

Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021.

Title: Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021.

Publication year: 2021

Journal: Arquivos brasileiros de cardiologia

Authors: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP - Brasil.

Society: European Respiratory Society

Origin country: International (Europe)

Target countries: Europe

DOI: 10.36660/abc.20210788

PMID: 34709306

Source: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709306/>

pmc Arq Bras Cardiol Arq Bras Cardiol 2391 arqbrascard 0421031 abc Arquivos Brasileiros de
Cardiologia 0066-782X 1678-4170 Sociedade Brasileira de Cardiologia PMC8528358
PMC8528358.1 8528358 8528358 34709306 10.36660/abc.20210788 abc.20210788 1 Atualização
Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021
<https://orcid.org/0000-0002-5738-2623> Izar Maria Cristina de Oliveira 1
<https://orcid.org/0000-0003-4157-664X> Giraldez Viviane Zorzanelli Rocha 2 3
<https://orcid.org/0000-0002-5151-0268> Bertolami Adriana 4 <https://orcid.org/0000-0002-9860-6582>
dos Santos Raul Dias Filho 5 <https://orcid.org/0000-0002-0598-5529> Lottenberg Ana Maria 6 7
<https://orcid.org/0000-0001-6501-1139> Assad Marcelo Heitor Vieira 8
<https://orcid.org/0000-0003-3345-8862> Saraiva José Francisco Kerr 9
<https://orcid.org/0000-0002-2881-1820> Chacra Ana Paula M. 2
<https://orcid.org/0000-0002-1027-6954> Martinez Tania L. R. 10
<https://orcid.org/0000-0001-6433-5967> Bahia Luciana Ribeiro 11
<https://orcid.org/0000-0002-9911-4598> Fonseca Francisco Antonio Helfenstein 1 Faludi Andre
Arpad 4 <https://orcid.org/0000-0001-7127-2052> Sposito Andrei C. 12 Chagas Antônio Carlos
Palandri 13 Jannes Cinthia Elim 2 Amaral Cristiane Kovacs 4
<https://orcid.org/0000-0001-9816-3737> de Araújo Daniel Branco 4
<https://orcid.org/0000-0002-7954-5630> Cintra Dennys Esper 12
<https://orcid.org/0000-0002-8957-7193> Coutinho Elaine dos Reis 14
<https://orcid.org/0000-0002-1051-9434> Cesena Fernando 15 Xavier Hermes Toros 16
<https://orcid.org/0000-0003-0010-9471> Mota Isabela Cardoso Pimentel 4
<https://orcid.org/0000-0003-4056-9528> Giuliano Isabela de Carlos Back 17
<https://orcid.org/0000-0002-1397-0634> Faria José Rocha Neto 18
<https://orcid.org/0000-0003-3910-7852> Kato Juliana Tieko 1 <https://orcid.org/0000-0003-0801-9729>
Bertolami Marcelo Chiara 4 Miname Marcio Hiroshi 2 <https://orcid.org/0000-0003-3816-5612>
Castelo Maria Helane Costa Gurgel 19 20 21 Lavrador Maria Sílvia Ferrari 6 Machado Roberta
Marcondes 7 de Souza Patrícia Guedes 22 Alves Renato Jorge 23 Machado Valeria Arruda 1
Salgado Wilson Filho 2 1 Universidade Federal de São Paulo São Paulo SP Brasil Universidade
Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil 2 Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo Instituto do Coração São Paulo SP Brasil Instituto do Coração (InCor)
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil 3
Grupo Fleury São Paulo SP Brasil Grupo Fleury, São Paulo, SP – Brasil 4 Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia São Paulo SP Brasil Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São
Paulo, SP – Brasil 5 Universidade de São Paulo São Paulo SP Brasil Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP – Brasil 6 Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein Hospital Israelita
Albert Einstein São Paulo SP Brasil Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – Faculdade Israelita
de Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE), São Paulo, SP – Brasil 7 Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo Laboratório de Lípidos São Paulo SP Brasil Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, Laboratório de Lípidos (LIM10), São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
8 Instituto Nacional de Cardiologia Rio de Janeiro RJ Brasil Instituto Nacional de Cardiologia, Rio

de Janeiro, RJ – Brasil 9 Sociedade Campineira de Educação e Instrução Campinas SP Brasil Sociedade Campineira de Educação e Instrução, Campinas, SP – Brasil 10 Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo São Paulo SP Brasil Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil 11 Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro RJ Brasil Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil 12 Universidade Estadual de Campinas Campinas SP Brasil Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil 13 Faculdade de Medicina do ABC São Paulo SP Brasil Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), São Paulo, SP – Brasil 14 Pontifícia Universidade Católica de Campinas Campinas SP Brasil Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP – Brasil 15 Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo SP Brasil Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP – Brasil 16 Cardio-Point Serviços Médicos e Assessoria LTDA Santos SP Brasil Cardio-Point Serviços Médicos e Assessoria LTDA, Santos, SP – Brasil 17 Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis SC Brasil Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil 18 Pontifícia Universidade Católica do Paraná Curitiba PR Brasil Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR – Brasil 19 Universidade Federal do Ceará Fortaleza CE Brasil Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE – Brasil 20 Hospital do Coração de Messejana Fortaleza CE Brasil Hospital do Coração de Messejana, Fortaleza, CE – Brasil 21 Faculdade Unichristus Fortaleza CE Brasil Professora da Faculdade Unichristus, Fortaleza, CE – Brasil Universidade Federal da Bahia Universitário Professor Edgard Santos Salvador BA Brasil Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil 23 Santa Casa de Misericórdia da São Paulo São Paulo SP Brasil Santa Casa de Misericórdia da São Paulo, São Paulo, SP – Brasil Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907 . E-mail: diretrizes@cardiol.br 06 10 2021 10 2021 117 4 392239 782 844 06 10 2021 22 10 2021 14 08 2025 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License pmc-status-qastatus 0 pmc-status-live yes pmc-status-embargo no pmc-status-released yes pmc-prop-open-access yes pmc-prop-olf no pmc-prop-manuscript no pmc-prop-legally-suppressed no pmc-prop-has-pdf yes pmc-prop-has-supplement no pmc-prop-pdf-only no pmc-prop-suppress-copyright no pmc-prop-is-real-version no pmc-prop-is-scanned-article no pmc-prop-preprint no pmc-prop-in-epmc yes pmc-license-ref CC BY Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021 O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2020/2021. Especialista Tipo de relacionamento com a indústria Adriana Bertolami Nada a ser declarado Ana Maria Lottenberg Declaração financeira Nada a ser declarado Ana Paula M. Chacra Nada a ser declarado Andre Arpad Faludi Nada a ser declarado Andrei C. Sposito Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi: Aula médica. Antônio Carlos Palandri Chagas Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Instituto de Vita: Membro do conselho científico; Novo Nordisk: Diabetes/obesidade; Pfizer/ Upjohn: Hipolipemiente. Cinthia Elim Jannes Nada a ser declarado Cristiane Kovacs Amaral Nada a ser declarado Daniel Branco de Araújo Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk/ Merk do Brasil: Diabetes; Novartis: Dislipidemia. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica

continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi: Dislipidemia. Dennys Esper Cintra Nada a ser declarado Elaine dos Reis Coutinho Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Atividade não promocional. Fernando Cesena Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs/ Novartis: Dislipidemia; Abbott/ Novo Nordisk: Diabetes; Pfizer: Anticoagulação. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis; Novo Nordisk: Diabetes. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Semaglutida; AstraZeneca: Rosuvastatina, Metoprolol, Candesartana; Libbs: Rosuvastatina, Ezetimiba; Sanofi. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca/ Novo Nordisk: Congresso virtual. Hermes Toros Xavier Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Torrent do Brasil: Colesterol; Bayer: Aterotrombose. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Torrent do Brasil: Colesterol. Isabela Cardoso Pimentel Mota Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PTC Therapeutics: Doenças raras. Isabela de Carlos Back Giuliano Declaração financeira B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Genzyme do Brasil: Mipomersen. José Francisco Kerr Saraiva Nada a ser declarado José Rocha Faria Neto Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a

qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Diabetes; Boehringer Ingelheim: Diabetes, Fibrilação atrial; Sanofi/ Medley: Dislipidemia; Novartis. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi/ Medley: Dislipidemia. Juliana Tieko Kato Nada a ser declarado Luciana Ribeiro Bahia Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Obesidade; AstraZeneca: Diabetes. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Obesidade. Marcelo Chiara Bertolami Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Lipidil; Sanofi: Zinpass e Zinpass eze, Libbs: Plenance eze. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Ozempic; EMS: Hipolipemiantes; Aché: Trezate. Marcelo Heitor Vieira Assad Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Prevenção cardiovascular; Boehringer: Diabetes/anticoagulação; Novo Nordisk: Diabetes. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boehringer; Novo Nordisk: Diabetes Marcio Hiroshi Miname Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Repatha; Novo Nordisk: Ozempic; Libbs. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Kowa: Pema fibrato. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk:

Ozempic. Maria Cristina de Oliveira Izar Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Evolocumabe; Amryt: Lomitapide; Aché: Rosuvastatina, Ezetimiba; Libbs. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis; PTC Bio; Amgen: Dislipidemia. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PTC Bio; Amgen: Dislipidemia. Maria Helane Costa Gurgel Castelo Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PTC: Palestra e Advisory board sobre SQF; Amgen: Estuco clínico nos últimos 2 anos - Houser; B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Estudo Houser; Novartis: Estudo Orion. Maria Sílvia Ferrari Lavrador Nada a ser declarado Patrícia Guedes de Souza Nada a ser declarado Raul Dias dos Santos Filho Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott; Amgen: Dislipidemia; AstraZeneca: Diabetes; EMS; GETZ Pharma; Kowa; Merck; MSD; Novo Nordisk; Novartis; PTC; Pfizer; Hypera; Sanofi. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen, Sanofi; Esperion: Dislipidemia; Kowa. Renato Jorge Alves Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Evolocumabe; PTC: Volanesorsen; Pfizer: Apixaban. Roberta Marcondes Machado Declaração financeira Nada a ser declarado Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PTC: Nutricionista. Tania L. R. Martinez Nada a ser declarado Valeria Arruda Machado Nada a ser declarado Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo

Nordisk: Agonistas de receptor de GLP1; AstraZeneca: Dapagliflozina; Amgen: Inibidores de PCSK9. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Agonistas de receptor de GLP1. Wilson Salgado Filho Nada a ser declarado Definição de graus de recomendação e níveis de evidência

Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

Classe IIA – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.

Classe IIB – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.

Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes, e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B – Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma causa genética comum de doença coronariana prematura, especialmente de infarto do miocárdio, devido à exposição ao longo da vida a concentrações elevadas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Caracteriza-se por ser uma forma grave de dislipidemia de base genética, em que aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronariano antes de completar os 65 anos de idade, se não tratados adequadamente.

A HF é considerada um problema de saúde pública, devido à sua alta prevalência (em torno de 1:200 a 1:300 indivíduos da população geral) e à sua associação com doença arterial coronariana (DAC) precoce, com redução da expectativa de vida observada em várias famílias. Além disso, cerca de 200.000 pessoas no mundo vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos precoces devido à doença, os quais poderiam ser evitados com tratamentos apropriados. Se a HF não for tratada, homens e mulheres com a forma heterozigótica desenvolverão DAC antes dos 55 e 60 anos, respectivamente. Já os homozigotos comumente desenvolvem DAC muito cedo na vida e, se não tratados, podem morrer antes dos 20 anos de idade. No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é instituído, pode-se modificar a história natural da doença aterosclerótica.

