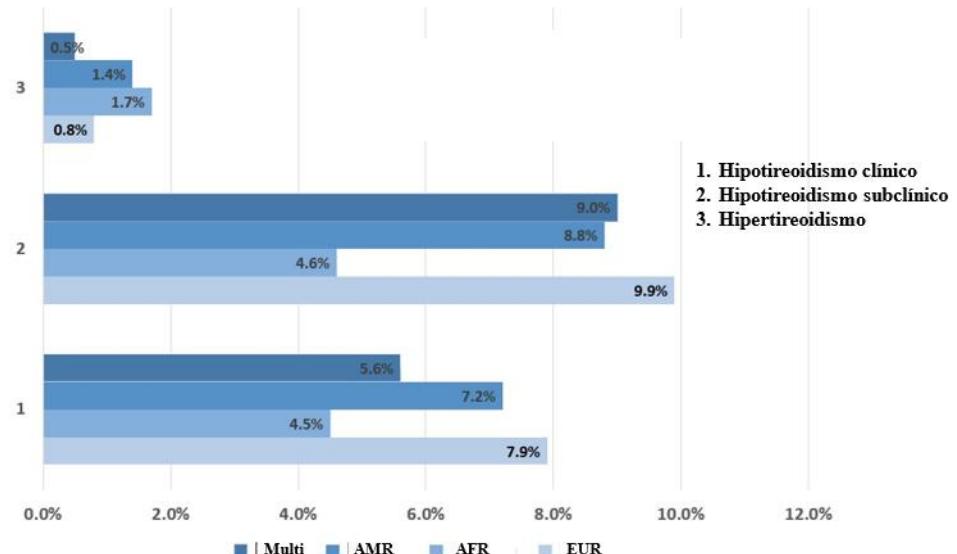
Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis contínuas (idade, IMC e ancestralidade genômica) enquanto o teste Chi -squared foi realizado para todas outras variáveis.

^aA-B e A-C (p < 0,0001), B-D (p=0,007), C-D (p=0,003); ^{**}A-B e A-C (p < 0,0001), B-D (p=0,002), C-D (p=0,001).

*** Multi: Todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

Figura 4 – Prevalência da disfunção tireoidiana de acordo com a ancestralidade genômica (europeia, africana, multi e nativa ou ameríndia)



Fonte: Autoria própria

7.7 MORBIDADES ASSOCIADAS E ANCESTRALIDADE GENÔMICA

O percentual de **hipertensão arterial**, nos subgrupos de AG, foi: (i) EUR em 2017/6546 (30,8%); (ii) AFR em 584/1218 (47,9%); (iii) AMR em 140/431 (32,5%); e (iv) multiancestralidade em 440/1177 (37,4%).

O percentual de **diabetes mellitus** (DM), nos subgrupos de AG predominante (>50%) europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR) ou genótipo de multiancestralidade foi: (i) EUR em 929/6546 (14,2%); (ii) AFR em 262/1218 (21,5%); (iii) AMR em 84/431 (19,5%); e (iv) multiancestralidade em 201/1177 (17,1%).

A mediana do **IMC** (kg/m²), nos subgrupos de AG predominante (>50%) europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR) ou genótipo de multiancestralidade, foi: (i) EUR 26 (IQR: 24-30); (ii) AFR 27 (IQR: 24-31); (iii) AMR 27 (IQR: 24-30); e (iv) multiancestralidade 26 (IQR: 23-28) kg/m². O percentual de **obesidade**, nos grupos de AG predominante (>50%) europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR) ou genótipo de multiancestralidade, foi: (i) EUR em 1603/6546 (24,5%); (ii) AFR em 383/1218 (31,4%); (iii) AMR em 100/431 (23,2%); e (iv) multiancestralidade em 345/1177 (29,3%).

O percentual de **alcoolismo** nos grupos de AG predominante (>50%) europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR), ou genótipo de multiancestralidade, foi: (i) EUR em 450/6546 (6,9%); (ii) AFR em 82/1218 (6,7%); (iii) AMR em 20/431(4,6%); e (iv) multiancestralidade em 79/1177 (6,7%).

O percentual de **tabagismo** nos grupos de AG predominante (>50%) europeia (EUR), africana (AFR), nativa (AMR), ou genótipo de multiancestralidade, foi: (i) EUR em 2943/6546 (45%) (ii) AFR em 487/1218 (40%), (iii) AMR 182/431 (42,2%) e (iv) multiancestralidade em 521/1177 (44,3%) (Tabela 6).

Tabela 6. Morbidades associadas e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)

Morbidades associadas	Total n=9372	Europeia (A) n= 6546	Africana (B) n = 1218	Nativa ou AMR (C) n= 431	Multiancestralidade (D) n=1177	Valor de P
Hipertensão n (%)	3181 (33,9)	2017 (30,8)	584 (47,9)	140 (32,5)	440 (37,4)	< 0,0001
Diabetes n (%)	1476 (15,7)	929 (14,2)	262 (21,5)	84 (19,5)	201 (17,1)	< 0,0001
Obesidade n (%)	2431 (25,9)	1603 (24,5)	383 (31,4)	100 (23,2)	345 (29,3)	< 0,0001
Alcoolismo n (%)	631 (6,7)	450 (6,9)	82 (6,7)	20 (4,6)	79 (6,7)	0,359
Tabagismo n (%)	4133 (44,1)	2943 (45)	487 (40)	182 (42,2)	521 (44,3)	0,012

Teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn foram realizados em todas variáveis. IMC: índice de massa corporal; AMR: Ameríndio ou nativo americano

