ALESSANDRA MACEDO

**Avaliação de parâmetros clínicos e nutricionais em pacientes
com hipercolesterolemia familiar heterozigótica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo

2006

ALESSANDRA MACEDO

**Avaliação de parâmetros clínicos e nutricionais em pacientes
com hipercolesterolemia familiar heterozigótica**

Dissertação apresentada à Disciplina de Fisiopatologia
Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo

2006

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, avó Maria e ao Leo, pelo
amor, confiança, incentivo, admiração e
orações dispensadas a mim em todos os
momentos da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho** por me orientar de forma brilhante, com sua jovialidade e sinceridade, em todos os sentidos do seguimento profissional. Por ter me dado a oportunidade de compartilhar de seus conhecimentos científicos e experiências profissionais e não me fazer desistir nunca, sempre mostrando um caminho a trilhar;

À nutricionista **Kátia Iared Sebastião** pela competência de iniciar o projeto, o levantamento bibliográfico e a coleta de dados de uma maneira extremamente séria, e especialmente pela amizade;

Às nutricionistas **Adriana Lúcia van-Erven Ávila, Angélica da Costa Matte, Ana Paula Gonçalves da Silva, Bianca Masuchelli Chimenti, Camila Marcucci Gracia, Liliana Bricarello e Roberta Cassani**, colegas de profissão, amigas e companheiras de todos os momentos, ao meu lado ou à distância;

À equipe de **nutricionistas do Ambulatório de Nutrição do InCor** pela paciência nos momentos mais difíceis e cobertura das minhas ausências;

À toda **equipe de Nutrição do InCor**, diretoria, nutricionistas chefes, encarregadas e demais nutricionistas pelo apoio e incentivo constantes;

À **equipe da Unidade de Informações Médico-Hospitalares**, principalmente ao amigo **Wallace Fernandes** pela constante colaboração na retirada dos prontuários e pelo ombro amigo sempre disponível;

À todos da equipe da **Unidade Clínica de Lípidos** pelo apoio técnico-científico e amizade adquirida nesses anos de pós-graduação.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Resumo	10
Summary	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. JUSTIFICATIVA.....	42
2. OBJETIVOS.....	44
2.1. Objetivo geral.....	44
2.2. Objetivos específicos.....	44
3. MÉTODOS.....	47
3.1. População alvo.....	47
3.2. Desenho do estudo.....	47
3.3. Análise estatística.....	56
4. RESULTADOS.....	59
4.1. População geral.....	59
4.2. Síndrome metabólica.....	72
4.3. Doença arterial coronária (DAC).....	84
4.4. Principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronária.....	97
5. DISCUSSÃO.....	100
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	121
7. RECOMENDAÇÕES.....	124
8. CONCLUSÕES.....	126
9. ANEXOS.....	128
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135

RESUMO

RESUMO

MACEDO A. *Avaliação de parâmetros clínicos e nutricionais em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 145p.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é caracterizada por concentrações elevadas de LDL-c e alta prevalência de doença arterial coronária (DAC) precoce. Entretanto, o curso da DAC nos portadores de HF é variável e pode ser influenciado por outros fatores de risco. O objetivo foi avaliar parâmetros clínicos e nutricionais de adultos portadores de HF heterozigótica por estudo do tipo transversal. Coletou-se do prontuário dos pacientes resultados de exames laboratoriais, medidas de pressão arterial e diagnósticos clínicos. Verificou-se a concordância ou não entre as categorias de risco pelos escores de Framingham (ERF) e pelos critérios estabelecidos para os portadores de HF. Antecedentes pessoais e familiares para DAC, tabagismo, atividade física, consumo alimentar de gorduras, fibras e bebidas alcoólicas foram obtidos por questionário e medidas antropométricas foram aferidas. Foram comparados os grupos com e sem Síndrome Metabólica (SM) e os grupos com e sem DAC por análise univariada. Após, foram verificados os fatores determinantes para o desenvolvimento da DAC mediante modelo de regressão multivariada. Foram entrevistados 110 pacientes (68 mulheres) com média de idade de $48,9 \pm 16,2$ anos. A presença de história familiar de DAC precoce foi relatada por 67 (61,5%) pacientes. A hipertensão foi encontrada em 59 (53,6%), SM em 38 (34,9%), DAC em 30 (27,3%), HDL-c baixo em 28 (25,5%), diabetes melito em 17 (15,5%), 25 (22,7%) eram ex-fumantes e 12 (10,9%) tabagistas. Com a comparação das categorias de risco observou-se discrepância em 77,5% dos casos entre os ERF e os critérios estabelecidos para a população de HF. Quanto ao estado nutricional, 47 (42,7%) eram pré-obesos e 61 (55,4%) com circunferência da cintura alterada. O consumo de gorduras, fibras e bebidas alcoólicas foi considerado adequado. Encontrou-se grande número de sedentários (77%). O grupo dos pacientes com SM tinha idade mais avançada (55 vs 46 anos; $p=0,002$), maior número de mulheres (76,3%; $p=0,02$) e portadores de DAC (42,1%; $p=0,013$). O grupo dos coronarianos tinha idade mais avançada (55 vs 47 anos; $p=0,004$), mais pacientes do sexo masculino (60%; $p=0,004$), maior presença de hipertensos (90%; $p=0,001$), ex-fumantes (40%; $p=0,008$), com SM (53,3%; $p=0,013$), HDL-c baixo (53,3%; $p=0,001$) e antecedente de infarto agudo do miocárdio (IAM) em irmãos (50%; $p=0,012$). As medidas antropométricas, o consumo alimentar e a atividade física não foram diferentes entre os grupos. Após análise de regressão multivariada os fatores de risco determinantes para o desenvolvimento da DAC foram HDL-c baixo (OR 8,4; IC 95% 2,7-27,6), sexo masculino (OR 7,3; IC 95% 2,1-24,7), história de IAM em irmãos (OR 3,4; IC 95% 1,1-10,5) e idade avançada (OR 1,06; IC 95% 1,02-1,1). Em nossa população, HDL-c baixo, sexo masculino, história de IAM em irmãos e idade foram fatores independentes para o desenvolvimento da DAC.

Descritores: hipercolesterolemia familiar, arteriosclerose coronária, síndrome X metabólica, fatores de risco, gorduras na dieta, fibra na dieta, índice de massa corporal.

SUMMARY

SUMMARY

MACEDO A. *Assessment of clinical and nutritional parameters in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 145p.

Familial hypercholesterolaemia (FH) is characterized by raised concentrations of LDL-c and high prevalence of premature coronary artery disease (CAD). However, the course of the CAD in the FH is variable and can be influenced by other risk factors. The aim of the study was to assess clinical and nutritional parameters in adults with heterozygous FH by a cross sectional study. Laboratory exams, blood pressure measurement and clinical diagnosis were collected. Agreement or not between the categories of risk by Framingham scores and for established criteria for the FH subjects was verified. Personal and familial history for CAD, smoken habit, physical activity, fats, fibers and alcohol consumption were assessed by questionnaire and anthropometric measurement were verified. The groups with and without Metabolic Syndrome (MS) and groups with and without CAD were compared by univariate analysis. After, multivariate analysis (MVA) was used to assess the significance of differences in risk factors. The sample was composed by 110 patients (68 women) with average of age of 48.9 ± 16.2 years. The presence of familial history of premature CAD was detected in 67 (61.5%) subjects. Hypertension was found in 59 (53.6%), MS in 38 (34.9%), CAD in 30 (27.3%), low HDL-c in 28 (25.5%), diabetes in 17 (15.5%), 25 (22.7%) and 12 (10.9%) were respectively former and current smokers. In the comparison of the risk categories discrepancy was observed in 77.5% of the cases between the Framingham scores and the established criteria for the FH population. Analyzing the nutritional profile, 47 (42.7%) were overweight and 61 (55.4%) had increased waist circumference. The consumption of fats, fibers and alcohol were considered satisfactory. A great number of sedentary subjects was found (77%). The patients with MS were older (55 vs. 46 years; $p=0.002$), had a greater number of women (76.3%; $p=0.02$) and CAD (42.1%; $p=0.013$). CAD subjects were older (55 vs. 47 years; $p=0.004$), had a higher prevalence of males (60%; $p=0.004$), hypertension (90%; $p=0.001$), former smokers (40%; $p=0.008$), MS (53.3%; $p=0.013$), low HDL-c (53.3%; $p=0.001$) and history of myocardial infarction in brothers (50%; $p=0.012$). There were no differences between the groups regarding anthropometric measurements, consumption of fats, fiber and alcohol and physical activity. After MVA, independent risk factors for CAD were low HDL-c (OR 8.4; CI 95% 2.7-27.6), male gender (OR 7.3; CI 95% 2.1-24.7), history of myocardial infarction in brothers (OR 3.4; CI 95% 1.1-10.5) and advanced age (OR 1.06; CI 95% 1.02-1.1). In our population, low HDL-c, male gender, history of myocardial infarction in brothers and age were independently associated with the risk of CAD.

Descriptors: hypercholesterolemia familial, coronary arteriosclerosis, metabolic syndrome X, risk factors, dietary fats, dietary fiber, body mass index.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Um aumento contínuo da mortalidade por doenças cardiovasculares tem sido observado ao redor do mundo. Em grande parte isso é atribuído ao aumento de comorbidades entre as diversas populações. Dentre elas, podemos destacar a elevação dos índices de obesidade, principalmente a chamada obesidade central, a hipertensão arterial e o diabetes melito.

Todos esses fatores trazem importantes consequências deletérias para o sistema cardiovascular, protagonizadas pelo processo aterosclerótico. Na aterogênese, os lípidos, principalmente a lipoproteína de baixa densidade (LDL), apresentam importante papel no favorecimento da formação da placa aterosclerótica¹.

Como se inicia e o quão rápido o processo aterosclerótico ocorre também depende de fatores genéticos. Indivíduos com hipercolesterolemia familiar, mesmo sem possuir outros fatores de risco (FR) para a doença arterial coronária (DAC), apresentam processo aterogênico muito acelerado, com mortalidade precoce^{2,3}.

Hipercolesterolemias monogênicas

A caracterização de pacientes com formas genéticas graves de hipercolesterolemia tem tido um papel importante no histórico do desenvolvimento da aterosclerose. A elucidação de defeitos genéticos que causam hipercolesterolemia grave tem promovido conhecimentos das vias do metabolismo das lipoproteínas, e tem levado ao desenvolvimento de potentes agentes farmacológicos que reduzem as

concentrações de colesterol. Aproximadamente 50% das variações individuais nas concentrações plasmáticas de LDL-c são atribuídas a variações genéticas⁴.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a forma mais comum e grave de hipercolesterolemia monogênica, sendo a primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada tanto clinicamente quanto com relação a suas bases moleculares. É uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene do receptor da LDL⁴.

O diagnóstico diferencial da HF deve ser feito com as doenças que se apresentam com o fenótipo IIa: dislipidemias secundárias como hipotireoidismo e a síndrome nefrótica e, entre as dislipidemias primárias, o defeito familiar da apoB-100, a hipercolesterolemia poligênica e alguns casos de hiperlipidemia familiar combinada⁵.

A hiperlipidemia familiar combinada geralmente apresenta o fenótipo IIb, com aumento de colesterol total e triglicérides. Além disso, não costuma acompanhar-se de xantomas. A hipercolesterolemia poligênica também não apresenta xantomas e não tem padrão de herança autossômica dominante. O defeito familiar da apoB-100 é caracterizada por concentrações elevadas de LDL-c com valores de triglicérides normais, xantomas e aterosclerose precoce, porém menos freqüente que a HF. A diferenciação entre as duas entidades só é possível por meio de análise genética^{4,5}. A HF pode se manifestar nas formas homozigótica e heterozigótica que consistem, respectivamente, na falta de expressão total ou parcial de receptores celulares da LDL^{6,7}.

A prevalência da forma homozigótica na população geral é de 1:1 000 000. É a forma mais rara e grave, já que possui forte correlação com aterosclerose precoce.

Infarto agudo do miocárdio, aterosclerose coronária grave e estenose aórtica podem ocorrer antes dos 10 anos de idade. Sinais como xantomas (lesões de acúmulo de gordura na pele ou sobre tendões), arco corneano lipídico (halo esbranquiçado ao redor da córnea) e colesterol total acima de 500 mg/dL são características da doença^{6,7}.

Já a forma heterozigótica não é tão rara e atinge 1 em cada 500 indivíduos no mundo⁸. No entanto, algumas populações como os canadenses de Québec, sul africanos (*afrikaners*), libaneses e finlandeses têm maior prevalência dessas mutações. Tem sido estimado que 10 milhões de pessoas no mundo tenham HF. Dessas, menos de 10% são diagnosticadas e menos de 25% são tratadas com drogas hipolipemiantes⁹.

A HF é considerada um problema de saúde pública devido à elevada prevalência de doença coronária precoce e à redução da expectativa de vida observada em várias famílias. Aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronário antes de completar os 65 anos de idade se não tratados adequadamente⁹.

Estudos revelam que cerca de 200 000 pessoas no mundo vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos precoces devido a HF e que poderiam ser evitados. Com tratamento adequado, muitos pacientes com a doença genética podem obter reduções significativas nas concentrações de LDL-c e provavelmente aumentar sua expectativa de vida em 10 a 30 anos⁹.

Por essas razões, a identificação precoce desses indivíduos e de seus parentes bem como o início imediato do tratamento são medidas essenciais para a prevenção da doença cardiovascular precoce e morte nessa população^{2,6,9,10,11}.

É imperativo pesquisar portadores de HF para obter o diagnóstico precoce da doença. O melhor método é determinar as concentrações de LDL-c em todos os familiares de primeiro grau de indivíduos com HF e é recomendável que os de segundo grau também sejam investigados. Essa é a chamada triagem em cascata⁹. Estudo realizado por Bhatnagar *et al*¹² demonstrou que de 200 parentes de primeiro grau de pacientes com o diagnóstico de HF, 121 (60%) apresentavam a doença.

As diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF⁹ recomendam que o diagnóstico clínico da doença pode ser feito se um dos seguintes critérios estiver presente em um parente de primeiro grau:

- Xantomas tendinosos
- Arco corneano antes dos 45 anos com LDL-c ≥ 190 mg/dL
- LDL-c ≥ 250 mg/dL em indivíduos ≥ 18 anos ou com valores de LDL-c ≥ 190 mg/dL se < 18 anos
- LDL-c entre 190 mg/dL e 249 mg/dL em 2 ocasiões

Muitas estratégias têm sido desenvolvidas para rastrear os familiares dos portadores de HF. Uma delas é o programa desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde denominado MEDPED (*Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths*). Esse programa envolve os Estados Unidos e outros 38 países. Uma vez feito o diagnóstico da doença, cada indivíduo é registrado e o rastreamento é realizado para detectar familiares afetados. O objetivo principal do programa é reduzir o número de eventos dos casos índice e de seus parentes¹³.

Fisiopatologia da Hipercolesterolemia Familiar

O receptor da LDL é um receptor de superfície celular para lipoproteínas de baixa densidade que remove essas partículas da circulação por meio do processo de endocitose. Esse receptor é expresso principalmente nas membranas dos hepatócitos e também de outras células como as esteroidogênicas⁵.

O receptor da LDL, uma glicoproteína de membrana, é composto por duas cadeias de oligossacarídeos complexos ligados a aspargina (ligações N) e 18 cadeias de oligossacarídeos ligados a serina/treonina (ligações O). O gene para o receptor localiza-se no braço menor do cromossoma 19, consiste em 18 éxons e 17 íntrons e codifica os 839 aminoácidos do receptor⁵.

O receptor da LDL é sintetizado no retículo endoplasmático rugoso e passa pelo complexo de Golgi, onde aumenta de peso molecular. Após 45 minutos do início do processo de síntese, o mesmo já se encontra expresso na superfície da célula. Esse receptor liga-se a duas apolipoproteínas: a apoB-100, que é a apolipoproteína presente nas partículas de LDL, e a apoE e seus remanescentes, presente nas partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e nos quilomícrons. Quando a partícula de LDL se liga ao receptor na superfície do hepatócito, ocorre um fenômeno de invaginação da lipoproteína e do receptor, formando os endossomas, os quais se ligam aos lisossomas para a hidrólise das lipoproteínas no citoplasma das células hepáticas. O receptor da LDL escapa dessa hidrólise, retornando à superfície da célula para atuar, novamente, na remoção das partículas de LDL⁵.

Existem cerca de 900 mutações¹⁴ que afetam o processo de formação do receptor da LDL, as quais interferem com a síntese ou incapacidade do receptor de se ligar às lipoproteínas, além de mutações nas quais os receptores se ligam normalmente às lipoproteínas, mas não conseguem internalizá-las⁵.

Essas mutações podem ser agrupadas em cinco classes diferentes, tomando-se por base o itinerário celular da proteína¹⁵:

- Classe 1: constitui o tipo mais freqüente de mutação em que não ocorre síntese da proteína (alelo nulo), o que provavelmente é consequência de grandes deleções no gene ou da entrada de um códon sem sentido no início da mensagem;
- Classe 2: está relacionada ao transporte do receptor (alelo do transporte defeituoso), ou seja, este é formado mas fica aprisionado no retículo endoplasmático, possivelmente por dobramento inadequado da proteína ou por glicosilação defeituosa;
- Classe 3: esta classe de mutação origina alelos chamados de ligação deficiente. O receptor é formado, atinge a membrana plasmática, mas é ineficaz em estabelecer ligações com a apoB-100 ou com a apoE;
- Classe 4: nesta classe está comprometido o domínio citoplasmático da proteína (alelo de internalização defeituosa), resultando na não-internalização da LDL;
- Classe 5: envolve o retorno do receptor à membrana plasmática (alelo de reciclagem defeituosa) devido à incapacidade deste de liberar sua ligação com a apoB-100 no interior do endossomo.

As cinco classes de mutação estão ilustradas na figura 1⁵.

Figura 1: Representação das cinco classes de mutações do receptor da LDL.

CrITÉRIOS diagnÓsticos da Hipercolesterolemia Familiar HeterozigÓtica

Os critérios clínicos utilizados para identificar pacientes com HF incluem altas concentrações de colesterol total e LDL-c, história familiar de hipercolesterolemia especialmente em crianças, depósito de colesterol em tecidos extracelulares como xantomas tendinosos ou arco corneano e história pessoal e familiar de doença cardiovascular precoce. A presença de xantomas em tendões são patognomônicos para HF, porém sua identificação nem sempre é fácil e são considerados marcadores diagnósticos pouco sensíveis. Cerca de 25% dos pacientes não apresentam xantomas, e esses, quando ocorrem, aparecem a partir da terceira década de vida^{5,9}.

As figuras 2, 3, 4 e 5 ilustram as principais características clínicas encontradas nesses pacientes.

Figura 2: arco corneano

Figura 3: xantomias

Figura 4: xantelasmas

Figura 5: xantomias tendinosos

Fonte: Fundación Hipercolesterolemia Familiar para o registro da HF na Espanha – www.cholesterolfamiliar.com.

Não há critérios clínicos absolutamente preditivos para o diagnóstico da hipercolesterolemia familiar⁹, porém três grupos desenvolveram critérios diagnósticos para a doença¹⁶:

1. *US MedPed Program*, nos Estados Unidos;
2. *Simon Broome Register Group*, na Inglaterra;
3. *Dutch Lipid Clinic Network*, na Holanda.

O critério do *US MedPed Program* usa pontos de corte para concentrações de colesterol total e LDL-c específicos para a idade do indivíduo e leva em consideração a história familiar. As concentrações de colesterol variam para os indivíduos com parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau com HF e para a população geral, pois os indivíduos com parentes com HF têm maior probabilidade de ter a mutação.

