

Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar

Clinical, Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with or without Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia

Andrea De Lorenzo,¹ Juliana Duarte Lopes da Silva,¹ Cinthia E. James,² Alexandre C. Pereira,² Annie Seixas Bello Moreira¹
Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ; Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Instituto do Coração (InCor) -
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por altos níveis plasmáticos do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e pelo alto risco de desenvolvimento prematuro de doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar características clínicas e antropométricas de pacientes com fenótipo para hipercolesterolemia familiar (HF), com ou sem diagnóstico genético de HF.

Métodos: Quarenta e cinco pacientes com LDL-C > 190 mg/dL foram genotipados para seis genes relacionados com a HF: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA e APOE. Pacientes que apresentaram resultado positivo para qualquer uma das mutações foram diagnosticados com HF por confirmação genética. O fenótipo para HF foi classificado pelo critério da Dutch Lipid Clinic Network.

Resultados: Comparando os pacientes com a HF geneticamente confirmada com aqueles sem a confirmação, os primeiros apresentaram maior pontuação do escore para HF, uma maior frequência de xantelasma e maiores níveis de LDL-C e apo B. Houve correlações significativas entre o LDL-C e a pontuação do escore para HF ($R = 0,382$, $p = 0,037$) e entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,461$, $p = 0,01$). Os pacientes com mutações, no entanto, não apresentaram qualquer correlação entre o LDL-C e outras variáveis, enquanto aqueles sem mutação apresentaram correlação entre o LDL-C e a pontuação do escore.

Conclusão: O LDL-C correlacionou-se com a pontuação do escore e com a gordura corporal, tanto na população total de pacientes quanto nos pacientes sem a confirmação genética de HF. Naqueles com HF geneticamente confirmada, não houve correlação entre o LDL-C e outras variáveis clínicas ou bioquímicas dos pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):119-123)

Palavras-chave: Hiperlipoproteinemia Tipo II; Pesos e Medidas Corporais; Lipoproteínas LDL; Dislipidemias; Mutação; Fenótipo.

Abstract

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is a common autosomal dominant disorder, characterized by a high level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and a high risk of premature cardiovascular disease.

Objective: To evaluate clinical and anthropometric characteristics of patients with the familial hypercholesterolemia (FH) phenotype, with or without genetic confirmation of FH.

Methods: Forty-five patients with LDL-C > 190 mg/dl were genotyped for six FH-related genes: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA and APOE. Patients who tested positive for any of these mutations were considered to have genetically confirmed FH. The FH phenotype was classified according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria.

Results: Comparing patients with genetically confirmed FH to those without it, the former had a higher clinical score for FH, more often had xanthelasma and had higher LDL-C and apo B levels. There were significant correlations between LDL-C and the clinical point score for FH ($R = 0.382$, $p = 0.037$) and between LDL-C and body fat ($R = 0.461$, $p = 0.01$). However, patients with mutations did not have any correlation between LDL-C and other variables, while for those without a mutation, there was a correlation between LDL-C and the clinical point score.

Conclusions: LDL-C correlated with the clinical point score and with body fat, both in the overall patient population and in patients without the genetic confirmation of FH. In those with genetically confirmed FH, there were no correlations between LDL-C and other clinical or biochemical variables in patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):119-123)

Keywords: Hyperlipoproteinemia Type II; Body Weights and Measurements, LDL Lipoproteins, Dyslipidemias, Mutation, Phenotype.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Annie Seixas Bello Moreira •

Rua das Laranjeiras, 374, 5 andar. CEP 22240-006, Laranjeiras, Rio de Janeiro – Brasil

E-mail: anniebello@gmail.com, debora.gapanowicz@gmail.com.

Artigo recebido em 10/05/2017, revisado em 03/08/2017, aceito em 07/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180005

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é caracterizada por um alto nível de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e um alto risco de doença cardiovascular prematura.¹ É um distúrbio autossômico dominante comum, que afeta até 1 em 200-250 pessoas em sua forma heterozigótica.² De acordo com a Dutch Lipid Clinic Network, o diagnóstico clínico de HF (fenótipo HF) se baseia em LDL-C elevado e um escore no qual os pontos são atribuídos por história familiar de hiperlipidemia ou doença cardíaca, características clínicas como xantomata tendinosa, colesterol LDL elevado e/ou uma mutação identificada. Um escore total superior a oito é considerado HF "definida", 6-8 é HF "provável", e 3-5 é HF "possível".³