***Multi: todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

7.8 CORRELAÇÃO ENTRE A ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA E GENÔMICA

Quanto à **ancestralidade autorreferida**, 9263/9372 (98,8%) realizaram a autoclassificação de raça. Desses, a distribuição pela AG foi: (1) predominantemente EUR em 6473/9263 (69,1%); (ii) predominantemente AFR em 1199/9263 (12,8%); (iii) predominantemente nativa em 428/9263 (4,6%); e (iv) 1163/9263 (12,4%) tiveram um genotipagem apontando para multiancestralidade

Dos indivíduos classificados como AG predominante (>50%) **europeia** (EUR), a ancestralidade autorreferida foi: (i) preta em 244/6546 (3,8%); (ii) parda em 1706/6546 (26,4%); (iii) branca em 4366/6546 (67,4%); (iv) asiática em 90/6546 (1,4%); e (v) nativa em 67/6546 (1,0%). Naqueles indivíduos classificados como AG **africana** (AFR) predominante, a ancestralidade autorreferida foi: (i) preta em 843/1218 (70,3%); (ii) parda em 289/1218 (24,1%); (iii) branca em 54/1218 (4,5%); (iv) asiática em 8/1218 (0,7%); e (v) nativa em 5/1218 (0,4%). Nos indivíduos classificados como AG **nativa ou ameríndia** (AMR) predominante, a ancestralidade autorreferida foi: (i) preta em 38/431 (8,9%); (ii) parda em 63/431 (14,7%); (iii) branca em 188/431 (43,9%); (iv) asiática em 129/431 (30,1%); e (v) nativa em 10/431 (2,3%). Nos indivíduos classificados com genótipo de multiancestralidade, a ancestralidade autorreferida foi: (i) preta em 268/1177 (23%); (ii) parda em 492/1177

(42,3%); (iii) branca em 343/1177 (29,5%); (iv) asiática em 39/1177 (3,4%); e (v) nativa em 21/1177 (1,8%) (Tabela 7)

Tabela 7. Ancestralidade (cor) autorreferida e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)

Cor autorreferida	Total n (%)	Europeia (A) n= 6473 (69,1)	Africana (B) n= 199 (12,8)	Nativa ou AMR (C) n=428 (4,6)	Multiancestralidade (D) n=1163 (12,4)	Valor de P
Preta n (%)	1393 (15)	244 (3,8)	843 (70,3)	38 (8,9)	268 (23)	
Parda n (%)	2550 (27,5)	1706 (26,4)	289 (24,1)	63 (14,7)	492 (42,3)	
Branca n (%)	4951 (53,4)	4366 (67,4)	54 (4,5)	188 (43,9)	343 (29,5)	
Asiática n (%)	266 (2,9)	90 (1,4)	8 (0,7)	129 (30,1)	39 (3,4)	
Nativa n (%)	103 (1,1)	67 (1,0)	5 (0,4)	10 (2,3)	21 (1,8)	

Teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn foram realizados em todas variáveis: IMC: índice de massa corporal; AMR: Ameríndio ou nativo. ***Multi: todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%

Fonte: Autoria própria

7.9. TSH, T4 LIVRE E ANCESTRALIDADE GENÔMICA

O **TSH médio** (μ IU/ml) dos indivíduos dos subgrupos com AG predominante EUR, AFR, nativa (AMR) e multiancestralidade foi: (i) EUR 2,06 μ IU/ml (IQR 1,46-2,92); (ii) AFR 1,70 (IQR 1,18-2,44); (iii) AMR 1,89 (IQR 1,34-2,88); e (iv) multiancestralidade 1,93 (IQR 1,34-2,78).

O **T4 livre médio** (ng/dL) dos indivíduos dos subgrupos com AG predominante EUR, AFR, nativa (AMR) e multiancestralidade foi: (i) EUR 1,19 (IQR 1,09-1,3); (ii) AFR 1,17 (IQR 1,07-1,27); (iii) AMR 1,18 (IQR 1,10-1,31); e (iv) multiancestralidade 1,17 (IQR 1,07-1,28) (Tabela 8).

Tabela 8. TSH e T4 livre e ancestralidade genômica (Africana, nativa, europeia e multiancestralidade)

Laboratório (função tireoidiana)	Total n=9372	Europeia (A) n= 6546	Africana (B) n = 1218	Nativa ou AMR (C) n= 431	Multiancestralidade (D) n=1177	Valor de P
TSH (μ IU/mL)*#	1,99 (1,4-2,84)	2,06 (1,46-2,92)	1,70 (1,18-2,44)	1,89 (1,34-2,88)	1,93 (1,34-2,78)	< 0,0001*
T4L (ng/dL)	1,18 (1,08-1,29)	1,19 (1,09-1,3)	1,17 (1,07-1,27)	1,18 (1,10-1,31)	1,17 (1,07-1,28)	< 0,0001**

Teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn foram realizados em todas variáveis. IMC: índice de massa corporal; AMR: Ameríndio ou nativo.

* A-B e C-D ($p=0,0006$), A-C e A-D ($p < 0,0001$); ** A-C ($p = 0,006$).

**Multi: todas ancestralidades genômicas com frequência < 50%.

Fonte: Autoria própria

7.10 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ANCESTRALIDADE AUTORREFERIDA

Usando a **ancestralidade autorreferida** branca como referência, a cor autorreferida preta foi protetora para HSC (OR=0,53, 95%CI=0,41-0,68) ($p < 0,0001$), mantendo-se inalterada na análise de regressão logística multivariada (Tabela 9).

Usando a **ancestralidade autorreferida** branca como referência, as cores autorreferidas preta e parda foram protetoras para HC: (i) preta (OR=0,43, 95%CI=0,32-0,56) ($p < 0,0001$) e (ii) parda (OR=0,56, 95%CI=0,45-0,68) ($p < 0,0001$) na análise de regressão logística univariada, e foram: (i) preta (OR=0,39, 95%CI=0,29-0,51) ($p < 0,0001$) e (ii) parda (OR=0,58, 95%CI=0,47-0,71) ($p < 0,0001$) na análise de regressão logística multivariada (Tabela 10).