Os valores dos lípides foram estabelecidos a partir de modelos matemáticos usando concentrações de colesterol para indivíduos nos Estados Unidos e no Japão¹⁶. Em estudos de validação desse critério diagnóstico, realizados em 5 grandes famílias com mutações geneticamente determinadas, foi observada uma especificidade de 98% e sensibilidade de 88, 85 e 81% para parentes de primeiro, segundo e terceiro graus, respectivamente. Para a população geral é esperada sensibilidade de 54%¹⁷.

O quadro 1 mostra os pontos de corte com as concentrações de colesterol estabelecidos pelo programa americano.

Quadro 1: Critérios diagnósticos da hipercolesterolemia familiar heterozigótica [colesterol total (LDL-c)] segundo o *US MedPed Program*.

Idade (anos)	Grau de relação com o parente mais próximo			População geral
	Primeiro	Segundo	Terceiro	
< 18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)
18 – 29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)
30 – 39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)
≥ 40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)

É importante definir que parentes de primeiro graus são considerados os pais, filhos e irmãos, de segundo grau os tios, avós e sobrinhos e de terceiro grau primos de primeiro grau e irmãos de avós¹⁶.

O critério para diagnóstico de HF do *Simon Broome Register Group* inclui concentrações de colesterol, características clínicas, diagnóstico molecular e história familiar (Quadro 2). O diagnóstico “certo” para HF é feito se o paciente tiver concentrações de colesterol elevado e xantomas tendinosos, ou se o paciente tiver a mutação no gene da LDL ou no gene da apolipoproteína B-100 identificados. O

diagnóstico “provável” é feito se o paciente tiver concentrações elevadas de colesterol e história familiar de hipercolesterolemia ou doença cardíaca¹⁶.

Quadro 2: Critérios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar heterozigótica segundo o *Simon Broome Register Group*.

Critério	Descrição
a	Concentrações de colesterol total > 290 mg/dL em adultos ou > 260 mg/dL em crianças ≤ 16 anos <i>ou</i> LDL-c > 190 mg/dL em adultos ou > 155 mg/dL em crianças
b	Presença de xantomas tendinosos no paciente ou em algum parente de primeiro grau
c	Mutação no gene do rLDL ou da apoB
d	História familiar de infarto agudo do miocárdio antes dos 50 anos em parente de segundo grau ou antes dos 60 anos em parente de primeiro grau
e	História familiar de colesterol elevado (> 290 mg/dL) em parentes de primeiro ou segundo graus
<p align="center">Diagnóstico:</p> <p align="center"><i>Certo:</i> requer os critérios a e b ou o critério c</p> <p align="center"><i>Provável:</i> requer os critérios a e d ou os critérios a e e</p>	

O critério do *Dutch Lipid Clinic Network* é semelhante ao critério do grupo da Inglaterra, sendo pontos atribuídos para história familiar de dislipidemia ou doença cardíaca, características clínicas como xantomas tendinosos, concentrações elevadas de LDL-c e/ou mutação genética identificada. A contagem total de pontos determina o diagnóstico da doença em certo, provável ou possível (Quadro 3)¹⁶.

Quadro 3: Critérios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar heterozigótica segundo o *Dutch Lipid Clinic Network*.

Critérios	Pontuação
História Familiar	
1. Familiar de primeiro grau com doença coronária e/ou vascular precoce	1
2. Familiar de primeiro grau com LDL-c > 210 mg/dL	1
3. Familiar de primeiro grau com xantomas e/ou arco corneano	2
4. Filho menor de 18 anos com LDL-c > 150 mg/dL	2
História Pessoal	
1. Antecedentes de coronariopatia precoce	2
2. Antecedentes de doença vascular periférica ou cerebral precoce	1
Exame físico	
1. Xantomas tendinosos	6
2. Arco Corneano (< 45 anos)	4
Valores de LDL-c com concentrações normais de triglicérides (< 200 mg/dL)	
1. LDL-c > 330 mg/dL	8
2. LDL-c 250 - 329 mg/dL	5
3. LDL-c 190 - 249 mg/dL	3
4. LDL-c 155 - 189 mg/dL	1
Alteração funcional do gene do receptor de LDL	8
Diagnóstico: <i>Certo:</i> ≥ 8 pontos <i>Provável:</i> 6 - 7 pontos <i>Possível:</i> 3 - 5 pontos	

Fatores e marcadores de risco para a aterosclerose

A estria gordurosa é a lesão aterosclerótica mais precoce, sendo que os lípidos dessas lesões derivam de lipoproteínas em circulação, como as LDL, e atravessam o endotélio penetrando na camada íntima das artérias. Essa maior concentração pode

decorrer de alterações na funcionalidade endotelial, por dificuldades funcionais dos monócitos e das células musculares lisas, por transporte reverso de colesterol insuficiente ou por oxidação das LDL¹⁸.

Observa-se em diversas populações uma relação diretamente proporcional entre concentrações de colesterol sanguíneo e maior prevalência de aterosclerose e DAC, sendo que quanto maiores as concentrações lipídicas circulantes, maiores os riscos¹⁹.

Estudos epidemiológicos revelam que elevadas concentrações plasmáticas de colesterol se associam com desenvolvimento de aterosclerose. A LDL, principalmente a menor e mais densa, corresponde a lipoproteína com maior potencial aterogênico, considerada, portanto, o principal alvo no tratamento da hipercolesterolemia. Vários estudos têm verificado que a redução da LDL plasmática promove redução no risco de DAC^{3,20}.

Já a lipoproteína de alta densidade (HDL) possui efeito protetor contra o processo de aterosclerose, sendo que concentrações plasmáticas reduzidas dessa lipoproteína freqüentemente indicam a presença de outros fatores aterogênicos, como hipertrigliceridemia, obesidade e resistência à insulina. Estima-se que o decréscimo em 1% da concentração plasmática da HDL-c eleva o risco de desenvolvimento de DAC em 2 a 3%³.

Esta lipoproteína tem sido relacionada com esse efeito protetor devido ao transporte reverso de colesterol, que se caracteriza pelo efluxo de colesterol livre das células. Esse transporte ocorre diretamente pela sua captura hepática, por meio de receptores específicos, ou indiretamente, pela transferência de seu conteúdo de ésteres de colesterol a outras lipoproteínas também posteriormente capturadas no

fígado. O colesterol, ao chegar no fígado, pode ser reaproveitado, interagindo com outras vias metabólicas, produzir ácidos biliares ou ser excretado na bile, e, em condições normais, ser reabsorvido em cerca de dois terços pelo ciclo enteroepático²¹.

Nos últimos 10 anos, diferentes estudos têm analisado os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) em diferentes populações de indivíduos com HF heterozigótica. Todos afirmam que os fatores de risco tradicionais têm importante papel na HF, porém com valor preditivo diferente em muitos casos⁹.

Os fatores de risco tradicionais descritos incluem, além das concentrações de lipídios plasmáticos^{3,20}:

- Sexo
- Idade (≥ 45 anos para homens e ≥ 55 anos para mulheres ou pós-menopausa)
- Tabagismo
- História familiar de DAC precoce (em parentes de 1º grau < 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres)
- Hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial acima de 140/90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva)
- Diabetes melito (DM)
- Concentrações reduzidas de HDL-c (< 40 mg/dL)

Entretanto, devido a alta prevalência de DAC precoce nesses indivíduos, são considerados como fatores de risco maiores para a aterosclerose na HF⁹:

- Idade (≥ 30 anos para homens e ≥ 45 anos para mulheres ou pós-menopausa)
- Tabagismo
- História familiar de DAC precoce

- Hipertensão arterial sistêmica (PA $\geq$ 140/90 mmHg)
- Diabetes melito
- Concentrações reduzidas de HDL-c (< 40 mg/dL)
- LDL-c muito alto (> 330 mg/dL)
- Lipoproteína (a) > 60 mg/dL

Sabe-se que pacientes com mutações genéticas idênticas apresentam diferentes manifestações clínicas e as possuem em diferentes idades. Portanto, o desenvolvimento de DAC em pacientes com HF também é influenciado por outros fatores de risco que podem contribuir para manifestações clínicas heterogêneas como sexo, obesidade, hipertensão, tabagismo e outros. Fatores ambientais elevam ainda mais o risco de desenvolvimento de aterosclerose nestes indivíduos^{2,6,9,10,22}.

O risco de doença aterosclerótica é avaliado com base na análise conjunta de características e fatores que aumentam a chance de um indivíduo desenvolver a doença, ou seja, fator de risco é considerado como o agente causal²⁰. A presença ou ausência desses fatores modifica o risco absoluto e ajudam a estabelecer as metas do LDL-c⁹.

A LDL é considerada fator causal e independente de aterosclerose. O poder preditor de risco e a meta lipídica adotada para prevenção irão variar dependendo de sua associação com outros fatores de risco (FR) como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, concentrações de HDL-c baixo, presença de diabetes melito, idade e história familiar precoce de aterosclerose. A estratificação é feita pelo risco que uma pessoa tem de desenvolver determinado evento clínico num determinado período de tempo^{3,20}.

Para a população geral, os níveis de prevenção são divididos em quatro

categorias: (1) prevenções primárias de baixo risco, (2) médio risco e (3) alto risco e (4) prevenção secundária. Para todos os níveis de risco, modificações no estilo de vida são recomendadas^{3,20}.

O baixo risco é definido como risco absoluto de eventos menor que 10% em 10 anos. Geralmente, são indivíduos com um FR (excetuando DM) além do colesterol (LDL-c > 160 mg/dL). Nesses casos a meta de LDL-c é < 130 mg/dL, porém há tolerância de até 160 mg/dL²⁰.

O médio risco significa risco de evento coronário maior que 10% porém menor do que 20% em 10 anos. Geralmente são indivíduos com dois FR (excetuando DM) além do colesterol (LDL-c > 160 mg/dL). Nesses casos, a meta de LDL-c é < 130 mg/dL²⁰.

O alto risco é definido como risco de evento maior ou igual a 20% em 10 anos ou maior que 20%, extrapolando-se a idade para os 60 anos de vida. São indivíduos com mais de dois FR (excetuando DM) além do colesterol (LDL-c > 160 mg/dL). Nessa categoria também estão incluídos os diabéticos e portadores de doença aterosclerótica coronária ou não. Portadores de síndromes genéticas, como a hipercolesterolemia familiar e a dislipidemia familiar combinada também se encontram nesse grupo. Nesses casos de prevenção primária de alto risco ou secundária, a meta de LDL-c é < 100 mg/dL²⁰.

Recentemente uma nova categoria foi criada, a de indivíduos de *muito alto risco*. Nela estão incluídos os indivíduos portadores de aterosclerose associado à presença de diabetes melito, síndrome metabólica (principalmente níveis elevados de triglicérides e reduzidos de HDL-c), tabagismo, sedentarismo e obesidade. Nesses casos a meta de LDL-c pode ser inferior a 70 mg/dL²³.

Para uma melhor identificação do risco absoluto de eventos clínicos adota-se os escores de risco de Framingham (ERF) como guia de avaliação. O ERF calcula o risco absoluto de eventos coronários em 10 anos. São atribuídos pontos para a idade, pressão arterial sistólica, valores de colesterol total e HDL-c e tabagismo de acordo com a faixa etária. Após o cálculo dos pontos, deve-se consultar uma tabela de acordo com o sexo³.

Para os portadores de HF, são sugeridas três categorias de risco: (1) baixo risco, (2) médio risco e (3) alto risco⁹.

Na categoria de baixo risco são incluídos os pacientes que não apresentam fatores de risco adicionais. A meta de LDL-c desejada é de até 160 mg/dL. Os pacientes de médio risco são os que apresentam um fator de risco associado, e têm como objetivo concentrações de LDL-c inferiores a 130 mg/dL. Já os portadores de HF de alto risco, são aqueles que têm: (1) dois ou mais fatores de risco, (2) aterosclerose subclínica ou (3) DAC estabelecida. A meta de LDL-c é de concentrações inferiores a 100 mg/dL⁹.

Marcadores de risco, diferentemente de fatores de risco, relacionam-se com maior associação de risco, porém sem causalidade estabelecida. Podemos considerar como marcadores para doenças cardiovasculares o excesso de peso, o depósito de gordura visceral e o sedentarismo²⁰.

A obesidade é uma doença crônica multifatorial complexa que se desenvolve pela interação entre a genética e o meio ambiente. Todos os adultos pré-obesos ou obesos são considerados grupos de risco para desenvolver doenças associadas como hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2, dislipidemias (concentrações elevadas de triglicérides e HDL-c baixo), DAC e aumento da glicemia em indivíduos não-

diabéticos. Há forte evidência que a redução do peso diminua o risco dessas doenças²⁴.

O diagnóstico da obesidade pode ser feito por meio da medida do Índice de Massa Corporal (IMC), que está relacionado com o conteúdo total de gordura corporal²⁴.

Existe atualmente a evidência de que a distribuição da gordura corporal, mais precisamente a deposição de gordura abdominal, é uma variável mais crítica que o excesso de peso, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de DAC. Isso ocorre devido ao excesso de gordura intra-abdominal, mais metabolicamente ativa, que se associa com elevação na concentração de ácidos graxos livres, levando a distúrbios plasmáticos como a hiperinsulinemia^{2,19,20,25}.

A circunferência da cintura apresenta-se como um marcador de risco para alterações metabólicas, independente do excesso de peso diagnosticado pelo IMC²⁰. Para o seu diagnóstico, medidas de circunferência da cintura > 88 cm para mulheres e > 102 cm para homens são indicativos de alto risco relativo para co-morbidades da obesidade^{3,20}. A mensuração conjunta da circunferência da cintura com o IMC complementa a detecção de riscos de saúde entre os indivíduos, permitindo a predição de doenças como hipertensão, diabetes melito, dislipidemia e outros fatores de risco metabólicos²⁶.

Entre pacientes com HF, o depósito de gordura abdominal em conjunto com baixas concentrações de HDL-c e elevados de triglicérides, foi considerado como fator de risco coronário em indivíduos canadenses² e japoneses²⁷.

A prática adequada e regular de atividade física tem sido admitida como uma das mais importantes e eficazes medidas na prevenção da DAC e na preservação da

saúde e da qualidade de vida das pessoas. Em decorrência, estilo de vida sedentário tem sido considerado fator que aumenta o risco de se desenvolver aterosclerose coronária e infarto agudo do miocárdio^{28,29}.

As pessoas que habitualmente são sedentárias podem melhorar sua saúde, aptidão e bem-estar, tornando-se pelo menos mais ativas. A atividade física não precisa ser rigorosa para proporcionar benefícios à saúde. Maiores benefícios podem ser conseguidos aumentando-se a intensidade, frequência ou duração da atividade física com o tempo³⁰.

A prática de exercícios físicos regulares promove melhora no perfil lipídico, principalmente no que se refere ao aumento nas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL) e redução da trigliceridemia³¹, além de reduzir o risco de mortalidade por todas as causas e as cardiovasculares, assim como de coronariopatia, obesidade, hipertensão arterial e diabetes melito³⁰.

Síndrome Metabólica

Fatores de risco como hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade e diabetes são, isoladamente, os principais responsáveis pela DAC. Por outro lado, a associação desses fatores em um indivíduo aumenta significativamente a chance de doença. A esse agrupamento dá-se o nome de síndrome metabólica³².

O diagnóstico da síndrome metabólica é feito pela presença de pelo menos 3 de 5 critérios^{3,20}:

- Obesidade abdominal

- Triglicérides ≥ 150 mg/dL
- HDL-c < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia ≥ 110 mg/dL

Em geral, na síndrome metabólica observa-se aumento dos triglicérides, redução do HDL-c e presença de LDL-c dentro das faixas consideradas desejáveis para a população, entretanto com acúmulo das partículas menores e mais densas de LDL, sabidamente mais aterogênicas³³.

A resistência à insulina é provavelmente o principal mecanismo envolvido nas alterações mais comuns à síndrome metabólica³².

A prevalência de síndrome metabólica ajustada para a idade é de aproximadamente 24% entre a população norte-americana, porém para a faixa etária de 20 a 29 anos a prevalência é de 6,7%. Esse valor aumenta de forma progressiva de acordo com a idade atingindo seu máximo na faixa etária de 60 a 69 anos (43,5%)³⁴.

Dados de morbidade e mortalidade nessa população foram abordados em estudo longitudinal que envolveu 4.483 pacientes de ambos os sexos, com média de seguimento de 6,9 anos. A presença da síndrome metabólica foi associada a risco relativo aumentado de doença coronária, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (2,96, 2,63 e 2,27, respectivamente; $p < 0,001$). Durante o período de seguimento, a mortalidade geral (18% vs 4,6%) e a cardiovascular (12% vs 2,2%) nos portadores foram maiores que nos não portadores da síndrome³⁵.

Tratamento da HF heterozigótica: mudanças no estilo de vida

As mudanças do estilo de vida são aspectos importantes no tratamento da HF heterozigótica. Compreendem que o portador da doença tenha uma alimentação saudável, o peso corporal adequado, não fume e pratique atividade física regularmente⁹.

Nessa população, alterações alimentares podem não ser suficientes se realizadas isoladamente, no entanto devem ser o ponto de partida de qualquer tratamento¹³.

A dieta reduz o risco cardiovascular independente dos outros fatores de risco clássicos, além de poder aumentar os efeitos dos medicamentos hipolipemiantes na redução da LDL. Os principais aspectos dietéticos se relacionam com a quantidade de colesterol e tipo de gordura consumidos⁹.

As gorduras saturadas não contêm dupla ligação e geralmente têm 12 a 18 carbonos em sua cadeia. O ácido graxo saturado mais encontrado na alimentação é o palmítico (16:0), a seguir o esteárico (18:0), o mirístico (14:0) e o láurico (12:0). No entanto, os ácidos graxos não influenciam as concentrações de colesterol plasmático da mesma maneira. O ácido esteárico tem menor efeito em aumentar as concentrações plasmáticas de colesterol se comparado ao mirístico e ao palmítico, devido a rápida conversão do ácido esteárico em ácido oléico, que é do tipo monoinsaturado³⁶.

A figura 6 mostra os efeitos dos ácidos graxos saturados nas concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c³⁷:

Figura 6: Efeito dos ácidos graxos saturados nas concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c³⁷.

As gorduras saturadas elevam as concentrações de LDL-c por reduzir o número de receptores desta lipoproteína. Este efeito pode ser mediado por redução da expressão do RNA mensageiro do receptor da LDL e por diminuição da fluidez da membrana³⁶.

As principais fontes alimentares incluem os laticínios integrais e as gorduras de carnes de boi ou vaca, frango e/ou de porco^{20,36}.

O colesterol alimentar possui menor efeito sobre a colesterolemia quando comparado às gorduras saturadas, sendo estas consideradas mais aterogênicas, pois favorecem maior entrada de colesterol nas partículas da LDL além de dificultar a retirada desta partícula do sangue. São responsáveis por aumentar a colesterolemia até três vezes mais do que o próprio colesterol dietético³⁷.

As principais fontes alimentares de colesterol incluem a gema de ovo, os miúdos e os frutos do mar^{20,36}.

Se a alimentação com baixos teores de colesterol e gordura saturada for planejada e realizada adequadamente, poderá contribuir com reduções de aproximadamente 10% no colesterol sangüíneo para a população geral. Somente a redução no consumo de gordura saturada contribui com queda nas concentrações de LDL-c de 5 a 10%, e o consumo de até 200 mg de colesterol por dia contribui com diminuição de 1 a 3% nas concentrações desta partícula^{20,38}.

Estudos clínicos randomizados são considerados “padrão-ouro” para estabelecer a relação entre dieta e doença. Normalmente, esses estudos se referem à redução na quantidade de gordura total da dieta ou se referem à substituição do tipo de gordura utilizada (normalmente a saturada por poliinsaturada). A redução do colesterol sérico nesses dois desenhos de estudo é importante, mas nos casos da redução do total de gordura da dieta, a variação é de 3,5% a 5% na colesterolemia (Estudo *DART* e *MRC low-fat*, respectivamente). Já quando ocorre a substituição do tipo de gordura, as reduções são maiores, variando de 13% a 15% (Estudo *Los Angeles Veteran Hospital* e *Finnish Mental Hospital*)³⁷.