O diagnóstico precoce é fundamental, pois torna possível o início antecipado da medicação hipolipemiante e a mudança na história natural da doença, devendo ser guiado por diretrizes e podendo ser facilitado pelo uso de algoritmos. A identificação dos casos de maior gravidade e o cuidado integrado são estratégias para minimizar o impacto da HF na doença cardiovascular. A abordagem diagnóstica, as medidas nutricionais e o emprego de fármacos potentes, como o tratamento com estatinas de alta intensidade, a combinação de medicamentos e o uso de novos agentes hipolipemiantes, podem modificar a história natural da doença nesses indivíduos.

É importante também o reconhecimento da HF como condição genética autossômica dominante, pois o rastreamento em cascata de familiares de indivíduos afetados é imperativo, uma medida custo-efetiva e que propicia o reconhecimento precoce e a instituição de terapêutica que vise retardar ou impedir o aparecimento da doença aterosclerótica. Atenção especial a crianças e adolescentes, gestantes e HF grave são assuntos abordados nesta diretriz.

O Departamento de Aterosclerose e os maiores especialistas do país reuniram-se com o objetivo de transmitir as melhores informações disponíveis para melhoria da prática clínica no Brasil, de forma clara e objetiva, para a prevenção e o tratamento da doença aterosclerótica cardiovascular prematura e para tranquilizar famílias afetadas por essa condição.

Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

A HF é uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas, cujo modo de herança é autossômico codominante. Caracteriza-se por níveis muito elevados do LDL-c e pela presença de sinais clínicos específicos, como xantomas tendíneos, arco corneal e doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV) antes dos 45 anos. 1, 2

As primeiras observações sobre a doença foram feitas pelo patologista Harbitz em meados do século XVIII, quando relatou casos de morte súbita em portadores de xantomas. E em 1938, Müller 3 descreveu a HF como uma entidade clínica e observou que a associação de hipercolesterolemia, xantomas e manifestações de DAC eram achados comuns em algumas famílias e herdados como um traço dominante. Cerca de 50 anos mais tarde, Brown e Goldstein, 4 - 6 ao estudarem pacientes e culturas de células, elucidaram a complexa via da síntese endógena do colesterol e identificaram o defeito na internalização da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, low density lipoprotein) ligada ao seu receptor. Em 1983, esse gene foi clonado e mapeado no braço curto do cromossomo 19, 7 sendo então denominado gene do receptor da LDL, ou gene LDLR, em 1989. 8

A HF tinha uma prevalência “histórica” estimada de 1:500 indivíduos afetados na forma heterozigótica e de 1:1.000.000 na forma homozigótica. 9, 10 Khachadurian 10 foi quem discriminou essas duas manifestações da HF. No entanto, estudos mais recentes sugerem que a prevalência da doença seja maior, 1:200 a 1:300 na HF heterozigótica (HFHe) e 1:160.000 a 1:300.000 na HF homozigótica (HFHo), com base em critérios clínicos e moleculares. 11, 12

As concentrações plasmáticas de LDL-c nos indivíduos com HFHe são, em geral, duas a três vezes maiores do que em pessoas sem a doença, e os portadores da afecção apresentam maior probabilidade de desenvolver DASCV prematura na segunda ou terceira décadas de vida. Já aqueles com HFHo têm concentrações de LDL-c cerca de seis a oito vezes maiores e desenvolvem DASCV muito cedo em sua vida, frequentemente morrendo até a idade de 20 anos, se não tratados. 9, 13

O fenótipo clínico de HF é geralmente decorrente de defeitos no gene LDLR, que codifica o LDLR, 5, 10 sede de mais de 2.251 mutações descritas até o momento. 14 Mutações pontuais, ou por substituição de uma única base (polimorfismo de nucleotídeo único [SNP, do inglês, single nucleotide polymorphism]), são responsáveis por mais de 84% das mutações, enquanto rearranjos maiores ocorrem em 16% de todas as mutações descritas no gene LDLR.

O fenótipo clínico da HF pode também ser secundário a defeitos no gene APOB, que codifica a apolipoproteína B-100 (Apo B-100) 15 – quando defeituosa, apresenta menor afinidade pelo LDLR –, ou ainda quando existe catabolismo acelerado do LDLR devido a mutações com ganho de função no gene proproteína convertase subutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que codifica a proteína NARC-1, 16 a qual participa do catabolismo do LDLR.

Na maioria dos casos, a HF é causada por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na captação e no catabolismo do LDLR. Os genes LDLR , apolipoproteína-B (APOB) e PCSK9 são considerados genes ligados ao desenvolvimento de HF, resultando na homeostase defeituosa das partículas de LDL e, conseqüentemente, na elevação das concentrações plasmáticas de LDL-c. Desse modo, frequentemente, pacientes com diagnóstico molecular de HF apresentam variantes patogênicas no gene LDLR, 17 enquanto as mutações dos genes APOB e PCSK9 respondem por menor percentual da HF na forma autossômica dominante (ADH). 18 A HF autossômica recessiva (ARH), por outro lado, é uma forma rara e ocorre quando os indivíduos herdam mutações patogênicas em ambas as cópias do gene low-density lipoprotein adaptor protein 1 (LDLRAP1), que codifica a proteína adaptadora do receptor de LDL. 19 No entanto, sabe-se ainda que a HF pode ser decorrente de variantes patogênicas em genes não conhecidos, ou mesmo de vários genes, sendo conhecida como HF poligênica. 20

O fenótipo clínico é muito semelhante entre as formas mais comuns de HF; porém, os defeitos do gene APOB são mais comuns entre algumas populações europeias (1:300 a 1:700 na Europa Central), enquanto mutações do gene PCSK9 não têm uma frequência estabelecida (em geral, ~1%). A HF apresenta penetração elevada; 20 - 22 assim, a maioria dos portadores de mutações causais para a doença apresentam o fenótipo clínico. Pelo seu modo de herança autossômico codominante, a metade dos descendentes em primeiro grau de um indivíduo afetado serão portadores do defeito genético e apresentarão níveis elevados de LDL-c desde o nascimento e ao longo de sua vida, sendo homens e mulheres igualmente afetados. 9 , 22

Os heterozigotos possuem metade dos receptores de LDL funcionantes, enquanto, nos homozigotos, por defeito no LDLR , ambos os receptores têm perda de função ou função nula 23 . A importância do diagnóstico genético reside no fato de que os critérios clínicos/laboratoriais muitas vezes não são conhecidos pelos pacientes, dificultando a confirmação diagnóstica.

De acordo com normatização recente, 23 a HF inclui múltiplos fenótipos, devido a diferentes etiologias moleculares e fatores genéticos adicionais. Os níveis de LDL-c, o número de mutações e fatores adicionais protetores ou patogênicos determinam o risco de DAC; portanto, indivíduos sob risco pela história familiar, bem como aqueles com fenótipo de HF, devem ser genotipados. Os resultados desse teste podem fornecer três categorias de indivíduos:

Em alguns casos, outras etiologias moleculares devem ser pesquisadas, 23 como mutações no gene apo (a) , LIPA , que codifica a lipase ácida lisossomal, além da forma poligênica. O risco de DAC é maior em portadores de mutações patogênicas, se comparado àqueles sem mutações para qualquer valor de LDL-c. Acima de 190 mg/dl, o risco de DAC chega a ser mais de 3 vezes maior para um mesmo nível de LDL-c nos portadores de mutações causais, comparado aos não portadores de mutações; isso provavelmente em função da exposição ao longo da vida a níveis muito elevados de LDL-c. 24

A HF é considerada um problema de saúde pública devido à elevada prevalência de doença coronariana precoce e à redução da expectativa de vida observada em várias famílias. Aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronariano antes de completarem os 65 anos de idade, se não tratados adequadamente. Estudos revelam que cerca de 200.000 pessoas no mundo vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos precoces devido à HF, os quais poderiam ser evitados com tratamentos apropriados. 20

A DASCV e suas complicações no Brasil e no mundo são um grave problema de saúde pública. Segundo dados fornecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no país, com aproximadamente 27,65% do total de óbitos. 25 Analisando-se a mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório, as afecções isquêmicas do coração são responsáveis por 32% das mortes. 25 Dados publicados em 2016 por Ribeiro et al. 26 mostram que o sistema público financiou 940.323 hospitalizações para DCV em 2012. No período de 2008 a 2012, as taxas de internações por insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial foram reduzidas, enquanto

aquelas motivadas por angioplastia e infarto agudo do miocárdio (IAM) aumentaram. 26

No mundo, dentre as dez principais causas de morte, estão as doenças isquêmicas do coração e o acidente vascular encefálico (AVE), que ocupam o primeiro e segundo lugares, respectivamente, e juntos são responsáveis por mais de 15,2 milhões de óbitos. Essas afecções permanecem líderes globais de morte nos últimos 15 anos. 27 Em estudo realizado nos Estados Unidos de 1989 a 1998, 51% das mulheres e 41% dos homens com morte súbita cardíaca faleceram antes do primeiro contato médico. As síndromes coronarianas agudas foram responsáveis por 27% dessas mortes. 28

A maioria dos óbitos por IAM ocorre nas primeiras horas de manifestação da doença, sendo 40 a 65% na primeira hora e aproximadamente 80% nas primeiras 24 horas. 29 Entre os sobreviventes, 19% em média evoluem com insuficiência cardíaca, importante causa de internações e morbidade. 30 , 31

Embora conhecidos fatores de risco cardiovascular sejam responsáveis pela maioria dos casos de DASCV e suas complicações, 32 - 36 existem condições clínicas que aumentam o risco e antecipam sua ocorrência, como a HF. 37 - 40

A HF tem uma prevalência dita histórica de 1:500 na população geral. 22 No entanto, atualmente, sabe-se que, com base nos dados do Copenhagen General Population Study , a prevalência estimada da doença é de 1:223 por critérios clínicos 37 e de 1:217 utilizando teste genético. 38 Um relato do governo da Dinamarca concluiu que, com uma prevalência de 1:200 a 250, apenas 11 a 13% dos portadores de HFHe seriam identificados (a falha no diagnóstico é particularmente importante nas crianças).

Na forma homozigótica, estimava-se sua prevalência em 1:1.000.000 de indivíduos; porém, hoje se sabe que ela pode acometer 1 em cada 300.000 pessoas, podendo ser maior (1:160.000) quando há um efeito “fundador”. Isso significa que a HFHo pode ser mais prevalente em algumas populações, como os sul-africanos (1:100.000), libaneses (1:170.000), franco-canadenses (1:270.000) e finlandeses, devido à presença de casamentos consanguíneos. 13 , 14

Assim, dada a estimativa do estudo dinamarquês, uma prevalência de HFHe de 1:220 se traduz em uma frequência alélica de 1:440, assumindo-se uma frequência de HFHo de 1:193.600 casos. Com base nessas estimativas, são preditos cerca de 28 casos de HFHo na Dinamarca; porém, na verdade, bem poucos são reconhecidos, 38 , 39 e na maioria dos países, a entidade permanece não diagnosticada (menos de 1% no Brasil). 14 Estima-se que no mundo todo existam mais de 34.000.000 indivíduos portadores de HF. 9 , 14 No entanto, menos de 10% tem diagnóstico conhecido, e menos de 25% recebe tratamento hipolipemiante. 38 Assumindo-se a mesma prevalência no Brasil, o país deve ter cerca de 1.033 casos de HFHo.