7.11 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ANCESTRALIDADE GENÔMICA

Na análise de regressão logística univariada, usando a **AG europeia (EUR)** como referência, a AG africana (AFR) foi protetora para HSC (OR=0,40, 95%CI=0,29-0,53) ($p < 0,0001$), mantendo-se inalterada na análise de regressão logística multivariada (Tabela 9).

Na análise de regressão logística univariada, usando a AG europeia (EUR) como referência, AG africana (AFR) e multiancestralidade foram protetoras para HC (OR=0,51, 95%CI=0,37-0,68) ($p < 0,0001$) e (OR=0,68, 95%CI=0,51-0,88) ($p = 0,005$), respectivamente; na análise de regressão logística multivariada, as AG africana (AFR) e multiancestralidade foram protetoras para HC (OR=0,45, 95%CI=0,33-0,6) ($p < 0,0001$) e (OR=0,64, 95%CI=0,48-0,84) ($p=0,0018$), respectivamente (Tabela 10).

7.12 RISCO DE HIPOTIREOIDISMO E ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Usando **idade < 60 anos** como referência, ter idade > 60 anos aumentou o risco de HSC (OR=1,27, 95%CI=1,06–1,52) ($p=0,011$), na análise de regressão logística univariada, e (OR=1,26, 95%CI=1,05–1,50) ($p=0,011$) na análise de regressão logística multivariada.

Na análise do **tabagismo**, usando a opção “nunca fumou” como referência, o tabagismo atual reduziu o risco de HSC, OR=0,62 95%CI=0,47–0,6, $p=0,0003$, na análise de regressão logística univariada, e OR=0,63 95%CI=0,48–0,80, $p=0,0003$, na análise de regressão logística multivariada (Tabela 9).

Usando **sexo masculino** como referência, sexo feminino aumentou o risco de HC, OR=4,43, 95%CI=3,62–5,47, $p <0,0001$, na análise de regressão logística univariada, e OR=4,68, 95%CI=3,81–5,81, $p<0,0001$, na análise de regressão logística multivariada.

Usando **idade < 60 anos** como referência, ter idade > 60 anos aumentou o risco de HC (OR=1,84, 95%CI=1,53-2,2) ($p=0,007$), na análise de regressão logística univariada, e OR=1,85 95%CI=1.53–2,2 ($p<0,0001$) na análise de regressão logística multivariada.

Na análise de **obesidade**, usando a opção ausência de obesidade como referência, a presença de obesidade aumentou o risco de HC, OR=1,31 95%CI=1,10–1,56 ($p=0,0022$) na análise de regressão logística univariada e OR=1,26 95%CI=1,05–1,51 ($p=0,006$) na análise de regressão logística multivariada.

Na análise do **tabagismo**, usando a opção “nunca fumou” como referência, o tabagismo passado aumentou o risco de HC (OR=1,2 95%CI=1,01–1,43) ($p=0,0032$) e tabagismo atual reduziu o risco de HC (OR=0,64 95%CI=0,48–0,84) ($p=0,0021$) na análise de regressão logística univariada, e tabagismo passado aumentou o risco de HC, OR=1,37 95%CI=1,14–1,64 ($p=0,0005$), e tabagismo atual reduziu o risco de HC, OR=0,77 95%CI=0,57–1,02 ($p=0,075$), na análise de regressão logística multivariada.

Na análise do **alcoolismo**, usando a opção “não alcoolista” como referência, alcoolismo reduziu o risco de HC, OR=0,49 95%CI=0,31–0,73 ($p=0,001$), na análise de regressão

logística univariada, e não houve significância na análise de regressão logística multivariada (Tabela 10)

Tabela 9 - Regressão logística uni e multivariada para avaliação de associação de ancestralidade genômica e autorreferida e hipotireoidismo subclínico

Hipotireoidismo subclínico (n= 847)					
	Regressão logística univariada		Regressão logística multivariada *		
	OR (95% CI)	Valor P	OR (95% CI)	VIF	Valor P
Ancestralidade Genômica					
Europeia	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Africana	0.40 (0.29 – 0.53)	< 0.0001	0.40 (0.29 – 0.53)	1.04	< 0.0001
Nativo	0.87 (0.61 – 1.22)	0.45	0.86 (0.59 – 1.20)	1.01	0.402
Multi	0.90 (0.72 – 1.18)	0.35	0.90 (0.72 – 1.12)	1.03	0.896
Cor autorreferida					
Branca	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Preta	0.53 (0.41 – 0.68)	< 0.0001	0.53 (0.41 – 0.68)	1.11	< 0.0001
Parda	0.87 (0.74 – 1.03)	0.128	0.89 (0.75 – 1.06)	1.11	0.203
Asiática	0.79 (0.48 – 1.22)	0.324	0.76 (0.46 – 1.18)	1.03	0.251
Nativa	1.35 (0.71 – 2.36)	0.321	1.39 (0.73 – 2.44)	1.01	0.276
Sexo					
Masculino	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Feminino	1.04 (0.90 – 1.20)	0.56	1.06 (0.91 – 1.23)	1.04	0.415
Idade					
< 60 anos	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
≥ 60 anos	1.27 (1.06 – 1.52)	0.007	1.26 (1.05 – 1.50)	1.01	0.011
Obesidade					
Não	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Sim	1.11 (0.95 – 1.31)	0.17	1.12 (0.95 – 1.32)	1.01	0.162
Tabagismo					
Nunca	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Passado	1.06 (0.90 – 1.24)	0.452	1.03 (0.87 – 1.21)	1.10	0.714
Atual	0.62 (0.47 – 0.79)	0.0002	0.63 (0.48 – 0.80)	1.11	0.0003
Alcoolismo					
Não	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Sim	0.87 (0.64 – 1.16)	0.393	0.96 (0.70 – 1.29)	1.05	0.833

Legenda: * Na análise multivariada, cada variável na tabela foi ajustada para todas as outras variáveis apresentadas na tabela, exceto ela mesma.