No entanto, a resposta às reduções alimentares de colesterol e ácidos graxos pode ser influenciada por fatores genéticos³⁶, caracterizando indivíduos responsivos ou não-responsivos à dieta³⁹. A apoproteína E apresenta várias formas alélicas, das quais a E3 é a mais comum, e acredita-se que as outras formas (E2 e E4) tenham se originado por mutações ocorridas em E3¹⁵. Em populações brancas adultas, as frequências estimadas de ocorrência de E2, E3 e E4 são, respectivamente 8%, 78% e 14%⁴⁰. Os indivíduos com genótipo E4E4 têm níveis mais altos de LDL-c e colesterol total do que os E3E3, e são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento precoce de doença coronária¹⁵, uma vez que apresentam maior

absorção intestinal de colesterol e maior afinidade com os receptores da LDL³⁹. O genótipo E2E2 determina níveis mais baixos de LDL-c do que os observados para os dois outros fenótipos¹⁵.

Os ácidos graxos *trans* são gorduras insaturadas com pelo menos uma dupla ligação na configuração *trans* (Figura 7)⁴¹. São formados durante o processo de produção de margarinas, onde átomos de hidrogênio são incorporados às duplas ligações dos ácidos graxos insaturados dos óleos vegetais líquidos, formando estruturas retilíneas semelhantes aos ácidos graxos saturados^{42,43}.

Comparando-se dietas enriquecidas com ácidos graxos insaturados (α -linolênico ou oléico) com dietas enriquecidas com ácidos graxos *trans*, sendo o ácido elaídico seu principal representante, observa-se que os do tipo *trans* elevam as concentrações de colesterol e reduzem as de HDL-c (Figura 6)³⁷, além de provocar o aumento da lipoproteína(a) e das concentrações de triglicérides.

Os principais alimentos que contém essas gorduras são os produtos assados, processados e margarinas, todos ricos em gorduras hidrogenadas^{20,36}.

Figura 7: Estrutura de ácidos graxos *cis* e *trans*.

O plano alimentar também deve contemplar gorduras poliinsaturadas³, que são classificadas em ácidos graxos do tipo ômega 6 (n-6) e ômega 3 (n-3). O principal ácido graxo n-6 é o α -linoléico, o qual serve de precursor do ácido araquidônico e não é sintetizado pelo organismo, sendo considerado, portanto um ácido graxo essencial. Fontes alimentares ricas nesse ácido graxo incluem os óleos vegetais, como de milho, soja e girassol³⁶.

O n-3 é representado pelo ácido graxo α -linolênico, sendo que este pode ser rapidamente convertido no organismo em ácido eicosapentaenóico (EPA), o qual pode ser alongado, dessaturado e oxidado em ácido docosaexaenóico (DHA). Suas principais fontes alimentares são os peixes, semente de linhaça, óleos de peixes e de soja³⁶.

O ácido linoléico tem efeito hipocolesterolêmico quando substituído por ácidos graxos saturados, reduzindo as concentrações de LDL-c e de HDL-c. Os ácidos n-3 reduzem as concentrações de triglicérides e estão associados a menor agregação plaquetária e redução da pressão arterial³⁶.

A maior parte das evidências epidemiológicas relacionadas com o ácido linolênico são resultados de estudos de consumo de peixe entre as populações, ou baseadas em intervenções envolvendo óleo de peixe, como no *GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Miocardico)*⁴⁴, envolvendo indivíduos pós infarto agudo do miocárdio. Após três anos e meio de seguimento, o grupo que recebeu óleo de peixe obteve 20% de redução na mortalidade total, 30% de redução por morte por doenças cardiovasculares e 45% para morte súbita.

As gorduras monoinsaturadas (n-9), cujo principal ácido graxo é o oléico, são encontradas principalmente no azeite de oliva, óleo de canola, sementes oleaginosas, gergelim, abacate e azeitonas e têm sido relacionadas com melhora no padrão lipídico. Tem sido proposto que essas gorduras não estejam relacionadas com a redução do LDL-c, porém não provocariam redução nas concentrações de HDL-c³⁶. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estas gorduras provavelmente reduzem os riscos para doenças cardiovasculares⁴⁵, pois é uma evidência baseada em estudos que demonstram associações razoavelmente consistentes entre exposição e doença, mas onde há limitações perceptíveis na avaliação da evidência, ou mesmo alguma evidência em contrário, que impeçam um julgamento mais definitivo⁴⁶.

Um dos principais estudos que sustentam esta afirmação é o *Lyon Diet Heart Study*, desenvolvido em uma população com baixo índice de mortalidade por doença coronária com destaque característico da alimentação habitual do uso de azeite de oliva como fonte de gordura e o de carnes vermelhas como complementos. O consumo de verduras, legumes, grãos, cereais, sementes e frutas são abundantes⁴⁷.

Para os portadores de hipercolesterolemia familiar, é interessante que sejam incluídos alimentos funcionais desde o início do tratamento⁹. Os fitoesteróis, componentes naturais extraídos de óleos vegetais como soja e girassol, têm demonstrado benefícios na redução da LDL por inibir a absorção intestinal de colesterol e aumentar a expressão de receptores celulares, concomitante à realização da dieta adequada⁴⁸.

Para a população geral, a ingestão de 3 a 4g de fitoesterol/dia tem sido responsável por redução nas concentrações de LDL-c de 10 a 15%²⁰. Em adultos

com HF heterozigótica, a ingestão de 2,24 g por dia deste componente reduziu em 20% as concentrações do LDL-c⁴⁸.

Segundo o *National Cholesterol Education Program* (NCEP)³, a quantidade diária de gordura total na dieta deve estar entre 25% a 35% do total calórico consumido no dia, sendo até 7% do tipo saturada, até 10% poliinsaturada e até 20% monoinsaturada. Com relação ao colesterol, o consumo alimentar não deve ultrapassar 200 mg por dia. O consumo de ácidos graxos *trans* deve ser inferior a 1% do total energético (Quadro 4)^{45,46}.

Quadro 4: Composição nutricional da dieta recomendada aos portadores de HF.

NUTRIENTE	RECOMENDAÇÃO
Gorduras totais	25 – 35% do total calórico
Gorduras saturadas	< 7% do total calórico
Gorduras poliinsaturadas	Até 10% do total calórico
Gorduras monoinsaturadas	Até 20% do total calórico
Gorduras <i>trans</i> [†]	< 1% do total calórico
Carboidratos	50 – 60% do total calórico
Fibras	20 – 30 g por dia
Proteínas	15% do total calórico
Colesterol	< 200 mg por dia
Calorias totais	Para manter o peso corporal adequado
Fitoesteróis [‡]	1,5 – 2 g por dia

Fonte: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.

[†] Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the prevention on chronic diseases, 2003 / Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira – Promovendo a Alimentação Saudável. Brasília – DF, 2005. p. 86.

[‡] Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173:55-68.

A dieta recomendada pelo NCEP – ATP III (Adult Treatment Panel III)³, suplementada com fitoesteróis, deve ser recomendada para todos os portadores de HF heterozigótica, incluindo crianças acima dos 2 anos de idade⁹.

Para portadores de HF, também sugere-se que o consumo de colesterol não seja superior a 100 mg por dia, 20% das calorias provenientes do consumo de gorduras, sendo até 6% do tipo saturadas. Essas recomendações estão associadas a reduções entre 18% e 21% nas concentrações de LDL-c¹³.

Outros alimentos com evidências de efeitos protetores que podem ser recomendados a estes pacientes incluem a proteína de soja, aveia e outras fibras solúveis, grãos, sementes oleaginosas e uma grande variedade de frutas e hortaliças⁹.

A ingestão diária de 25g de proteína de soja, associada a uma dieta com baixas concentrações de colesterol e ácidos graxos saturados, pode reduzir as concentrações de colesterol plasmático⁴⁹. Em portadores de HF heterozigótica, após substituição da proteína animal por proteína texturizada de soja por 4 semanas e dieta adequada, observou-se redução de 20,8% e de 25,8% nas concentrações de colesterol total e LDL-c, respectivamente⁵⁰.

Já em 1980, estudo desenvolvido por Jenkins *et al*⁵¹ demonstrou que o consumo de 13g de goma guar por 8 semanas reduzia as concentrações de colesterol total em 13%. O principal mecanismo das fibras do tipo solúvel (β -glucanos, psillium, gomas, pectinas, mucilagens) reduzirem a colesterolemia é o fato de as mesmas atingirem o cólon intactas, sendo hidrolisadas e fermentadas pela flora intestinal. Com isso há a liberação de propionato, um ácido graxo de cadeia curta que pode inibir a síntese do colesterol e absorver os ácidos biliares, com desvio do colesterol endógeno para uma nova síntese desses ácidos⁵². Suas principais fontes alimentares incluem a farinha de aveia, farinha de centeio integral, farelo de trigo, feijões, maçã, laranja e goiaba.

Os flavonóides são antioxidantes polifenólicos encontrados em frutas, verduras, grãos, chocolate, vinho tinto e suco de uva cuja ação é eliminar os radicais livres que danificam as células sadias²⁰.

O vinho tinto, em doses moderadas (1 a 2 doses por dia, sendo uma dose correspondente a 15ml de etanol para as mulheres e 30ml para os homens⁵³), tem sido relacionado com menor mortalidade por doença aterosclerótica e pode aumentar as concentrações da HDL⁵⁴.

Entretanto, o consumo de álcool não é recomendado por motivos nutricionais e sociais. O álcool, droga cuja ação é responsável pela depressão do sistema nervoso central, causa alterações comportamentais e psicológicas, além de importantes efeitos metabólicos. O seu consumo em excesso pode provocar problemas como violência, suicídio, acidentes de trânsito, causar dependência química e outros problemas de saúde como desnutrição, doenças hepáticas, gastrointestinais, respiratórias, neurológicas e do sistema reprodutivo, além de aumentar o risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer, hipertensão arterial e acidente vascular cerebral⁴⁶.

1.1. JUSTIFICATIVA

Embora a hipercolesterolemia familiar seja uma desordem determinada geneticamente, a presença de síndrome metabólica e outros fatores de risco podem potencializar sua gravidade em relação ao risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Devido à escassez de informações sobre esta interação, o presente estudo vem ao encontro da necessidade de se verificar cuidados adicionais, porém de extrema relevância, no tratamento destes pacientes, o qual não deve apenas se limitar a redução das concentrações plasmáticas de LDL-c a fim de reduzir os riscos de desenvolvimento de DAC.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Avaliar o perfil clínico e nutricional de pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica acompanhados no ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do InCor – HC FMUSP.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares como idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, concentrações reduzidas de HDL-c e muito aumentados de LDL-c e histórico familiar de doença coronária precoce;
- Identificar a presença de marcadores de risco como obesidade, acúmulo de gordura abdominal e sedentarismo;
- Verificar se existe ou não concordância entre as categorias de risco avaliadas pelos escores de risco de Framingham e pelos critérios de risco estabelecidos pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica;
- Verificar o consumo alimentar de gorduras, colesterol, fibras alimentares e bebidas alcoólicas;
- Identificar a presença de síndrome metabólica e comparar grupos com e sem esse diagnóstico quanto a idade, sexo, tabagismo, presença de DAC, história

familiar de DAC precoce, avaliação do perfil bioquímico, do estado nutricional, consumo alimentar e prática de atividade física;

- Comparar os grupos dos portadores de hipercolesterolemia familiar com e sem manifestação da doença coronária com relação a idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, síndrome metabólica, concentrações reduzidas de HDL-c e muito aumentadas de LDL-c, histórico familiar de doença coronária precoce, avaliação do perfil bioquímico, do estado nutricional, consumo alimentar e prática de atividade física;
- Verificar os fatores de risco que podem justificar o desenvolvimento da doença arterial coronária em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. População alvo

O estudo foi desenvolvido em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica da Unidade Clínica de Lípides do ambulatório do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Os critérios para inclusão no estudo foram (1) homens e mulheres com idade superior a 18 anos e (2) diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Foram excluídos do estudo (1) mulheres grávidas ou nutrízes, (2) indivíduos com HF homozigótica e (3) hipercolesterolemia de causa secundária ou de possível etiologia poligênica.

3.2. Desenho do estudo

O estudo desenvolvido foi do tipo descritivo transversal, entre os períodos de novembro de 2003 a maio de 2005. Os pacientes portadores de HF heterozigótica cadastrados na Unidade Clínica de Lípides foram contatados por telefone e convidados a participar do estudo. Complementaram a população os pacientes que compareceram ao hospital para consulta médica ou nutricional durante o período da coleta de dados e familiares que já fossem matriculados no Instituto.

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e pela Comissão de

Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo sob o número 754/03 (Anexo A). Todos os participantes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) antes de terem seus dados coletados.

Diagnóstico da hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF)

O diagnóstico da HF foi feito pelos critérios do *Dutch Lipid Clinic Network*¹⁶. A presença de xantomas, xantelasmas e/ou arco corneano foram extraídos do prontuário dos pacientes.

Alguns pacientes tinham o tipo de mutação no gene do receptor da LDL identificadas pelo método denominado cromatografia líquida desnaturante de alta eficiência (DHPLC), feito no Laboratório de Genética e Biologia Molecular do InCor – HC FMUSP previamente ao estudo. Essa informação foi utilizada para o critério diagnóstico da HF acima citado.

Diagnóstico clínico

Os diagnósticos clínicos de diabetes melito (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) foram obtidos da hipótese diagnóstica da evolução médica contida no prontuário do paciente. Os pacientes em uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina também foram considerados diabéticos e os em uso de medicação anti-hipertensiva foram considerados hipertensos.

Etnia

Os dados referentes à raça dos participantes do estudo foram coletados do prontuário médico. Foram analisados separadamente e após agrupados em indivíduos brancos e não-brancos.

Medicação

O uso de medicamentos hipolipemiantes, anti-hipertensivos, ácido acetilsalicílico e hipoglicemiantes orais e/ou insulina foram considerados os prescritos no momento da coleta dos dados.

Antecedentes pessoais e familiares para DAC

O diagnóstico de DAC foi definido para pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM), realização de cirurgia de revascularização miocárdica (RM) ou angioplastia. A DAC precoce foi considerada como ocorrência de eventos coronários em idade inferior a 55 anos para homens e a 65 anos para mulheres⁵⁵.

Tabagismo

Foram considerados (1) fumantes os indivíduos que fumavam diariamente qualquer tipo ou quantidade de tabaco por pelo menos seis meses, (2) ex-fumantes aqueles que não tenham fumado qualquer tipo ou quantidade de tabaco nos últimos

seis meses e (3) não-fumantes os indivíduos que nunca haviam fumado ou que não tenham fumado qualquer tipo ou quantidade de tabaco por mais de seis meses⁵⁶.

Para fins de análise estatística, agruparam-se os grupos em (1) fumantes e ex-fumantes e (2) não-fumantes, a fim de se detectar riscos adicionais relacionados ao tabaco.

Consumo de bebidas alcoólicas

A população do estudo foi questionada quanto a frequência do consumo de bebidas alcoólicas e quantidade ingerida. O consumo de álcool foi classificado em normal ou elevado de acordo com o quadro 5. Foram considerados 30 ml de etanol 720 ml de cerveja, 240 ml de vinho e 60 ml de bebida destilada⁵³.

Quadro 5: Classificação do consumo de álcool.

Sexo	Classificação	
	Normal	Elevado
Masculino	< 30 ml etanol/dia	> 30 ml etanol/dia
Feminino	< 15 ml etanol/dia	> 15 ml etanol/dia

Atividade física

Os indivíduos fisicamente ativos foram considerados aqueles praticantes de qualquer tipo de atividade física no mínimo 45 minutos três vezes por semana. Do contrário, foram considerados sedentários³⁰.

Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado com o auxílio de um questionário de frequência alimentar (QFA)⁵⁷ composto por 15 alimentos ricos em gorduras e outros 9 pertencentes ao grupo alimentar das frutas, hortaliças e outros alimentos ricos em fibras alimentares (Anexo C). Esse questionário foi desenvolvido com base nos dados de consumo alimentar de adultos participantes do NHANES II (*National Health and Nutrition Examination Survey II*), demonstrando a contribuição da ingestão das gorduras, frutas e vegetais na alimentação. O QFA utiliza escores como método de avaliação conforme a frequência do consumo de alimentos pré-estabelecidos. É um instrumento prático e de rápida aplicação não necessitando análises e cálculos em programas de informática.

A frequência para cada alimento foi pontuada e ao final realizada a soma para a obtenção do escore final, que avaliou a ingestão de gorduras totais e de fibras alimentares (Quadros 6 e 7).

Quadro 6: Classificação do consumo de gorduras totais.

Classificação	Escore
Consumo mínimo	≤ 17
Baixo consumo	18 - 21
Consumo relativamente alto	22 - 24
Consumo alto	25 - 27
Consumo muito alto	> 27

Quadro 7: Classificação do consumo de fibras alimentares.

Classificação	Escore
Consumo baixo	< 20
Consumo regular	20 - 29
Consumo adequado	≥ 30

Os escores obtidos por esse questionário podem ser convertidos em quantidades de gorduras totais (em gramas e valor percentual), gorduras saturadas (em gramas), colesterol dietético (em miligramas) e fibras alimentares (em gramas), através de equações que estimam o consumo alimentar diário desses nutrientes⁵⁸. As equações foram obtidas por análise de regressão linear onde foram avaliadas idade, sexo e raça como potenciais co-variáveis na análise de regressão (Quadro 8).

Quadro 8: Equações para estimativa do consumo alimentar baseado nos escores obtidos no QFAS⁵⁸.

Nutriente	Equação
Gorduras totais (g)	$32,7 + 2,4 \times \text{escore gorduras} + 11,2 \times \text{sexo}^{\dagger}$
Gorduras totais (%)	$19,8 + 0,6 \times \text{escore gorduras} + 2,3 \times \text{sexo}^{\dagger}$
Gorduras saturadas (g)	$9,4 + 0,88 \times \text{escore gorduras} - 3,5 \times \text{sexo}^{\dagger}$
Colesterol dietético (mg)	$120 + 7,8 \times \text{escore gorduras} - 54,65 \times \text{sexo}^{\dagger} + 3,6 \times \text{raça}^{\ddagger}$
Fibras alimentares (g)	$7,9 + 0,74 \times \text{escore fibras} - 4,5 \times \text{sexo}^{\dagger}$

Para as variáveis são atribuídos valores:

- [†]Sexo: masculino = 0, feminino = 1
- [‡]Raça: branca = 0, não-branca = 1

Os pacientes foram questionados se já haviam recebido orientação nutricional prévia e foi verificado no prontuário o registro de outras consultas com o nutricionista.

Avaliação antropométrica

O peso e altura dos pacientes foram mensurados com auxílio de balança digital da marca Filizola® (capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g) com estadiômetro (precisão de 0,5 cm). O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi determinado a partir dessas medidas, com a relação entre o peso corpóreo dividido pela estatura ao quadrado, para classificação do estado nutricional. Os indivíduos foram classificados de acordo com os valores expressos no quadro 9⁵⁹.

Quadro 9: Classificação do estado nutricional segundo o IMC.

Classificação	Pontos de corte (kg/m²)
Magreza	< 18,5
Eutrofia	18,5 - 24,9
Pré-obesidade	25,0 - 29,9
Obesidade Grau I	30,0 - 34,9
Obesidade Grau II	35,0 - 39,9
Obesidade Grau III	≥ 40,0

Fonte: World Health Organization. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva; 1997.

