

ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM FENÓTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

ANALYSIS OF PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PHENOTYPE

RESUMO

Mariana Saraiva Dias
Marques¹
Débora Pinto Gapanowicz¹
Taciane Barbosa Merlim
Abrantes¹
Daniela Olegário Peçanha¹
Grazielle Vilas Boas
Huguenin^{2,3}
Annie Seixas Bello Moreira^{1,2}
Marcelo Heitor Vieira Assad²

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Instituto Nacional de Cardiologia - INC, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Universidade Federal Fluminense - UFF, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência:
Annie Seixas Bello Moreira.
Rua Jequitiba, No 1, Bloco 2, Apt. 503.
Gávea. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
anniebello@gmail.com

Recebido em 11/11/2017,
Aceito em 23/07/2018

Objetivo: Comparar a prevalência dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com fenótipo de HF com e sem mutação. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes que apresentam níveis de LDL-c ≥ 190 mg/dl e história pessoal ou familiar de hipercolesterolemia com diagnóstico genético positivo ou negativo. Foi aplicado um questionário padronizado para obtenção de informações sobre os fatores de risco cardiovascular (idade, sexo, perfil bioquímico, histórico de DCV, tabagismo, HAS, DM tipo II e estado nutricional). Também foram realizadas avaliações antropométricas e laboratoriais. Os dados foram analisados no software IBM® SPSS® Statistics versão 21 e o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 103 pacientes de ambos os sexos (67% mulheres) com média de idade de $55,27 \pm 15,07$ anos. Trinta e três pacientes tinham diagnóstico de HF. A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (65,05%), seguida de sobrepeso/obesidade (57,28%) e diabetes mellitus tipo II (26,21%). **Conclusão:** Portadores de HF apresentaram menor prevalência de FR cardiovasculares, quando comparados com pacientes sem a mutação. No entanto, eles ainda merecem atenção diferenciada e focada no manejo de FR modificáveis, uma vez que a presença de pelo menos um FR já aumenta significativamente o risco CV nessa população.

Descritores: Hipercolesterolemia Familiar; Doença Cardiovascular; Fatores de Risco Cardiovascular; Aterosclerose e Antropometria.

ABSTRACT

Objective: To compare the prevalence of risk factors for cardiovascular disease in patients with FH phenotype with and without mutation. **Methods:** A cross-sectional study with patients who present LDL-c levels ≥ 190 mg/dL and a personal or family history of hypercholesterolemia with positive or negative genetic diagnosis. We applied a standardized questionnaire to obtain information on cardiovascular risk factors (age, sex, biochemical profile, history of CVD, smoking, hypertension, type 2 diabetes mellitus and nutritional status). Anthropometric measurements and laboratory tests were also performed. The data were analyzed using version 21 of the IBM® SPSS® Statistics software and statistical significance was established as $p < 0.05$. **Results:** We studied 103 patients of both sexes (67% female) with a mean age of 55.27 ± 15.07 years. Thirty-three patients had a diagnosis of FH. The most prevalent comorbidity was systemic hypertension (65.05%), followed by overweight/obesity (57.28%) and type 2 diabetes mellitus (26.21%). **Conclusion:** The population with FH had lower cardiovascular RF prevalence when compared with patients without the mutation. However, they still merit differentiated care focused on the management of modifiable RFs, since the presence of at least one RF already significantly increases the CV risk in this population.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia; Cardiovascular Diseases; Risk Factors for Cardiovascular Disease; Atherosclerosis and Anthropometry.

