

Associação das Doenças Arterial Periférica e Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar

Association of Peripheral Arterial and Cardiovascular Diseases in Familial Hypercholesterolemia

Carolina Pereira^{1,2}, Marcio Miname¹, Marcia Makdisse², Roberto Kalil Filho¹, Raul D. Santos^{1,2}

Instituto do Coração HCFMUSP¹; Hospital Israelita Albert Einstein², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença de herança genética autossômica dominante caracterizada pela elevação dos valores séricos de colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c). Conhecida por estar estreitamente relacionada ao processo aterosclerótico, a HF pode determinar o desenvolvimento de lesões obstrutivas precoces em distintos leitos arteriais. Nesse contexto, a HF também tem sido proposta como fator de risco para a doença arterial periférica (DAP).

Objetivo: Avaliamos, por meio de um estudo transversal e observacional, a associação da DAP com outras manifestações de doença cardiovascular (DCV), isto é, doença arterial coronária e cerebrovascular em portadores de HF heterozigótica.

Métodos: O diagnóstico de DAP foi estabelecido pela medida do índice tornozelo-braquial (ITB) com valores $\leq 0,90$. Foram estudados 202 pacientes com HF (90,6% apresentando mutações no receptor da LDL), idade 51 ± 14 anos, colesterol total 342 ± 86 mg/dL e 35% do sexo masculino.

Resultados: As prevalências de DAP e de DCV prévia foram 17% e 28,2%, respectivamente. Houve associação independente da DAP com a DCV (OR = 2,50, IC 95% 1,004-6,230, $p = 0,049$) após análise multivariada.

Conclusão: A pesquisa sistemática da DAP por meio do ITB é factível na avaliação de portadores de HF e pode sinalizar aumento no risco de DCV. Contudo, mais estudos são necessários para determinar o papel do uso do ITB como ferramenta para avaliação do risco cardiovascular nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):118-123)

Palavras-chave: Doença Arterial Periférica; Aterosclerose; Índice Tornozelo-Braço; Hiperlipoproteinemia Tipo II.

Abstract

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disease characterized by an elevation in the serum levels of total cholesterol and of low-density lipoproteins (LDL-c). Known to be closely related to the atherosclerotic process, FH can determine the development of early obstructive lesions in different arterial beds. In this context, FH has also been proposed to be a risk factor for peripheral arterial disease (PAD).

Objective: This observational cross-sectional study assessed the association of PAD with other manifestations of cardiovascular disease (CVD), such as coronary artery and cerebrovascular disease, in patients with heterozygous FH.

Methods: The diagnosis of PAD was established by ankle-brachial index (ABI) values ≤ 0.90 . This study assessed 202 patients (35% of men) with heterozygous FH (90.6% with LDL receptor mutations), mean age of 51 ± 14 years and total cholesterol levels of 342 ± 86 mg/dL.

Results: The prevalences of PAD and previous CVD were 17% and 28.2%, respectively. On multivariate analysis, an independent association between CVD and the diagnosis of PAD was observed (OR = 2.50; 95% CI: 1.004 - 6.230; $p = 0.049$).

Conclusion: Systematic screening for PAD by use of ABI is feasible to assess patients with FH, and it might indicate an increased risk for CVD. However, further studies are required to determine the role of ABI as a tool to assess the cardiovascular risk of those patients. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):118-123)

Keywords: Peripheral Arterial Disease; Atherosclerosis; Ankle Brachial Index; Type II Hyperlipoproteinemia.

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

Correspondência: Raul Dias dos Santos Filho •

Rua Peixoto Gomide, 1.526 apt.º 13, Jardins, CEP 01409-002, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rdsf@cardiol.br; rdsf@uol.com.br

Artigo recebido em 21/11/13, revisado em 25/04/14, aceito em 09/05/14.

DOI: 10.5935/abc.20140097

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante caracterizada pela elevação dos níveis séricos de colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c)¹. Esse aumento decorre da ausência e/ou diminuição dos receptores específicos de LDL-c, por defeito familiar da apolipoproteína B ou por defeitos na pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)^{1,2}. Atualmente, estima-se que existam 10.000.000 de pessoas portadoras de HF no mundo³.