Não existem dados objetivos sobre a prevalência da HF no Brasil. Com base nos dados clínicos e laboratoriais e na história familiar, obtidos a partir do estudo ELSA-Brasil, da população adulta das instituições participantes, e adotando-se os critérios da Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), há uma estimativa de casos de HF de 1:263, o que corresponde a uma população afetada de 766.000 indivíduos no Brasil. 41 Essa prevalência ainda varia com o gênero (0,38% em mulheres e 0,30% em homens), a raça (0,25% em brancos, 0,47% em etnia mista e 0,67% em negros) e com a idade (0,10% de 35 a 45 anos; 0,42% de 46 a 55 anos; 0,60% de 56 a 65 anos; e 0,26% de 66 a 75 anos). 41 Recentemente, dados de meta-análise, demonstraram a prevalência global da HF na população geral de 1:311, sendo 18 vezes maior entre os indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica. 42 Outra meta-análise evidenciou maior prevalência da HF naqueles com doença isquêmica do coração, doença cardíaca isquêmica prematura e hipercolesterolemia grave, em 10, 20 e 23 vezes, respectivamente. 43

A HF é uma causa genética comum de doença coronariana prematura, especialmente de infarto do miocárdio (IAM) e angina pectoris, devido à exposição a concentrações elevadas de LDL-c ao longo da vida. 44, 45 Se não for tratada, homens e mulheres com HFHe e colesterol total de 310 a 580 mg/dl desenvolverão DAC antes dos 55 e 60 anos, respectivamente. Os homozigotos com colesterol total entre 460 a 1.160 mg/dl geralmente desenvolvem DAC muito cedo na vida e, se não tratados, podem morrer antes dos 20 anos de idade. No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é instituído, pode-se modificar a história natural da doença aterosclerótica. 46

Embora não existam dados a respeito do risco de DASCV ou da taxa de tratamento hipolipemiante na HF, em uma grande amostra da população geral de Copenhague, na Dinamarca, a prevalência de DAC entre aqueles com diagnóstico provável ou certeza de HF (segundo a DLCN) foi de 33%, 37 dos quais apenas 48% recebiam estatinas. O risco de DAC aumentou em 13 vezes (IC 95%: 10 a 17 vezes) em indivíduos com HF provável ou com certeza que não recebiam estatinas. Dados semelhantes foram observados em outras coortes com HF. 47

Por outro lado, o aumento do risco de DASCV em portadores de HF recebendo estatinas é 10 vezes maior (IC 95%: 8 a 14 vezes), o que sugere que as doses de estatinas resultaram em tratamento hipolipemiante insuficiente, ou foram introduzidas tarde na vida, quando a aterosclerose já se desenvolvia de maneira grave. Outros estudos sugerem os mesmos dados sobre o tratamento. 48 - 50

Na HF, o risco de DASCV prematura é muito elevado, e 5 a 10% dos eventos coronarianos ocorrem antes dos 50 anos. 47, 51 Sem tratamento, portadores de HF jovens apresentam um risco de morte 90 vezes maior. 47, 51 A doença é ainda responsável por número significativo de internações hospitalares e perda de produtividade, em função da alta incidência de DASCV. 47

Por isso, o diagnóstico precoce é fundamental, pois torna possível o início antecipado da medicação hipolipemiante e a mudança na história natural da doença, devendo ser guiado por diretrizes 52 - 54 e podendo ser facilitado pelo uso de algoritmos. 55 Além disso, a identificação dos casos de maior gravidade 56, 57 e o cuidado integrado à HF 58 são estratégias para minimizar o impacto da HF na doença cardiovascular.

A quantidade de colesterol circulante depende, por um lado, do balanço, principalmente, entre sua síntese hepática e sua absorção intestinal, e por outro, de sua excreção, especialmente pelas vias biliares. Quando ocorre desequilíbrio nesse processo, como ocorre na HF, o colesterol pode elevar-se significativamente e formar depósitos como xantomas e aterosclerose mais precoce. 22 A entrada e a saída do colesterol corpóreo são reguladas por sistema de retroalimentação, em que o aumento da sua absorção na dieta determina diminuição da síntese hepática. Ao contrário das gorduras alimentares, que são absorvidas pelo intestino quase completamente, o colesterol é absorvido de modo parcial, e quando sua quantidade na dieta aumenta, a absorção diminui proporcionalmente. No homem, a LDL transporta a maior parte do colesterol. As LDL são produto de metabolismo das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, very low density lipoprotein), ricas em triglicerídeos, mas que, sobretudo como remanescentes (lipoproteína de densidade intermediária [IDL, do inglês, intermediate-density lipoprotein]), fornecem também colesterol para formação das placas. Além disso, ao serem deslipidadas em seu conteúdo de triglicerídeos, originam LDL menores e mais densas, consideradas muito aterogênicas. As LDL são removidas da circulação para o interior das células por receptores da membrana celular que reconhecem a Apo B-100, única proteína existente na LDL. Remanescentes e IDL são removidos também por esses receptores, mas de maneira bem mais rápida que a LDL. Isso acontece porque essas partículas, além da Apo B-100, têm Apo E na superfície, a qual apresenta afinidade bem maior pelos receptores do que a Apo B-100.

Na HF também ocorrem defeitos genéticos que afetam o receptor da LDL e que resultam em diminuição da endocitose da lipoproteína. 59 A existência da endocitose da LDL mediada por receptor e os defeitos que resultam em deficiência da função dos receptores e em hipercolesterolemia foram descritos por Brown e Goldstein na década de 1970. As várias centenas

de polimorfismos no gene do receptor podem afetar tanto a estrutura do receptor que liga a Apo B-100 da LDL quanto outros domínios da proteína e até mesmo a recirculação dos receptores que normalmente são reciclados após a endocitose, voltando à membrana celular. Entretanto, apenas parte desses polimorfismos do receptor LDL se associam ao fenótipo da HF. Defeitos da Apo B e aqueles relacionados com ganho de função da PCSK9 que participa do catabolismo do receptor da LDL constituem aproximadamente 5%, e menos de 1% do fenótipo de HF. 2

Outra possibilidade ainda muito mais rara é o defeito em homozigose da proteína adaptadora do receptor de LDL, uma vez que esse polimorfismo é recessivo. Entretanto, estima-se entre 5 e 30% os pacientes com fenótipo de HF em que não se encontra o gene causal, sugerindo uma origem a partir de genes não identificados ou pela combinação (poligênica). Assim, a HF resulta da incapacidade de remoção eficiente do colesterol das LDL, determinando sua elevação plasmática e depósitos nos vasos e tecidos. 59

A HF resulta geralmente da transmissão de gene de um dos pais, como herança monogênica autossômica dominante, determinando mais frequentemente sua forma heterozigótica, estimada em 1:200 a 1:250 na Europa e ao redor de 1:250 no Brasil. Entretanto, não é infrequente a concomitância de aumento da lipoproteína (a) (Lp[a]) ou ainda a concomitância de defeito no metabolismo de triglicerídeos, determinando gravidade ainda maior da dislipidemia.

A ocorrência de xantomas na infância ou adolescência, junto com níveis muito elevados de LDL-c (> 500 mg/dl), doença aterosclerótica prematura e estenose valvar aórtica, sugere a forma homozigótica da HF, de muito maior gravidade e dificuldade no tratamento. 13 Nessa situação, a maioria dos indivíduos tem os pais com HFHe, geralmente por mutações no gene LDLR, mas que também podem ocorrer nos outros genes (APOB ou PCSK9). Pode haver ainda a combinação de polimorfismos de diferentes genes (LDLR, APOB, PCSK9 ou LDLRAP-1). Na forma homozigótica também é frequente a concomitância de baixos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), possivelmente por remoção acelerada da Apo A-I ou defeito no efluxo de colesterol. Manifestações homozigóticas também devem ser suspeitadas por elevações menos marcantes de LDL-c (> 300 mg/dl) na ocorrência de xantomas antes dos 10 anos. 13

Os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da HF são arbitrários e baseiam-se nos seguintes dados:

Sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol

Taxas elevadas de LDL-c ou colesterol total no plasma

História familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura

Identificação de mutações e polimorfismos genéticos que favoreçam o desenvolvimento da HF.

Alguns critérios têm sido propostos na tentativa de uniformizar e formalizar o diagnóstico de HF, como os do US Make Early Diagnosis Prevent Early Death Program (USA MEDPED), 60 os da DLCN (Dutch MEDPED, ver Tabela 1), 61 e os do Simon Broome Register Group. 62 No Brasil é utilizado o Dutch MEDPED.

Modificado de Dutch Lipid Clinic Network, adotando um critério do Simon Broome Register Group. 62 LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; DNA: ácido desoxirribonucleico; HF: hipercolesterolemia familiar.

Essa diretriz recomenda a utilização de critérios simples para a suspeita diagnóstica de HF e para a decisão de se iniciar o tratamento (ver adiante). Um algoritmo com base no Dutch MEDPED pode ser empregado para melhor precisão diagnóstica, embora não esteja disponível até o momento validação para a população brasileira.

Dada a alta prevalência de HF na população geral e o seu grande impacto nas taxas de doença cardiovascular e mortalidade, toda anamnese deve incluir a pesquisa de histórico familiar de hipercolesterolemia, de uso de medicamentos hipolipemiantes e de doença aterosclerótica prematura, incluindo a idade de acometimento. A possibilidade de HF é sempre reforçada com história familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura.

A pesquisa pelos sinais clínicos da HF (xantomas, xantelasmas e arco córneo) deve fazer parte do exame físico rotineiro e pode ser complementada por exames subsidiários, como o ultrassom de tendão, em casos selecionados. Tais sinais clínicos não são muito sensíveis, mas podem ser bastante específicos, ou seja, embora não haja necessidade deles para o diagnóstico da HF, quando identificados, sugerem fortemente essa etiologia.

Os xantomas tendinosos (Figura 1) são mais comumente observados no tendão de Aquiles e nos tendões extensores dos dedos, mas também podem ser encontrados nos tendões patelar e do tríceps. Eles devem ser pesquisados não só pela inspeção visual, mas também pela palpação. São praticamente patognomônicos de HF, mas ocorrem em menos de 50% dos casos. 63 Podem ocorrer também xantomas planares intertriginosos, especialmente na HF homozigótica (Figura 2).

Os xantomas tuberosos amarelo-alaranjados (Figuras 3 e 4) e os xantelasmas de pálpebras não são específicos de HF e devem ser valorizados quando encontrados em pacientes com idade em torno de 20 a 25 anos. A presença de arco córneo, parcial ou total, sugere HF quando observada antes dos 45 anos de idade (Figura 5). Portadores da forma homozigótica da HF podem apresentar também sopro sistólico ejetivo decorrente de estenose da valva aórtica e da região supra-aórtica.

A coleta de sangue para determinação das taxas de colesterol total e LDL-c visando rastrear a HF é de fundamental importância para o diagnóstico do maior número possível de casos e, conseqüentemente, para reduzir o impacto da doença sobre a morbimortalidade cardiovascular na população geral. Esse rastreamento pode ser realizado por meio de dois métodos: o chamado rastreamento universal e o rastreamento em cascata. 23 , 52

Todas as pessoas acima dos 10 anos de idade devem ser submetidas à análise do perfil lipídico. 52 A obtenção dos lípides plasmáticos também deve ser considerada a partir dos 2 anos de idade nas seguintes situações: 52

Quando houver história familiar de doença aterosclerótica prematura (homens com menos de 55 anos ou mulheres com menos de 65 anos) e/ou dislipidemia.