Apesar de serem úteis, pois fornecem uma padronização do diagnóstico do fenótipo HF, os escores podem não resultar necessariamente em diagnósticos consistentes de HF, já que os níveis de colesterol para pacientes com HF se sobrepõem com aqueles da população em geral. O diagnóstico genético é considerado evidência de HF definida de acordo com alguns critérios.¹ As mutações em 3 genes - o gene do receptor de LDL (LDLR), o gene que codifica a apolipoproteína B e o gene que codifica a subtilisina/kexina de pró-proteína convertase tipo 9 - são geralmente responsáveis pela HF.⁴⁻⁶ No entanto, outras mutações foram identificadas no gene LDLR, bem como mutações em outros genes que conduzem ao fenótipo clínico HF, e também há evidências de que algumas mutações levam a manifestações mais severas de HF do que outras. Além disso, uma grande proporção dos pacientes com diagnóstico clínico de HF não possui mutação detectável em nenhum desses genes.^{7,8} Em vista da complexidade deste cenário, continua a ser necessária informação adicional sobre o perfil clínico e laboratorial de pacientes com HF geneticamente definido ou com apenas o fenótipo de HF, uma vez que esses dados podem ajudar a otimizar o tratamento de pacientes, no sentido da sua carga de risco cardiovascular. Portanto, este estudo procurou avaliar características clínicas e antropométricas de pacientes com ou sem confirmação genética de HF.

Métodos

População do estudo

Este foi um estudo transversal de pacientes ambulatoriais adultos com hipercolesterolemia grave recrutados no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro, Brasil. Os indivíduos com LDL-C > 190 mg/dl e em uso de fármaco hipolipemiante foram selecionados após revisão dos resultados do perfil lipídico ao longo de 6 meses. Estes pacientes foram convidados por telefone para participar do estudo, e foram excluídos aqueles com síndromes coronarianas agudas ou revascularização miocárdica nos 30 dias prévios, doenças autoimunes, distúrbios da tireoide, insuficiência renal crônica, doenças hepáticas, malignidade, em uso de esteroides, gravidez ou amamentação. Para este estudo, se utilizou uma amostra de conveniência, incluindo todos os pacientes que haviam sido analisados geneticamente até à data. Uma vez considerados elegíveis, todos os participantes leram e assinaram um documento

de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética institucional. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2000.

Os pacientes estudados foram submetidos a avaliação clínica e coleta de sangue periférico. O fenótipo HF foi classificado de acordo com os critérios da Rede Clínica Holandesa de Lipídios.³ A doença cardiovascular prévia foi definida como história de infarto do miocárdio, evidência de doença arterial coronariana obstrutiva em angiografia coronária (estenose de 50% de qualquer artéria coronária epicárdica), revascularização miocárdica (seja percutânea ou cirurgia de by-pass coronário) ou AVC. A hipertensão foi definida como pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e/ou uso de drogas antihipertensivas. O diabetes mellitus foi definido pela história e uso de insulina ou medicamentos hipoglicêmicos orais, ou níveis de glicemia em jejum > 126 mg/dl.

Medição antropométrica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da composição corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso em Kg/(altura)². A composição corporal (porcentagem de gordura corporal [%], área de gordura visceral [cm²] e ângulo de fase [graus] foi estimada por impedância bioelétrica, utilizando o analisador de multifrequência octopolar (In-Body 720; Biospace). As medidas foram feitas com o paciente em posição supina, com os braços paralelos e separados do tronco e com as pernas separadas, de modo que as coxas não estavam em contato. Dois eletrodos foram colocados na mão e no pulso e outros dois foram posicionados no pé e no tornozelo do lado não dominante do corpo. Uma corrente elétrica medida em seis frequências diferentes (1, 5, 50, 250, 500 e 1000 KHz) foi introduzida no sujeito, e a resistência e a reatância foram medidas. O ângulo de fase foi calculado de acordo com a seguinte equação: $\text{Ângulo de fase} = \arctangente(\text{indutância/resistência}) \times 180^\circ / \pi$.⁹

Medições laboratoriais

Para testes bioquímicos, amostras de sangue venoso foram obtidas na manhã após 12 h de jejum. Os pacientes tomaram seus medicamentos habituais na manhã dos testes. As avaliações laboratoriais foram realizadas por um método automatizado (ARCHITECT ci8200, Abbott ARCHITECT®, Abbott Park, IL, EUA) usando kits comerciais (Abbott ARCHITECT c8000®, Abbott Park, IL, EUA). Foram avaliados níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL (LDL-C), colesterol HDL (HDL-C), apolipoproteínas A (apo A) e B (apo B) e proteína C-reativa (PCR).