INTRODUÇÃO

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é um transtorno genético frequentemente associado ao desenvolvimento de doença coronariana prematura (< 55 anos), decorrente de elevadas concentrações plasmáticas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) desde a infância.¹ A HF heterozigótica é a forma mais recorrente dessa doença, afetando um a cada 200 – 500 indivíduos.¹

Essa doença é causada principalmente por mutações nos receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDLR), ocasionando a diminuição da transferência de LDL-c do plasma sanguíneo para o fígado. Desta forma, os pacientes com HF apresentam níveis muito elevados de LDL-c, xantomas de tendão e um alto risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV) prematuramente.¹ A HF também pode ser causada por mutações na apolipoproteína B (ApoB) e na pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9).²

Pacientes com HF já são considerados em alto risco cardiovascular. Sabe-se, no entanto, que a presença dos fatores de risco (FR) clássicos para o desenvolvimento de DCV como tabagismo, diabetes mellitus tipo 2 (DM II), hipertensão arterial sistêmica (HAS), HDL-c baixo, inatividade física, obesidade, idade avançada e sexo masculino influenciam o prognóstico desses indivíduos e contribuem para elevar ainda mais esse risco coronariano.^{3,4}

No Brasil, ainda persiste uma carência de estudos que descrevam a população com HF e a prevalência de FR modificáveis e não modificáveis nessa população. Com isso, o objetivo desse trabalho é avaliar a prevalência dos FR para DCV em pacientes com e sem genótipo identificável para HF.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra

Estudo descritivo, observacional e transversal, realizado em uma amostra de conveniência de pacientes de ambos os sexos com hipercolesterolemia grave atendidos no Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Indivíduos com mais de 18 anos, LDL-c $\geq$ 190 mg/dl, suspeita de hipercolesterolemia familiar e em uso de medicamentos hipolipemiantes foram selecionados após avaliação do prontuário médico. Esses pacientes foram convidados a participar do estudo por meio de contato telefônico, porém, aqueles que apresentavam síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca congestiva, realização de angioplastia coronariana ou qualquer procedimento cirúrgico nos 30 dias anteriores à consulta, doença reumática ou doença sistêmica do tecido conjuntivo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo não tratado, insuficiência renal crônica, hepatopatia, câncer, uso de corticosteroides, gestação ou aleitamento materno, foram excluídos.

Os participantes passaram por uma avaliação clínica na qual foi realizada coleta de sangue, avaliação antropométrica e aplicação de questionário padronizado para obtenção de dados sociodemográficos.

Informações relacionadas a doenças cardiovasculares prévias (angina pectoris, síndrome coronária aguda ou acidente vascular cerebral), presença de DM II, tabagismo e HAS foram retiradas do prontuário do participante.

Esse estudo seguiu as normas éticas de pesquisas com base na Lei nº 466/2012 envolvendo seres humanos e todos

os participantes autorizaram o uso dos dados para fins de pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia sob protocolo nº 26802514.4.0000.5272.

Análises Bioquímicas

Para as análises bioquímicas, amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum. As avaliações laboratoriais foram realizadas por método automatizado (ARQUITECTO ci8200, Abbott ARCHITECT®, Abbott Park, IL, EUA) usando kits comerciais (Abbott ARCHITECT c8000®, Abbott Park, IL, EUA). Foram avaliados os níveis séricos de glicose, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), LDL colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c), apolipoproteínas A (apo A) e B (apo B) e ácido úrico.

Para a avaliação genética, foi efetuada a coleta de sangue periférico em tubo contendo EDTA, e posterior extração do DNA genômico dos leucócitos.⁵ As regiões de interesse do(s) gene(s) em estudo foram amplificadas por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). Os produtos de amplificação obtidos pela PCR foram analisados por meio de eletroforese e submetidos à digestão por enzimas de restrição ou sequenciados.⁶

Pacientes que apresentaram mutação em um dos genes avaliados (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA e APOE) foram diagnosticados como HF geneticamente confirmada.