Conhecida por se associar a concentrações elevadas de colesterol e estreitamente relacionada ao processo aterosclerótico, a HF pode determinar o desenvolvimento de lesões obstrutivas precoces em distintos leitos arteriais e o aumento substancial do risco relativo de morte por doença coronária^{1,4}. A HF também tem sido proposta como fator de risco para a doença arterial periférica (DAP)⁵. Esta resulta do estreitamento e enrijecimento da luz das artérias dos membros inferiores, como parte do processo de doença aterosclerótica vascular sistêmica^{6,7}. A DAP tem alta prevalência na população geral e está associada a elevado risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral)^{6,7}. Estima-se que, na Europa e América do Norte, 27 milhões de pessoas sejam portadores de DAP e que provavelmente esse número esteja subestimado⁸, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática ou não apresenta o sintoma clássico da doença, a claudicação intermitente⁹. A prevalência de DAP em um estudo multicêntrico brasileiro foi de 10,5%¹⁰. Nesse estudo, a DAP esteve associada à presença de diabetes *mellitus*, obesidade total e abdominal, acidente vascular cerebral e doença isquêmica do coração.

Considerando a DAP como parte do processo de aterosclerose sistêmica¹¹, muitos autores discutem atualmente a inclusão de seu rastreamento em populações de alto risco cardiovascular, incluindo portadores de HF³. A evolução da aterosclerose nos diferentes sítios arteriais dos portadores de HF não é uniforme, isto é, estudos prévios não mostram associação da doença aterosclerótica coronária com a doença carotídea ou aórtica, pelo menos na apresentação subclínica^{12,13}. Por outro lado, há evidência de prevalência elevada de DAP na população HF⁵, contudo ainda não existem dados da associação da DAP com outras manifestações de doença cardiovascular nesses indivíduos.

Neste estudo avaliamos de forma sistemática a associação de DAP com outras manifestações de doença cardiovascular (DCV) e com fatores de risco, incluindo sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, perfil lipídico, bem como níveis séricos de glicemia e creatinina.

Métodos

Este estudo foi realizado no ambulatório da Unidade Clínica de Lipídeos do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de julho de 2009 a julho de 2013. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e observacional.

Pacientes

Foi estudada uma amostra de conveniência dos pacientes que passaram em consulta de forma consecutiva de julho de 2009 a julho de 2013, na Unidade Clínica de Lipídeos do InCor HCFMUSP, que preencheram os critérios de inclusão e que consentiram em participar do estudo.

Os critérios de inclusão utilizados foram: idade superior a 18 anos e HF heterozigótica diagnosticada clinicamente segundo critérios do Dutch Lipid Clinic Network (DUTCH MEDPED)¹⁴ ou por determinação genética de mutação patogênica no receptor de LDL, PCSK9 ou ApoB-100. Os critérios do DUTCH MEDPED são baseados na história familiar e clínica de doença vascular/coronária prematura, na presença de xantomas e arco corneano, concentrações plasmáticas de LDL-c elevadas e na determinação da mutação dos genes que codificam os receptores de LDL, Apo B-100 ou PCSK9. O diagnóstico de HF é considerado definitivo quando acima de oito pontos, provável entre 6-8 pontos e possível entre 3-5 pontos na tabela de classificação. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram escore ≤ 5 pontos, quaisquer condições que impossibilitassem a medida do índice tornozelo-braquial (ITB) (p. ex., amputação, ulcerações extensas, fraturas ou revascularização em membros inferiores e superiores) e indivíduos com valores de ITB $>1,40$.

Dessa forma, foram selecionados 220 pacientes portadores de HF clinicamente diagnosticados, dos quais oito se recusaram a participar do estudo e 10 foram excluídos por terem o diagnóstico de HF classificado como possível, segundo os critérios clínicos DUTCH MEDPED, totalizando assim uma amostra de 202 indivíduos. Dentre os pacientes estudados, 195 (96,53%) tiveram o diagnóstico definitivo, e sete (3%), provável. Já a presença de mutações no gene que codifica o receptor de LDL foi encontrada em 183 pacientes (90,6%). Não foram encontradas mutações nos genes da PCSK9 ou ApoB-100.

Definição de doença cardiovascular

Foi considerada doença cardiovascular clínica prévia: síndrome coronária aguda (infarto agudo do miocárdio ou angina instável), acidente vascular encefálico isquêmico e revascularização do miocárdio. Esses eventos foram avaliados nos prontuários dos pacientes e adjudicados por um dos participantes do estudo.