Fonte: Autoria própria

Tabela 10 – Regressão logística uni e multivariada para avaliação de associação de ancestralidade genômica e autorreferida e hipotireoidismo clínico

Hipotireoidismo clínico (n= 669)					
	Regressão logística univariada		Regressão logística multivariada *		
	OR (95% CI)	Valor P	OR (95% CI)	VIF	Valor P
Ancestralidade Genômica					
Europeia					
Europeia	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Africana	0.51 (0.37 – 0.68)	< 0.0001	0.45 (0.33 – 0.60)	1.04	< 0.0001
Áfro-americana	0.90 (0.61 – 1.30)	0.616	0.78 (0.52 – 1.13)	1.01	0.210
Multi	0.68 (0.51 – 0.88)	0.005	0.64 (0.48 – 0.84)	1.03	0.0018
Cor Autorreferida					
Branca					
Branca	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Preta	0.43 (0.32 – 0.56)	< 0.0001	0.39 (0.29 – 0.51)	1.10	< 0.0001
Parda	0.56 (0.45 – 0.68)	< 0.0001	0.58 (0.47 – 0.71)	1.10	< 0.0001
Asiática	0.74 (0.44 – 1.18)	0.241	0.60 (0.35 – 0.96)	1.03	0.047
Nativa	0.79 (0.33 – 1.61)	0.567	0.91 (0.37 – 1.90)	1.01	0.825
Sexo					
Masculino					
Masculino	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Feminino	4.43 (3.62 – 5.47)	< 0.0001	4.68 (3.81 – 5.81)	1.03	< 0.0001
Idade					
< 60 years					
< 60 years	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
≥ 60 years	1.84 (1.53 – 2.20)	0.007	1.85 (1.53 – 2.22)	1.01	< 0.0001
Obesidade					
Não					
Não	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Sim	1.31 (1.10 – 1.56)	0.0022	1.26 (1.05 – 1.51)	1.01	0.006
Tabagismo					
Nunca					
Nunca	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Passado	1.20 (1.01 – 1.43)	0.032	1.37 (1.14 – 1.64)	1.10	0.0005
Atual	0.64 (0.48 – 0.84)	0.0021	0.77 (0.57 – 1.02)	1.11	0.075
Alcoolismo					
Não					
Não	1.0 (Referência)	-	1.0 (Referência)	-	-
Sim	0.49 (0.31 – 0.73)	0.001	0.77 (0.494 – 1.17)	1.05	0.248

Legenda: * Na análise multivariada, cada variável na tabela foi ajustada para todas as outras variáveis apresentadas na tabela, exceto ela mesma.

Fonte: Autoria própria

8 DISCUSSÃO

Este estudo é a maior investigação já realizada no Brasil sobre a relação entre a AG e as principais patologias da função tireoidiana. Esta é uma análise de um banco de dados de 9.372 participantes do Elsa-Brasil, um grande estudo de coorte, prospectivo, que teve por objetivo inicial determinar a incidência de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiência renal, comprometimento cognitivo e os fatores de risco associados mais importantes.

As prevalências globais de HSC e HC encontradas neste estudo foram de 9 e 7,1%, respectivamente, com predomínio nítido em mulheres, estando de acordo com a literatura previa, que demonstra a prevalência de hipotireoidismo no Brasil de aproximadamente 7,4%¹¹, com variação entre 4,9% e 8,3%¹², e o predomínio em mulheres¹³. Neste estudo, sexo feminino aumentou em 4 vezes o risco de HC – OR=4,43, 95%CI=3,62–5,47 e OR=4,68, 95%CI=3,81–5,81 (p<0,0001), respectivamente –, nas análises de regressão logísticas uni e multivariada. Esses dados confirmam o destaque do Brasil na prevalência mundial de hipotireoidismo e justificam a necessidade de se conhecer melhor essa patologia sob quaisquer aspectos que contribuam para sua ampla detecção e o devido encaminhamento terapêutico.

O Elsa Brasil tireoide⁶⁰ mostrou o maior risco de desenvolver hipotireoidismo em indivíduos com ancestralidade autorreferida como branca. Como está amplamente comprovada a significativa divergência entre a cor ou raça autorreferida e a AG em populações miscigenadas como a brasileira, tem havido um crescente número de pesquisas com objetivo de avaliar os níveis de concordância entre perfis étnico-raciais derivados da análise de marcadores genômicos com aqueles derivados de procedimentos tradicionais de classificação, como a autorreferida^{6,30-32,39-44}. A ciência avançou muito nesse aspecto, trazendo marcadores genômicos mais sensíveis e capazes de estratificar as três principais raízes ancestrais brasileiras; europeia, africana e nativa ou ameríndia.

A AG europeia predominante (> 50%) nesta amostra foi mais prevalente, seguida pela africana e nativa (medianas de 69,9%, 13% e 4,6%, respectivamente) e a multiancestralidade em 12,6%. Havia uma necessidade de se aprofundar no esclarecimento de uma maior predominância da ancestralidade europeia em indivíduos que se declararam (cor autorreferida) brancos, por se tratar do grupo com maior prevalência de HC. Com essa análise, ficou evidente que 67,4% daqueles com AG predominantemente (>50%) europeia têm sua ancestralidade autorreferida como branca, e 26,4% destes têm sua ancestralidade autorreferida como parda. Da mesma forma, 70,3 % daqueles que têm a AG predominantemente africana