O DNA genômico foi extraído do sangue periférico após um procedimento padrão de salting-out. Todas as amostras de estoque de DNA foram quantificadas com Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher) e diluídas a 10 ng/ul para enriquecimento com Ion AmpliSeq Custom Kit (Thermo Fisher). As amostras foram enriquecidas para seis genes relacionados ao HF: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA e APOE.

Os pacientes que testaram positivo para qualquer uma dessas mutações foram considerados como HF geneticamente confirmados. As regiões alvo foram consideradas como exões

de codificação mais 10 pb de intrões a montante e a jusante. Os modelos foram preparados no Ion One Touch System e sequenciados na plataforma Ion Torrent PGM®, com 32 amostras por execução em um chip de íons 316v2. Todos os arquivos FASTQ foram importados para o CLC Genomics Workbench 9.5 (QIAGEN) e analisados em uma pipeline personalizada.

Os requisitos mínimos de qualidade para variant call foram: Qualidade base de PhredQ ≥ 20 ; Cobertura da região-alvo $\geq 10x$; Frequência do alelo variante $\geq 20\%$ e presença bidirecional do alelo variante. Após a filtragem de polimorfismo com populações de controle (NHLBI-ESP6500, ExAC e 1000Genomes), todas as mutações em potencial foram consultadas para a descrição prévia em ClinVar, Human Genome Mutation Database (HGMD), British Heart Foundation e Jojo Genetics. A predição de impacto funcional foi realizada com SIFT, PROVEAN e PolyPhen-2 e as mutações sem descrição prévia devem ser apontadas como prejudiciais em pelo menos dois algoritmos para serem considerados potencialmente patogênicas. Indivíduos com resultados negativos também foram selecionados para grandes inserções e deleções via MLPA (MRC-Holland).

Análise estatística

Os dados contínuos foram analisados usando o teste t de Student de duas colas ou o teste de Mann-Whitney, e as variáveis categóricas com o teste de qui-quadrado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para determinar se os dados da amostra estavam normalmente distribuídos. As variáveis contínuas são relatadas como médias \pm desvios-padrão, e as variáveis categóricas são apresentadas como porcentagens. As correlações entre variáveis contínuas foram analisadas com o teste de Pearson. As análises foram realizadas com o software SPSS, versão 21.0, e valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística do estudo foi realizada por um estatístico biomédico.

Resultados

Foram estudados quarenta e cinco pacientes com LDL-C > 190 mg/dl, dos quais quinze tiveram testes positivos para hipercolesterolemia familiar e trinta tiveram negativo. Comparando os pacientes com HF geneticamente confirmada com aqueles sem ele (Tabela 1), os primeiros apresentaram maior escore clínico para HF, foram mais frequentemente considerados como HF definida e, mais frequentemente, tinham xanthelasma. Para destacar, a prevalência de doença arterial coronariana prévia ou AVC não foi significativamente diferente entre pacientes com ou sem o diagnóstico genético de HF. Os níveis médios de LDL-C e apo B foram maiores em pacientes com diagnóstico molecular de HF (Tabela 2).

Quando as correlações entre os níveis de LDL-C e outras variáveis clínicas, demográficas e antropométricas foram examinadas, houve uma correlação fraca, embora significativa entre LDL-C e o escore clínico ($R = 0,382$, $p = 0,037$) e uma moderada e significativa correlação entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,461$, $p = 0,01$). No entanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com a positividade do teste genético, aqueles com qualquer uma das mutações estudadas não mostraram correlação entre LDL-C e outras

variáveis, enquanto que para aqueles sem mutação, houve uma correlação moderada, estatisticamente significativa entre LDL-C e o escore clínico ($R = 0,554$, $p = 0,01$), bem como uma correlação significativa, moderada e limítrofe entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,441$, $p = 0,05$).