Avaliação Antropométrica

A massa corporal (Kg) e estatura (m) foram mensuradas utilizando a balança plataforma digital com estadiômetro acoplado (Filizzola®), com capacidade para 180 Kg e precisão de 100g, posicionada sobre superfície plana. A estatura foi aferida com os indivíduos descalços, cabeça posicionada na posição Frankfurt e com os braços estendidos ao longo do corpo. A circunferência da cintura (CC), por sua vez, foi mensurada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, utilizando-se uma fita antropométrica flexível da marca Sanny (SANY, Brasil), com escala de 0.1 centímetros e classificada segundo a International Diabetes Federation (IDF).⁷

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da massa corporal (kg) /estatura² (m), classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde para os adultos,⁸ e de acordo com OPAS para os idosos.⁹ A Relação Cintura/Estatura (RCEst) foi calculada pela razão entre CC (cm) /estatura (m) e foi considerado o ponto de corte maior que 0,5 para risco aumentado de desenvolvimento de distúrbios metabólicos.¹⁰

Análises estatísticas

Os dados foram tabulados em planilha de Excel para Windows pacote Office 2010 e tratados pelo software IBM® SPSS® Statistics versão 21. Inicialmente, foi verificada a normalidade dos dados utilizando-se o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram descritas como média $\pm$ desvio padrão e as categóricas como porcentagens. O teste qui-quadrado foi utilizado para análise das variáveis categóricas. O teste t de Student foi utilizado para as variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas com distribuição não normal. Foi considerado o nível de significância estatística de 5%.

RESULTADOS

Foram estudados 103 pacientes com LDL-c > 190mg/dl, a média de idade foi 55 ± 15 anos, 67% (n=69) eram mulheres e 50,5% (n=52) faziam uso de estatinas. O grupo de estudo apresentou colesterol total elevado (346,47 ± 102,75g/dl). (Tabela 1) Foram diagnosticados com HF geneticamente confirmada 32% (33) dos pacientes.

Quando comparados os pacientes com e sem a presença de mutação para HF, (Tabela 2) observou-se que o primeiro grupo demonstrou maiores níveis de colesterol total ($p < 0,001$) e LDL-c ($p = 0,032$), e menores valores de pressão arterial sistólica ($p = 0,018$), triglicerídeos ($p < 0,001$), circunferência da cintura ($p = 0,016$) e relação cintura/estatura ($p = 0,002$). Os pacientes sem a mutação para HF também eram significativamente mais velhos ($p = 0,003$) e apresentavam maior prevalência de HAS ($p = 0,006$) e exposição ao tabaco ($p = 0,026$).

DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1997, a HF já era considerada um problema de saúde mundial e se estimava que, aproximadamente 15 milhões de homens e mulheres seriam acometidos.¹¹ A principal responsável pela redução de vida desses pacientes seriam as DCV, com 31% de óbitos em todo o mundo.¹²

Segundo o *Global Health Risks*, um terço das mortes no mundo podem ser atribuídas a um pequeno número de

FR, sendo estes: idade, sexo masculino, dislipidemia, DM II, tabagismo, HAS, inatividade física, sobrepeso e obesidade.¹³

A incidência das doenças cardiovasculares em adultos tende a dobrar a cada década de vida, possivelmente pelo maior tempo de exposição aos FR e aterogênese, havendo um sinergismo entre os múltiplos FR.¹⁴ Em pacientes com mutação para HF, no entanto, os eventos cardiovasculares ocorrem em idade mais precoce, usualmente entre 30 a 45 anos de idade.¹⁵

Nesse estudo, os pacientes com HF apresentaram idade média de 48,60 ± 17,45 anos. Quando comparados com a população sem a mutação para HF, os participantes com HF apresentaram a idade média significativamente menor, o que se justifica pelo fato de que pessoas com HF tendem a sofrer eventos cardiovasculares precocemente,^{16,17} além, do rastreamento genético em cascata buscar a identificação precoce de portadores da doença.

Em relação ao gênero, apesar de haver uma relação positiva entre o desenvolvimento precoce das DCV em homens, foi observada maior prevalência do sexo feminino em ambas as populações avaliadas (67%) não havendo diferença significativa entre os grupos. De forma geral, estudos em populações com HF são compostos predominantemente por mulheres,¹⁷⁻¹⁹ corroborando com dados que demonstram que, atualmente, as mulheres são as maiores usuárias dos serviços de saúde, privado ou público.¹⁸