Avaliação dos parâmetros clínicos

Avaliamos a presença de antecedente familiar de DAC precoce (considerada positiva para parente de primeiro grau homem com manifestação de doença coronária, com menos de 55 anos, ou mulher com menos de 65 anos), tabagismo (foi considerado tabagista qualquer indivíduo que fuma atualmente ou fumou no passado regularmente), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg e/ou uso de anti-hipertensivos), diabetes *mellitus* (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou uso prévio de hipoglicemiantes oral/insulina).

Também foram avaliados peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), aferição da circunferência abdominal, pressão arterial, presença de xantomas (determinada clinicamente por inspeção e palpação dos tendões de Aquiles, cotovelos, joelhos e tendões extensores das mãos), sendo considerados achados positivos espessamento difuso, presença de nodularidades focais¹⁵ e arco corneano (foi considerada positiva a presença de pigmentação distinta ao redor da córnea em indivíduos com menos de 45 anos)³.

Avaliação dos parâmetros laboratoriais

O perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides) considerado neste estudo foi coletado retrospectivamente por meio de pesquisa em prontuários clínicos pertencentes ao InCor HCFMUSP. Os valores considerados foram os basais (prévios ao tratamento com hipolipemiantes, quando disponíveis) ou o valor mais alto em uso de medicação hipolipemiente. Dentre os pacientes estudados, foram também incluídos na análise os valores séricos de glicemia e creatinina coletados retrospectivamente do exame mais atual do paciente em relação à data da avaliação do ITB.

Avaliação do índice tornozelo-braquial

A aferição do ITB foi realizada por dois avaliadores treinados, sendo utilizado um aparelho de Doppler vascular portátil e sem registro gráfico (10 MHz, Medmega, Brasil) e esfigmomanômetro aneróide. O manguito foi selecionado com base na circunferência braquial (CB) direita, medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano: CB < 25 cm (pequeno porte), CB 25-32 cm (médio porte), CB 32-42 cm (grande porte) e CB > 42 cm (coxa). As pressões sistólicas foram medidas duas vezes em cada membro, nos braços (artérias braquiais) e tornozelos (artérias pediosas e tibiais posteriores), com o indivíduo em repouso e na posição supina. Para o cálculo do ITB, utilizou-se a maior pressão sistólica do tornozelo (pediosa média ou tibial posterior média) dividida pela maior pressão dos braços (braquial direita média ou esquerda média), sendo calculado um valor de ITB para cada membro inferior e utilizado para análise o menor valor obtido.

Definição de DAP

Valores de ITB $\leq 0,90$ foram considerados diagnósticos de DAP¹⁶. Ausência de DAP foi definida como níveis de ITB de 0,91-1,40. Valores de ITB > 1,40 foram excluídos da análise, pois não definem o diagnóstico de DAP, contudo podem ser considerados patológicos.

Rastreamento de claudicação intermitente

A presença de claudicação intermitente foi definida pelos critérios do Questionário de Claudicação de Edimburgo, validado para a língua portuguesa¹⁷.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas como número absoluto e porcentagem. O teste qui-quadrado, o teste exato de Fisher ou o teste da razão de verossimilhanças foram utilizados para

análise das variáveis categóricas. As variáveis quantitativas foram comparadas segundo a presença de DCV com uso de teste *t* de Student (variáveis com distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (variáveis que não apresentam distribuição normal). Foi utilizado o modelo de regressão logística múltipla para verificar se, após ajuste para as demais variáveis que influenciam na presença de DCV, a alteração do ITB ($\leq 0,90$) associou-se à presença de DCV. As análises foram realizadas com uso do *software* SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e foi aceito o nível de significância de 5%.

O presente trabalho é um subestudo do projeto que avalia a prevalência da DAP em portadores de HF em comparação com a população normolipidêmica. Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se uma prevalência de ITB < 0,9, respectivamente, em 20% e 10% das populações com e sem HF. Dessa forma, foi necessária a inclusão de 199 indivíduos portadores de HF considerando-se um poder do teste de 80% com significância de 5%. Para estudar a associação de variáveis com a presença de DCV, foram necessários 5-15 casos de portadores de DCV para cada variável, o que foi atendido pela população do nosso estudo, que totalizou 57 casos de portadores de HF com manifestação prévia de DCV.