apresentam sua ancestralidade autorreferida como preta, e 24,1% deles se classificam como pardos. De fato, ficou demonstrado o predomínio de ancestralidade europeia naqueles autorreferidos como brancos, e de ancestralidade africana, naqueles autorreferidos como pretos, enfatizando a importância de também se levar em consideração o fenótipo de cor da pele. Entretanto, deve-se destacar a significativa frequência das ancestralidades europeia e africana, respectivamente 26,4% e 24,1% em indivíduos autorreferidos como pardos. Em torno de um quarto daqueles indivíduos que se declararam como pardos, há o predomínio de AG europeia, e outro quarto predomínio de AG africana, somando mais da metade deles. Segundo o IBGE²⁷ (2021), na distribuição da população por cor ou raça, no Brasil, a maioria dos brasileiros tem ancestralidade autorreferida como parda (47%), seguida de branca (43%) e preta (9,1%). Em síntese, quase metade da população brasileira autodeclara sua raça ou cor como parda. Desses, quase a metade (47%) possui multiancestralidade, como era de se esperar, uma vez que isso reflete as três raízes ancestrais principais, sem predominância, e a outra metade se divide entre ancestralidades genômicas predominantemente europeia e africana. A ancestralidade autorreferida, em metade da população brasileira, está sujeita a importante divergência daquela genômica, destacando-se, mais uma vez, a importância do aprofundamento no estudo genômico da ancestralidade e seu papel como fator de risco de algumas patologias.

O estudo testou a hipótese de associação de AG como fator independente de risco para o hipotireoidismo. A ancestralidade europeia apresentou correlação significativa com HSC e HC (9,9% e 7,9%, respectivamente, $p < 0,0001$); as ancestralidades genômicas africana (AFR) e multiancestralidade foram protetoras para HC; por outro lado, a AG predominantemente africana foi associada ao hipertireoidismo (1,7%), e a multiancestralidade (9%) apresentou maior prevalência de HSC ($p < 0,001$). O TSH demonstrou relação diretamente proporcional com a ancestralidade europeia ($p < 0,01$) e inversamente proporcional com a ancestralidade africana ($p < 0,01$), assim como com o T4 livre ($p < 0,01$). Os estudos anteriores realizaram as análises somente de acordo com a ancestralidade autorreferida. No Elsa-Brasil tireoide⁶⁰, usando a avaliação da ancestralidade autorreferida, a frequência geral de hipertireoidismo subclínico foi de 1,3%, hipertireoidismo clínico de 0,7%, hipotireoidismo subclínico de 5,4% e hipotireoidismo clínico de 7,4%, após análise multivariada. Usando-se a raça branca como referência, as etnias parda e preta foram protetoras para hipotireoidismo clínico, e a raça negra foi associada ao hipertireoidismo clínico.

Neste estudo, quanto às características demográficas, a idade média do grupo com hipotireoidismo foi significativamente mais elevada, e idade > 60 anos aumentou o risco de HSC e HC, corroborando estudos prévios que evidenciam maior prevalência de hipotireoidismo em idosos⁵⁹.

Quanto ao IMC (kg/m²), ele foi mais elevado nos grupos de AG africana e nativa. Neste estudo, a obesidade aumentou o risco de HC, não havendo significância no HSC (OR=1,26 95%CI=1,05–1,51, p=0,006). A frequência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade foi significativamente mais elevada no subgrupo de AG predominantemente (>50%) africana (AFR), 47,9% e 21,5% 31,4%, respectivamente. Estudos têm consistentemente relatado uma prevalência maior de hipertensão arterial em negros do que em brancos, uma das principais razões para a maior incidência de doenças cardiovasculares em negros⁷⁴, embora haja muita controvérsia sobre o papel da associação de fatores de risco na raça negra, como síndrome metabólica, obesidade e diabetes mellitus, no desencadeamento de uma hipertensão mais grave.

A obesidade aumentou o risco de HC, OR=1,31 95%CI=1,10–1,56 (p=0,0022), na análise de regressão logística univariada, e OR=1,26 95%CI=1,05–1,51 (p=0,006), na análise de regressão logística multivariada. Análise prévia demonstrou que a obesidade é um fator de risco para hipotireoidismo, evidenciando que indivíduos com maior índice de massa corporal e maior circunferência abdominal têm um risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo, indicando a importância da perda de peso na redução do risco de hipotireoidismo⁷⁵. A heterogeneidade da patologia obesidade torna essa análise complexa e sujeita a novas avaliações futuras.

O público selecionado para o estudo foi composto por funcionários públicos ativos ou aposentados de universidades e instituições públicas brasileiras, destacando que são indivíduos com mais acesso aos serviços de saúde do que a grande maioria dos indivíduos brasileiros, possuem condição socioeconômica diferenciada e acesso a medicamentos e procedimentos para uma vida saudável e de qualidade, sendo necessária uma reflexão e avaliações posteriores para verificar se os resultados obtidos podem ser extrapolados para toda a população brasileira.

9 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou, pela primeira vez, o papel da AG na função tireoidiana. As análises anteriores, baseadas em ancestralidade autorreferida, estão sujeitas a importante divergência, e existem marcadores genômicos sensíveis e capazes de estratificar as três principais raízes ancestrais brasileiras; europeia, africana e nativa ou ameríndia. A prevalência global de HSC e HC encontrada foi de 9 e 7,1%, respectivamente, com predomínio importante em mulheres. A AG europeia está associada a um maior risco de hipotireoidismo e a AG africana (AFR) e a multiancestralidade tiveram papel protetor. Por outro lado, a AG predominantemente africana (AFR) teve o maior percentual de hipertireoidismo (1,7%), o que está de acordo com a literatura. A obesidade aumentou o risco de HC, e o percentual de hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade foi significativamente mais elevado no subgrupo de AG predominantemente africana (AFR). Nossos resultados demonstram a importante influência da ancestralidade nas doenças tireoidianas.