Os exames bioquímicos revelaram que CT e o LDL-c dos participantes com mutação para HF eram mais elevados do que os sem a mutação (411, 15 ± 109,28 vs. 317,37 ± 85,73, $p < 0,001$ e 179,14 ± 65,48 vs. 149,37 ± 54,10, $p = 0,032$, respectivamente), isso, no entanto, é uma característica bem descrita da doença, ocasionada pela mutação presente no receptor de LDL que leva ao aumento do LDL-c plasmático.¹¹ Já a população sem mutação, apresentou níveis de TG mais elevados (168,85 ± 75,63 vs. 108,36 ± 52,91, $p < 0,001$), podendo o mesmo estar relacionado diretamente com a alimentação desbalanceada, além da presença de alguns fatores como: sobrepeso, CC elevada, inatividade física e idade mais avançada.²⁰

Os pacientes com mutação genética, por apresentarem um agravamento da fisiopatologia da aterosclerose e doença arterial coronariana prematura, apresentaram um percentual de infarto agudo do miocárdio (IAM) significativamente maior que a população sem HF (45,71% vs. 18,18%, $p = 0,005$). Porém, não houve diferença em relação aos casos de angina e acidente vascular cerebral (AVC) entre os grupos. Estudos realizados com pacientes com HF na Holanda também encontraram percentual elevado de eventos cardiovasculares nessa população, como é o caso de estudo de coorte com 2.400 pacientes com mutação no LDLR, que encontrou percentual de DCV de 32,60%,²¹ e o de estudo transversal com 526 pacientes diagnosticados com HF, que encontrou percentual de 65,8%.¹⁶

Sabe-se que a DM II pode aumentar em até cinco vezes o risco de IAM, geralmente por consequência dos fatores como obesidade, alimentação inadequada, inatividade física, HAS e dislipidemia.²² Nesse estudo, a prevalência de DMII foi elevada em ambos os grupos sendo 18,18% e 30% nos grupos com e sem HF, respectivamente, não havendo diferença estatística entre eles.^{23,24}

Embora o tabagismo seja um importante FR para DCV, uma vez que promove o agravamento do processo aterosclerótico,²⁵ a prevalência encontrada na população com

Tabela 1: Dados demográficos e características clínicas, bioquímicas e antropométricas dos indivíduos com fenótipo para HF.

Variáveis	Total (n = 103)
Idade (anos)	55,27 ± 15,07
Sexo feminino	69 (67)
História de angina	43 (41,75)
História de infarto agudo do miocárdio	38 (36,89)
História de acidente vascular cerebral	3 (2,91)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo II	27 (26,21)
Tabagismo	46 (44,66)
Hipertensão arterial sistêmica	67 (65,05)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	139,80 ± 27,50
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,92 ± 11,64
Colesterol total (mg/dl)	346,47 ± 102,75
LDL-c (mg/dl)	158,02 ± 58,83
HDL-c (mg/dl)	46,98 ± 12,10
Triglicerídeo (mg/dl)	151,06 ± 74,74
Apolipoproteína A1 (mg/dl)	141,87 ± 24,36
Apolipoproteína B (mg/dl)	116,69 ± 37,45
Glicemia em jejum (mg/dl) #	98,00 (75 – 110)
Ácido úrico (mg/dl)	5,31 ± 1,77
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,19 ± 5,50
Circunferência da cintura (cm)	95,23 ± 13,48
Relação cintura/estatura	0,59 ± 0,08
Sobrepeso e obesidade	59 (57,28)

Os valores foram expressos como n (%), Média ± DP ou Mediana (P25 – P75). LDL-c: Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Colesterol da lipoproteína de alta densidade. # Variável com distribuição não normal.

Tabela 2. Dados demográficos e características clínicas, bioquímicas e antropométricas dos indivíduos com fenótipo de HF com e sem mutação genética.