Resultados

A prevalência de ITB $\leq 0,90$ na população total foi de 17%, sendo de 31,6% no grupo com DCV e de 11,7% no grupo sem DCV (Figura 1). As Tabelas 1 e 2 mostram os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de HF apresentando ou não ITB < 0,90. A idade média foi de 51 anos. O colesterol total foi de 342 mg/dL, sendo cerca de 35% homens. É importante ressaltar que 95% dos pacientes estudados faziam uso de estatinas na época de avaliação do estudo. A prevalência de DCV prévia foi de 28,2%. Os indivíduos com histórico de DCV eram mais velhos, predominantemente do sexo masculino, tabagistas ativos ou não ativos, hipertensos, diabéticos, com maior prevalência de arco corneano, maiores valores de pressão arterial diastólica, menores valores sanguíneos de HDL-c e maiores concentrações de glicose e creatinina séricos (todos os parâmetros $p < 0,05$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos valores de colesterol total ou LDL-c. Na análise univariada, a DCV foi cerca de 3,5 vezes mais frequente naqueles com ITB alterado ($p = 0,001$).

A Tabela 3 mostra os parâmetros associados de forma independente com a DCV após análise multivariada: aumento da idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, menores valores de HDL-c e maiores concentrações séricas de creatinina. A presença de ITB alterado associou-se a uma razão de chance 2,5 vezes maior para a presença de DCV após ajuste para fatores de confusão ($p = 0,049$).

Discussão

Este estudo mostra que o ITB pode ser utilizado de forma prática para detectar a DAP em pacientes com HF heterozigótica. Houve associação independente da DAP representada pelo ITB alterado com a presença de manifestação prévia de DCV em pacientes portadores de HF heterozigótica. A associação ocorreu

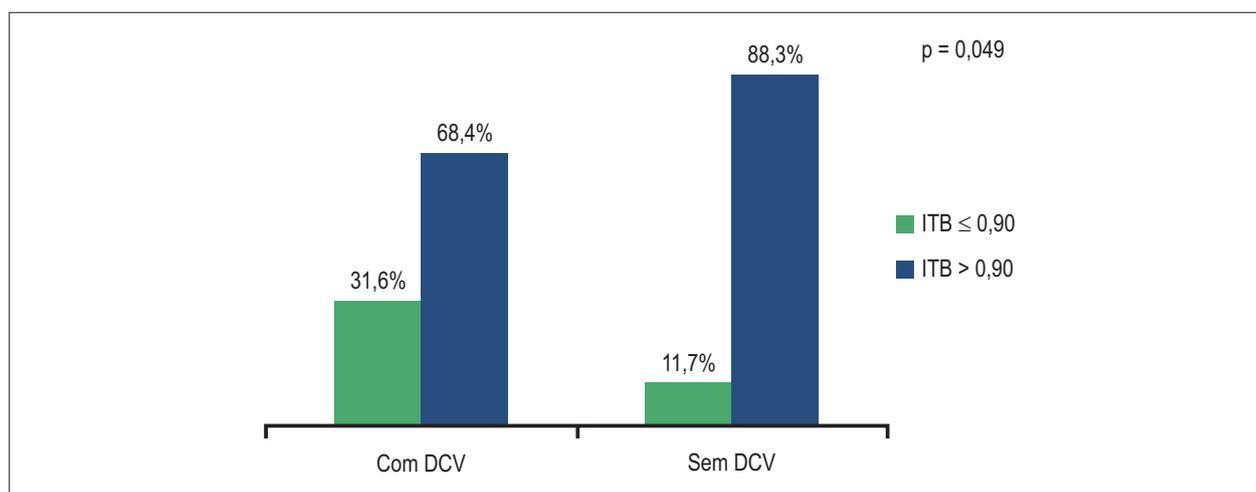


Figura 1 – Prevalência de ITB alterado em pacientes com e sem DCV (em %). DCV: Doença cardiovascular; ITB: Índice tornozelo-braquial.