Se a própria criança apresentar xantomas ou arco córneo, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade) ou doença aterosclerótica.

A periodicidade recomendada para a determinação dos lípides plasmáticos é motivo de debate. Em geral, se o perfil lipídico for normal, mas existirem outros critérios de possível HF, como história familiar de doença aterosclerótica precoce ou hipercolesterolemia significativa, o exame poderá ser repetido após um ano. Na ausência desses fatores, o exame pode ser repetido em até cinco anos. Alguns dados, como idade, presença de outros fatores de risco para aterosclerose, grau de controle dos fatores de risco, hábitos de vida e eventual uso de medicamentos que possam interferir no metabolismo lipídico, podem ser considerados para individualizar a periodicidade das dosagens lipídicas.

O diagnóstico positivo de HF deve sempre ser suspeitado em adultos (≥ 20 anos) com valores de LDL-c ≥ 190 mg/dl. Na população geral, a probabilidade de ter a doença é de aproximadamente 80% no caso de LDL-c ≥ 250 mg/dl em indivíduos com 30 anos ou mais, ou LDL-c ≥ 220 mg/dl em pessoas entre 20 e 29 anos, ou LDL-c ≥ 190 mg/dl nos que têm menos de 20 anos. 61 O

diagnóstico de HF é também mais provável em portadores de LDL-c ≥ 190 mg/dl cujas famílias são caracterizadas por distribuição bimodal do LDL-c, nas quais alguns membros apresentam taxas tipicamente baixas (LDL-c < 130 mg/dl), enquanto outros (os afetados por HF) exibem taxas tipicamente elevadas, ≥ 190 mg/dl. 62

Antes do diagnóstico de HF, no entanto, devem ser afastadas causas secundárias de hipercolesterolemia, incluindo hipotireoidismo e síndrome nefrótica. Deve-se ressaltar também que a presença de hipertrigliceridemia não exclui o diagnóstico de HF.

No Brasil, desde 2017 os laudos laboratoriais destacam valores de colesterol total ≥ 310 mg/dl em adultos e ≥ 230 mg/dl em crianças e adolescentes como sugestivos de HF. 64

Por fim, deve-se considerar que a determinação do perfil lipídico está sujeita a uma série de variações relacionadas tanto ao método e aos procedimentos utilizados como a fatores peculiares do indivíduo, como estilo de vida, uso de medicações e doenças associadas. Desse modo, a confirmação de alteração laboratorial com nova amostra, idealmente coletada com intervalo mínimo de uma semana após a primeira coleta, aumenta a precisão diagnóstica.

O rastreamento em cascata envolve a determinação do perfil lipídico em todos os parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) dos pacientes diagnosticados com HF. As chances de identificação de outros portadores da doença a partir de um caso-índice são: 50% nos familiares de primeiro grau, 25% nos de segundo grau e 12,5% nos de terceiro grau. 63 À medida que novos casos vão sendo identificados, novos parentes vão sendo recomendados para o rastreamento. Essa medida é considerada a que tem a melhor relação custo-eficácia para a identificação de portadores de HF.

O rastreamento genético é custo-efetivo e pode ser realizado em todos os pacientes e familiares em primeiro grau das pessoas com diagnóstico de HF. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de indivíduos afetados nos quais uma mutação causadora da doença tenha sido identificada. 63

Trata-se da investigação de familiares de primeiro, segundo e terceiro graus a partir de uma criança como caso-índice e, portanto, de maneira reversa. Muitas vezes, a criança com HF é a primeira a ser diagnosticada pelo pediatra, e seus pais desconhecem se são também portadores dessa condição. Portanto, é uma oportunidade de identificação e de tratamento de pai(s) afetados assintomáticos e que nunca utilizaram medicação. 23

É a situação em que o rastreamento do perfil lipídico se faz no momento da imunização. No Brasil, essa não é uma prática comum, mas seria uma oportunidade de diagnóstico precoce de crianças assintomáticas. 23 , 59

Historicamente, a prevalência da HFHo é muito rara, estimada em 1:1.000.000 de indivíduos na população ao redor do mundo. Entretanto, atualmente, são registradas prevalências maiores do que as inferidas em uma população geral, que variam de 1:160.000 a 1:300.000. 13 , 52 Os critérios diagnósticos de HFHo são apresentados no Quadro 1 .

Exceto no caso de hipercolesterolemia autossômica recessiva. HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. Os valores de LDL-c são apenas indicativos de HF homozigótica, mas devem ser considerados valores menores para o diagnóstico de heterozigotos compostos ou duplos, na presença de outros critérios.

Sinais clínicos de HF e história familiar de doença aterosclerótica precoce e/ou dislipidemia devem ser pesquisados em todos os indivíduos (recomendação classe I, nível de evidência C).

O perfil lipídico deve ser obtido em todos os indivíduos acima dos 10 anos de idade (recomendação classe I, nível de evidência C).

A determinação do perfil lipídico deve ser considerada a partir dos 2 anos de idade na presença de fatores de risco, sinais clínicos de HF ou doença aterosclerótica, bem como no caso de história familiar de doença aterosclerótica prematura e/ou de dislipidemia (recomendação classe I, nível de evidência C).

O perfil lipídico deve ser obtido em todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos diagnosticados como portadores de HF (recomendação classe I, nível de evidência C).

A HF é uma doença autossômica codominante. É causada, principalmente, por alterações genéticas capazes de provocar perda de função no receptor da LDL, na APOB e, com menos frequência, quando ocorrem alterações que promovem ganho de função na proteína PCSK9, responsável pela degradação do receptor da LDL.

O receptor da LDL está localizado na superfície das células hepáticas e de outros órgãos, ligando-se à LDL via Apo B. Isso leva à sua captação, realizada por um mecanismo de internalização e endocitose do complexo LDL/Apo B/LDLR. Esse processo é mediado pela proteína adaptadora do LDLR tipo 1 (LDLRAP1) presente nas depressões revestidas com clatrina (clathrin-coated pits). Após internalização, a partícula de LDL e o LDLR separam-se no endossoma, e o LDLR pode sofrer degradação lisossomal facilitada pela PCSK9 ou ser transferido de volta à superfície da célula, sendo o colesterol liberado na célula para metabolismo ou eliminação. Alternativamente, o LDLR pode ser degradado via ligação da PCSK9 exógena ao LDLR na superfície celular, na qual é internalizada e processada para degradação lisossomal. 16 Quando os LDLR apresentam alguma alteração genética que modifique sua estrutura ou função, o nível de remoção de LDL do plasma diminui e, conseqüentemente, o nível plasmático de LDL-c aumenta em proporção inversa ao número de receptores funcionais presentes. 65

Classicamente a HF é causada por variantes patogênicas nos genes LDLR, APOB e PCSK9. O gene que codifica o receptor de LDL (LDLR) compreende aproximadamente 45.000 pares de bases de DNA e localiza-se no cromossomo 19, sendo formado por 18 éxons e 17 íntrons. O LDLR é uma proteína composta de 839 aminoácidos, incluindo um peptídeo sinal de 21 aminoácidos com vários domínios funcionais.

A análise das mutações descritas no gene LDLR demonstra que não existem regiões principais em sua sequência (hot spots) para o aparecimento de alterações. 66, 67 Apesar disso, mutações no éxon 4, responsável pela ligação à LDL via Apo B, parecem estar correlacionadas a fenótipos mais graves da doença. 66 - 70 De modo interessante, mutações “de novo” no gene LDLR parecem ser raras. 71 A produção é finamente regulada por um mecanismo de retroalimentação sofisticado, que controla a transcrição do gene LDLR em resposta a variações no conteúdo intracelular de esteróis e da demanda celular de colesterol. 72

Existem cerca de 2.900 alterações genéticas associadas à HF, 73 e aproximadamente 85 a 90% ocorrem no gene LDLR. A HF é mais comumente atribuível a alterações no gene LDLR (incluindo missense, nonsense e inserções e deleções), resultando em LDLR com reduções funcionais (parcial a completa) em sua capacidade de remover a LDL da circulação. Dependendo do impacto da mutação sobre a proteína resultante, o indivíduo pode ser receptor-negativo, que expressa pouco ou nenhum LDLR, ou receptor-defeituoso, que expressa isoformas de LDLR com afinidade reduzida para LDL na superfície dos hepatócitos. 70, 74 - 77

Em indivíduos heterozigotos, um alelo com alteração patogênica é herdado de um dos pais, e um alelo normal, do outro. Como dois alelos funcionais são necessários para manter o nível plasmático normal de LDL-c, a ausência de um funcional pode causar um aumento no nível de LDL para aproximadamente duas vezes o normal já na infância. 72 Os indivíduos homozigotos herdam

dois alelos com variantes patogênicas; consequentemente, os LDLR têm funcionalidade muito reduzida, e os pacientes são portadores de uma hipercolesterolemia muito grave (400 a 1.000 mg/dl). 72

Existem cinco principais classes de alterações no gene LDLR : 70 , 76

Classe I (mutações nulas): essas alterações afetam a região promotora ou a região codificante do gene, o que resulta na total ausência de síntese do LDLR ou na síntese de um receptor não funcional.

Classe II: ocasionadas por defeitos no processamento pós-tradução ou falha no transporte do LDLR do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, resultando em menor expressão na superfície celular.

Classe III: a LDL não se liga corretamente ao LDLR na superfície da célula, graças a um defeito no domínio de ligação do substrato ou no domínio que apresenta homologia estrutural ao Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), presentes no LDLR.

Classe IV: o LDLR liga-se normalmente à LDL, mas esta não é internalizada eficientemente pelo mecanismo de endocitose via depressões revestidas com clatrina (clathrin-coated pits).

Classe V: o LDLR não é reciclado de volta para a superfície celular.

O gene APOB tem 42 kb, é formado por 29 éxons e 28 íntrons, e dá origem a duas isoformas de proteínas: uma pequena, denominada Apo B-48, e uma grande, chamada de Apo B-100. A primeira é produzida no intestino, sendo um componente dos quilomícrons e seus remanescentes; a segunda é produzida no fígado e é um componente de várias lipoproteínas, como VLDL, IDL, LDL e lipoproteína(a) [Lp(a)]. A hipercolesterolemia, devido à mutação no gene APOB , resulta em um fenótipo clínico de HF semelhante ao causado por mutações em outros genes, sendo referida classicamente como defeito familiar da APOB (FDB, do inglês, familial defective Apo B). 15 Entretanto, é importante enfatizar que, atualmente, o FDB é considerado um dos tipos de HF, e sua distinção é feita apenas do ponto de vista acadêmico.

Em contraste com o gene LDLR , apenas 353 variantes estão descritas para o gene APOB, 80 e a maioria delas encontra-se no éxon 26. 78 - 80 A mutação mais comum no gene APOB é a substituição Arg3500Gln, que causa o rompimento da estrutura da proteína. Essa variante corresponde a 5 a 10% dos casos de HF nas populações do norte da Europa, sendo, porém, rara em outras populações. 79 , 80

Outra possível condição que leva a um fenótipo da HF é o aumento da atividade de PCSK9, também chamada de HF3, na qual mutações com ganho de função levam a maior degradação do LDLR. 16 , 80 , 81 Essa é a causa menos comum de HF, representando 1 a 3% dos casos de HF clinicamente diagnosticados. 80 , 81 O gene PCSK 9 tem 25 kb, contém 12 éxons e dá origem a uma proteína de 692 aminoácidos.