Discussão

HF é uma desordem do metabolismo do colesterol e, de fato, um dos distúrbios hereditários mais comuns.^{2,10} As taxas de doenças cardiovasculares prematuras são muito maiores em pacientes com HF, mas a terapia com fármaco a longo prazo tem potencial para baixar as taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com HF, levando a taxas semelhantes às encontradas na população geral.¹¹ Uma vez que a prevenção primária efetiva no cenário de HF requer seu diagnóstico precoce, quanto maior seja o conhecimento que temos sobre esta doença, melhor podemos reconhecê-la e realizar uma gestão adequada do paciente.

Neste estudo, pacientes com HF geneticamente confirmada tiveram, como esperado, um maior escore clínico para HF. Além disso, eles apresentaram mais evidências clínicas de hipercolesterolemia grave, como o xanthelasma, possivelmente devido a que o grupo monogênico teria tido níveis elevados de LDL-C desde o nascimento e, portanto, um maior "Fator LDL-C" cumulativo.¹² Finalmente, os níveis de LDL-C e Apo B foram superiores aos pacientes com testes genéticos negativos, como demonstrado anteriormente.^{13,14} Apo B é o principal componente proteico de lipoproteínas, como VLDL e LDL, e as concentrações de Apo B tendem a refletir as de LDL-C.¹⁵ Os níveis plasmáticos de apolipoproteína B representam todas as lipoproteínas aterogênicas na circulação; no entanto, como cada partícula aterogênica contém uma única molécula de apolipoproteína B, os níveis de Apo B também fornecem um reflexo preciso do número de partículas aterogênicas.¹⁶

Para destacar, os níveis de LDL-C foram correlacionados com o escore clínico e com a gordura corporal, tanto na população geral de pacientes como em pacientes sem a confirmação genética de HF. Naqueles com HF geneticamente confirmada, não houve correlação entre LDL-C e outras variáveis clínicas ou bioquímicas nos pacientes. Isso pode sugerir que o primeiro poderia ter formas menos severas de HF relacionadas a outras mutações ou hipercolesterolemia grave devido a outras etiologias e, nesses casos, o nível de LDL-C também seria associado a fatores modificáveis ou ambientais. Em contraste, em pacientes com HF, a gravidade dos distúrbios causados pelas mutações seria o fator predominante que determinaria os níveis de LDL-C, o que transformaria outras correlações com variáveis antropométricas ou bioquímicas menos significativas.

Este estudo é limitado pelo pequeno tamanho da amostra, o que transforma os resultados em geradores de hipóteses. É importante assinalar que é possível que uma proporção dos pacientes tenha uma mutação em um gene ainda não identificado. Com técnicas de diagnóstico molecular padrão, uma mutação conhecida pode ser detectada em 20-30% dos pacientes com possível HF e 60-80% de pacientes com HF definida.^{17,18} Uma vez que aproximadamente 2/3 dos pacientes têm HF possível, não são detectadas mutações em cerca de 60% dos pacientes testados com este distúrbio¹⁷ o

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e clínicas de pacientes com testes genéticos positivos ou negativos para hipercolesterolemia familiar

	Positivo (n = 15)	Negativo (n = 30)	Valor de p
Idade (anos)	51,7 ± 14,4	55,6 ± 12,6	0,376
Peso	71,4 ± 16,1	70,8 ± 15,7	0,906
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27,9 ± 6,1	28,3 ± 5,1	0,784
Gordura corporal (%)	39,1 ± 9,4	35,6 ± 8,2	0,262
Área de gordura visceral (cm ²)	110,3 ± 34,0	104,6 ± 34,3	0,639
Circunferência da cintura (cm)	95,6 ± 10,6	96,5 ± 11,9	0,589
Circunferência do quadril (cm)	104,4 ± 11,6	102,8 ± 12,1	0,676
Mulheres	14 (93,3)	18 (60,0)	0,019*
HF clinicamente definida	10 (66,7)	4 (13,3)	0,001*
Escore	9,64 ± 2,16	4,35 ± 1,58	0,001*
Fatores de risco e dados clínicos			
Hipertensão	8 (53,3)	20 (71,4)	0,197
Diabetes	3 (20,0)	6 (21,4)	0,619
Obesidade	7 (46,7)	9 (30,0)	0,219
Tabagismo	0	3 (10,7)	0,265
Arco corneal	3 (20,0)	1 (3,7)	0,122
Xanthomata	0	0	
Xanthelasma	3 (20,0)	0 (0)	0,04*
Angina	6 (40,0)	12 (42,0)	0,559
História de AVC	0 (0)	1 (3,6)	0,651
História de infarto do miocárdio	3 (20,0)	11 (39,3)	0,173
Angioplastia coronária prévia	3 (20,0)	11 (40,7)	0,153
Bypass coronário prévio	4 (26,7)	5 (17,9)	0,381

Os números são n (%), para variáveis categóricas, ou média ± DP, para variáveis contínuas; (*) p < 0,05; HF: hipercolesterolemia familiar.