Variáveis	Grupo sem mutação para HF (n=70)	Grupo com mutação para HF (n= 33)	P Valor
Idade (anos)	58,33 ± 12,85	48,60 ± 17,45	0,003
Sexo feminino	46 (65,71)	23 (69,70)	0,688
História de angina	33 (47,14)	10 (33,30)	0,085
História de IAM	06 (18,18)	32 (45,71)	0,005
História de AVC	02 (2,86)	01 (3,30)	0,968
Diabetes mellitus tipo 2	21 (30)	06 (18,18)	0,171
Tabagismo	36 (51,43)	10 (33,30)	0,026
Hipertensão arterial sistêmica	51 (72,86)	16 (48,48)	0,006
Pressão arterial sistólica (mmhg)	144,40 ± 27,68	129,43 ± 24,52	0,018
Pressão arterial diastólica (mmhg)	79,55 ± 11,52	77,50 ± 11,98	0,449
Colesterol total (mg/dl)	317,37 ± 85,73	411,15 ± 109,28	< 0,001
LDL-c (mg/dl)	149,37 ± 54,10	179,14 ± 65,48	0,032
HDL-c (mg/dl)	46,21 ± 12,27	48,84 ± 11,71	0,364
Triglicerídeo (mg/dl)	168,85 ± 75,63	108,36 ± 52,91	< 0,001
Apolipoproteína A1 (mg/dl)	141,27 ± 54,10	143,64 ± 20,06	0,733
Apolipoproteína B (mg/dl)	112,76 ± 36,27	128,26 ± 39,57	0,142
Glicemia em jejum (mg/dl) #	101 (90 – 116,2)	93 (92 – 101,0)	0,070
Ácido úrico (mg/dl)	5,55 ± 1,68	4,68 ± 1,88	0,057
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,79 ± 4,95	26,87 ± 6,44	0,115
Circunferência da cintura (cm)	97,50 ± 12,05	90,39 ± 15,24	0,016
Relação cintura/estatura	0,61 ± 0,07	0,56 ± 0,08	0,002
Sobrepeso e obesidade	43 (61,43)	16 (48,48)	0,430

Os valores são expressos como n (%), Média ± DP ou Mediana (P25 – P75). Foram realizados o teste qui-quadrado, teste t-student e #teste Mann-Whitney. Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Colesterol da lipoproteína de alta densidade; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

mutação, por mais que se assemelhe a estudos prévios como os estudos holandeses de Bessiling et al²⁴ e Nolting et al¹⁶ que encontraram percentual de 26,7% e 26,8%, respectivamente, ainda foi um valor alto (33,30%). No entanto, esse percentual foi ainda significativamente maior na população sem a mutação (51,43%, p = 0,026).

A literatura sugere que a HAS é um importante fator de risco para DCV e pode aumentar a aterosclerose em HF através de efeitos neuro-humorais sobre a angiotensina II, a noradrenalina e ativação das citocinas sobre a vasculatura.²⁶ Dados do estudo de Jansen et al²¹ e de Bessiling et al²⁴ demonstraram que a HAS está associada com aumento de DCV em pacientes com HF. O presente estudo apresentou dados significativamente maiores de percentual de HAS na população sem a mutação (72,86% vs. 48,48%, p = 0,006), valor este muito próximo ao encontrado no estudo Brasileiro de Tamayo,²⁷ no qual foram avaliados pacientes com HAS e Hipercolesterolemia atendidos em um posto de saúde em Minas Gerais, e encontrou-se percentual de 68,1%, sendo diferença de hábitos entre as populações a principal hipótese para essa elevada prevalência de HAS.

Em relação às medidas antropométricas, mais da metade dos pacientes avaliados encontravam-se na faixa de sobrepeso e obesidade e com acúmulo de gordura visceral. Quando comparados os pacientes com e sem a mutação, observou-se que os segundos apresentaram CC e RECest significativamente mais elevadas (97,50 ± 12,05 vs. 90,39 ± 15,24, p = 0,016 e 0,61 ± 0,07 vs. 0,56 ± 0,08, p = 0,002, respectivamente), sendo estes importantes marcadores de risco associados à progressão da doença aterosclerótica e desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis.¹³

O objetivo do rastreamento em cascata na população com HF é identificar precocemente indivíduos e seus respectivos familiares que possam apresentar a mutação para a doença. Esta identificação precoce permite que essas pessoas recebam o tratamento medicamentoso adequado, assim como as orientações pertinentes relacionadas ao estilo de vida, como alimentação equilibrada, prática de atividade física e cessação do tabagismo, visando o controle do desenvolvimento de FR cardiovasculares.