Além dos genes descritos anteriormente, tem-se considerado como uma das causas do fenótipo da HF as alterações da LDLRAP1. Diferentemente da HF clássica, esses distúrbios têm herança autossômica recessiva, sendo essa forma denominada hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH, do inglês, autosomal recessive hypercholesterolemia). Nela a expressão reduzida da LDLRAP1 dificulta a associação do LDLR nas depressões revestidas com clatrina da superfície celular, 82 , 83 consequentemente reduzindo ou impedindo a internalização do complexo LDL/LDLR no hepatócito. O gene LDLRAP1 tem 25 kb, é composto por nove éxons e dá origem a uma proteína de 308 aminoácidos. Apenas indivíduos com mutações no gene em homozigose ou heterozigose composta são afetados; os heterozigotos simples são considerados apenas portadores, pois geralmente não apresentam hipercolesterolemia. Entretanto, existem casos

descritos na literatura de portadores com níveis de LDL-c mais altos que outros membros da família e que não apresentam nenhuma alteração. 84

Além dos genes apresentados, outros candidatos a serem causadores de HF são: APOE, IDOL (MYLIP), HCHOLA4, STAP1 e LIP A. 85

Formas raras de ARH (também denominadas fenocópias da HF) incluem sitosterolemia ou fitosterolemia, em razão de mutações em dois genes adjacentes e com orientações opostas (ABCG5 e ABCG8), que codificam proteínas transportadoras da família ABC (ATP-binding cassette), denominadas esterolina-1 e esterolina-2. 86 Elas estão envolvidas na eliminação de esteróis de plantas, que não podem ser utilizados pelas células humanas, e na deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase (CYP7A1), que é a enzima da primeira etapa na síntese de ácidos biliares, resultando em colesterol intra-hepático e aumentado e expressão reduzida de LDLR na superfície do hepatócito. A deficiência de CYP7A1 é a menos comum das condições autossômicas recessivas que podem causar graves hipercolesterolemias. 87

Estudos atuais mostram que a HF engloba um espectro de fenótipos clínicos com base, em parte, na gama de variantes patogênicas. Assim, indivíduos com mais de uma alteração no mesmo gene e em alelos diferentes (heterozigotos compostos em trans, geralmente do LDLR) podem ter um fenótipo similar ao de um homozigoto verdadeiro (mesma variante em dois alelos). 23 , 88 A Tabela 2 mostra a variabilidade da distribuição dos valores pré-tratamento de LDL-c para vários genótipos de HF. 23

Adaptada de Sturm et al. 23 LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; LDLR: receptor da LDL; PCSK9: proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; APOB: apolipoproteína B; SNP: polimorfismo de nucleotídeo único.

É importante ressaltar que já foram descritos níveis normais de LDL-c em indivíduos com alterações patogênicas em famílias portadoras de HF, e nem sempre é identificada alteração patogênica em pessoas com fenótipo da doença. Desse modo, a presença de um fenótipo compatível com HF sem identificação de alteração patogênica nos clássicos genes LDLR , APOB e PCSK9 pode estar ligada à herança poligênica. Talmud et al. 89 descreveram conjuntos de 12 polimorfismos em diferentes genes em indivíduos hipercolesterolêmicos em que não foi encontrada uma alteração causal. 89 Segundo os autores, a herança poligênica explicaria até 88% dos casos de hipercolesterolemia em geral e cerca de 20% daqueles com fenótipo de HF na ausência de causas monogênicas clássicas. 90

Na HF, o rastreamento genético em cascata vem sendo utilizado como ferramenta para a identificação de novos indivíduos afetados. As alterações patogênicas correlacionadas à doença podem ser identificadas em 30 a 80% dos pacientes, dependendo dos critérios de inclusão e da sensibilidade dos métodos utilizados para o rastreamento. 91 , 92 A técnica nada mais é do que o sequenciamento das alterações em parentes de primeiro grau de indivíduos identificados com HF. 93 Em rodadas de rastreamento, os parentes de primeiro grau identificados com a afecção passam a ser os casos-índices, e seus respectivos parentes começam a ser rastreados (Figura 6).

A cascata genética é a estratégia mais custo-efetiva para a identificação de indivíduos portadores de HF. 93 - 95 Marks et al. 93 analisaram essa custo-efetividade, e foi determinado que o custo incremental por ano de vida adquirido era de £ 3.300 por vida ao ano. O programa foi o mais custo-efetivo na Dinamarca, e o custo por vida ao ano foi de US\$ 8.700,00, demonstrando uma estimativa de custos menor que o gasto com prevenção secundária em indivíduos não portadores de HF. 96

Estudos mostram que pouquíssimos indivíduos com HF são diagnosticados. Em geral, estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com a doença recebem diagnóstico, e menos de 10% têm tratamento adequado. 10 Assim, o rastreamento em cascata aumenta o número de

diagnósticos e diminui a idade com que o indivíduo é diagnosticado, oferecendo-lhe maior chance de tratamento precoce e diminuição do risco cardiovascular global.

O teste genético geralmente não é necessário para diagnóstico ou tratamento clínico de um caso-índice, mas pode ser útil quando o diagnóstico é incerto e para a identificação de familiares de um indivíduo afetado. O método de rastreamento em cascata tem sido utilizado por vários países, como Espanha, 96 Inglaterra, Holanda, 97 Portugal 98 e, mais recentemente, no Brasil, 99 como ferramenta bastante custo-efetiva na identificação de novos portadores de HF.

Em publicação realizada em um consórcio de estudos genéticos, 24 a presença de uma variante patogênica causadora da HF foi encontrada em 2% dos casos graves (LDL-c > 190 mg/dl encontrado em cerca de 7% da população). Indivíduos com a variante monogênica causadora da HF tinham um risco 22 vezes maior de eventos cardiovasculares do que os normolipidêmicos sem alterações genéticas e 4 vezes maior do que os hipercolesterolêmicos sem alterações. 24 Essa elevação foi atribuída principalmente à exposição dos portadores de HF a colesterol alto desde o nascimento, diferentemente da hipercolesterolemia poligênica, que pode manifestar-se mais tardiamente. Esses dados sugerem fortemente que a presença de variante genética patogênica causadora da HF tem implicação prognóstica.

Além disso, a identificação de uma alteração causal pode fornecer uma motivação adicional para alguns pacientes iniciarem o tratamento adequado, e o teste genético é padrão-ouro para o diagnóstico de certeza de HF. Pode ser particularmente útil nos casos de familiares com diagnóstico clínico equivocado ou apenas com nível de LDL-c sugestivo da doença. Testes genéticos também podem ser importantes para a identificação de uma alteração causal em famílias recém-identificadas ou com forte suspeita de HF. Ademais, quando encontrada a alteração, o teste fornece uma resposta simples e definitiva para o diagnóstico da HF, tornando-se ferramenta incontestável para a doença como traço familiar. 23

No entanto, os testes genéticos têm limitações. Entre os pacientes hipercolesterolêmicos com diagnóstico de possível HF, a taxa de identificação de uma alteração causal por meio do teste genético é de 50% ou menos, enquanto, em pacientes com HF definitiva segundo critérios clínicos, a taxa de identificação da mutação pode ser tão alta quanto 86%. 23 , 100 Desse modo, é importante ressaltar que um teste genético negativo não exclui a HF. Além disso, indivíduos com LDL-c elevado permanecem em alto risco cardiovascular e devem ser tratados de acordo com diretrizes aceitas, independentemente dos resultados dos testes genéticos.

O defeito no gene causal do fenótipo da HF, se LDLR , APOB , PCSK9 ou LDLRAP1 , além dos outros mais raros já citados, não pode ser determinado clinicamente, sendo necessário um teste genético para sua verificação. Assim, por conta da variabilidade de genes e do grande número de mutações possíveis, o método de diagnóstico genético deve incluir o sequenciamento da região codificadora de todos os genes possivelmente ligados à etiologia da doença. 101

Para que seja possível esse sequenciamento em grande escala, de modo que um grupo de genes seja sequenciado (painel de genes-alvo), é necessária a utilização da tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês, next-generation sequencing). Nessa técnica, é feito um painel contendo todos os genes a serem sequenciados, os quais são colocados em um chip. Outro enfoque mais amplo é a utilização do sequenciamento de exomas, o qual possibilita determinar a sequência da região codificante de praticamente todos os genes presentes no genoma em questão. Contudo, apesar de esse enfoque fornecer uma extensa cobertura do genoma, muitos genes podem não ser sequenciados perfeitamente. Assim, em casos específicos de doenças monogênicas, como é o caso da HF, painéis contendo os genes-alvo configuram-se como uma alternativa mais custo-efetiva, além de mais precisa.

A tecnologia NGS apresenta muitas vantagens em relação ao sequenciamento Sanger, considerado padrão-ouro nessa técnica. Dentre as vantagens, podem ser citados: a velocidade de

obtenção de resultados, a quantidade de material necessário utilizado na reação, o custo do sequenciamento por base, a quantidade de informação gerada e a precisão dos resultados obtidos. Resumidamente, para o estudo genético, é efetuada coleta de sangue periférico em tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, do inglês, ethylenediamine tetraacetic acid), obtendo-se o DNA genômico de leucócitos. A primeira etapa na preparação do material consiste na geração de uma biblioteca de fragmentos de DNA flanqueados por adaptadores específicos. As regiões de interesse dos genes em estudo são amplificadas por meio da reação em cadeia da polimerase em larga escala, em reações multiplexadas, com centenas de pares de oligonucleotídeos em um mesmo tubo de reação. A partir destas reações, são construídas bibliotecas com códigos de barras para identificar cada paciente analisado. Os fragmentos gerados são amplificados, por clonagem, em esferas por reação em cadeia da polimerase em emulsão, as quais são aplicadas em um chip e inseridas no equipamento de NGS. Uma vez gerados, os dados são transferidos para uma plataforma, na qual as leituras são mapeadas com o genoma humano (hg19/GRCh37) e é realizada a interpretação das variantes.

Cerca de 10% das alterações genéticas no gene do LDLR não são pontuais, 99 mas sim grandes deleções ou duplicações de éxons do LDLR . Portanto, caso não seja identificada nenhuma alteração por NGS, é importante realizar a técnica de amplificação multiplex de sondas dependente de ligação 102 (MLPA, do inglês, multiplex ligation-dependent probe amplification) (MCR-Holland) para identificar prováveis deleções e ou duplicações.

O rastreamento em cascata é custo-efetivo e deve ser realizado em todos os pacientes e familiares em primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de HF. O mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de pessoas nas quais uma mutação causadora da doença tenha sido identificada. O rastreamento clínico/bioquímico deve ser realizado mesmo quando a realização de teste genético não é possível. 103 - 105

Um resumo dos benefícios e das limitações para realização do teste genético em cascata pode ser visto no Quadro 2 , adaptado de Sturm et al. 23

HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: HF heterozigótica; HFHo: HF homozigótica; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Triagem laboratorial: Todo indivíduo com suspeita de HF (caso-índice) deverá ter seus familiares de primeiro grau testados para hipercolesterolemia. Caso o resultado seja positivo, deverá ser realizada uma triagem em cascata em outros familiares (de segundo e terceiro graus). Grau de recomendação: I, nível de evidência: A.

Triagem genética: O teste genético deverá ser oferecido para o caso-índice; se positivo, deverá ser realizado em seus familiares de primeiro grau. Caso o resultado seja positivo, deverá ser realizada uma triagem em cascata em outros familiares (de segundo e terceiro graus). Grau de recomendação: II, nível de evidência: A.