A circunferência da cintura foi mensurada com auxílio de uma fita métrica inelástica na altura da cicatriz umbilical com o indivíduo em posição ereta e com o abdome relaxado. Os valores de normalidade foram divididos de acordo com o risco de complicações metabólicas associadas à obesidade. Para as mulheres que apresentaram medidas de circunferência da cintura entre 80 cm e 88 cm, e homens entre 94 cm e 102 cm, foram considerados com *risco aumentado*. Mulheres com valores > 88 cm e homens > 102 cm foram considerados com *risco muito aumentado*³.

Pressão arterial

Os valores de pressão arterial foram obtidos por meio da média aritmética entre os três últimos registros de pressão arterial sistólica e diastólica registrados nos impressos de evoluções médicas dos prontuários. Na existência de somente uma consulta médica, considerou-se apenas esse valor registrado.

Avaliação laboratorial

Os valores das dosagens sanguíneas de glicose, colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides foram obtidas do prontuário do paciente. Para cada indivíduo registrou-se os resultados de exames basais sendo esses os correspondentes ao período pré-tratamento (momento de admissão do paciente no InCor) e os atuais foram considerados os últimos exames realizados pelo paciente.

Coleta de amostras de sangue

As coletas e análises laboratoriais foram executadas, como procedimento de rotina, pelo Laboratório de Análises Clínicas do InCor por meio das seguintes técnicas:

- todas as amostras de sangue foram coletadas por punção venosa periférica, após período de jejum de doze horas;

- para a avaliação dos triglicérides, utilizou-se o método enzimático automatizado e para o colesterol total e HDL-c, o método colorimétrico-enzimático;
- para a determinação do LDL-c, utilizou-se a Fórmula de Friedewald:

$\text{LDL-c} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{triglicérides}/5)$. Esta fórmula foi válida para triglicérides < 400 mg/dL e, quando estes eram maiores que 400 mg/dL, utilizava-se o método colorimétrico-enzimático homogêneo.

Definição da síndrome metabólica

O diagnóstico de síndrome metabólica foi baseado nas recomendações do ATP III de 2001³, onde é necessária a presença de três dentre cinco critérios estabelecidos (Quadro 10):

Quadro 10: Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica³.

Fatores de risco	Valores limitantes
Glicemia de jejum	$\geq 110 \text{ mg/dL}$
Hipertensão arterial sistêmica	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$
Obesidade abdominal <i>Homens</i> <i>Mulheres</i>	Circunferência da cintura $> 102 \text{ cm}$ $> 88 \text{ cm}$
HDL-c <i>Homens</i> <i>Mulheres</i>	$< 40 \text{ mg/dL}$ $< 50 \text{ mg/dL}$
Triglicérides	$\geq 150 \text{ mg/dL}$

3.3. Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados Excel 98 (Microsoft Corporation, EUA) e posteriormente analisados.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. As variáveis quantitativas foram descritas pela observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Na análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos utilizou-se o teste t de Student⁶⁰. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁶⁰.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi utilizado o teste qui-quadrado⁶⁰ ou o teste exato de Fisher⁶⁰, sendo esse indicado quando ocorreram frequências esperadas menor que 5 (cinco).

Para o estudo da influência de dois fatores em uma resposta, foi utilizada a Análise de Variância a dois fatores (ANOVA)⁶⁰.

Para se avaliar a concordância entre dois métodos de classificação de risco (escores de risco de Framingham e critérios de risco estabelecidos pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica) foi utilizado o índice de concordância Kappa⁶⁰. Este índice varia de 0 a 1 sendo que:

- $Kappa \leq 0,45$ temos reprodutibilidade marginal;
- $0,45 < Kappa < 0,75$ temos boa reprodutibilidade;
- $Kappa \geq 0,75$ temos ótima reprodutibilidade.

Para o estudo multivariado dos fatores utilizou-se o modelo de regressão logística⁶¹, através da qual foram obtidos os *odds ratio* e seus intervalos de confiança.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. População geral

Foram entrevistados 137 indivíduos matriculados no ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do InCor HC-FMUSP. Foram excluídos 27 desses pacientes por não preencherem os critérios de inclusão para o estudo. A amostra final foi composta por 110 pacientes com o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF), com média de idade de $48,9 \pm 16,2$ anos, sendo a mínima 18 e a máxima 80 anos. Quanto ao sexo, foram incluídos 42 (38,2%) homens e 68 (61,8%) mulheres. A média de idade dos homens foi inferior à das mulheres ($43,6 \pm 15,9$ vs $52,2 \pm 15,6$ anos; $p=0,006$).

O diagnóstico da HF foi feito por critérios clínicos do *Dutch Lipid Clinic Network*, sendo que 38 (34,5%) foram classificados com diagnóstico possível de HF, 23 (20,9%) como provável e 49 (44,5%) como certos.

Quanto aos sinais de depósito de colesterol que são comuns a estes indivíduos, observou-se que somente em 17 (15,5%) pacientes havia anotação feita pelos médicos em prontuário de xantomas, xantelasmas e/ou arco corneano. Desses pacientes que tinham a informação escrita, 9 (52,9%) não possuíam qualquer sinal clínico, 4 (23,5%) apresentavam xantomas sendo 3 tendinosos, 2 (11,8%) xantelasmas, 1 (5,9%) somente arco corneano e 1 (5,9%) xantomas nas mãos, tendão e arco corneano.

A raça branca foi a mais prevalente entre a população, com 81 (75%) casos. A seguir encontraram-se pacientes da raça parda (13,9%), negra (10,2%) e amarela (0,9%).

As principais características clínicas dos participantes do estudo estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas dos participantes do estudo.

Variável	n	%
Diabete melito	17	15,5
Hipertensão Arterial	59	53,6
PAS média (mmHg)	135 ± 16	
PAD média (mmHg)	85 ± 9	
Fumantes	12	10,9
Ex-fumantes	25	22,7
Fumantes + Ex-fumantes	37	33,6
História familiar de DAC precoce*	67	61,5
Concentrações basais de HDL-c baixo	28	25,5
Síndrome Metabólica (SM)*	38	34,9
Doença Arterial Coronária	30	27,3

*variável analisada em 109 pacientes por indisponibilidade de dados.

Com relação à prescrição de medicamentos, 97 (88,2%) pacientes faziam uso de hipolipemiantes (Tabela 2).

Tabela 2: Medicamentos hipolipemiantes prescritos para os participantes do estudo.

Medicamento	n	%
Sinvastatina	46	47,4
Atorvastatina	20	20,6
Sinvastatina + Colestiramina	16	16,5
Sinvastatina + Ezetimiba	5	5,2
Atorvastatina + Colestiramina	2	2,1
Atorvastatina + Ezetimiba	2	2,1
Colestiramina	2	2,1
Ezetimiba	1	1,0
Outras estatinas	3	3,0

As doses das medicações foram distintas. Das estatinas, as doses variaram de 10 a 80 mg/dia, das resinas de troca de 4 a 16 g/dia e de ezetimiba a dose de todas as prescrições foi de 10 mg/dia, isolada ou em associação com outras.

Quanto a outros medicamentos, o ácido acetilsalicílico foi prescrito para 61 (55,5%) pacientes, anti-hipertensivos para 55 (50%) e hipoglicemiantes orais e/ou insulina para 14 (12,7%) pacientes.

4.1.1. História Familiar

Como a hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante, é importante que os familiares de primeiro grau dos casos índice tenham suas concentrações de colesterol total e frações dosadas para o diagnóstico precoce com fins preventivos. Essa é a chamada triagem em cascata⁹. Da população estudada, 99,1% dos familiares já haviam feito exames laboratoriais. Desses, os irmãos foram os que mais apareceram (80,0%), a seguir dos filhos (57,3%), mães (54,5%) e pais (38,2%).

Espera-se igualmente que a ocorrência de eventos coronários em seus familiares seja elevada. A presença de doença coronária em parentes de primeiro e segundo graus foi relatada por 91 (82,7%) pacientes, sendo considerado precoce o evento em 67 (61,5%) casos.

O evento de DAC mais encontrado entre os familiares dos portadores de HF foi o infarto agudo do miocárdio (79,1%), sendo que em 55 (63,2%) casos o pai foi o familiar mais acometido, aos $56,9 \pm 11,8$ anos de idade, seguido dos irmãos (40,2%) aos $47,3 \pm 11,9$ anos e mães (36,8%) aos $59,2 \pm 12,4$ anos de idade.

O segundo evento de DAC mais encontrado entre os familiares dos portadores de HF foi a realização da cirurgia de revascularização do miocárdio (47,3%). Quanto ao familiar mais acometido, verificou-se que os irmãos foram os que mais realizaram o procedimento (38,5%) aos $49,3 \pm 12,8$ anos, a seguir as mães (25,0%), os pais (23,1%) e as irmãs (21,1%).

A angioplastia foi outro tipo de procedimento invasivo realizado entre os familiares dos portadores de HF (1,8%), sendo em 1 pai aos 58 anos e 1 mãe aos 77 anos.

Em 81 pacientes (74,3%) observou-se óbito na família causado por doença cardiovascular, sendo o pai (61,7%) o familiar mais acometido aos $60,9 \pm 11,2$ anos de idade, seguido da mãe (37,0%) aos $65,6 \pm 11,3$ anos e irmão (33,3%) aos $51,1 \pm 14,0$ anos de idade.

4.1.2. Avaliação laboratorial, estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção da aterosclerose

- *Avaliação laboratorial*

O perfil lipídico (colesterol total, LDL-c e HDL-c) dos indivíduos alterou-se de forma significativa para valores mais favoráveis durante o período de acompanhamento no ambulatório, comparando-se os exames basais e atuais. Os valores da glicemia e de triglicérides também foram reduzidos, mas sem diferença estatística significativa (Tabela 3). Foram considerados na análise conjunta, apenas os pacientes que possuíam os exames laboratoriais nos dois momentos.

Tabela 3: Evolução dos exames laboratoriais basais e atuais dos participantes do estudo.

Exame (mg/dL)	n	Basal	n	Atual	Valor de p
Glicemia	108	99 ± 14	80	98 ± 13	0,114
Colesterol total	110	352 ± 73	82	260 ± 75	< 0,001
LDL-c	110	274 ± 71	82	184 ± 69	< 0,001
HDL-c	110	49 ± 14	82	51 ± 13	0,013
Triglicérides	109	144 ± 72	82	126 ± 66	0,052

O gráfico apresentado na figura 8 ilustra as variações percentuais entre as concentrações de glicemia, colesterol total e frações e triglicérides basais e atuais dos participantes do estudo.

Figura 8: Variação percentual das concentrações de lípides e glicose plasmáticos entre o período basal e atual dos participantes do estudo.

- *Estratificação de risco*

A estratificação de risco é baseada no risco que uma pessoa tem de desenvolver determinado evento clínico num certo período de tempo^{3,20}. Embora o curso da doença aterosclerótica possa variar, os indivíduos com HF são considerados como de alto risco segundo as III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias. Essas diretrizes baseiam-se no cálculo do risco absoluto de eventos coronários em 10 anos segundo a escala de Framingham. Embora seja uma ferramenta essencial à prática clínica, o escore de risco de Framingham não foi proposto para portadores de HF. Em nosso estudo fizemos uma comparação das categorias de riscos avaliados pelos escores de Framingham publicados no ATP III³ e pelos critérios de risco das diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica entre os pacientes sem a doença coronária (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos participantes do estudo sem doença coronária segundo as categorias de risco para doença coronária pelos escores de Framingham (ERF) e pelos critérios de risco estabelecidos pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica (FR para HF).

ERF	FR para HF						Total	
	Baixo risco		Médio risco		Alto risco			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo risco	6	7,5	15	18,7	25	31,2	46	57,5
Médio risco	0	0	0	0,0	20	25,0	20	25,0
Alto risco	0	0	2	2,5	12	15,0	14	17,5
Total	6	7,5	17	21,2	57	71,2	80	100,0

* valor do índice kappa = 0,005 e p=0,456.

Pelo índice kappa observou-se que há concordância marginal entre os dois critérios de avaliação de risco, onde aproximadamente 77,5% dos pacientes foram classificados de maneira diferente. Em 45 (56,3%) casos que o ERF classificou como baixo ou médio risco, as diretrizes específicas para esta população classificaram como alto risco.

Diferentemente da população em geral, nos portadores de HF são considerados como fatores de risco idade ≥ 30 anos para homens e ≥ 45 anos para mulheres ou pós-menopausa e concentrações de LDL-c muito altos (> 330 mg/dL). Nessas condições, encontrou-se 81 (73,6%) e 24 (21,8%) pacientes, respectivamente.

Com relação às concentrações de lipoproteína (a) como fator de risco, foram obtidos dados de apenas 15 (13,6%) pacientes. Desses, 6 (40,0%) apresentaram concentrações superiores a 60 mg/dL, que é considerado aumentado para essa população⁹. Pelo número reduzido de amostra, nenhuma análise foi feita a este respeito.

- *Metas lipídicas para a prevenção da aterosclerose*

Conforme a categoria de risco classificada pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF⁹, são estabelecidas metas para as concentrações de LDL-c (Tabela 5). Constatamos que apenas 4,5% (n=3) da população de alto risco estava dentro das metas propostas (LDL-c $\leq$ 100 mg/dL) para a prevenção da aterosclerose. Para os pacientes de médio risco, cuja meta de LDL-c é inferior a 130 mg/dL, e para os de baixo risco (meta de LDL-c $\leq$ 160 mg/dL), encontrou-se maior número de indivíduos (25,0% e 75,0%, respectivamente).

Tabela 5: Distribuição dos participantes do estudo segundo as categorias de risco estabelecidas pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica e metas de LDL-c atingidas.

	Metas de LDL-c (mg/dL)									
	£ 100		£ 130		£ 160		> 160		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo risco	0	0,0	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	4,9
Médio risco	0	0,0	3	25,0	2	16,7	7	58,3	12	14,6
Alto risco	3	4,5	14	21,2	15	22,7	34	51,5	66	80,5
Total	3	3,7	18	21,9	19	23,2	42	51,2	82	100,0

*valor de p=0,824

4.1.3. Avaliação do Estado Nutricional e Hábitos de Vida

- *Avaliação Antropométrica*

A avaliação antropométrica do estado nutricional foi realizada por meio da análise do Índice de Massa Corpórea (IMC) e da circunferência da cintura. O valor médio do IMC da população geral foi de $27,0 \pm 4,6$ kg/m², sendo o mínimo 17,2 kg/m² e o máximo 41,5 kg/m². Acima do IMC de 25,0 kg/m², que caracteriza excesso de peso (pré-obesidade + obesidade graus I, II e III), tivemos 70 (63,6%) pacientes, sendo 24 (34,3%) homens e 46 (65,7%) mulheres, porém não sendo considerado diferente estatisticamente ($p=0,266$) (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos participantes do estudo segundo o estado nutricional de acordo com o sexo e IMC.

Estado Nutricional	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%	n	%
Magreza	0	0,0	2	2,9	2	1,8
Eutrofia	18	42,8	20	29,5	38	34,6
Pré-obesidade	18	42,8	29	42,6	47	42,7
Obesidade Grau I	4	9,6	15	22,1	19	17,3
Obesidade Grau II	1	2,4	0	0,0	1	0,9
Obesidade Grau III	1	2,4	2	2,9	3	2,7
Total	42	100,0	68	100,0	110	100,0

A medida da circunferência da cintura nos permite identificar portadores de obesidade androgênica. A cintura é uma medida que se apresenta como um marcador de risco para alterações metabólicas independentes do IMC. As III Diretrizes

Brasileiras de Dislipidemias classificam a medida da cintura em risco *aumentado* e *muito aumentado* para complicações metabólicas associadas à obesidade²⁰. A média da circunferência da cintura da população estudada foi de $94,0 \pm 12,3$ cm, sendo que para as mulheres a média foi de $93,1 \pm 12,3$ cm e para os homens de $95,3 \pm 12,4$ cm. Ao classificar de acordo com o risco para complicações metabólicas, observou-se 61 (55,4%) indivíduos com *risco muito aumentado*, a seguir de 30 (27,3%) com valores aceitos de *normalidade* e 19 (17,3%) dos pacientes com *risco aumentado*. Ao classificar por sexo, notou-se maior número de mulheres (70,6%) com medidas que correspondem a um *risco muito aumentado* para complicações associadas à obesidade em relação aos homens (30,9%; $p=0,001$) (Figura 9).

Figura 9: Distribuição dos participantes do estudo segundo os níveis de risco para complicações metabólicas de acordo com o sexo e medida da circunferência da cintura.

- *Avaliação do Consumo Alimentar*

Quanto ao consumo alimentar avaliado por meio de escores para gorduras totais e fibras alimentares, obtivemos escore médio de gorduras totais de $13,0 \pm 6,5$ e

de fibras alimentares de $21,9 \pm 5,0$, o que corresponde, respectivamente, consumo mínimo para gorduras totais e regular para fibras alimentares⁵⁷.

A tabela 7 distribui os pacientes conforme os escores estabelecidos para esses nutrientes.

Tabela 7: Distribuição dos participantes do estudo segundo os escores de consumo de gorduras totais e fibras alimentares.

Gorduras totais	n	%	Fibras alimentares	n	%
≤ 17	79	71,8			
18 - 21	18	16,4	< 20	34	30,9
22 - 24	8	7,3	20 - 29	71	64,5
25 - 27	2	1,8	≥ 30	5	4,5
> 27	3	2,7			
Total	110	100,0	Total	110	100,0

Conforme descrito por Block *et al*⁵⁸, os escores obtidos podem ser convertidos para quantidade total de gordura consumida (em % e em gramas), bem como para quantidade de gordura saturada (g), colesterol (mg) e fibras alimentares (g).

A quantidade de gordura total da dieta dos pacientes estudados foi de $70,9 \pm 16,0$ g ou 29% das calorias totais. A quantidade de gordura saturada consumida foi de $18,7 \pm 6,1$ g e de colesterol foi de $197,6 \pm 62,9$ mg. Para as fibras alimentares, a quantidade média ingerida foi de $22,9 \pm 4,3$ g.

Da população geral, 52 (47,3%) pacientes já haviam sido orientados com relação à alimentação previamente ao estudo. O maior número desses pacientes já orientados obtiveram escores de gorduras totais correspondentes ao consumo mínimo desse nutriente (82,7%). Quanto ao consumo de fibras alimentares, 64,5% dos

pacientes consumiam quantidade regular desse nutriente, sendo que mais de 70% desses indivíduos já haviam sido orientados quanto à importância do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares para a prevenção e tratamento da hipercolesterolemia.

Com relação à frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras, os que apresentaram consumo de 5 ou mais vezes na semana foram a margarina/manteiga (56,4%), a seguir dos laticínios integrais (23,6%). Os alimentos fontes de gorduras totais conforme as frequências de seu consumo estão descritos na figura 10.

Figura 10: Distribuição dos participantes do estudo segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Legenda:

1. hambúrguer	5. frios	9. bacon	13. salgadinhos de pacote
2. carnes gordurosas	6. maionese	10. queijos / requeijão	14. sorvetes cremosos
3. frango frito	7. manteiga / margarina	11. leite integral	15. produtos de pastelaria
4. salsicha / lingüiça	8. ovos	12. batata frita	

Para as fontes de fibras alimentares, os alimentos com maior frequência de consumo (5 ou mais vezes/semana) foram as leguminosas, verduras, pães convencionais, frutas e os legumes. Os alimentos que obtiveram menor consumo

foram os cereais e pães integrais. Os alimentos fontes de fibras alimentares, conforme as frequências de seu consumo estão descritos na figura 11.

Figura 11: Distribuição dos participantes do estudo segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Legenda:

1. sucos naturais de frutas	4. batata	7. cereais integrais
2. frutas	5. feijão, ervilha, lentilha	8. pães integrais
3. verduras	6. legumes	9. pães convencionais

Apesar de alguns alimentos se destacarem com relação à frequência de consumo, nenhuma diferença estatística foi encontrada.