Tabela 1 – Comparação univariada dos parâmetros clínicos em portadores de hipercolesterolemia familiar com e sem doença cardiovascular prévia (DCV)

Variável	Presença de DCV		OR (IC 95%)	p
	Não n = 145	Sim n = 57		
Idade, anos	48,2 (14,9)	57,6 (10,2)	1,05 (1,03-1,08)	< 0,001
Sexo feminino, n (%)	103 (71)	28 (49,1)	0,39 (0,21-0,74)	0,004
Tabagismo, n (%)	40 (27,6)	31 (54,4)	3,13 (1,66-5,91)	< 0,001
HAS, n (%)	58 (40)	42 (73,7)	4,2 (2,14-8,26)	< 0,001
DM, n (%)	20 (13,8)	15 (26,3)	2,23 (1,05-4,75)	0,0370
Sedentarismo, n (%)	88 (60,7)	36 (63,2)	1,11 (0,59-2,09)	0,746
Claudicação, n (%)	19 (13,1)	13 (22,8)	1,96 (0,89-4,29)	0,093
IMC, kg/m ²	27,2 (4,6)	26,9 (4,6)	0,98 (0,92-1,05)	0,639
Xantomas, n (%)	27 (18,6)	14 (24,6)	1,42 (0,68-2,96)	0,346
Arco corneano n (%)	32 (22,1)	28 (49,1)	3,41 (1,78-6,54)	< 0,001
ITB ≤ 0,90, n (%)	17 (11,7)	18 (31,6)	3,47 (1,64-7,38)	0,001

Resultado do teste qui-quadrado, resultado do teste t de Student, resultado do teste Mann-Whitney.

DCV: Doença cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de massa corporal; ITB: Índice tornozelo-braquial; OR: Odds ratio (razão das chances). Variáveis contínuas expressas como média (desvio-padrão).

Tabela 2 – Comparação univariada dos parâmetros laboratoriais em portadores de hipercolesterolemia familiar com e sem doença cardiovascular prévia (DCV)

Variável (mg/dL)	Presença de DCV		p
	Não n = 145	Sim n = 57	
Colesterol total	338 (81)	332 (103)	0,676
HDL-c	48 (12)	42 (12)	0,002
LDL-c	258 (78)	255 (103)	0,843
Triglicérides	133 (55)	147 (70)	0,163
Glicose	101 (22)	114 (48)	0,028
Creatinina	0,88 (0,12)	1,07 (0,56)	< 0,001

Dados expressos como média (desvio-padrão). DCV: Doença cardiovascular; HDL; Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 3 – Parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à presença de doença cardiovascular em pacientes com hipercolesterolemia familiar conforme modelo de regressão logística múltipla

Variável	OR (IC 95%)	p
Idade (anos)	1,05 (1,01-1,08)	0,010
Tabagismo	2,43 (1,12-5,28)	0,024
HAS	2,73 (1,17-6,36)	0,020
ITB ≤ 0,90	2,50 (1,004-6,225)	0,049
HDL-c (mg/dL)	0,95 (0,91-0,99)	0,008
Creatinina, (mg/dL)	1,62 (1,24-2,12)	< 0,001

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HDL: Lipoproteína de alta densidade; IC: Intervalo de confiança; ITB: Índice tomazelo-braquial; OR: Odds ratio calculado para aumento de 0,1 mg/dL.

mesmo após ajuste para fatores classicamente relacionados com a doença aterosclerótica, como diabetes, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica. Valores elevados de colesterol total e LDL-c não foram capazes de identificar a presença de DCV nessa população. Contudo, as concentrações de HDL-c associaram-se de forma inversa com a presença de DCV.

Embora a HF seja caracterizada por elevação precoce e importante das concentrações de LDL-c no sangue, e essa alteração seja a principal causadora da aterosclerose em portadores dessa condição¹, não houve associação do colesterol com a DCV previamente diagnosticada em nossa população. As variáveis que se associaram independentemente à presença de DCV neste estudo se assemelham a fatores de risco já estabelecidos para DCV na população sem dislipidemias¹⁸. Uma possibilidade para explicar esse achado é que, como todos os pacientes apresentavam valores elevados de colesterol total e LDL-c, estes não apresentaram poder discriminativo para identificar a presença de DCV prévia. Obviamente, a natureza transversal do estudo, o uso de estatinas pela maioria dos pacientes e a ausência do cálculo da exposição à carga de colesterol na vida, medida pelo produto colesterol idade, limitam o valor desse resultado.

Embora o processo comum para a ocorrência de DAP e outras manifestações de DCV seja a aterosclerose, estudos prévios demonstraram que não houve concordância da doença aterosclerótica coronária com a doença carotídea, pelo menos na sua forma subclínica, em portadores de HF heterozigótica estudados por nosso grupo previamente^{12,13}. Esse fato sugere que a aterosclerose se manifesta de formas diferentes nos diversos leitos arteriais.