A associação entre HFHe e DAC está bem estabelecida. 51 , 105 isso porque, na ausência de terapia hipolipemiante, existe um risco cumulativo de doença coronariana fatal e não fatal de aproximadamente 50% em homens e 33% em mulheres até 60 anos. 51 No estudo do Simon Broome Register Group , realizado no período de 1980 até 1995, apesar do tratamento, constatou-se aumento do risco relativo de evento coronariano fatal de 125 vezes entre mulheres com HF e de 20 a 39 anos (mortalidade anual de 0,17%) em relação à população geral da Inglaterra e do País de Gales. Em homens com HF e idade entre 20 e 39 anos, o risco relativo aumentou em 48 vezes (mortalidade anual de 0,46%). 4

Estudos mais recentes corroboram o risco aumentado de DAC entre indivíduos com HF (LDL-c $\geq$ 190 mg/dl), seja de causa monogênica ou poligênica. No estudo de Khera et al., 24 observou-se risco aumentado de eventos cardiovasculares entre indivíduos com LDL-c $\geq$ 190 mg/dl, mesmo na

ausência de mutação para HF identificada, em relação àqueles com colesterol normal. 24 De 1.386 pessoas com LDL-c ≥ 190 mg/dL (6,7% do total), apenas 24 (1,7%) tinham mutação detectada. Aquelas com LDL-c ≥ 190 mg/dL e sem mutação apresentaram seis vezes mais risco de DAC em relação ao grupo-controle (LDL-c < 130 mg/dL e sem mutação), enquanto as com LDL-c ≥ 190 mg/dL e com mutação demonstraram 22 vezes mais risco. 24

Em outro estudo recente, entre pacientes com HF de diagnóstico clínico, a presença de uma causa monogênica da doença se mostrou associada a risco cardiovascular significativamente aumentado (HR ajustado 1,96; IC 95% 1,24 a 3,12; $p = 0,004$), enquanto o risco cardiovascular em pacientes com hipercolesterolemia poligênica não foi diferente em comparação àqueles sem causa genética identificada. No entanto, a presença de escore poligênico em indivíduos com HF monogênica aumentou ainda mais o seu risco cardiovascular (HR ajustado 3,06; IC 95% 1,56 a 5,99; $p = 0,001$). 106

A despeito do risco aumentado de DAC nos pacientes com HF, o tratamento com estatina associa-se a significativa redução do risco de eventos cardiovasculares. O estudo de Versmissen et al. 46 mostrou que indivíduos tratados com a substância apresentaram uma redução de 76% (HR 0,24; IC 95% 0,18 a 0,30; $p < 0,001$) no risco de eventos coronarianos em relação aos “não tratados” (com atraso no início do tratamento). No entanto, apesar da importante queda nas chances de eventos cardiovasculares com terapia hipolipemiante, pesquisas recentes evidenciam risco residual de eventos nesses pacientes. Em estudo com 821 pacientes com HF (mediana de idade 47,4; 35,3 a 58,3) em uso de terapia hipolipemiante por período de 9,5 anos (5,1 a 14,2), 102 pacientes (12%) apresentaram DCV. Os pacientes mais propensos tinham histórico de evento cardiovascular prévio, história familiar prematura de DCV, hipertensão, maior LDL-c e menor HDL-c sob tratamento, além de serem mais tabagistas em relação a indivíduos sem evento cardiovascular. 107

O registro CASCADE FH avaliou desfechos cardiovasculares de pacientes com HF nos EUA. Em uma coorte de 1.900 indivíduos com idade média de 56 ± 15 anos, seguimento médio de 20 ± 11 anos e prevalência de DCV aterosclerótica prévia de 37%, apenas 48% alcançaram LDL-c < 100 mg/dL e 22% alcançaram LDL-c < 70 mg/dL, apesar do uso de terapia hipolipemiante em 92,8%. Um total de 107 eventos ateroscleróticos ocorreram em 69 (3,6%) do total de pacientes durante o seguimento, correspondendo a uma incidência anual de eventos de 2,2/100 pacientes-ano. 108 Desse modo, portadores de HF apresentam risco aumentado de eventos ateroscleróticos mesmo sob tratamento hipolipemiante. Esse risco é variável, a depender do controle do LDL-c e da presença de diversos outros fatores, sugerindo a importância da estratificação desses pacientes.

O risco cardiovascular na HF é maior. No entanto, embora aumentado, ele é variável de acordo com a presença de fatores de risco. Portanto, recomenda-se a estratificação de risco nesses pacientes (recomendação classe I, nível de evidência B).

Os fatores de risco clássicos para DAC na HF são de grande importância na estratificação dessa população. Por exemplo, assim como na população geral, o risco cardiovascular entre pacientes com HF é maior em homens do que em mulheres, como demonstrado em diferentes pesquisas. O estudo de coorte holandês de Jansen et al. 109 observou que o risco de um evento cardiovascular foi quase três vezes maior em homens em comparação às mulheres (RR 2,82, IC 95% 2,37 a 3,36). 109 Uma meta-análise recente que incluiu 27 estudos e 41.831 participantes quantificou a associação entre vários fatores de risco e DCV em indivíduos com HF. Nela, o risco para homens com DCV foi de cerca de 2 vezes maior (OR: 1,95; CI 95% 1,68 a 2,23). 110 Nessa meta-análise e em outros estudos, o tabagismo também apresenta forte associação com o desenvolvimento de DAC em pacientes com HF, com risco em torno de 1,7 a 1,8 vezes maior. 109 - 111

O diabetes melito é um importante fator de risco cardiovascular na população geral. Em meta-análise do Emerging Risk Factors Collaboration, com 102 estudos prospectivos, a doença foi associada a um aumento duas vezes maior de DCV, independentemente de outros fatores de risco. 112 Como esperado, o diabetes em indivíduos com HF também está ligado a risco

aumentado em comparação a pacientes com HF sem a doença. A meta-análise de Akioyamen et al. 110 encontrou uma relação duas vezes maior entre diabetes e DCV nesses pacientes (OR: 1,95; IC 95% 1,33 a 2,57), assim como a hipertensão arterial (OR: 2,11; IC 95% 1,64 a 2,58). O tabagismo, a hipertensão e o diabetes foram responsáveis por mais de um quarto do risco cardiovascular em indivíduos com HF nesse estudo. 110

Além de fatores de risco tradicionais, outros também aumentam o risco de eventos em indivíduos com HF, como os antecedentes familiares de DCV, que se mostraram associados a maior risco de DCV em indivíduos com HF. Na meta-análise de Akioyamen et al., 110 o risco foi quase duas vezes maior entre indivíduos com história familiar de DCV (OR: 1,83; IC 95% 1,58 a 2,07).

Alguns estudos prévios falharam em demonstrar a associação entre LDL-c e DCV em HF, apesar de o LDL-c elevado ser a principal característica dessa condição. Contudo, existem várias explicações para isso. Por exemplo, a comparação entre indivíduos com LDL-c alto e aqueles com LDL-c similarmente elevado pode não ter eficácia para mostrar efeitos das diferenças de LDL-c, em especial quando a comparação envolve pequeno número de participantes. Além disso, pacientes com LDL-c mais elevado são, em geral, tratados mais agressivamente, introduzindo um fator de confusão nas análises. No entanto, na meta-análise recente de Akioyamen et al., 110 análises de metarregressão demonstraram que níveis mais altos de colesterol total e LDL-c não tratados estavam associados a maior risco de DCV, com aumento de 51% para cada aumento de 1 mmol/L de colesterol. Além disso, níveis baixos de HDL-c (< 1 mmol/L) também estiveram relacionados a risco cardiovascular aumentado em indivíduos com HF, ao contrário dos triglicerídeos séricos e das apolipoproteínas A-I e B.

Vários fatores apresentam importante papel no risco cardiovascular de pacientes com HF e devem ser pesquisados ativamente nessa população (recomendação classe I, nível de evidência A).

A lipoproteína (a), ou Lp(a), consiste em uma lipoproteína composta por partícula semelhante a LDL, cuja Apo B se encontra covalentemente ligada a uma apolipoproteína (a).

De acordo com evidência acumulada ao longo de vários anos, a Lp(a) elevada é considerada um fator de risco cardiovascular independente na população geral, inclusive com implicação causal. 112 - 114 Em indivíduos com HF, a condição também consiste em fator de risco adicional, observação de grande relevância nesse grupo, considerando-se o potencial para níveis elevados de Lp(a) nessa população.

A dosagem de Lp(a) deve ser considerada em indivíduos com HF (recomendação classe IIa, nível de evidência B).

O xantoma de tendão de Aquiles é um sinal peculiar da FH e faz parte dos seus critérios diagnósticos. Cerca de 30 a 50% dos indivíduos com HFHe e diagnóstico genético apresentam xantoma tendinoso. Estudo de Civeira et al. 115 mostrou que pessoas com HF e portadores de xantomas apresentam maior prevalência de DCV prematura em comparação àquelas sem xantomas (36,7% versus 13,8%, $p = 0,001$). 115 Na meta-análise de Oosterveer et al., 116 em indivíduos com HF geneticamente confirmada, observou-se um risco três vezes maior de DCV entre os portadores de xantoma tendinoso. 116

Um estudo brasileiro mais recente também avaliou a associação de xantomas de tendão de Aquiles com a presença e carga de aterosclerose subclínica em indivíduos com HFHe. Nele, os indivíduos com xantomas (21%) apresentavam concentrações mais elevadas de LDL-c e Lp(a), assim como escore de cálcio mais elevado. Além disso, a associação de xantoma com escore de cálcio persistiu positiva e independente após ajustes para idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, uso prévio de estatina, HDL-C, LDL-C e Lp(a). 117

Apesar da associação positiva entre xantomas e DCV em estudos prévios, na recente meta-análise de Akioyamen et al., 110 os dados disponíveis não apontaram os xantomas de tendão como fatores de risco na HF.

O xantoma de tendão de Aquiles parece estar relacionado com risco cardiovascular mais alto na HF. Como sua pesquisa se baseia geralmente apenas no exame físico, deve ser estimulada (recomendação classe IIA, nível de evidência B).

A associação da proteína C reativa com doença cardiovascular na HF é pautada em estudos pequenos de sua associação com aterosclerose subclínica e com resultados controversos. 118 , 119

Não existe evidência para dosagem rotineira de PCR na HF (recomendação classe IIB, nível de evidência C).

A estratificação de risco habitual utilizando escores clínicos amplamente empregados, como o escore de Framingham, o de Framingham Global, o da AHA/ACC, entre outros, não foi elaborada para pacientes portadores de HF. 22 De fato, um indivíduo com longa exposição a elevados níveis de colesterol ao longo do tempo ("cholesterol years score") não pode ser abordado como eventual baixo risco cardiovascular ao se utilizar um desses escores tradicionais.

Portanto, estudos atuais sobre estratificação de risco na HF precisam considerar, se possível, um desenho prospectivo, o diagnóstico molecular e os efeitos atenuantes pelo uso prévio de estatina. Nessa perspectiva, Paquete et al. 120 estabeleceram o escore de risco de Montreal para portadores de HF, avaliando 670 indivíduos com diagnóstico molecular confirmado e submetidos a tratamento prévio com estatina. 120 Os fatores sexo masculino, idade, hipertensão e tabagismo foram associados de maneira independente com a incidência da DCV aterosclerótica. Mais recentemente, os autores validaram sua equação de risco em outra população de 718 portadores de diagnóstico molecular de HF com boa discriminação estatística; 121 entretanto, esses estudos são ainda considerados limitados pelo seu desenho retrospectivo e pela incidência relativamente pequena de eventos.