O consumo regular de bebidas alcoólicas foi relatado por 34 (30,9%) dos portadores de HF, com consumo médio de $3,5 \pm 6,3$ doses/semana, o que corresponde a 105 ± 189 ml de etanol, considerando-se uma dose o equivalente a 30 ml de etanol.

- *Atividade Física*

Quando questionados com relação ao hábito de praticar atividade física, 26 (23,6%) pacientes foram considerados fisicamente ativos (atividade física no mínimo

45 minutos pelo menos 3 vezes/semana). A frequência média de realização de exercícios foi de $5,6 \pm 5,1$ dias/semana, com duração de $108,3 \pm 164,6$ minutos por sessão. A principal atividade física referida foi a caminhada, em 17 (65,4%) indivíduos que a praticavam.

Outros indivíduos também relataram praticar alguma atividade física (20,9%), porém com frequência e/ou duração inferior à recomendada pelo *American College of Sports Medicine*³⁰.

4.2. Síndrome Metabólica (SM)

Para avaliar a população estudada com relação à presença de síndrome metabólica, dividiu-se a população em grupo com SM e grupo sem SM, sendo possível analisar os dados de 109 pacientes (Tabela 8).

A associação entre a presença de SM com DM, HAS, níveis pressóricos e concentrações de HDL-c baixo não foram realizados, uma vez que fazem parte dos critérios diagnósticos dessa entidade.

Tabela 8: Características clínicas dos participantes do estudo com e sem síndrome metabólica (SM).

Variável	Grupo				Valor de p
	Com SM		Sem SM		
	(n = 38)		(n = 71)		
	n	%	n	%	
Idade (anos)	55,4 ± 14,1		45,6 ± 16,3		0,002
Sexo					
Masculino	9	23,7	33	46,5	0,02
Feminino	29	76,3	38	53,5	
Fumantes	6	15,8	7	9,8	0,37
Ex-fumantes	11	28,9	14	19,7	0,275
Fumantes + Ex-fumantes	16	42,1	21	29,5	0,188
História Familiar de DAC precoce*	26	68,4	40	57,1	0,251
DAC	16	42,1	14	19,7	0,013

*variável analisada em 108 pacientes por indisponibilidade de dados.

4.2.1. Avaliação laboratorial e estratificação de risco

- *Avaliação laboratorial*

Como era esperado, as concentrações de glicemia, HDL-c e triglicérides foram superiores no grupo dos portadores de HF com síndrome metabólica. As concentrações de colesterol total e LDL-c não foram diferentes entre os grupos, tanto na situação basal quanto na atual (Tabela 9).

Tabela 9: Evolução dos exames laboratoriais basais e atuais dos participantes do estudo com e sem SM.

Exame (mg/dL)		Grupo		Valor de p
		Com SM	Sem SM	
Glicemia	Basal	104 ± 18	96 ± 10	0,01
	Atual	104 ± 17	94 ± 9	0,008
Colesterol total	Basal	366 ± 62	344 ± 78	0,128
	Atual	270 ± 89	254 ± 67	0,386
LDL-c	Basal	285 ± 60	269 ± 77	0,232
	Atual	193 ± 81	177 ± 62	0,305
HDL-c	Basal	43 ± 12	52 ± 14	0,001
	Atual	45 ± 9	55 ± 13	0,0001
Triglicérides	Basal	200 ± 83	116 ± 44	0,0001
	Atual	157 ± 75	110 ± 54	0,004

A figura 12 ilustra as variações percentuais entre as concentrações de glicemia ($p=0,884$), colesterol total ($p=0,964$), LDL-c ($p=0,801$), HDL-c ($p=0,913$) e triglicérides ($p=0,558$) basais e atuais dos participantes do estudo com e sem SM.

Figura 12: Variação percentual das concentrações de lípides e glicose plasmáticos entre o período basal e atual dos participantes do estudo com e sem SM.

- *Estratificação de risco*

Através da estratificação de risco pelos escores de Framingham e pelos critérios de risco estabelecidos pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF, entre os pacientes sem DAC, observou-se para os grupos com SM 68,2% dos casos em discordância entre as classificações ($p=0,225$ e índice kappa = 0,052) e para o grupo sem SM, obtivemos 80,7% dos casos em discordância ($p=0,606$ e índice kappa = 0,015). No grupo com SM, 6 (27,2%) pacientes foram classificados como de alto risco pelos dois critérios e nos sem SM, 6 (10,5%) pacientes eram de alto risco pelos dois critérios (Tabela 10). É importante classificar os portadores de SM conforme a categoria de risco, pois como esta é uma entidade que tem uma grande variação interpessoal, a abordagem no tratamento pode ser diferente.

Tabela 10: Distribuição dos participantes do estudo (sem DAC) com e sem SM segundo as categorias de risco para doença coronária pelos escores de Framingham (ERF) e pelos critérios de risco estabelecidos pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica (FR para HF).

		Com SM						Sem SM					
		FR para HF						FR para HF					
		Baixo		Médio		Alto		Baixo		Médio		Alto	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ERF	Baixo	1	4,5	1	4,5	6	27,2	5	8,7	14	24,5	18	31,5
	Médio	0	0,0	0	0,0	8	36,3	0	0,0	0	0,0	12	21,0
	Alto	0	0,0	0	0,0	6	27,2	0	0,0	2	3,5	6	10,5
	Total	1	4,5	1	4,5	20	90,9	5	8,7	16	28,0	36	63,1

Com relação à idade (≥ 30 anos para homens e ≥ 45 anos para mulheres ou pós-menopausa) como fator de risco, 33 (86,8%) pacientes com SM estavam nessa condição e 48 (67,6%) indivíduos sem SM ($p=0,028$).

Com valores de LDL-c considerados muito elevados (> 330 mg/dL), observou-se 6 (15,8%) pacientes com SM e 18 (25,3%) sem SM ($p = 0,251$).

4.2.2. Avaliação do Estado Nutricional e Hábitos de Vida

- *Avaliação antropométrica*

O IMC médio dos pacientes com síndrome metabólica foi significativamente maior, como era esperado ($30,0 \pm 4,2$ vs $25,5 \pm 4,0$ kg/m²; $p<0,001$). Com relação ao grau de excesso de peso observou-se maior número de pacientes do grupo com SM com pré-obesidade ($25,0 \leq \text{IMC} \leq 29,9$ kg/m²) em relação à obesidade ($\text{IMC} \geq 30,0$ kg/m²). Os não portadores da síndrome eram em grande parte eutróficos (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição dos participantes do estudo com e sem SM segundo o estado nutricional de acordo com o IMC.

Estado Nutricional	Grupo			
	Com SM		Sem SM	
	n	%	n	%
Magreza	0	0,0	2	2,8
Eutrofia	1	2,6	36	50,7
Pré-obesidade	24	63,2	23	32,4
Obesidade Grau I	9	23,7	10	14,1
Obesidade Grau II	1	2,6	0	0,0
Obesidade Grau III	3	7,9	0	0,0
Total	37	100,0	71	100,0

* $p < 0,001$

O valor médio da medida da circunferência da cintura dos pacientes do grupo com SM foi mais elevado em relação aos não portadores da SM ($100,6 \pm 11,3$ cm vs $90,5 \pm 11,5$ cm; $p < 0,001$), também esperado por ser um dos critérios diagnósticos da entidade.

Semelhante à classificação do estado nutricional pelo IMC em que os indivíduos com SM estavam mais acima do peso, observou-se a maior parte dos pacientes desse grupo com acúmulo de gordura abdominal, conferindo *risco muito aumentado* para complicações metabólicas associadas à obesidade (Figura 13).

Figura 13: Distribuição dos participantes do estudo com e sem SM segundo os níveis de risco para complicações metabólicas de acordo com a medida da circunferência da cintura.

- *Avaliação do consumo alimentar*

O escore médio para o consumo de gorduras totais não diferiu entre os grupos ($12,2 \pm 6,2$ para o grupo com SM vs $13,5 \pm 6,6$ para o sem SM; $p=0,511$). Para o consumo de fibras alimentares a situação foi semelhante, obtendo-se escore de $21,8 \pm 5,5$ para o grupo com SM e $21,9 \pm 4,7$ para o grupo sem SM ($p=0,87$).

A tabela 12 mostra a distribuição dos participantes do estudo com e sem SM segundo os escores do consumo de gorduras totais.

Tabela 12: Distribuição dos participantes do estudo com e sem SM segundo os escores do consumo de gorduras totais.

Gorduras totais	Grupo			
	Com SM		Sem SM	
	n	%	n	%
≤ 17	29	76,3	49	69,0
18 - 21	6	15,7	12	16,9
22 - 24	3	7,8	5	7,0
25 - 27	0	0,0	2	2,8
> 27	0	0,0	3	4,2
Total	38	100,0	71	100,0

* valor de $p=0,782$

Quando convertidos os escores obtidos para quantidade total de gordura consumida (em gramas e %), o consumo médio foi de $70,6 \pm 14,8$ g para o grupo com SM *vs* $71,2 \pm 16,7$ g para os sem SM ($p=0,838$) e de 28,8% e 29,1% ($p=0,727$) respectivamente. O consumo de gorduras saturadas foi de $17,4 \pm 5,9$ g *vs* $19,4 \pm 6,2$ g ($p=0,111$) e o de colesterol foi de $182,4 \pm 59,7$ mg *vs* $206,9 \pm 63,0$ mg ($p=0,051$) para os grupos com e sem SM.

Entre os portadores de SM, 20 (52,6%) já haviam sido orientados previamente sobre a importância da alimentação com baixos teores de gorduras por nutricionistas. A maior parte desses pacientes (85,0%) obtiveram consumo adequado para as gorduras totais (escore ≤ 17). Não houve diferença entre os escores obtidos para gorduras totais e passagem por profissional especializado ($p=0,213$).

Para os pacientes sem a SM, observou-se maior número de indivíduos que não haviam sido orientados previamente (56,3%), porém não sendo diferente estatisticamente dos quais já haviam recebido orientação nutricional prévia

($p=0,387$). Independente de ter recebido orientação, o consumo de gorduras totais foi considerado mínimo.

As figuras 14 e 15 mostram a distribuição dos participantes do estudo **com** e **sem** SM, respectivamente, segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Figura 14: Distribuição dos participantes do estudo **com** SM segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Legenda:

1. hambúrguer	5. frios	9. bacon	13. salgadinhos de pacote
2. carnes gordurosas	6. maionese	10. queijos / requeijão	14. sorvetes cremosos
3. frango frito	7. manteiga / margarina	11. leite integral	15. produtos de pastelaria
4. salsicha / lingüiça	8. ovos	12. batata frita	

Figura 15: Distribuição dos participantes do estudo **sem** SM segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Legenda:

1. hambúrguer	5. frios	9. bacon	13. salgadinhos de pacote
2. carnes gordurosas	6. maionese	10. queijos / requeijão	14. sorvetes cremosos
3. frango frito	7. manteiga / margarina	11. leite integral	15. produtos de pastelaria
4. salsicha / lingüiça	8. ovos	12. batata frita	

Apesar de alguns alimentos se destacarem com relação à frequência no consumo, nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos.

Os pacientes portadores de HF dos grupos com e sem SM estão distribuídos tabela 13 conforme os escores de fibras alimentares estabelecidos.

Tabela 13: Distribuição dos participantes do estudo com e sem SM segundo os escores do consumo de fibras alimentares.

Fibras alimentares	Grupo			
	Com SM		Sem SM	
	n	%	n	%
< 20	12	31,5	22	30,9
20 - 29	24	63,1	46	64,7
≥ 30	2	5,2	3	4,2
Total	38	100,0	71	100,0

* valor de p=1,00

Quanto à avaliação da quantidade em gramas do consumo de fibras alimentares, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($22,9 \pm 4,5$ g nos com SM *vs* $22,8 \pm 4,2$ g nos sem SM; $p=0,858$).

Com relação a orientação nutricional prévia, não foram observadas diferenças significativas. O grupo dos pacientes com SM que já haviam sido orientados por nutricionistas apresentou 16 (80%) casos com consumo regular para as fibras alimentares (escore 20 - 29) e 4 (20%) casos com consumo baixo (escore < 20) deste nutriente ($p=0,055$).

Para os pacientes sem SM já orientados previamente, 20 (64,5%) obtiveram consumo regular de fibras alimentares *vs* 26 (65%) dos que não tinham orientação nutricional prévia. Para as outras categorias de escores também não foram observadas diferenças significativas ($p=1,00$).

As figuras 16 e 17 mostram a distribuição dos participantes do estudo **com** e **sem** SM segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Figura 16: Distribuição dos participantes do estudo **com** SM segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Legenda:

1. sucos naturais de frutas	4. batata	7. cereais integrais
2. frutas	5. feijão, ervilha, lentilha	8. pães integrais
3. verduras	6. legumes	9. pães convencionais

Figura 17: Distribuição dos participantes do estudo **sem** SM segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Legenda:

1. sucos naturais de frutas	4. batata	7. cereais integrais
2. frutas	5. feijão, ervilha, lentilha	8. pães integrais
3. verduras	6. legumes	9. pães convencionais

O consumo das fibras alimentares foi semelhante entre os grupos, no entanto, o consumo de verduras e leguminosas foi menor entre os portadores de SM, onde a ingestão desses alimentos ocorria diariamente em 78,9% e 65,7% dos casos ($p=0,019$ e $p=0,045$), respectivamente.

O consumo regular de bebidas alcoólicas foi verificado em 10 (26,3%) pacientes com SM e em 23 (32,3%) sem a SM ($p=0,51$). Com relação a dose/semana, observou-se consumo médio de $3,0 \pm 4,6$ doses para os pacientes do grupo com SM e de $3,9 \pm 7,1$ doses para os pacientes sem SM ($p=0,92$).

- *Atividade Física*

Quanto ao hábito de praticar atividade física, não foi observada diferença estatística entre os grupos, apesar da tendência do grupo sem SM ser mais ativo. Dentre os indivíduos com SM, 6 (15,7%) eram fisicamente ativos e dos sem a SM,

20 (28,1%) faziam exercícios na frequência recomendada ($p=0,148$). A atividade física mais praticada foi a caminhada entre 100% dos portadores de SM e em 11 (55,0%) pacientes sem a síndrome. A frequência média de realização de exercícios foi de $4,3 \pm 0,8$ dias/semana para o grupo com SM e $6,0 \pm 5,8$ dias/semana para os sem SM ($p=0,438$), com duração de $58,3 \pm 12,9$ e 123 ± 186 minutos por sessão para os grupos com e sem SM, respectivamente ($p=0,051$).

4.3. Doença Arterial Coronária (DAC)

Em 30 (27,3%) indivíduos diagnosticou-se a doença arterial coronária, sendo considerado evento precoce em 96,7% dos casos.

Desses pacientes, 21 (70%) sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM) aos $41,8 \pm 8,6$ anos, 17 (56,6%) fizeram revascularização do miocárdio (RM) aos $47,4 \pm 9,6$ anos de idade e a angioplastia foi realizada em 11 (36,6%) coronarianos, sendo a média de idade $43,6 \pm 8,5$ anos.

Para avaliar a associação de cada fator de risco para DAC, dividiu-se a população em grupo DAC e grupo sem DAC (Tabela 14).

Tabela 14: Características clínicas dos participantes do estudo com e sem doença arterial coronária (DAC).

Variável	Grupo				Valor de p
	Com DAC		Sem DAC		
	(n = 30)		(n = 80)		
	n	%	n	%	
Idade (anos)	55,4 ± 12,7		46,5 ± 16,8		0,004
Sexo					
Masculino	18	60,0	24	30,0	0,004
Feminino	12	40,0	56	70,0	
Raça					
Branca	23	79,3	58	73,4	0,565
Não-branca	6	20,7	21	26,6	
Diabete melito	8	26,6	9	11,2	0,072
Hipertensão Arterial	27	90,0	32	40,0	0,001
PAS (mmHg)	132 ± 14		136 ± 17		0,188
PAD (mmHg)	82 ± 7,0		86 ± 10		0,007
Fumantes	4	13,3	9	11,2	0,748
Ex-fumantes	12	40,0	13	16,2	0,008
Fumantes + Ex-fumantes	16	53,3	21	26,2	0,007
História familiar de DAC precoce*	22	73,3	45	56,9	0,117
Concentrações de HDL-c baixo	16	53,3	12	15,0	0,001
Síndrome Metabólica (SM)*	16	53,3	22	27,8	0,013

*variável analisada em 109 pacientes por indisponibilidade de dados.

Com relação à prescrição de medicamentos, o número de pacientes que faziam uso de hipolipemiantes, não diferiu entre os grupos (96,6% dos com DAC *vs* 85,0% dos sem DAC, $p=0,109$). O mesmo ocorreu com os hipoglicemiantes orais e/ou insulina (20% dos com DAC *vs* 10% dos sem DAC $p=0,200$).

Quanto a outros medicamentos, o ácido acetilsalicílico foi prescrito mais para os pacientes com DAC (86,6%) em relação aos sem DAC (43,7%); $p=0,001$. Os anti-hipertensivos também foram mais prescritos no grupo DAC em relação aos sem DAC (90% *vs* 35%; $p=0,001$).

4.3.1. História Familiar

Com referência aos antecedentes familiares, 27 (90,0%) coronariopatas e 64 (80,0%) indivíduos sem DAC tinham histórico familiar de DAC ($p=0,217$). A manifestação da doença foi considerada precoce em 22 (73,3%) parentes dos coronarianos e entre os familiares dos portadores de HF sem DAC, 45 (56,9%) dos eventos foram considerados precoces ($p=0,117$).

O evento que mais acometeu tanto os familiares dos pacientes com DAC como dos sem DAC foi o IAM, com 25 (83,3%) e 62 (77,5%) casos, respectivamente ($p=0,503$). Os familiares mais acometidos foram os pais em ambos os grupos (53,3% dos com DAC *vs* 48,7% dos sem DAC; $p=0,669$). Houve diferença estatisticamente significativa com relação a ter irmãos com antecedente de IAM (50,0% dos com DAC *vs* 25,0% dos sem DAC; $p=0,012$). Nos demais parentes de primeiro e segundo graus, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Dos 30 coronarianos, 14 (46,6%) tinham histórico familiar de realização de cirurgia de revascularização do miocárdio e 38 (47,5%) dos familiares do grupo sem DAC ($p=0,938$). Os irmãos novamente foram os mais acometidos, porém sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,762$).

Dos 2 (2,5%) parentes que realizaram angioplastia, todos eram familiares referentes aos pacientes sem manifestação de DAC ($p=1,0$).

Com relação ao número de óbitos entre os familiares dos coronarianos e dos não coronarianos, não se observou diferença significativa entre os grupos. Ambos tiveram grande número de mortes por doenças cardíacas (76,6% *vs* 73,4%; $p=0,729$. O familiar mais acometido não diferiu entre os grupos).

4.3.2. Avaliação laboratorial, estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção da aterosclerose

- *Avaliação laboratorial*

Os valores basais de glicemia, colesterol total e LDL-c não diferiram estatisticamente entre os grupos dos pacientes com e sem DAC. Os coronarianos apresentaram concentrações basais e atuais de HDL-c inferiores e de triglicérides mais elevados quando comparados ao grupo sem a doença (Tabela 15).

Tabela 15: Evolução dos exames laboratoriais basais e atuais dos participantes do estudo com e sem DAC.

Exame (mg/dL)		Grupo		Valor de p
		Com DAC	Sem DAC	
Glicemia	Basal	102 ± 12	97 ± 14	0,146
	Atual	101 ± 11	97 ± 14	0,181
Colesterol total	Basal	348 ± 82	353 ± 70	0,736
	Atual	261 ± 92	260 ± 67	0,971
LDL-c	Basal	271 ± 79	276 ± 69	0,729
	Atual	183 ± 86	184 ± 62	0,948
HDL-c	Basal	43 ± 17	51 ± 13	0,014
	Atual	45 ± 12	54 ± 13	0,004
Triglicérides	Basal	181 ± 97	131 ± 55	0,011
	Atual	160 ± 80	111 ± 53	0,008

A figura 18 ilustra as variações percentuais entre as concentrações de glicemia ($p=0,202$), colesterol total ($p=0,694$), LDL-c ($p=0,572$), HDL-c ($0,244$) e triglicérides ($p=0,354$) basais e atuais dos pacientes com e sem DAC estudados.