REFERÊNCIAS

1. RODRIGUES-SOARES, F.; KEHDY, F.S.G.; GOUVEIA, M. H. Editorial: Genomic Ancestry and Biological Traits. **Front. Genet.**, Lausanne, v.12, p. 754725, 2021. DOI: 10.3389/fgene.2021.754725.
2. BASTOS, J. *et al.* Does the way I see you affect the way I see myself? Associations between interviewers' and interviewees' "color/race" in southern Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.10, p. 2111-2224, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X200900100000>.
3. FRY, P. Politics, nationality, and the meanings of "race" in Brazil. **Daedalus**, [s.l.], v.129, p.83-118, 2000.
4. GUIMARÃES, A.S.A. Colour and race in Brazil: From whitening to the search for Afro-Descent. **Proc. Br. Acad.**, Oxford, v.179, p.17-34, 2012. DOI: 10.5871/bacad/9780197265246.003.0002.
5. KENT, M.; SANTOS, R.V.; WADE, P. Negotiating Imagined Genetic Communities: Unity and Diversity in Brazilian Science and Society. **Am. Anthropol.**, United States, v.116, n.4, p. 736-748, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/aman.12142>.
6. PENA, S. D. J. *et al.* The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **PLoS One**, Estados Unidos, v. 6, n.2, p. e17063, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017063>.
7. LOVEMAN, M. **National Colors**: Racial Classification and the State in Latin America. New York: Oxford University Press, 2014. Available from: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199337354.001.0001/acprof-9780199337354>. Cited 12 Jan 2024.
8. PEREIRA, R. *et al.* Straightforward Inference of Ancestry and Admixture Proportions through Ancestry Informative Insertion Deletion Multiplexing. **PLoS One**, Estados Unidos, v.7, n.1, p.e29684, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0029684.
9. WEBER, J. L. *et al.* Human diallelic insertion/deletion polymorphisms. **Am. J. Hum. Genet.**, Baltimore, v.71, n.4, p. 854-862, 2002. DOI: 10.1086/342727.
10. PIZARRO, M.H. *et al.* Influence of genomic ancestry and self-reported color-race in CKD in a nationwide admixed sample of Brazilian patients with type 1 diabetes. **Diabetes, Metab Syndr. Obes.**, v.12, p. 1831–1840, 2019. DOI: 10.2147/DMSO.S210585.
11. BENSENOR, I. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) **Braz. J Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.52, n.2, p. e8417, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198417>

12. CAMARGO, R. Y. A. *et al.* Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in São Paulo, Brazil. **Clinics**, [s.l.], v.61, n.4, p.307-312, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322006000400006>.
13. VANDERPUMP, M. P. The epidemiology of thyroid disease. **Br. Med. Bull.**, London, v.99, p. 39–51, 2011.
14. SICHERI, R. *et al.* Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. **Clin. Endocrinol.**, Estados Unidos, v. 66, p. 803-807, 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x.
15. WILLIAMS, A. T. *et al.* Genome-wide association study of thyroid-stimulating hormone highlights new genes, pathways and associations with thyroid disease. **Nat Commun.**, London, v.14, n.6713, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42284-5>.
16. ALVES-SILVA, J. *et al.* The Ancestry of Brazilian mtDNA Lineages. **Am. J. Hum. Genet.**, Baltimore, v. 67, n.2, p.444–461, 2000. DOI: 10.1086/303004.
17. TELLES, E. E. *Race in Another America: The Significance of Skin Color in Brazil*. Princeton University Press, 2014. Available from: <https://www.degruyter.com/doi/book/10.23943/9781400837434>. Cited 15 Jan 2024.
18. TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n.3, p.660-678, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000300003>.
19. SALZANO, F.M.; FREIRE-MAIA, N. **Populações brasileiras, aspectos demográficos, genéticos e antropológicos**. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1967.
20. BETHELL, L. **Nota sobre as populações americanas às vésperas das invasões europeias. América Latina colonial**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1997. p.129-131.
21. MÖRNER, M. **Race mixture in the history of Latin America**. Boston: Little, Brown, 1967.
22. MONTEIRO, J. M. **Negros da terra, índios e bandeirantes nas origens de São Paulo**. São Paulo: Companhia da Letras, 1994.
23. RIBEIRO, D. **O povo brasileiro**: a formação e o sentido do Brasil. São Paulo: Companhia da Letras, 1995.
24. CURTIN, P. D. **The Atlantic slave trade**: a census. Madison: University of Wisconsin Press, 1969.
25. CALLEGARI-JACQUES, S.M.; SIDIA, M.; SALZANO, F. M. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.51, n. 3-4, p.166-174, 1999.