Perez de Isla et al., 122 utilizando o registro prospectivo SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia), estabeleceram uma nova equação, acrescentando aos marcadores de risco definidos no escore de Montreal: presença de evento cardiovascular aterosclerótico, índice de massa corporal (IMC) elevado ($> 30 \text{ kg/m}^2$), concentração de LDL-c residual elevada (> 100 ou $> 160 \text{ mg/dL}$) e níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dL . 122 O uso desses parâmetros revelou associação independente com um primeiro evento cardiovascular aterosclerótico ou sua recorrência. De fato, o SAFEHEART escore mostrou um bom índice de discriminação (0,85 global e 0,81 na prevenção primária), com excelente calibração para as prevenções primárias e secundárias. Entretanto, ele foi limitado pela incidência relativamente baixa de eventos (5,6%), pela existência de um possível efeito confundidor, pelo uso prévio de estatina e por um período relativamente curto de seguimento. Finalmente, de modo semelhante ao escore de Montreal para HF, a equação do registro SAFEHEART se mostrou limitada pela falta de validação em outras populações com HF. 123

Uso do escore de Montreal para HF: recomendação classe IIb, nível de evidência B.

Uso do escore SAFEHEART: recomendação classe IIa, nível de evidência B.

Uso do escore de Framingham ou de outros escores clínicos na HF: recomendação classe III, nível de evidência B.

O escore de cálcio coronário (CAC) é uma forma de quantificar a carga total de placa aterosclerótica coronariana: quanto maior o escore de cálcio, maior a carga de placa que o

indivíduo apresenta. A maneira mais difundida de avaliar o CAC é pelo método de Agatston, que corresponde à soma ponderada das lesões com densidade acima de 130 unidades Hounsfield (UH). Então, multiplica-se a área do cálcio por um fator relacionado à atenuação máxima da placa: fator 1 – se atenuação máxima < 200 UH; fator 2 – se atenuação máxima entre 200 e 300 UH; fator 3 – se atenuação máxima entre 300 e 400 UH; fator 4 – se atenuação máxima $\geq$ 400 UH. 124

Existem diversos estudos que demonstraram a associação de CAC elevado com evento coronariano. 125 , 126 Uma meta-análise publicada em 2004 por Pletcher et al. 127 mostra uma relação linear entre a quantidade de CAC e o risco de eventos coronarianos. Aqueles com uma pontuação CAC > 400 unidades Agatston (UA) apresentavam risco mais alto de eventos cardiovasculares. Os estudos mais emblemáticos a respeito da associação de CAC com a predição de DAC são o MESA 125 e o Heinz Nixdorf Recall Study (HNR), 126 os quais mostraram que CAC é um marcador independente de morte e infarto do miocárdio. O escore não apenas adicionou poder discriminativo, mas também melhorou a reclassificação de risco para DAC comparado aos fatores de risco clássicos. No estudo MESA, uma avaliação prospectiva de 6.814 pacientes seguidos por uma média de 3,8 anos, as taxas de risco para um evento coronariano foram 7,73 para aqueles com pontuação CAC 101 a 300 UA e 9,67 para CAC $\geq$ 300 UA ($P < 0,001$) em comparação àqueles com CAC ausente. 125 Em contrapartida, CAC zero está associado a baixa taxa de eventos coronarianos mesmo em médio prazo (11 anos). 128

Não há estudos randomizados para tratamento do perfil lipídico guiado por CAC, mas existem estudos observacionais demonstrando que indivíduos portadores de CAC mais elevado apresentam maior benefício da terapêutica com estatinas. 129 , 130 A Diretriz Brasileira de Dislipidemia de 2017 recomenda que indivíduos de prevenção primária com escore de cálcio elevado (> 100 UA) sejam considerados como de alto risco cardiovascular e tratados com metas lipídicas pertinentes para tal categoria de risco. 52 A diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association de 2018 dá um passo adiante e coloca a possibilidade de adiar tratamento com estatina em pacientes de prevenção primária, idade entre 40 e 75 anos, sem diabetes melito, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl e que apresentam CAC zero. 53

Os pacientes portadores de HF apresentam CAC mais elevado em comparação aos não HF pareados por sexo e idade. 118 Os determinantes da calcificação coronariana na HF são os fatores de risco clássicos para aterosclerose. De fato, Martinez et al. 118 demonstraram que a carga de exposição ao LDL-c correspondente ao LDL years score (LDL-c multiplicado pela idade), escore de Framingham e sexo masculino estavam associados ao CAC. Um estudo francês também mostrou associação de CAC com colesterol years score (colesterol total multiplicado pela idade). 131

As diretrizes de tratamento da dislipidemia consideram os pacientes portadores de HF como pelo menos de alto risco cardiovascular por apresentarem LDL-c elevado desde a infância. 52 , 132 Desse modo, um questionamento que ficaria nesse contexto seria a utilidade do CAC na estratificação de risco da HF, em se tratando de uma população de alto risco cardiovascular. Uma subanálise do estudo MESA mostra associação de CAC com DCV mesmo no contexto de LDL-c elevado (LDL-c > 190 mg/dl). Os pacientes com CAC zero apresentaram baixa taxa de eventos cardiovasculares (risco em 10 anos: 3,7%, risco por ano: 0,4%) quando comparados aos portadores de CAC > 0 (risco em 10 anos: 20%; risco por ano: 2,0%). Os fatores associados a CAC zero foram: idade < 65 anos, sexo feminino e ausência de diabetes melito. A análise da associação de CAC com evento cardiovascular foi feita em uma coorte brasileira de indivíduos portadores de HF com diagnóstico molecular comprovado e em prevenção primária. Esse estudo mostra associação de CAC com evento cardiovascular na HF, mesmo sob tratamento com estatinas de alta potência. 133 A média de idade foi de 45 anos, e foram documentados 15 eventos cardiovasculares. A taxa anual de eventos por 1.000 pacientes para CAC zero, 1 a 100 e > 100 foi, respectivamente: 0; 26,4 (IC 95% 12,9 a 51,8) e 44,1 (IC 95% 26,0 a 104,1). Apesar de ser um estudo com tamanho amostral pequeno ($n = 206$) e tempo de seguimento relativamente curto (mediana 3,7 anos), demonstra que possivelmente CAC zero também pode ser utilizado como marcador de bom prognóstico na população com HF. 133

Desse modo, o CAC pode ser considerado uma ferramenta adicional na estratificação de risco de pacientes com HFHe de prevenção primária (classe IIb, nível de evidência B).

Comparada ao escore de cálcio, a angiotomografia de coronárias é um exame que apresenta como vantagens a visualização de placas não calcificadas e estimativas do grau de estenose luminal. 134 Contudo, as desvantagens seriam: necessidade de infusão de contraste endovenoso, custo mais elevado e dose maior de radiação.

O uso da angiotomografia de coronárias apresenta claros benefícios em pacientes sintomáticos de baixo risco para DAC, tanto na emergência como no âmbito ambulatorial. Isso porque afasta a doença como causadora dos sintomas. 135 Entretanto, o benefício dessa metodologia sobre o CAC na estratificação de risco de pacientes assintomáticos é bem discutível. O registro CONFIRM, por exemplo, não demonstrou vantagem da angiotomografia de coronárias sobre o CAC nos indivíduos assintomáticos. 136 Porém, dois “subestudos” do CONFIRM mostraram que o exame poderia melhorar a estratificação em relação ao CAC em pacientes de maior risco, em particular nos mais idosos 137 e naqueles com CAC de valor intermediário. 138

Estudos prévios demonstraram que portadores de HF apresentam maior carga de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias, o que é representado por maior número de pacientes com placas, estenose luminal e segmentos com placas, quando comparado a controles normolipidêmicos. 139 , 140 Essa condição está associada a maior risco de desfechos cardiovasculares em população não portadora de HF. 141 A dúvida, então, seria a utilidade da angiotomografia de coronárias nos portadores de HF assintomáticos de prevenção primária. Assim, um pequeno estudo japonês com 101 pacientes portadores de HF demonstrou que um escore tomográfico com base em segmentos com estenose na angiotomografia de coronárias estava associado a eventos cardíacos maiores. 142 No entanto, esse estudo não deu uma resposta definitiva devido ao pequeno tamanho da amostra, ao desenho retrospectivo e ao fato de muitos eventos terem ocorrido próximo à realização do exame, o que possivelmente leva à possibilidade de muitos eventos de revascularização terem sido “provocados” por ele. O único estudo clínico randomizado para avaliar influência da angiotomografia de coronárias em desfechos clínicos em pacientes assintomáticos foi realizado em uma população diabética e não demonstrou benefício. 143 Diante disso, por enquanto, não é recomendada a realização de angiotomografia de coronárias em portadores de HFHe assintomáticos de prevenção primária (classe III, nível de evidência B).

Entretanto, a utilidade da angiotomografia de coronárias na HFHo merece outro ponto de vista. Isso porque a doença está associada a aterosclerose acelerada e pode cursar com evento cardiovascular e estenose aórtica supralvar de modo muito precoce. 13 Existem estudos com tamanho amostral pequeno demonstrando que a HFHo pode evoluir com aterosclerose coronariana e acometimento aterosclerótico de raiz de aorta detectada pela angiotomografia de coronárias em idade prematura. 144 , 145

O exame pode ser realizado em portadores de HFHo mesmo assintomáticos desde o diagnóstico, para melhor avaliação do seu perfil de risco cardiovascular, e repetido a critério clínico (recomendação classe IIa, nível de evidência B).

A espessura íntima média carotídea (EIMC) é definida como a distância entre a interface lúmen-íntima e média-adventícia. Está ligada a fatores de risco cardiovasculares, prevalência e incidência de DCV e grau de aterosclerose em diferentes sítios arteriais. Sua progressão pode ser revertida ou atenuada com intervenção em fatores de risco, em associação a redução de eventos cardiovasculares, 146 achados que colocam a EIMC como potencial marcador substituto de aterosclerose. A EIMC já foi estudada na população com HF por Martinez et al., 118 que demonstrou maior valor dela no grupo com HF em relação aos controles.

A EIMC foi utilizada na população com HF como um marcador substituto de aterosclerose para avaliação de progressão de aterosclerose com medicação hipolipemiante. 147, 148 Mesmo na infância, foi demonstrada maior EIMC nas crianças com HF, se comparadas às não afetadas. Além disso, estudo prévio com pessoas de 8 a 18 anos mostra uma tendência à regressão da EIMC com pravastatina, enquanto uma tendência à progressão foi observada no grupo placebo. 149 O uso da rosuvastatina em crianças a partir de 6 anos de idade foi capaz de desacelerar a progressão da EIMC, chegando a igualar os valores após 2 anos de tratamento, em comparação às crianças não afetadas. 150

Entretanto, a potencial utilização da EIMC na prática clínica esbarra na variabilidade da metodologia para sua aferição, que inclui: local da medida, influência do ciclo cardíaco (não houve padronização se medida na sístole ou diástole nos diferentes estudos), utilização de medida média ou máxima, definição de EIMC alterada, entre outras dificuldades na uniformização do método. 151 Além disso, o estudo MESA comparou a reclassificação de risco entre diversos biomarcadores em pacientes de risco intermediário e encontrou baixo poder de reclassificação da EIMC em comparação ao CAC: net reclassification improvement (NRI) da EIMC foi de 0,060, e de CAC foi de 0,406, demonstrando a superioridade deste último método. 152

Outra informação que o ultrassom de carótidas pode fornecer é se há placas carotídeas. O risco relativo da presença delas varia de maneira ampla, de 1,16 a 6,71 em diferentes estudos, possivelmente em decorrência das suas diferentes definições: EIMC >1,2 mm; EIMC >1,0 mm com protrusão para lúmen; análise subjetiva; espessamento focal > 50% da EIMC ao redor ou >1,5 mm; entre outras. Além disso, considerar apenas presença ou ausência de placa carotídea pode ser simplista demais frente à diversidade dos fenótipos de placa (calcificada, não calcificada, focal etc.). 153 Desse modo, o ultrassom doppler de carótidas em portadores de HF assintomáticos para avaliação da EIMC e pesquisa de placa carotídea pode ser considerado para otimizar sua estratificação de risco cardiovascular (classe IIb, nível de evidência B).