Além disso, por serem um grupo em alto risco CV, pacientes com HF são acompanhados pelos profissionais de saúde de forma mais criteriosa e cuidadosa, o que pode justificar a menor prevalência de FR nessa população. Acredita-se ainda que, por terem convido com familiares que também apresentavam a doença e desenvolveram DCV prematuramente, pessoas com HF estão cientes da gravidade da doença e dos possíveis impactos que ela pode trazer a sua saúde, sendo mais cautelosos com seu estilo de vida.

Esse estudo traz dados importantes relacionados a uma população ainda pouco estudada no Brasil, no entanto, por ser um estudo transversal, a coleta de dados retrospectiva em prontuários pode representar um viés na padronização do registro das informações. Além do tamanho pequeno da amostra, quando comparado aos estudos internacionais.

CONCLUSÃO

Pacientes com HF apresentaram uma menor prevalência de FR cardiovasculares, quando comparados com pacientes sem a mutação. No entanto, eles ainda merecem uma

atenção diferenciada e focada no manejo de FR modificáveis, uma vez que a presença de pelo menos um FR já aumenta significativamente o risco CV nessa população.

AGRADECIMENTO

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e Fundação Pró-Coração (FUNDACOR) pelo financiamento de bolsas e equipamentos

para a realização do estudo; à equipe do Hipercol Brasil pela parceria. E a toda equipe de pesquisa em nutrição do INC.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: MSDM, DPG, GVBH e ASBM participaram da concepção e do desenho do estudo; MSDM, DPG e TBMA participaram da coleta de dados; MSDM, DPG, GVBH e DOP participaram da análise e interpretação dos dados; MSDM, DPG, TBMA, DOP, GVBH, ASBM e MHVA elaboração, revisão e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard, BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
- 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.
- Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, et al. Predictors of Family Enrollment in a Genetic Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4): 578-584.
- Ahmad Z, Adams-Huet B, Chen C, Garg A. Low Prevalence of Mutations in Known Loci for Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in a Multiethnic Patient Cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(6):666-75.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
- Kozlowski P, Jasinska AJ, Kwiatkowski DJ. New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. *Electrophoresis.* 2008; 29(23):4627-36.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
- Eveleth PB. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1996;8(6):786-787.
- Moraes EN. Atenção à saúde do idoso: aspectos conceituais. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012. 98 p. [Acesso 12/08/2012]. Disponível em: <<http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/05/Saude-do-Idoso-WEB1.pdf>>
- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303-7.
- WHO Human Genetics Programme. (1998). Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a WHO consultation, Paris, 3 October 1997. Geneva : World Health Organization.
- OMS. Cardiovascular diseases (CVDs). 2012.
- World Health Organization. Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization. 2009.
- Polanczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:199-201.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 01-22.
- de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJ. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 2003;253(2):161-8.
- Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Kindt I, Brug J, van Mechelen W. No significant improvement of cardiovascular disease risk indicators by a lifestyle intervention in people with Familial Hypercholesterolemia compared to usual care: results of a randomised controlled trial. *BMC Res Notes.* 2012; 5:181.
- Mata N, Alonso R, Benegas JR, Zambóm D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health.* 2014;24(2):221-5.
- Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis.* 2014; 8:13:65.
- Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AR, Brancati FL, Heiss G.. A metabolic syndrome in whites and African-Americans. The Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. *Diabetes Care.* 1996;19(5):414-8.
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256(6):482-90.
- Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):612-9.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
- Besseling, J, Kastelein, JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2015;313(10):1029-36.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
- Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2015; 201:633-8.
- Tamayo LICM, Vieira EAO. Controle da hipercolesterolemia em pacientes hipertensos na área da ESF Jardim Europa, Sete Lagoas, Minas Gerais. [Trabalho de Conclusão de Curso.] Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva; 2016.