26. GOODMAN, A.; MOSES, Y.; JONES, J. **Race**: Are We So Different? 2nd ed. Malden: Wiley-Blackwell, 2012.
27. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil**. Tabela 1.1 - Distribuição da população, por cor ou raça, segundo Grandes Regiões e Unidades da Federação - Brasil – 2021. Disponível em: www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/25844-desigualdades-sociais-por-cor-ou-raca.html?=&t= resultados. Citado 12 jan 2024.
28. CARDENA, M.M.S.G. *et al.* Assessment of the Relationship between Self-Declared Ethnicity, Mitochondrial Haplogroups and Genomic Ancestry in Brazilian Individuals. **PLoS One**, Estados Unidos, v. 8, n. 4, p. e62005, Apr 2013. DOI: [10.1371/journal.pone.0062005](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062005).
29. LEITE, T. K.M. *et al.* Genomic Ancestry, Self-Reported “Color” and Quantitative Measures of Skin Pigmentation in Brazilian Admixed Siblings. Gaunt TR, editor. **PLoS One**, Estados Unidos, v.6, n.11, p. e27162, Nov 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027162>.
30. PARRA, F.C. *et al.* Colour and genomic ancestry in Brazilians. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Estados Unidos, v.100, n.1, p. 177-182, Jan 2003. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0126614100>.
31. LINS, T.C. *et al.* Genetic Heterogeneity of Self-Reported Ancestry Groups in an Admixed Brazilian Population. **J. Epidemiol.**, London v.21, n.4, p.240-245, 2011. DOI:102188/jeaJE20100164.
32. SANTOS, R.V. *et al.* Color, Race, and Genomic Ancestry in Brazil: Dialogues between Anthropology and Genetics. **Curr Anthropol.**, Chicago, v.50, n.6, p.787–819, Dec 2009. DOI: 10.1086/644532.
33. PIMENTA, J. R. *et al.* Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. **Hum Hered.**, [s.l.], v.62, n.4, p.190-195, 2006. DOI: 10.1159/000096872.
34. SUAREZ-KURTZ, G. *et al.* Self-reported skin color, genomic ancestry and the distribution of GST polymorphisms. **Pharmacogenet Genomics**, Estados Unidos, v.17, n.9, p.765-771, 2007. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3281c10e52.
35. ALMEIDA-FILHO, N. *et al.* Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. **Soc. Sci. Med.**, New York, v. 59, n.7, p.1339-1153, 2004. DOI: 10.1016/j.socscimed.2003.11.037
36. PENA, S. D. J. Razões para banir o conceito de etnia da medicina brasileira. **História, Ciência, Saúde- Manguinhos**, São Paulo, v.12, n.2, p.321–346, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702005000200006>

37. BARROS, B.S.V. *et al.* Genomic ancestry and metabolic syndrome in individuals with type 1 diabetes from an admixed population: a multicentre, cross-sectional study in Brazil. **Diabet Med.**, Oxford, v.38, n.2, p.e14400, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.14400>.
38. PENA, S.D.J.; SANTOS, F.R.; TARAZONA-SANTOS, E. Genetic admixture in Brazil. **Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.**, Estados Unidos, v.184, n.4, p. 928-938, Dec 2020. DOI: 10.1002/ajmg.c.31853.
39. CHOR, D. *et al.* Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle income country. **PLoS One**, Estados Unidos, v.14, n.5, p. e0216653. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216653>.
40. GOMES, M. B. *et al.* Self-reported colour race and genomic ancestry in an admixed population: A contribution of a nationwide survey in patients with type 1 diabetes in Brazil. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v.140, p. 245-252, Jun 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.021>.
41. LIMA-COSTA, M.F. *et al.* Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). **Sci. Rep.**, London, v.5, n.1, Sep 2015. DOI: 10.1038/srep09812.
42. QUEIROZ, E.M. *et al.* Genetic composition of a Brazilian population: the footprint of the Gold Cycle. **Genet. Mol. Res.**, Ribeirão Preto, v.12, n.4, p. 124-133, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4238/2013.October.29.6>.
43. RUIZ-LINARES, A. *et al.* Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. **PLoS Genet.**, Estados Unidos, v.10, n.9, p. e1004572 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>.
44. MAGALHÃES DA SILVA, T. *et al.* The correlation between ancestry and color in two cities of Northeast Brazil with contrasting ethnic compositions. **Eur. J. Hum Genet.**, Amsterdam, v.23, n.7, p. 984-989, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.215>.
45. PENA, S.D. *et al.* DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. **Braz J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.42, n.10, p.870-876, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009005000026>.
46. DOS SANTOS, S.E.B. *et al.* Differential contribution of indigenous men and women to the formation of an urban population in the Amazon region as revealed by mtDNA and Y-DNA. **Am. J. Phys Anthropol.**, Estados Unidos, v.109, n.2, p. 175-180, 1999. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8644(199906)109:2<175::AID-AJPA3>3.0.CO;2-#.
47. SANTOS, S.E.B. *et al.* The Amazonian microcosm. **Ciênc. Cult.**, São Paulo, v.51, p.181-190,1999.
48. CARVALHO-SILVA, D. R. *et al.* The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. **Am. J. Hum. Genet.**, Estados Unidos, v.68, n.1, p. 281-286, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1086/316931>.

49. CHAKRABORTY, R. *et al.* Caucasian genes in American blacks: new data. **Am. J. Hum. Genet.**, Estados Unidos, v.50, p. 145-155, 1992.
50. SHRIVER, M. D. *et al.* Ethnic affiliation estimation by use of population-specific DNA markers. **Am. J. Hum. Genet.**, Estados Unidos, v.60, n.4, p. 957-964, 1997.
51. PARRA, E. J. *et al.* Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. **Am. J. Hum. Genet.**, Estados Unidos, v.63, n.6, p.1839-1851, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1086/302148>.
52. Parra FC. *et al.* Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc. Nat. Acad. Sci U S A**, Washington, v.100, n.1, p. 177-182, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0126614100>.
53. WEBER, J. L. Human diallelic insertion/deletion polymorphisms. **Am. J. Hum. Genet.** v.71, n.4, p.854-862, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1086/342727>.
54. CANN, H. M. *et al.* A human genome diversity cell line panel. **Science**, [s.l.], v.296, n.5566, p.261-262, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.296.5566.261b>.
55. BASTOS-RODRIGUES, L.; PIMENTA, J. R.; PENA, S. D. J. The genetic structure of human populations studied through short insertion deletion polymorphisms. **Ann. Hum. Genet.**, Oxford, v.70, n.5, p. 658-665, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2006.00287.x>.
56. KRUSKAL, J. B.; WISH, M. **Multidimensional scaling**. New York: SAGE Publications, 1978.
57. PRITCHARD, J. K.; STEPHENS, M.; DONNELLY, P. Inference of population structure using multilocus genotype data. **Genetics**, [s.l.], v.155, n.2, p.945-959, 2000.
58. DIAZ-OLMOS, R. *et al.* Frequency of subclinical thyroid dysfunction and risk factors for cardiovascular disease among women at a workplace. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v.128, p.18-23, 2010. DOI: [10.1590/S1516-31802010000100005](https://doi.org/10.1590/S1516-31802010000100005).
59. BENSEÑOR, I. M. *et al.* Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, p. 155-161, 2011. DOI: [10.1590/S0102-311X2011000100016](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000100016).
60. OLMOS, R. D. *et al.* Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **J Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.48, n.8, p.751-758, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X2015444>.
61. TAYLOR P. A. *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nat. Rev. Endocrinol.**, London, v.14, p. 301-316, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.