Tabela 2 – Dados laboratoriais de pacientes com testes genéticos positivos ou negativos para hipercolesterolemia familiar

	Positivo (n = 15)	Negativo (n = 30)	Valor de p
Colesterol Total cholesterol (mg/dL)	263,1 ± 93,1	231,0 ± 57,4	0,417
LDL-C (mg/dL)	208,1 ± 41,8	151,4 ± 50,6	0,002*
HDL-C (mg/dl)	52,2 ± 9,7	50,1 ± 12,0	0,617
Apo A1 (mg/dL)	139,3 ± 19,9	140,1 ± 22,9	0,916
Apo B (mg/dL)	138,7 ± 30,2	106,3 ± 31,6	0,005*
Triglicérideo (mg/dL)	127,9 ± 52,1	144,6 ± 73,5	0,484
PCR (mg/dL)	0,4 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,707
Glicemia (mg/dL)	116,4 ± 79,9	107,5 ± 48,2	0,667

Os números são n (%), para variáveis categóricas, ou média ± DP, para variáveis contínuas; (*) p < 0,05; Apo A1: Apolipoproteína A1; Apo B: Apolipoproteína B; PCR: Proteína -C-reativa; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

que levou a uma busca de genes adicionais causadores de HF. No entanto, alguns casos clinicamente diagnosticados de HF podem ser poligênicos, devido à herança de um número

maior do que a média de alelos comuns elevadores do LDL-C (cada um causando um leve efeito) levando a um aumento do LDL-C acima do corte diagnóstico.¹⁹

Conclusões

Os presentes resultados sugerem que, em pacientes com hipercolesterolemia grave e fenótipo HF, mesmo na ausência de confirmação genética de HF, o manejo do paciente deve ter especial atenção direcionada aos fatores modificáveis associados ao LDL-C, como gordura corporal. Uma diminuição da gordura corporal pode determinar uma redução do LDL-C, o que é conhecido por diminuir o risco cardiovascular.²⁰

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lorenzo A, James CE, Pereira AC, Moreira ASB; Obtenção de dados: Silva JDL, James CE, Pereira AC; Análise e interpretação dos dados: Lorenzo A; Análise estatística: Silva JDL; Obtenção de financiamento: Moreira ASB; Redação do manuscrito: Lorenzo A, Silva JDL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorenzo A, Moreira ASB.

Referências

1. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-6.
2. Goldstein JL, Schrott HJ, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52(7):1544-68. doi: 10.1172/JCI107332.
3. World Health Organization. (WHO). Familial hypercholesterolemia — report of a second WHO Consultation. Geneva (Switzerland); 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/HF/CONS/99.2).
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47. PMID: 3513311.
5. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(2):587-91. PMID: 2563166.
6. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a huge prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-20. doi: 10.1093/aje/kwh236.
8. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet*. 2010;77(6):572-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.
9. Baumgartner R, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exercise & Sport Sciences Reviews*. 1990;18(1):193-224.
10. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
11. Robinson JG, Goldberg AC; National Lipid Association Expert panel on familial hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S18-29. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.451.
12. Nordestgaard BC, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273
13. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006;43(12):943-9. Erratum in: *J Med Genet*. 2009;46(12):861. *J Med Genet*. 2010;47(12):862. doi: 10.1136/jmg.2006.038356.
14. Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJ. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(5):826-33. PMID: 9157944.
15. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation*. 2008;117(23):3002-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.713438.
16. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112(22):3375-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532499.
17. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet*. 2010;77(6):572-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.
18. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis*. 2005;182(2):331-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.016.
19. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
20. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Path FR, et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1628-37. doi: 10.1056/NEJMoa1602777.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Juliana Duarte Lopes da Silva pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo #26802514.4.0000.5272. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