Figura 18: Variação percentual das concentrações de lípidos e glicose plasmáticas entre o período basal e atual dos participantes do estudo com e sem DAC.

- *Estratificação de risco*

A comparação das categorias de risco avaliado pelos escores de Framingham e pelos critérios de risco das diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF heterozigótica não foi realizada nesta situação, uma vez que todos os indivíduos com DAC são classificados como de alto risco pelos dois critérios.

Com relação à idade como fator de risco maior para essa população (≥ 30 anos para homens e ≥ 45 anos para mulheres ou pós-menopausa), observou-se que 100% dos pacientes com DAC estavam nesta condição, e 51 (63,7%) dos indivíduos sem DAC ($p=0,001$).

Com valores de LDL-c considerados muito elevados (> 330 mg/dL), encontrou-se 7 (23,3%) pacientes com DAC e 17 (21,2%) sem manifestação de DAC ($p=0,814$).

- *Metas lipídicas para prevenção de aterosclerose*

Na distribuição dos grupos com e sem DAC conforme a meta de LDL-c, observou-se proporção reduzida de indivíduos que atingiram as concentrações recomendadas para esta lipoproteína em ambos os grupos (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição dos participantes do estudo com e sem DAC e metas de LDL-c atingidas.

Grupo	Metas de LDL-c (mg/dL)									
	£ 100		£ 130		£ 160		> 160		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Com DAC	2	8,0	6	24,0	6	24,0	11	44,0	25	30,5
Sem DAC	1	1,7	12	21,0	13	22,8	31	54,4	57	69,5
Total	3	3,6	18	21,9	19	23,1	42	51,2	82	100,0

* valor de $p=0,577$.

4.3.3. Avaliação do Estado Nutricional e Hábitos de Vida

- *Avaliação antropométrica*

O valor médio do IMC da população com DAC foi de $27,5 \pm 4,0$ kg/m² e do grupo sem DAC de $26,9 \pm 4,8$ kg/m², não sendo diferente estatisticamente ($p=0,514$). Agruparam-se os indivíduos com e sem DAC, com valores de IMC acima de 25,0 kg/m², para verificar se havia relação entre excesso de peso e presença de doença coronária. Observou-se 21 (70,0%) pacientes do grupo DAC vs 49 (61,2%) dos sem

DAC com excesso de peso, não sendo mesmo assim diferentes estatisticamente ($p=0,396$) (Tabela 17).

Tabela 17: Distribuição dos participantes do estudo com e sem DAC segundo o estado nutricional de acordo com o IMC.

Estado Nutricional	Grupo			
	Com DAC		Sem DAC	
	n	%	n	%
Magreza	0	0,0	2	2,5
Eutrofia	10	33,3	28	35,0
Pré-obesidade	15	50,0	32	40,0
Obesidade grau I	4	13,3	15	18,8
Obesidade grau II	0	0,0	1	1,2
Obesidade grau III	1	3,3	2	2,5
Total	30	100,0	80	100,0

* valor de $p = 0,782$

Quanto à distribuição de gordura corporal, avaliada pela medida da circunferência da cintura, não se observou diferença estatística entre os grupos, embora os valores dessa medida tenham sido maiores para os indivíduos do grupo com DAC ($96,2 \pm 11,0$ cm *vs* $93,1 \pm 12,8$ cm; $p=0,241$).

Ao classificar de acordo com o risco para complicações metabólicas, observou-se 17 (56,6%) indivíduos do grupo com DAC e 44 (55,0%) do sem DAC com *risco muito aumentado*, a seguir de 7 (23,3%) pacientes com DAC e 23 (28,7%) sem DAC com valores aceitos de *normalidade* e 6 (20,0%) do grupo DAC *vs* 13 (16,2%) sem DAC com *risco aumentado* ($p=0,809$) (Figura 19).

Figura 19: Distribuição dos participantes do estudo com e sem DAC segundo os níveis de risco para complicações metabólicas de acordo com a medida da circunferência da cintura.

Quanto ao sexo, os valores da circunferência da cintura das mulheres do grupo DAC foram de $92,5 \pm 8,6$ cm e do grupo sem DAC de $93,2 \pm 13,7$ cm. Para os homens, os valores médios obtidos foram de $98,7 \pm 12,0$ cm para o grupo DAC e de $92,8 \pm 12,4$ cm para os sem DAC. Através da análise de variância a dois fatores, observou-se que não houve interação entre DAC e sexo ($p=0,229$), entre os sexos ($p=0,299$) e entre os grupos com e sem DAC ($p=0,35$). Por esta análise, observou-se que os fatores DAC e sexo não influenciaram na medida da circunferência da cintura, nem de forma conjunta, nem individual.

- *Avaliação do consumo alimentar*

Quanto ao consumo alimentar avaliado por meio de escores para gorduras totais e fibras alimentares, o mesmo não diferiu entre os grupos, tanto para o consumo de gorduras totais ($12,0 \pm 5,8$ para o grupo com DAC vs $13,4 \pm 6,7$ para o sem DAC; $p=0,391$), quanto para o consumo de fibras alimentares, cujo escore

médio foi de $22,0 \pm 5,3$ para o grupo com DAC vs $21,9 \pm 4,9$ para o grupo sem DAC ($p=0,84$).

Os pacientes portadores de HF dos grupos com e sem DAC estão distribuídos tabela 18 conforme os escores de gorduras totais estabelecidos.

Tabela 18: Distribuição dos participantes do estudo com e sem DAC segundo os escores do consumo de gorduras totais.

Gorduras totais	Grupo			
	Com DAC		Sem DAC	
	n	%	n	%
≤ 17	24	80,0	55	68,7
18 - 21	3	10,0	15	18,7
22 - 24	3	10,0	5	6,2
25 - 27	0	0,0	2	2,5
> 27	0	0,0	3	3,7
Total	30	100,0	80	100,0

* valor de $p=0,564$

Quando convertidos os escores obtidos para quantidade total de gordura consumida (em gramas e %), o consumo médio foi de $66,0 \pm 15,1$ g para os portadores de DAC e de $72,7 \pm 16,0$ g para os sem DAC ($p=0,05$) e de 27,9% e 29,4% ($p=0,07$), respectivamente. O consumo de gorduras saturadas foi de $18,5 \pm 5,4$ g vs $18,7 \pm 6,4$ g ($p=0,889$) e o colesterol foi de $200,5 \pm 52,9$ mg vs $196,6 \pm 66,5$ mg ($p=0,772$) para os pacientes com e sem DAC respectivamente.

Entre os coronarianos, 14 (46,7%) já haviam sido orientados previamente sobre a dieta por nutricionistas. A maior parte desses pacientes (92,8%) obtiveram consumo adequado para as gorduras totais (escore ≤ 17). Não houve diferença entre

os escores obtidos para gorduras totais e passagem por profissional especializado ($p=0,291$).

Para os pacientes sem a manifestação de DAC, 38 (47,5%) já haviam recebido orientação nutricional previamente, e desses, 30 (78,9%) obtiveram consumo adequado de gorduras totais. Porém, não houve associação entre o consumo desse nutriente e orientação dietoterápica anterior à entrevista ($p=0,375$).

Com relação à frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras dos pacientes **com** DAC, o que apresentou consumo de 5 ou mais vezes na semana foram a manteiga/margarina, a seguir dos laticínios integrais. Para os pacientes **sem** DAC, os mesmos alimentos foram encontrados.

Os alimentos fontes de gorduras, conforme a frequência de seu consumo para os indivíduos com e sem DAC, estão descritos nas figuras 20 e 21 respectivamente.

Figura 20: Distribuição dos participantes do estudo **com** DAC segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Legenda:

1. hambúrguer	5. frios	9. bacon	13. salgadinhos de pacote
2. carnes gordurosas	6. maionese	10. queijos / requeijão	14. sorvetes cremosos
3. frango frito	7. manteiga / margarina	11. leite integral	15. produtos de pastelaria
4. salsicha / lingüiça	8. ovos	12. batata frita	

Figura 21: Distribuição dos participantes do estudo **sem** DAC segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras totais.

Legenda:

1. hambúrguer	5. frios	9. bacon	13. salgadinhos de pacote
2. carnes gordurosas	6. maionese	10. queijos / requeijão	14. sorvetes cremosos
3. frango frito	7. manteiga / margarina	11. leite integral	15. produtos de pastelaria
4. salsicha / lingüiça	8. ovos	12. batata frita	

Os pacientes portadores de HF dos grupos com e sem DAC estão distribuídos tabela 19 conforme os escores de fibras alimentares estabelecidos.

Tabela 19: Distribuição dos participantes do estudo com e sem DAC segundo os escores do consumo de fibras alimentares.

Fibras alimentares	Grupo			
	Com DAC		Sem DAC	
	n	%	n	%
< 20	11	36,6	23	28,7
20 - 29	16	53,3	55	68,7
≥ 30	3	10,0	2	2,5
Total	30	100,0	80	100,0

* valor de $p=0,128$

Quanto à avaliação da quantidade em gramas do consumo de fibras alimentares, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($23,1 \pm 4,9$ g nos com DAC *vs* $22,8 \pm 4,1$ g nos sem DAC; $p=0,781$).

Entre os pacientes do grupo com DAC que já haviam sido orientados previamente por nutricionistas, 8 (57,1%) obtiveram consumo regular para as fibras alimentares (escore 20 - 29). Não houve diferença entre os escores obtidos para esse nutriente e passagem por profissional especializado ($p=1,00$).

Para os pacientes sem a manifestação de DAC já orientados previamente, 29 (76,3%) obtiveram consumo regular de fibras alimentares. Igualmente para os coronarianos, não foi observada associação entre o consumo desse nutriente e orientação dietoterápica anterior à entrevista ($p=0,201$).

Para as fontes de fibras alimentares, os alimentos com maior frequência de consumo (5 ou mais vezes/semana) entre os pacientes **com** DAC foram as frutas, verduras, leguminosas, pães convencionais e os legumes. Os alimentos que obtiveram menor consumo foram os cereais e pães integrais.

Entre os pacientes **sem** DAC, os alimentos com maior e menor frequência de consumo foram semelhantes aos portadores de DAC.

Os alimentos fontes de fibras alimentares, conforme a frequência de seu consumo para os indivíduos com e sem DAC, estão descritos nas figuras 22 e 23 respectivamente.

Figura 22: Distribuição dos participantes do estudo **com** DAC segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Legenda:

1. sucos naturais de frutas	4. batata	7. cereais integrais
2. frutas	5. feijão, ervilha, lentilha	8. pães integrais
3. verduras	6. legumes	9. pães convencionais

Figura 23: Distribuição dos participantes do estudo **sem** DAC segundo a frequência do consumo de alimentos fontes de fibras alimentares.

Legenda:

1. sucos naturais de frutas	4. batata	7. cereais integrais
2. frutas	5. feijão, ervilha, lentilha	8. pães integrais
3. verduras	6. legumes	9. pães convencionais

O consumo regular de bebidas alcoólicas foi verificado em 13 (43,3%) pacientes com DAC e em 21 (26,2%) sem DAC ($p=0,084$). Com relação a dose de bebida/semana, observou-se consumo médio de $3,0 \pm 4,2$ doses para os pacientes do grupo com DAC e de $3,8 \pm 7,4$ doses para os pacientes sem DAC ($p=0,457$).

- *Atividade Física*

Quando questionados com relação ao hábito de praticar atividade física, não se observou diferença estatística entre os grupos, apesar da tendência do grupo dos não coronarianos ser mais ativo. Dentre os indivíduos com DAC, 4 (13,3%) eram fisicamente ativos e dos sem a manifestação de DAC, 22 (27,5%) faziam exercícios na frequência recomendada ($p=0,119$). A atividade física mais praticada foi a caminhada entre 100% dos portadores de DAC e em 13 (59,1%) dos pacientes sem DAC. A frequência média de realização de exercícios foi de $5,0 \pm 1,6$ dias/semana para o grupo DAC e $5,7 \pm 5,5$ dias/semana para os sem DAC ($p=0,678$), com duração de $101,3 \pm 53,9$ e $110,0 \pm 178,0$ minutos por sessão para os grupos com e sem DAC respectivamente ($p=0,254$).

4.4. Principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronária

Todos os fatores de risco e características gerais foram primeiramente avaliados na análise univariada. Com o objetivo de verificar quais dos fatores associavam-se ao desenvolvimento da doença coronária em nossa população, além da própria hipercolesterolemia familiar, fizemos a regressão logística multivariada. Para essa análise foram estudadas as variáveis que apresentaram $p < 0,05$ nas análises univariadas. Algumas variáveis, embora significativas nas univariadas, não foram estudadas por apresentarem um zero estrutural.

Foram incluídos no modelo de regressão logística multivariada idade, sexo masculino, pressão arterial diastólica (PAD), síndrome metabólica (SM), ex-tabagismo, HDL-c baixo (< 40 mg/dL) e antecedente de infarto agudo do miocárdio em irmão (Tabela 20).

A variável hipertensão arterial (HAS) avaliada pela análise univariada demonstrou ser uma variável importante para o desenvolvimento da DAC, porém por problemas no tamanho amostral teve que ser excluída do modelo de regressão logística multivariada. Devido a isso, optou-se por analisá-la individualmente.

Tabela 20: Odds ratio (OR) e Intervalo de Confiança (IC 95%) para a presença de fatores de risco para DAC entre a população estudada.

Variável	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Idade	1,04	1,01 - 1,07	0,012	1,06	1,02 - 1,1	0,002
Sexo masculino	3,50	1,46 - 8,38	0,005	7,3	2,1 - 24,7	0,001
HAS	13,50	3,78 - 48,26	$< 0,001$	-	-	-
PAD	1,50	0,64 - 3,52	0,351	-	-	-
SM	2,96	1,24 - 7,07	0,014	-	-	-
Ex-tabagismo	3,21	1,34 - 7,69	0,009	-	-	-
HDL-c baixo	6,48	2,52 - 16,65	$< 0,001$	8,6	2,7 - 27,6	$< 0,001$
IAM em irmão	3,00	1,25 - 7,21	0,014	3,4	1,1 - 10,5	0,028

A análise univariada mostrou que os pacientes hipertensos têm 13,5 vezes maior chance de desenvolver DAC. A análise da regressão multivariada demonstrou que os indivíduos que apresentam concentrações de HDL-c baixo têm 8,6 vezes, ser do sexo masculino 7,3 vezes, de ter irmão com antecedente de infarto 3,4 vezes e idade mais avançada uma vez maior chance de ter DAC.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A HF é uma doença caracterizada por concentrações elevadas de LDL-c e alta prevalência de DAC precoce. Dessa forma, é extremamente importante seu diagnóstico precoce para que medidas preventivas sejam implementadas. É importante enfatizar que atualmente dispomos de potentes medicamentos hipolipemiantes que certamente irão modificar a história natural da HF se utilizados de forma precoce e em doses adequadas. Além de valores elevados do LDL-c, os outros fatores de risco têm papel importante na fisiopatologia da aterosclerose na forma heterozigótica da HF.

O critério ideal para o diagnóstico da HF é a determinação genética da presença da mutação do receptor da LDL. Porém, é um método de alto custo para ser realizado em todos os portadores da doença. Além disso, os critérios clínicos já publicados e estabelecidos para essa população mostram forte associação com a genotipagem⁶².

Fatores de risco nos portadores de HF

A gravidade da HF heterozigótica, considerando-se os sintomas coronários, não necessariamente correlaciona-se apenas com concentrações plasmáticas de colesterol. O curso da DAC é variável e pode ser influenciado pelo tipo de mutação genética, sexo, fatores e marcadores de risco para aterosclerose²².

Os fatores de risco associados à doença coronária especificamente nos portadores de HF como idade, tabagismo, história familiar de DAC precoce, LDL-c muito alto (> 330 mg/dL), concentrações reduzidas de HDL-c, HAS, DM e lipoproteína (a) [Lp(a)]⁹ foram analisados e utilizados para classificar o risco dessa população.

Com o avançar da idade, os riscos para as doenças cardiovasculares aumentam. Para a população geral, é considerado que homens acima de 45 anos e mulheres acima dos 55 anos, ou pós-menopausa, estejam sob a faixa de maior risco²⁰. Para os portadores da HF, a ocorrência de eventos acontece em idade mais precoce, sendo considerado que os homens acima dos 30 anos e mulheres acima dos 45 anos, ou pós-menopausa, sejam os maiores alvos²⁰. Na população estudada, a idade foi considerada um fator de risco importante, pois mais de 70% dos pacientes encontravam-se acima dessas faixas etárias.

A presença de DAC encontrada na nossa população de indivíduos com HF (27,3%) foi semelhante à encontrada na população americana estudada por Hopkins *et al*⁵⁵, onde 26% dos casos apresentavam DAC precoce. Achados de trabalhos desenvolvidos no Canadá²², Holanda^{10,63} e Inglaterra⁶⁴, mostraram maior número de coronarianos na população de portadores de HF, chegando a atingir 49% dos homens ingleses⁶⁴.

A média de idade de ocorrência de IAM da nossa população (42 anos) foi considerada muito mais precoce do que entre a população brasileira sem hipercolesterolemia familiar do estudo sobre os fatores de risco para insuficiência coronária na América do Sul (FRICAS), que foi aos 58 anos de idade²⁸.

Mesmo comparando-se com estudos com população de indivíduos com HF, as manifestações clínicas da DAC foram mais precoces em nossa casuística, onde a média de idade de ocorrência do IAM foi aos 39 anos para os homens e aos 45 anos para as mulheres. Em estudo desenvolvido por Hill *et al*²², a média de idade de eventos coronários foi aos 48 anos em homens e aos 55 anos nas mulheres e segundo os dados publicados por Hopkins *et al*⁵⁵ a média de idade foi aos 44 anos para os homens e aos 50 anos nas mulheres. Os dados encontrados na população inglesa estudada por Neil *et al*⁶⁴ são os que mais se assemelharam com os nossos casos (43 anos nos homens e 46 anos nas mulheres). Cabe ressaltar que comparações entre diferentes populações devem ser feitas com cautela, uma vez que cada coorte estudada possui diferente antecedente familiar e tratamentos distintos¹⁰.

O fato dos pacientes com DAC serem mais velhos (55 *vs* 47 anos) foi observado por outros autores^{10,63,64}, e sugere que podemos ter subestimado o impacto de alguns fatores de risco nessa população, pois muitos pacientes coronarianos podem ter falecido antes da avaliação dos riscos.

Com relação ao sexo, observou-se predomínio de desenvolvimento de DAC nos homens (60%), o que foi verificado por outros estudos, atingindo indivíduos do sexo masculino nas proporções de 62%⁶³, 64%²² e 68%⁵⁵. Na população estudada, assim como em outros estudos^{10,55,63,64}, o sexo masculino foi considerado como um fator de risco determinante para o desenvolvimento da doença coronária.

Como esperado, houve uma elevada prevalência de história familiar de doença coronária em nossa população. Chama a atenção que mais da metade dos casos foram considerados precoces, o que nos mostra a gravidade da doença em toda a família e a necessidade de prevenção de eventos coronários.

A história familiar de DAC precoce é considerada fator de risco independente para o desenvolvimento da doença. Os mecanismos envolvidos ainda não estão muito bem esclarecidos, mas podem envolver a alta susceptibilidade para a aterosclerose, uma maior tendência à trombose e respostas pró-inflamatórias sugeridas por altas concentrações de proteína c reativa⁶⁵.