62. LOTUFO, P. A. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA Brasil): the best science is providing health for all. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v.136, n. 6, p. 499-500, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.1366191118>.
63. AQUINO, E. M. L. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.175, n.4, p. 315-324, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>.
64. HOLLOWELL, J. G. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J. Clin. Endocrinol Metab.**, Estados Unidos, v.87, p. 489-499, 2002. DOI: [10.1210/jcem.87.2.8182](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182).
65. SURKS, M. I. *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA**, Chicago, v.291, p. 228-238, 2004. DOI: [10.1001/jama.291.2.228](https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228).
66. CHEN, D.W.; YEH, M.W. Disparities in Thyroid Care. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Estados Unidos, v.51, n.2, p. 229-241, 2022. DOI: [10.1016/j.ecl.2021.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.11.017).
67. MAMMEN, J.S. *et al.* Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Thyroid**, [s.l.], v.25, n.9, p. 979-986, 2015. DOI: [10.1089/thy.2015.0180](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0180).
68. SOMWARU, L.L.; ARNOLD, A.M.; CAPPOLA, A. R. Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.** Washington, v.66, n.7, p.809–814, 2011. DOI: [10.1093/gerona/glr063](https://doi.org/10.1093/gerona/glr063).
69. ETTLESON, M. D.; BIANCO, A.C.; ZHU, M. Laiteerapong N. Sociodemographic Disparities in the Treatment of Hypothyroidism: NHANES 2007–2012. **J. Endocr. Soc.**, Estados Unidos, v. 5, n.7, p. bvab041, 2021.
70. WEBER, E. M. Epidemiologia dos transtornos da tireoide no estado de Santa Catarina no período de 2008 a 2015. **Unoesc & Ciência - ACBS**, Santa Catarina, v.8, n.1, p. 43–50, 2017.
71. ELSA Brasil. **Princípios éticos da investigação**. Disponível em: <http://elsabrasil.org/sobre/> Cited 12 jan 2024.
72. ALEXANDER, D.H.; NOVEMBRE, J.; LANGE, K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. **Genome Res.**, [s.l.], v.19, n.9, p.1655-1664, 2009. DOI: [10.1101/gr.094052.109](https://doi.org/10.1101/gr.094052.109).
73. SANTOS, H.C. *et al.* A minimum set of ancestry informative markers for determining admixture proportions in a mixed American population: the Brazilian set. **Eur. J. Hum Genet.**, Amsterdam, v.24, n.5, p.725-731, May 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.187>
74. LESSA, I. *et al.* Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA) – Brasil.

Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v.87, n.6, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006001900011>

75. QIU Y, *et al.* Causal association between obesity and hypothyroidism: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. **Front. Endocrinol.**, Lausanne, v.14, p.1287463, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1287463>

ANEXO

Anexo 1- Declaração de Sigilo e Confidencialidade estudo ELSA



DECLARAÇÃO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

NÚMERO: CI-BA

Título do projeto: ANCESTRALIDADE GENÔMICA COMO FATOR DE RISCO PARA DISFUNÇÃO TIREOIDIANA: DADOS DE 9372 INDIVÍDUOS ANALISADOS NO ESTUDO LONGITUDINAL ELSA-BRASIL

Número PublIELSA:

Pesquisador responsável: HELTON ESTRELA RAMOS

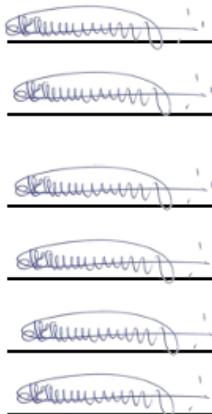
Instituição/Departamento: ICS - UFBA

Telefone para contato: 71 99195-2979

Eu, **HELTON ESTRELA RAMOS**, brasileiro, médico, RG 0666132054/SSP-BA, inscrito no CPF sob o nº 647.773.165-72, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo da base de dados selecionada e disponibilizada pelo Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil, bem como sobre todas as informações a que tiver acesso durante a realização do projeto intitulado: ANCESTRALIDADE COMO FATOR DE RISCO E PROTEÇÃO PARA HIPOTIREOIDISMO CLÍNICO E SUB CLÍNICO: UM ESTUDO LONGITUDINAL, o qual executo como pesquisador.

Rubrica

- Concordo que os dados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do presente projeto.
- Concordo que a base de dados será mantida em máquina com senha com acesso exclusivo dos pesquisadores e bolsistas que participam do atual projeto.
- Concordo que o artigo/projeto terá, na sua folha de rosto, a data da versão do banco utilizada.
- Concordo em descartar o banco de dados cada vez que nova versão for disponibilizada
- Concordo que após a execução desse projeto os dados serão destruídos.
- Concordo seguir as Orientações e Boas Práticas para análises de dados no ELSA Brasil, segundo as decisões tomadas no Centro de Investigação ELSA-MG.



O banco disponível é a versão final, podendo ser usada para análises de dados. Antes da publicação dos dados, é necessário aprovação do Comitê de Publicações, com as análises repetidas no banco oficial. A coordenadora do Centro de Investigação ELSA-BA estará ciente dos encaminhamentos.

Salvador, 22 de ABRIL de 2024.


HELTON ESTRELA RAMOS
 CPF nº 647.773.165-72