A associação entre DAP e DCV prévia, mesmo após ajuste para fatores de risco como diabetes, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e HDL-c baixo, sugere que a presença de DAP possa ser um indicativo de maior risco de eventos cardiovasculares. A elevada prevalência de DAP em nossa população, quase um em cada cinco pacientes, sugere que a pesquisa sistemática dessa doença com o ITB pode ser útil na estratificação do risco de manifestações graves da doença aterosclerótica, como a doença arterial coronária e cerebrovascular. Comparando essa prevalência com a da população de indivíduos não portadores de HF, nossos resultados são consistentes com os dados de uma revisão

sistemática de pequenos estudos que utilizou diferentes metodologias para detectar a DAP, além do ITB. Tal revisão sugere que a DAP seja 5-10 vezes mais frequente nos portadores de HF quando comparados aos controles sem essa doença⁵.

Há espaço para identificação da DAP na predição de eventos coronários e cerebrovasculares em pacientes com HF?

Apesar da clara associação da HF com a doença aterosclerótica precoce, o curso das manifestações clínicas desta última em portadores de HF é variável. Muitos indivíduos não vão apresentar DCV, apesar de expostos a valores elevados de colesterol por longos períodos^{13,19}. Da mesma forma, a DAP parece depender de outros fatores para sua manifestação, além da elevação do colesterol, como, por exemplo, idade, tabagismo, hipertensão arterial e diabetes⁹.

O ITB é um marcador específico da DAP, e sua alteração está associada em estudos prospectivos ao risco de manifestação clínica de DCV e mortalidade²⁰. Devemos ressaltar, no entanto, que o presente estudo é de desenho transversal, fato que não nos permitiu confirmar uma associação entre a DAP e o risco de eventos cardiovasculares na HF. Logo, não podemos afirmar que, a longo prazo, valores alterados de ITB com consequente diagnóstico de DAP vão ou não indicar risco maior de eventos coronários ou cerebrovasculares na população de HF, como já descrito para a população normolipidêmica^{20,21}. Para isso seria necessário mostrar que a medida sistemática do ITB poderia discriminar e reclassificar o risco de eventos cardiovasculares nessa população²¹. Estudos prospectivos e longitudinais são necessários para que possamos determinar o papel da detecção da DAP como preditora do risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares na HF heterozigótica.

Limitações do estudo

Este foi um estudo transversal que permitiu apenas demonstrar a associação entre a DAP e a presença de DCV prévia em pacientes com HF. A coleta de dados retrospectiva em prontuários pode ter apresentado um viés na padronização do registro das informações, principalmente em relação aos valores de perfil lipídico. Da mesma forma, o uso de estatinas na maioria dos pacientes não permitiu o cálculo da exposição à carga de colesterol durante a vida. Por outro lado, este foi o primeiro estudo que sistematicamente avaliou o ITB em população com alto grau de certeza de diagnóstico de HF e com número grande de pacientes.

Conclusões

Foi encontrada associação independente da alteração do ITB com manifestação de DCV prévia em portadores de HF heterozigótica. Nossos resultados mostram que o ITB pode ser utilizado de forma prática para detectar a DAP assintomática em pacientes com essa doença. Contudo, mais estudos são necessários para determinar o papel do uso do ITB como ferramenta para avaliação do risco de eventos cardiovasculares em portadores de HF.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Pereira C, Miname M, Makdisse M, Santos RD; Obtenção de dados: Pereira C; Análise estatística: Pereira C, Miname M, Santos RD; Redação do manuscrito: Pereira

Referências

1. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
2. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2008;73(1):1-13.
3. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68.
4. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105-12.
5. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):421-9.
6. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45.
7. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(12):1472-8.
8. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003; 163(8):884-92.
9. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg.* 2000;31(1 Pt 2):S1-S296.
10. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):370-82.
11. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74(1):64-5.
12. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):83-8.
13. Miname MH, Ribeiro 2nd MS, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):486-91.

C, Miname M, Makdisse M, Santos RD; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carolina Pereira pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

14. Mata P, Alonso R, Castillo S, Pocovi M. MEDPED and the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Atheroscler Suppl.* 2002;2(3):9-11.
15. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):311-7.
16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654.
17. Makdisse M, Nascimento Neto R, Chagas AC, Brasil D, Borges JL, Oliveira A, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the Edinburgh Claudication Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(5):501-6.
18. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19.
19. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps DS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90.
20. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997;131(1):115-25.
21. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):333-41.