Em nosso estudo, a presença de familiares com histórico de DAC precoce ou não, foi semelhante entre os grupos DAC e não-DAC. O tipo de evento com maior ocorrência foi o IAM em ambos os grupos, principalmente no pai. Isso não diferenciou os grupos provavelmente devido a alta prevalência desse achado nas famílias com HF. Por outro lado, a presença de irmãos infartados foi um marcador independente do risco de DAC após ajuste para fatores de confusão, onde essa condição aumenta o risco de DAC em 3,4 vezes. De fato, Nasir *et al*⁶⁵ recentemente demonstraram que a presença de DAC em irmãos foi o maior determinante da presença de aterosclerose subclínica em relação aos pais com a doença. A relação irmão-irmão para muitos fatores de risco coronários é maior que a relação entre pais e filhos, pois além de fatores genéticos comuns haveriam fatores ambientais envolvidos nessas relações entre irmãos mais presentes.

Dos fatores de risco estabelecidos, observou-se grande parte da população com diagnóstico de hipertensão arterial, com níveis médios de pressão arterial sistólica e diastólica que são considerados limítrofes pelas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵³. A associação positiva entre hipertensão e desenvolvimento de DAC em indivíduos com HF tem sido observada em outros estudos^{10,63}. Entretanto, a prevalência de hipertensos na população holandesa com DAC foi de 17%⁶³, enquanto que no presente estudo a

proporção foi respectivamente de 90% e de 40% nos portadores de HF com e sem DAC. Esse foi um dos fatores de risco encontrados nesse estudo que mais se relacionou com o desenvolvimento da DAC, estimando que indivíduos hipertensos tenham risco de 13,5 mais vezes de ter alguma manifestação clínica da doença. Silva *et al*²⁸ demonstraram que em brasileiros, a hipertensão arterial é um dos fatores de risco de maior relação significativa com eventos coronários.

A associação entre hipercolesterolemia e hipertensão arterial é descrita classicamente como importante determinante do risco de desenvolvimento de aterosclerose, fato comprovado em nosso estudo. Existe evidência também que a hipercolesterolemia, por modificar a função endotelial, possa predispor a hipertensão. Em estudo publicado com população de HF oriunda de nossa casuística foi demonstrado que a hipercolesterolemia leva ao aumento de pressão arterial num modelo de hipóxia⁶⁶, porém essa resposta é abolida após a diminuição do LDL-c com o uso de altas doses de sinvastatina⁶⁷. Sposito *et al*⁶⁸ demonstraram de forma pioneira que a diminuição do colesterol potencializa o efeito hipotensor de inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

A presença de indivíduos diabéticos foi maior, mas não significativa, entre os coronarianos estudados em relação aos não portadores da DAC (27% *vs* 11%), fato também encontrado na população americana e de holandeses, porém em percentuais bem menores (2,1%¹⁰, 5,9%⁵⁵ e 11,1%⁶³). O referido fator de risco não foi associado como determinante para o desenvolvimento da DAC em nossa amostra, porém em uma população de 2 400 portadores de HF cadastrados em 27 clínicas de lípides da Holanda, o diagnóstico de DM foi considerado como fator independente para DAC, com risco relativo de 2,19 (IC 95% 1,36 - 3,54)⁶³.

O tabagismo é um fator de risco para DAC com associação frequentemente demonstrada nos indivíduos portadores de HF^{22,55,63,64,69}. Porém, no presente estudo, assim como no de De Sauvage Nolting *et al*¹⁰, não encontrou-se correlação significativa entre o uso de tabaco e presença de DAC, o que pode estar relacionado com a falta de poder estatístico pelo número reduzido de fumantes no grupo DAC⁶³. No entanto, foi verificada significativa prevalência de ex-tabagistas no grupo DAC, indivíduos que provavelmente pararam de fumar após o primeiro evento cardiovascular. Ao agrupar os indivíduos fumantes e ex-fumantes, também foi possível relacionar com a presença de DAC, onde 53% dos coronarianos estavam expostos a essa condição, mas mesmo assim não foi considerado como fator independente para DAC na análise de regressão multivariada.

A Lp(a) é semelhante à partícula da LDL, no entanto com capacidade pró-trombótica. Aparentemente, essa lipoproteína não tem nenhuma função no transporte de lipídeos, portanto sua ausência no plasma não acarreta transtornos metabólicos. Porém, estudos prospectivos têm mostrado que ela pode representar um fator de risco isolado para a população de não-HF²⁰. Em nosso estudo, a presença de concentrações elevadas da Lp(a) não foi considerada na avaliação do risco dos portadores de HF conforme recomendado pelas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da HF⁹, devido ao fato de esta dosagem não ser rotina da Instituição. Se tivéssemos levado isso em consideração, poderíamos ter aumentado, ou não, o número de indivíduos classificados como alto risco. Estudos com coortes que variaram de 262⁵⁵, 410⁶⁴ a 526¹⁰ indivíduos, não encontraram correlação entre concentrações de Lp(a) e DAC na população de HF. Por outro lado, Jansen *et al*⁶³ recentemente publicaram dados retrospectivos de 2 400 pacientes holandeses, onde avaliando-se as concentrações de

Lp(a) de 1698 pacientes, encontrou-se risco relativo de 1,5 (IC 95% 1,20 - 1,79) para concentrações superiores a 300 mg/dL e Holmes *et al*⁷⁰ consideraram a Lp(a) (concentrações $\geq$ 560 mg/dL) como fator de risco independente para DAC, pela análise de dados retrospectivos de 388 pacientes canadenses.

Em estudo desenvolvido por Descamps *et al*⁷¹, foram comparados os fatores de risco clássicos em população de indivíduos com HF (n=95) e indivíduos com concentrações elevadas de colesterol total e antecedente familiar de doença cardiovascular, porém sem o diagnóstico de HF (n=140). Os portadores da mutação no gene da LDL apresentaram maiores concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e Lp(a), porém, a população dos não-HF apresentaram maior prevalência de HAS, DM, tabagismo e excesso de peso.

Avaliação laboratorial, estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção da aterosclerose

Em nosso estudo encontramos uma falta de concordância entre a estratificação de risco realizada pelos escores de Framingham³ e pelos critérios estabelecidos por Civeira *et al*⁹ para a população dos portadores de HF. Embora os escores de Framingham sejam as ferramentas recomendadas para maior parte da população pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, este subestimou o risco potencial quando foi utilizado um escore desenvolvido especificamente para a HF. Isso de alguma forma já era esperado, mas serviu de base para confirmar que devem ser utilizadas as ferramentas específicas para cada população. Contudo, o

estabelecimento das metas para a prevenção da aterosclerose é similar àquelas para população em geral.

Os indivíduos com HF considerados como de alto risco para o desenvolvimento de eventos coronários, têm como meta de LDL-c a ser atingida valores = 100 mg/dL⁹. Mesmo com prescrição de medicamentos hipolipemiantes para 97% dos coronarianos e 85% dos sem a doença coronária, respectivamente 8% e 2% dos indivíduos atingiram essas metas, de ambos os grupos. Fato que mostra a dificuldade do tratamento de indivíduos de alto risco.

O perfil bioquímico dos indivíduos entre os períodos basal e atual mostrou redução significativa nas concentrações médias de colesterol total, LDL-c, triglicérides e glicemia, bem como aumento na fração HDL-c, porém sem diferença entre os pacientes com e sem DAC. Isso provavelmente decorre do fato de a maior parte dos pacientes ter sido tratada de forma similar devido ao alto risco potencial para aterosclerose dessa doença.

É recomendado que as concentrações de LDL-c tenham reduções entre 50 e 75%⁹, porém os estudos mostram que reduções de 30% nas concentrações de LDL-c devido ao uso de medicação hipolipemiante associam-se a diminuições de cerca de 30% no risco de eventos cardiovasculares.

Embora não existam estudos de desfechos clínicos em populações com HF, certamente o uso de estatinas modifica a história natural da aterosclerose nesses indivíduos. No entanto, o número de pacientes que atingiram as metas de LDL-c para o grau de risco de eventos cardiovasculares foi muito pequeno, principalmente nos pacientes considerados como de alto risco. Esse fato demonstra a dificuldade de manuseio da HF que deve ser feito em centros especializados. Certamente o

tratamento desses pacientes deve ser intensificado, com a utilização de estatinas mais potentes associadas ou não a medicamentos bloqueadores de absorção do colesterol. Dados do estudo ASAP⁷² mostraram claramente que doses elevadas de atorvastatina (80mg), que levaram a maiores reduções do LDL-c, são mais eficazes em bloquear a progressão da aterosclerose carotídea em portadores de HF do que doses convencionais de sinvastatina. Vale comentar que no período de coleta de dados do nosso estudo o hipolipemiante disponível na farmácia do InCor era a sinvastatina, porém desde janeiro de 2005, o grupo da Unidade Clínica de Lípidos tem utilizado doses elevadas de atorvastatina rotineiramente.

Embora exista uma correlação direta entre valores de LDL-c e risco de DAC na população geral, isso nem sempre é verdadeiro em portadores de HF comparando-se o perfil lipídico de indivíduos com e sem presença de DAC. Há evidência de que indivíduos com HF e DAC manifesta apresentem frequentemente valores significativamente reduzidos da fração HDL-c e elevados de triglicérides¹⁰. Na população estudada não foi encontrada diferença significativa entre as concentrações de glicemia, colesterol total e LDL-c dos grupos com e sem DAC, assim como verificou De Sauvage Nolting *et al*¹⁰ e Hill *et al*²². Por outro lado, Hopkins *et al*⁵⁵ verificaram em sua população concentrações mais reduzidas de LDL-c no grupo DAC, justificados pelos autores pelo maior uso de medicamentos hipolipemiantes neste grupo.

Em nosso estudo as concentrações de HDL-c foram significativamente menores entre os pacientes com DAC, tanto na situação basal quanto na atual, assim como observado por outros pesquisadores^{10,22,55,63,73}. Essa observação sugere que

altas concentrações de HDL-c oferecem proteção contra DAC mesmo na presença de hipercolesterolemia²².

O efeito do receptor da LDL na remoção de quilomícrons remanescentes e partículas de VLDL pode influenciar diretamente as concentrações de HDL-c nessa população⁷³. Estudo publicado recentemente por um grupo holandês⁷⁴ demonstrou que pacientes com HF têm concentrações de CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein* ou proteína de transferência de ésteres de colesterol) mais elevados, e isso está associado com um perfil lipídico mais aterogênico. Além disso, foi demonstrado que além de concentrações mais reduzidas da HDL, essas têm menor diâmetro. Quanto às partículas de LDL, as altas concentrações de CETP promovem maiores números dessa partícula e de tamanhos menores.

Em nosso meio, observou-se concentração de triglicérides superior entre os pacientes com DAC, assim como observado por De Sauvage Nolting *et al*¹⁰, que também evidenciaram em indivíduos com HF uma forte correlação entre valores de triglicérides elevados e presença de DAC. O mesmo estudo que relacionou a atividade aumentada da CETP com baixos valores de HDL-c, também demonstrou associação positiva da proteína com valores elevados de triglicérides, além da maior produção da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL).

Em alguns pacientes com HF as concentrações baixas de HDL-c e elevadas concentrações de triglicérides também podem ser explicados por uma mutação no gene da lipase lipoprotéica (LLP), principal enzima responsável pela hidrólise de triglicérides¹¹.

Avaliação antropométrica

Com o intuito de verificar a variação fenotípica nos indivíduos de mesma origem étnica e mesma doença genética, porém vivendo em culturas diferentes, foram estudados dois grupos de indivíduos chineses com HF, sendo que um grupo permaneceu na China e o outro migrou para o Canadá. Deste modo, pôde-se realizar uma avaliação direta dos fatores ambientais nas manifestações clínicas da HF heterozigótica. Aqueles que viviam no Canadá tinham maiores concentrações de LDL-c, xantomas tendinosos e eventos de DAC, quando comparados aos chineses que permaneceram na China. Uma possível explicação relacionou-se com os estilos de vida adotados, distintos entre as duas populações. Os que permaneceram na China apresentavam menor consumo alimentar de lipídios, não possuíam o hábito de fumar, realizavam mais exercícios físicos e possuíam média de peso corporal inferior aos residentes no Canadá. Assim, foi demonstrada a importância dos fatores ambientais na expressão da HF⁶⁹.

A partir da análise dos dados antropométricos da população de estudo, foi possível observar que mais da metade dos pacientes estavam acima do peso e com acúmulo de gordura visceral, que são marcadores de risco que podem estar associados ao desenvolvimento de doença aterosclerótica e diabetes tipo 2. Quanto ao sexo, não foram encontradas diferenças com relação ao IMC, porém observou-se mais pacientes do sexo feminino com *risco muito aumentado* para complicações metabólicas associadas à obesidade.

Quando diferenciados os grupos com e sem DAC, não foram observados valores significativamente diferentes entre os grupos para o IMC, assim como outros

estudos realizados em indivíduos com HF^{22,55}. De Sauvage Nolting *et al*¹⁰, entretanto, verificaram associação positiva entre maiores valores de IMC e manifestação de DAC.

A distribuição de gordura visceral não foi diferente entre os grupos com e sem DAC, nem quando separados por sexo, apesar da análise sem distinção da presença de DAC mostrar mais mulheres com a circunferência da cintura alterada.

No estudo de Hopkins *et al*⁵⁵, foi analisada a medida da circunferência da cintura. O grupo dos pacientes com DAC apresentou maiores diâmetros de cintura se comparados aos sem DAC, porém esta diferença desapareceu quando analisados por sexo.

Porém, a contribuição da adiposidade visceral e da hiperinsulinemia no desenvolvimento da DAC em pacientes com altas concentrações de LDL-c nunca foi bem investigada. Sendo assim, um estudo caso-controle realizado em homens com e sem a mutação genética do receptor da LDL foi realizado no Canadá. A amostra constou de 120 indivíduos com HF heterozigótica e 280 sem a doença (não-HF). O risco de doença cardiovascular associado com a obesidade abdominal foi estimado pela circunferência da cintura, e os resultados indicaram em ambos os grupos que maiores diâmetros de cintura tendem a estar associados com elevadas concentrações de insulina e triglicérides, bem como com redução no HDL-c. Porém, para a medida da circunferência da cintura, não foram encontradas diferenças entre os pacientes com HF e os não-HF. No entanto, a combinação entre hiperinsulinemia e obesidade central aumentou o risco de estenose coronária entre os portadores de HF. Assim, os riscos associados com o aumento da circunferência da cintura nos HF podem ser explicados pelas anormalidades lipídicas que são comuns entre homens obesos e

resistentes à insulina. De qualquer maneira, a obesidade abdominal e a hiperinsulinemia parecem agir sinergisticamente para o aumento da DAC entre homens com HF. O estudo sugere que estimar o depósito de gordura abdominal deva ser considerado um fator importante na evolução do risco cardiovascular entre os pacientes com HF².

A resistência à insulina é a característica principal do acúmulo de tecido adiposo visceral adquirido durante a vida⁷⁵. Sua relação com concentrações de triglicérides elevadas e de HDL-c baixo é conhecida, porém sua relação com o aumento da LDL não tem sido muito estudada. Por esta razão, pesquisadores da Finlândia investigaram a presença de resistência à insulina em indivíduos portadores de HF e em hipercolesterolêmicos de origem não-familiar (não-HF), revelando que tanto nos HF como nos não-HF estudados, a elevação de LDL-c não se correlacionou com a presença de resistência à insulina⁷⁶.

Um estudo realizado com 31 homens com HF heterozigótica avaliou a relação entre o acúmulo de gordura visceral e a gravidade de aterosclerose coronária, com a realização de tomografia computadorizada na região umbilical. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um com maior acúmulo de gordura abdominal e o outro com distribuição normal de gordura. O IMC foi maior entre os indivíduos com obesidade abdominal, bem como as concentrações de triglicérides e insulina e pressões arteriais sistólica e diastólica. A gordura abdominal foi significativamente correlacionada com a gravidade de estenose coronária. Além disso, a correlação entre obesidade abdominal e estenose coronária foi encontrada como independente da idade, IMC e área de gordura subcutânea, concluindo que o acúmulo de gordura visceral é um potente fator de risco cardiovascular nesta população²⁷.

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica consiste em múltiplos fatores de risco inter-relacionados que podem promover o desenvolvimento da doença aterosclerótica. Esta constelação de fatores está fortemente associada com diabetes tipo 2 ou risco para essa condição, e consistem em dislipidemia aterogênica (concentrações elevadas de triglicérides e apolipoproteína B, LDL pequenas e concentrações reduzidas de HDL-c), pressão arterial elevada, valores de glicemia aumentados, estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios. Até o momento, não é claro se a síndrome metabólica apresenta uma etiologia comum, pois parecem existir vários fatores envolvidos, no entanto os considerados mais importantes são a obesidade abdominal e a resistência à insulina⁷⁷.

A alta prevalência de síndrome metabólica encontrada em nossa população evidencia que além de se tratar de uma população inicialmente de alto risco pela doença primária, em 35% dos indivíduos encontrou-se associada a esta outra doença grave. Embora não se tenha evidenciado correlação entre síndrome metabólica e manifestação de DAC, 53% dos coronarianos já apresentavam as manifestações clínicas da síndrome, que podem vir a desencadear ou acelerar o processo de aterosclerose e eventos coronarianos precoces.

A não inclusão da SM no modelo multivariado como fator preditor independente para DAC pode ter ocorrido devido à concomitância de fatores de risco como HDL-c baixo e HAS, que são freqüentemente encontrados nesses indivíduos.

A prevalência de síndrome metabólica tem sido descrita em diferentes grupos étnicos e populações de diferentes países. Existem, porém, poucos estudos com

grandes amostras populacionais com diferentes grupos étnicos que possam representar melhor o povo de cada país³².

Um dos estudos de maior relevância em relação à prevalência da síndrome metabólica é o de Ford *et al*³⁴, onde foi abordada a prevalência da síndrome na população americana a partir dos dados colhidos entre 1988 e 1994 para o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Os resultados demonstraram que não há diferença em relação à prevalência da síndrome metabólica de acordo com o sexo. A prevalência da síndrome ajustada para a idade é de 23,7%, porém esse valor aumenta de forma progressiva de acordo com o aumento da idade.

Em nossa casuística, a idade dos pacientes com síndrome foi mais elevada, no entanto esteve mais presente entre as mulheres.

Até o momento da elaboração desse manuscrito, abril de 2006, não foram encontrados dados na literatura sobre a presença de síndrome metabólica em pacientes com HF para fins de comparação.

Os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica utilizados foram os propostos pelo ATP III em 2001³, apesar dos parâmetros revisados e publicados em 2005 pela *International Diabetes Foundation* (IDF)⁷⁸ e em outubro do mesmo ano pela *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement*⁷⁷, e não foram modificados devido à época de análise dos dados do referido manuscrito e pela falta de consenso entre a comunidade científica até o momento.

Atividade física

O exercício físico é uma medida comportamental que pode contribuir para a redução ponderal e melhora do perfil lipídico, principalmente promovendo um incremento das concentrações do HDL-c²⁰. A prática regular de atividade física foi relatada por poucos pacientes de nossa casuística. Grande parcela da população (77%) era sedentária, porém não foi considerada como fator de risco determinante para o desenvolvimento de DAC. Quando analisados por grupos, observou-se maior tendência dos pacientes sem síndrome metabólica serem mais ativos. Quando divididos em pacientes com e sem DAC, observou-se maior tendência dos pacientes coronarianos serem mais sedentários. A frequência e a duração da atividade física não diferiram em todas as comparações dos grupos.

Não foram encontrados dados na literatura que avaliassem a inatividade física como fator preditor de DAC nos portadores de HF. Dados publicados por Avezum *et al*²⁹, que avaliaram os fatores de risco associados com IAM na população da região metropolitana de São Paulo, não detectaram associação independente entre atividade física e IAM.

Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar dos indivíduos foi avaliado por um questionário de frequência, o qual classifica a ingestão de alimentos quanto à adequação de gorduras e fibras alimentares. Escolheu-se esse instrumento por conter alimentos de relevância na dietoterapia das doenças cardiovasculares e devido ao desenho do estudo. Para

estudos do tipo transversal que tem o objetivo de avaliar a alimentação pregressa da população, este tipo de instrumento é o mais indicado se comparado com recordatórios de 24 horas ou avaliação do consumo habitual⁵⁷.

Em estudos populacionais, a análise da frequência do consumo de alimentos por meio de escores pode ser um método de escolha para avaliar qualidade de dieta, pontuando o consumo de alimentos reconhecidos como de risco para as doenças cardiovasculares ou de alimentos benéficos na prevenção das DCV⁷⁹.

O consumo alimentar da população estudada foi considerado satisfatório com relação às gorduras totais (considerado mínimo) através da análise das médias dos escores obtidos. Em relação ao consumo de fibras alimentares também foi considerado satisfatório pela análise da quantidade em gramas desse nutriente.

Análise semelhante foi realizada por Fornés *et al*⁷⁹ em estudo realizado em amostra representativa do município de Cotia, São Paulo, com o objetivo de analisar o padrão do consumo alimentar avaliado por meio de escores de consumo e relacioná-los com concentrações de colesterol total e LDL-c. Os escores foram divididos em categorias (1) de alimentos considerados de risco para doenças cardiovasculares (gorduras) e (2) de alimentos considerados protetores (fibras alimentares). Os alimentos de risco foram correlacionados positivamente aos lípides séricos e os protetores obtiveram relação inversa.

Em nossa amostra, além da avaliação do consumo alimentar por meio de escores, foi feita a avaliação da conversão desses escores em quantidades de gorduras totais, saturadas, colesterol e fibras alimentares. O consumo de gorduras totais (29%) e colesterol (198 mg) foram considerados dentro das recomendações nutricionais

para essa população que é de 25 a 35% de gorduras das calorias totais e de até 200 mg de colesterol^{3,9,20}.

O consumo de gorduras, especialmente as saturadas, está envolvido no processo de aterosclerose e devem ter o seu consumo limitado a até 7% das calorias totais da dieta^{3,9,20}. A avaliação do consumo desse tipo de gordura em nosso estudo foi quantificada em gramas de gordura, porém não foi possível avaliar o valor percentual, pois o valor calórico total da dieta não foi estimado.

Para as fibras alimentares, a quantidade média ingerida que foi estimada a partir dos escores obtidos desse nutriente (23 g) está dentro das recomendações (20 a 30 g)^{3,9}. Em nossa opinião, este é um valor difícil de ser atingido pela população, principalmente sem o consumo de alimentos integrais diariamente, sendo que o questionário utilizado pode ter superestimado o consumo desse nutriente.

Os alimentos fontes de gorduras que mais apareceram no QFAS foram as margarinas e manteigas, a seguir dos laticínios integrais. As margarinas também são consideradas como fontes de gorduras, mesmo sendo de origem vegetal, pois recebem tratamento de hidrogenação no processo de industrialização, alterando-se os ácidos graxos da forma geométrica *cis* para *trans*, que é mais aterogênica⁴¹. Já os laticínios integrais são sabidamente alimentos fontes de colesterol e gordura saturada, e devem ter o seu consumo substituído por produtos desnatados²⁰.

Quanto às fontes alimentares de fibras, os alimentos com maior frequência de consumo foram as leguminosas, verduras, pães convencionais, frutas e os legumes, e os que obtiveram menor consumo foram os cereais e pães integrais. Como este questionário foi validado para a população americana, que não tem os mesmos

hábitos da população brasileira, alguns alimentos, como os pães convencionais entram como fontes de fibras.

Da população geral, quase metade dos pacientes já haviam sido orientados com relação à alimentação previamente ao estudo, o que pode ter influenciado nas escolhas alimentares da população.

- *Síndrome Metabólica e Doença Arterial Coronária*

Tanto o consumo de gorduras totais quanto o de fibras alimentares, por meio da análise dos escores e quando convertidos esses escores para quantidades de gorduras saturadas e colesterol, não foram diferentes entre os pacientes com e sem síndrome metabólica. Com relação aos alimentos consumidos, não se observou diferença entre as fontes de gorduras totais. Quanto aos alimentos ricos em fibras, observou-se menor consumo de verduras e leguminosas entre os portadores de síndrome metabólica, que é difícil de explicar, uma vez que ambos haviam sido orientados previamente sobre a importância da alimentação na mesma proporção. Podemos supor que o grupo com síndrome metabólica, por ter mais fatores associados, tenham maior preocupação com a sua alimentação e mais informações a respeito do assunto.

Os grupos de pacientes com e sem DAC também não foram diferentes quanto ao consumo alimentar. Com relação à frequência do consumo de alimentos fontes de gorduras e fibras, não houve diferenças entre os grupos.

- *Bebidas alcoólicas*

O consumo de bebidas alcoólicas foi encontrado em aproximadamente 30% da população avaliada, porém as médias das doses semanais consumidas não foram consideradas excessivas. O consumo de álcool não foi diferente entre os grupos com e sem síndrome metabólica, bem como entre os pacientes com ou sem DAC.

O consumo moderado de álcool não é considerado prejudicial para indivíduos portadores de HF, porém pode trazer elevação nas concentrações de triglicérides e peso corporal.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação de nosso estudo foi a natureza não-prospectiva do mesmo, o que aumenta a possibilidade de vieses. Dessa forma, nossos resultados não podem ser tomados como definitivos. Contudo, a maior parte dos estudos publicados sob o tema HF e doença cardiovascular é desse tipo devido a etiologia da doença e de seu manuseio. Eticamente seria impossível a realização de um estudo de história natural da HF sem intervenção farmacológica, fato que certamente modificaria a evolução dos pacientes e o que interferiria na avaliação da influência dos fatores de risco no aparecimento da aterosclerose.

Um outro fato que deve ser considerado é o tamanho limitado de nossa amostra, principalmente a população dos coronarianos. Segundo dados do estudo publicado por Neil *et al*⁶⁴, foi necessário incluir 400 pacientes com HF, sendo 40% com DAC para se justificar a variabilidade na expressão fenotípica dos grupos. Nesse sentido seria interessante acrescentar mais coronarianos em nossa amostra para que pudéssemos detectar pequenas diferenças nas análises. No entanto, a população de HF do InCor está estimada em 250 casos atualmente, sendo assim, estudados quase metade da população desse centro. As casuístas dos estudos mundiais são bem maiores, principalmente pelo agrupamento de várias clínicas de lípides e realização de triagem em cascata.

Outra questão é com relação à avaliação do consumo alimentar, onde o instrumento escolhido para coleta dos dados não permitiu a comparação com outros estudos, por não se tratar de questionário validado para a população brasileira, além

do fato de não quantificar o consumo de sal e o valor calórico total da alimentação dos indivíduos pesquisados.

Acreditamos que o valor de nosso estudo esteja no fato de nenhum dos estudos publicados com casuísticas brasileiras avaliaram fatores de risco e o perfil clínico e nutricional desses indivíduos. É importante enfatizar que existe uma grande variação da prevalência e da influência dos fatores de risco para a aterosclerose em indivíduos de diferentes etnias⁸⁰.

7. RECOMENDAÇÕES

7. RECOMENDAÇÕES

A busca de novos fatores e marcadores de risco não possui como objetivo menosprezar os efeitos da grave elevação das concentrações de LDL, mas identificar outros riscos predisponentes que promovam avaliação individualizada, prescrição de tratamento mais adequado e elaboração de medidas de controle mais efetivas de desenvolvimento de DAC em pacientes com HF, visando a promoção de uma melhor qualidade e maior expectativa de vida.

Dados prospectivos são necessários com casuísticas brasileiras, para melhor verificar a influência do meio e da etnia para o desenvolvimento da doença arterial coronária.

8. CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

- Foram identificados como fatores de risco mais prevalentes o histórico familiar de DAC precoce, hipertensão arterial, síndrome metabólica e riscos associados ao tabaco (fumantes e ex-fumantes);
- Os fatores determinantes para o desenvolvimento da DAC foram HDL-c baixo, sexo masculino, histórico de infarto agudo do miocárdio em irmãos e idade mais avançada;
- Houve discordância entre os métodos para a classificação das categorias de risco na população de portadores de HF;
- Os pacientes eram pré-obesos, com maior depósito de gordura abdominal e sedentários;
- O consumo alimentar de gorduras e fibras alimentares foi considerado satisfatório.

9. ANEXOS

ANEXO A

**Aprovação do Protocolo de Pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Mem.CC.0281 - 04.03.04

Comissão Científica e de Ética do InCor

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 07.06.04 acatou a solicitação de mudança de pesquisador responsável no Protocolo de Pesquisa nº 754/03 - intitulado "Prevalência de fatores e marcadores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica da Unidade Clínica de Lipídes do InCor - HCFMUSP", aprovada por esta Comissão em 08.10.03, nas seguintes condições:

APROVAÇÃO

Pesquisador(a) Responsável: DR. RAUL DEAS DOS SANTOS FILHO

Pesquisador(a) Esponsador: SRA. ALESSANDRA MACEDO

DR. DR. EUGÊNIO AGUIAR DE CASTILHO
Presidente do Conselho de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

*Declaração: O(a) pesquisador(a) titular e o(a) nomeado(a) do CAPPesq, ao submeterem
presente a finalização do projeto (Protocolo de Análise Clínica de Análise de Dados
nº 754 de 03.04.03), estão cientes de que:*

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO :** M ? F ?
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO **Nº** **APTO**
BAIRRO: **CIDADE**
CEP:..... **TELEFONE:** DDD (.....)
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M ? F ?
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE:** DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA :** Prevalência de fatores e de marcadores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica da Unidade Clínica de Lípidos do ambulatório do InCor – HC FMUSP.
- 2. PESQUISADOR:** Alessandra Macedo
- 3. CARGO/FUNÇÃO:** Nutricionista **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 7527
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
SEM RISCO X	RISCO MÍNIMO ?	RISCO MÉDIO ?
RISCO BAIXO ?	RISCO MAIOR ?	
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Será verificada a prevalência de fatores e de marcadores de risco para doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica da Unidade Clínica de Lípidos do ambulatório do InCor – HC FMUSP. Para isso, o(a) senhor(a) responderá um questionário com questões sobre idade, histórico familiar de DAC, consumo alimentar e prática de atividade física. Neste mesmo dia serão realizadas no (a) senhor(a) medidas antropométricas como peso, altura e circunferência abdominal. Do seu prontuário serão retirados os resultados mais recentes dos exames de colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides e glicemia. Este estudo possui grande importância para identificar cuidados adicionais no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com a intenção de reduzir os riscos de desenvolvimento de DAC.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Alessandra Macedo InCor – Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, 44 – AB salas 162/163 – 3069-5323

Raul Dias dos Santos Filho InCor – Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, 44 – 2 ° andar – Bloco II – sala4

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Alimentos	(0) menos que 1 vez/ semana	(1) cerca de 1 vez/ semana	(2) 2 a 3 vezes/ semana	(3) 4 a 6 vezes/ semana	(4) todo dia	Pontos
Sucos naturais de frutas	•	•	•	•	•	
Frutas	•	•	•	•	•	
Salada de folhas	•	•	•	•	•	
Batatas	•	•	•	•	•	
Feijão, lentilha, grão-de-bico	•	•	•	•	•	
Legumes (cenoura, vagem, beterraba)	•	•	•	•	•	
Cereais integrais (aveia, farelos, arroz integral)	•	•	•	•	•	
Pão integral	•	•	•	•	•	
Pães convencionais (francês, italiano, de forma, biscoitos, bolinhos, bisnagas)	•	•	•	•	•	
<i>Escore para fibras alimentares = ?</i>						

Fonte: Thompson FE, Byers T. Dietary Assessment Resource Manual. J Nutr 1994;124(11Suppl):2245S-2317S.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256(20):2823-2828.
2. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagne C, Lesiege D et al. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. Circulation 1998;97(9):871-7.
3. Executive Summary oh the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.
4. Rader DJ, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003;111(12):1795-1803.
5. Chacra APM, Santos RD, Martinez TLR. Hipercolesterolemia Familiar. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2004;14(3):462-475.
6. Farmer JA, Gotto AM, Phil D. Fatores de risco para coronariopatia. In: Braunwald E. Tratado de Medicina Cardiovascular. 4ª ed, São Paulo: Ed. Roca; 1998.
7. Forti N, Diamant J. Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: critérios de diagnóstico no adulto e na criança. In: Timerman A, César LAM. Manual de

Cardiologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo: Ed. Atheneu; 2000.

8. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipis levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52:1544-1568.
9. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173:55-68.
10. De Sauvage Nolting PRW, Defesche JC, Buirma RJA, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. J Intern Med 2003;253(2):161-8.
11. Wittekoek ME, Pimstone SN, Reymer PWA, Feuth L, Botma GJ, Defesche JC et al. A Common mutation in the lipoprotein lipase gene (N291S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. Circulation 1998;97:729-35.
12. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. BMJ 2000;321:1-5.
13. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia – Improving treatment and meeting guidelines. International J Cardiol 2003;89:13-23.
14. The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia. <http://www.ucl.ac.uk/fh>

15. Cerqueira EM. Dislipidemias e Genética. In: Martinez TLR, organizadora. Manual de Condutas Clínicas em Dislipidemias. Rio de Janeiro: Editora Medline; 2003. p. 111-120.
16. Austin MA, Hutteer CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGe prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
17. Williams RR, Hunt SC, Schumacher C, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-176.
18. Giannini SD. Aterosclerose e Dislipidemias - Clínica e Terapêutica: Fundamentos Práticos. São Paulo: Editora BG Cultural; 1998. p. 7-10
19. Frohlich J, Lear SA. Old and new risk factors for atherosclerosis and development of treatment recommendations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(9):838-42.
20. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77 (supl III):9-48.
21. Scartezini M, Picheth G, Salgado W, Ihara SSM, Pinto LESA, Torres KP, Martinez TLR. Metabolismo dos lípidos e lipoproteínas. In: Martinez TLR, organizadora. Manual de Condutas Clínicas em Dislipidemias. Rio de Janeiro: Editora Medline; 2003. p. 30-31.
22. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11(2):290-7.

23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer Jr HB, Clark LT *et al.* Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
24. Clinical Guidelines of the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive Summary. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;68:899-971.
25. Foucan L, Hanley J, Deloumeaux J, Suissa S. Body mass index (BMI) and waist circumference (WC) as screening tools for cardiovascular risk factors in Guadeloupean women. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002;55:990-6.
26. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-9.
27. Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, Nakagawa T, Nishida M, Kihara S *et al.* Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolaemia [abstract]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(7):580-6.
28. Silva MAD, Sousa AGMR, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil: estudo FRICAS. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(5):667-75.
29. Avezum A, Piegas LS, Pereira JCR. Fatores de risco associados com Infarto Agudo do Miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3):206-213.
30. ACSM'S Guidelines for exercise testing and prescription. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 239 p.

31. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107(19):2435-9.
32. Lopes HF. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004;14(4):539-543.
33. Bertolami MC. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004;14(4):551-556.
34. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
35. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
36. Schaefer, EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191-212Hu 2001.
37. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20(1):5-19.
38. Denke MA. Clinical Cardiology: Physician Update - Dietary Prescriptions to Control Dyslipidemias. *Circulation* 2002;105:132-135.
39. Ye SQ and Kwiterovich Jr PO. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl):1275S-1284S.
40. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988;8:1-21.

41. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *NEJM* 2006;354(15):1601-13.
42. Grundy SM. Dietary therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1987;76(3):523-528.
43. Katan MB. Trans Fatty Acids and Plasma Lipoproteins. *Nutrition Reviews* 2000;58(6):188-191.
44. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
45. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the prevention on chronic diseases, 2003.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira – Promovendo a Alimentação Saudável. Brasília – DF, 2005.
47. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
48. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:500-506.
49. Position of the American Dietetic Association: Functional Foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(5):814-826.

50. Gaddi A, Ciarrocchi A, Matteucci A, Rimondi S, Ravaglia G, Descovich GC, Sirtori CR. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia – differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein E phenotypes [abstract]. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1191-1196.
51. Jenkins DJA, Reynolds D, Slavin B, Leeds AR, Jenkins AL, Jepson EM. Dietary fiber and blood lipids: treatment of hypercholesterolemia with guar crispbread. *Am J Clin Nutr* 1980;33:575-581.
52. Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994;94(4):425-436.
53. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2004. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Vol 82;supl IV; p. 1-14.
54. Da Luz PL, Cesena FHY. Prevenção da doença coronariana. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001;11(2):6-21.
55. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;87(5):547-53.
56. World Health Organization. Guidelines for the conduct of the tobacco smoking surveys of the general population: report of a meeting. Geneva; 1992.
57. Thompson FE, Byers T. Dietary Assessment Resource Manual. *J Nutr* 1994;124(11Suppl):2245S-2317S.
58. Block G, Gillespie C, Rosenbaum EH, Jenson C. A rapid food screener to assess fat and fruit and vegetable intake. *Am J Prev Med* 2000;18(4):284-288.
59. World Health Organization. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva; 1997.

60. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Boston, PWS Publishers. 2 ed. 1986. 584p.
61. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley e Sons, 1989. 307p.
62. Kastelein JJP. Screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ 2000;321:1483-1484.
63. Jansen ACM, Aalst-Cohen ES, Tank MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, Lennep HWOR, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2.400 patients. J Intern Med 2004;256:482-490.
64. Neil HAW, Seagroatt V, Betteridge DJ, Cooper MP, Durrington PN, Miller JP, Seed M, Naoumova RP, Thompson GR, Huxley R, Humphries SE. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Heart 2004;90:1431-1437.
65. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumental RS. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease – Sibling history is more strongly associated than parental history. Circulation 2004;110:2150-2156.
66. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Guerra-Riccio GM, Santos RD, Chacra AP, Lopes HF, Teixeira SH, Martinez T, Krieger JE, Krieger EM. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1660-1666.

67. Santos MSB, Consolim-Colombo FM, Santos SD, Chacra AP, Martinez T, Krieger EM, Barreto-Filho JAS, Irigoyen MC. Effect of hipoxia upon the cardiovascular autonomic modulation in hypercholesterolemic patients treated with statin. *Circulation* 2004;110:264 - Scientific sessious of the American Heart Association - AHA - Dallas, EUA.
68. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau LC, Ramires JÁ. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83(10):1497-9, A8.
69. Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(2):309-15.
70. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clinical Chemistry* 2005;51(11):2067-2073.
71. Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolelaemia. *Eur J Clin Invest* 2003;33(1):1-9.
72. Smilde TJ, Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis

- progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
73. Real JT, Chaves FJ, Martínez-Usó I, García-García AB, Ascaso JF, Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2001;22:465-471.
74. Grooth GJ, Smilde TJ, Wissen S, Klerkx AHM, Zwinderman AH, Fruchart JC, Kastelein JJP, Stalenhoel AFH, Kuivenhoven JA. The relationship between cholesteryl ester transfer protein levels and risk factor profile in patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2004;173:261-267.
75. Watts GF, Barrett PH. High-density lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolaemia: significance, mechanisms, therapy [abstract]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12(1):36-41.
76. Karhappa P, Voutilainen E, Kovanen PT, Laakso M. Insulin resistance in familial and nonfamilial hypercholesterolemia [abstract]. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):41-7.
77. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112:e285-e290.
78. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf.
79. Fornés NS, Martins IS, Velásquez-Meléndez G, Latorre MRDO. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2002;36(1):12-8.

80. Santos RD, Nasir K, Rumberger JA, Budoff MJ, Braunstein JB, Meneghelo R, Barreiros M, Pereirinha A, Carvalho JA, Blumenthal RS, Raggi P. Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. *Atherosclerosis* 2005 Oct 19 [Epub ahead of print] (PMID:16242697).