A pesquisa de isquemia miocárdica com teste ergométrico é indicada em indivíduos que iniciarão atividade esportiva de alta intensidade e/ou competitiva. Estudo prévio com 639 portadores de HFHe diagnosticados por critério clínico encontrou 9% de testes positivos para isquemia miocárdica. Ele também demonstrou que parâmetros do teste ergométrico, como menor capacidade de exercício, atraso na redução da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação e aumento no pico da pressão de pulso, foram preditores de eventos coronarianos. 154 Outro estudo com 194 indivíduos com HF detectou 21% de testes ergométricos positivos. 155

Apesar de não haver estudos randomizados com teste ergométrico na HF e de os poucos que existem utilizarem critério diagnóstico clínico, a realização de teste ergométrico periodicamente na HFHe pode ser útil para os indivíduos assintomáticos que desejam iniciar atividade física recreativa ou competitiva, bem como para aqueles que apresentam fatores de risco adicional para doença coronariana ou com início de tratamento hipolipemiante tardio, podendo ser repetido a cada 3 a 5 anos (classe IIb, nível de evidência C). Com base nessas informações, podem ser considerados fatores ou marcadores adicionais de risco em portadores de HF os apresentados na Tabela 3.

DAC: doença arterial coronariana; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Conforme discutido previamente, os pacientes com HF apresentam elevado risco de evento cardiovascular na prevenção primária, comparados aos não portadores da doença. Contudo, a presença dos fatores de risco clássicos para DAC aumenta mais ainda esse risco, o que acaba por contribuir para a sua heterogeneidade. Mesmo no cenário da prevenção secundária, existe evidência de que o risco de recorrência de evento cardiovascular é mais do que duas vezes maior na HF após evento-índice, quando comparado ao não portador de HF. 156

Santos et al. 56 consideraram os portadores de HF de acordo com a presença de fatores de risco adicionais: idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, lipoproteína (a) > 50

mg/dl (ou > 125 nmol/L), HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1 o grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m² –, que caracterizam situação de maior risco.

Com base na presença de doença aterosclerótica manifesta ou subclínica significativa, fatores de risco adicionais, LDL-c muito elevado, os indivíduos portadores de HF poderão ser classificados em três categorias de risco, conforme a seguir. 132

Quando diante de doença aterosclerótica clinicamente manifesta, assim definida como: infarto prévio do miocárdio, angina pectoris, revascularização miocárdica prévia, acidente vascular isquêmico ou transitório ou claudicação intermitente.

Na presença de doença subclínica aterosclerótica avançada diagnosticada com: escore de cálcio superior a 100 UA ou 75% do percentil para a idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias em mais de 50% ou a presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso.

Na prevenção primária da HFHe, com LDL-c > 400 mg/dl, mesmo sem fatores de risco.

Na prevenção primária da HFHe, mas com fatores adicionais de risco.

Obs.: se o LDL-c for > 310 mg/dl com uma das situações de alto risco; LDL-c > 190 mg/dl com duas das condições de alto risco.

Na prevenção primária da HFHe, sem fatores adicionais de risco.

O seguimento de padrão alimentar saudável é fundamental no tratamento da HF, uma vez que a dieta inadequada pode amplificar o risco cardiovascular já estabelecido nesses pacientes. 157 A última diretriz para o tratamento dietético da doença, elaborada em conjunto com o American College of Cardiology (ACC), a American Heart Association (AHA) e outras sociedades americanas, 53 é embasada na diretriz publicada por essas mesmas sociedades em 2013. 158 Recomenda-se o seguimento de padrões alimentares saudáveis, com valor calórico adequado, exclusão de ácidos graxos Trans, adequação de ácidos graxos saturados (SAT) e estímulo ao consumo de ácidos graxos monoinsaturados (MONO) e poli-insaturados (POLI) em quantidades adequadas. 158 As ações desses ácidos graxos sobre o colesterol plasmático foram exaustivamente avaliadas em diversos estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos. 158, 159 Muitos dos resultados controversos encontrados foram devido às diferenças quanto à duração dos estudos, ao tamanho da amostra e ao tipo de nutriente utilizado para comparação. 132 Além disso, os diferentes ácidos graxos são provenientes de diversas matrizes alimentares, como carnes, leite, óleos ou alimentos industrializados, podendo, assim, induzir efeitos distintos sobre os lípidos do plasma. 160

Nos últimos anos, o tipo de alimento consumido tem sido mais valorizado que o nutriente utilizado isoladamente. Desse modo, padrões alimentares como a dieta do Mediterrâneo 161, 162 e a dieta DASH, 163 que contemplam a inclusão de alimentos como grãos, frutas, hortaliças, carnes magras, produtos lácteos com menor teor de gorduras e frutas oleaginosas (nozes e castanhas), passaram a ser recomendados pelas principais diretrizes internacionais. Além disso, indica-se para o preparo dos alimentos o uso moderado de óleos vegetais ricos em POLI (ômega 3 e ômega 6) e MONO (ômega 9). 53 A recomendação deles no preparo dos alimentos é evidenciada em dois importantes estudos. O recente Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) mostrou que a concentração plasmática e tecidual de biomarcadores de ácidos graxos ômega 6 associou-se a menos eventos cardiovasculares. 164 O mesmo resultado foi observado com biomarcadores plasmáticos das séries ômega 3 e ômega 6, que se associaram a menor risco cardiovascular. 165

A Diretriz da European Society of Cardiology (ESC), elaborada em conjunto com a European Atherosclerosis Society (EAS), 132 reitera essas recomendações e adverte que alimentos como óleo de palma, óleo de coco, bacon, biscoitos, produtos de panificação ricos em gordura e produtos lácteos integrais devem ser consumidos ocasionalmente e em quantidades mínimas por indivíduos com HF. 53

Nos últimos anos, tanto as diretrizes da AHA 53 , 158 como o Guia Alimentar Americano (2015-2020) 166 não mais estabelecem limite máximo de consumo de colesterol, em razão das poucas evidências associando sua ingestão a doença aterosclerótica 167 e DAC. 168 Apesar disso, no Guia Alimentar Americano, é sugerida a importância de considerar o colesterol da dieta no sentido de estabelecer padrões alimentares saudáveis, o que vai ao encontro das recomendações do Instituto de Medicina, 169 que ressaltaram o benefício do baixo consumo de colesterol.

O colesterol alimentar apresenta menor ação hipercolesterolêmica quando comparado aos ácidos graxos saturados, razão pela qual os guias alimentares enfatizaram suas orientações para redução do consumo desse ácido graxo. Assim, a diminuição de saturados de origem animal garante menor taxa de colesterol, uma vez que ambos se encontram nos mesmos alimentos. De modo geral, o balanço entre ingestão e síntese endógena de colesterol é responsável pela homeostase da colesterolemia; 170 entretanto, o aumento da sua ingestão pode contribuir significativamente para a elevação da concentração plasmática de LDL-c, 171 resposta sujeita a grande variabilidade interpessoal, dependente de fatores metabólicos e genéticos. 170 , 172 , 173

De fato, a Diretriz 2018 AHA/ACC/Guideline on the Management of Blood Cholesterol, que referencia o mesmo documento publicado em 2014, informa não haver evidência para determinar se a redução do colesterol alimentar reduz o LDL-c. 158

Os estudos observacionais e as meta-análises que avaliaram a influência do colesterol da dieta no risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, DAC e AVE não são claros, 168 , 171 , 173 - 177 ou mostram ausência de associação com DCV e mortalidade. 178 No entanto, uma pesquisa que avaliou o banco de dados dos estudos Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), Framingham Heart Study (FHS), Framingham Offspring Study (FOS), Jackson Heart Study (JHS) e Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) mostrou que o aumento do consumo de colesterol está ligado de forma dose-dependente ao aumento de DCV e de mortalidade total, 179 possivelmente em razão de seu impacto nas concentrações de LDL-c. 180

Com relação ao ovo, apesar de ser fonte de colesterol, é também altamente nutritivo, com perfil excelente de proteínas de alto valor biológico, vitaminas e minerais, além de grande viabilidade econômica. Diante de tais qualidades nutricionais, recomenda-se sua inclusão na dieta, desde que integrante de um padrão alimentar saudável.

O aumento de mortalidade e de eventos cardiovasculares em decorrência de maior consumo de colesterol total e de ovo é independente da qualidade da dieta consumida. Portanto, recomenda-se moderação no consumo de ovos e outras fontes de colesterol, 179 especialmente entre indivíduos com maior concentração de lipídios plasmáticos e entre aqueles hiper-responsivos ao consumo de colesterol.

Os ácidos graxos classificam-se em SAT, MONO, POLI ou Trans e influenciam de forma distinta a concentração plasmática de colesterol total e LDL-c. Dentre os principais ácidos graxos saturados presentes nos alimentos em geral, têm-se: láurico (12:0), mirístico (14:0), palmítico (16:0) e esteárico (18:0), mas apenas o palmítico é encontrado amplamente na natureza. O óleo de coco é fonte exuberante dos ácidos láurico e mirístico, enquanto as carnes apresentam conteúdo elevado de palmítico, e o leite, de esteárico e mirístico. Produtos de origem vegetal, como a palma e o cacau, também apresentam, de forma respectiva, conteúdo elevado dos ácidos graxos palmítico e

esteárico. 181 , 182 Os ácidos graxos pentadecílico (15:0) e magárico (17:0) são encontrados, em pequena quantidade, em derivados lácteos, e a sua concentração plasmática é um marcador de consumo deles. 183 , 184 Além disso, os alimentos também fornecem ácidos graxos de cadeia mais longa, como araquídico (20:0), behênico (22:0) e lignocérico (24:0), os quais são encontrados em frutas oleaginosas, como amendoim e macadâmia. 185 , 186

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos mostraram aumento do risco cardiovascular com maior consumo de SAT, 186 - 188 por induzirem aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c. 159 Vários mecanismos foram propostos para justificar essa ação, como: (a) apresentam cadeia retilínea de carbono, empacotando-se no centro das lipoproteínas, o que possibilita a acomodação de maior quantidade de colesterol; 189 (b) em associação ao colesterol, SAT reduz a atividade, a proteína e o mRNA do LDLR, 190 - 192 alteração que diminui a metabolização das partículas de LDL. 193 , 194

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma revisão sistemática de estudos clínicos (consumo médio de SAT: 9,8%) e mostrou que a substituição isocalórica de ácidos graxos saturados por POLI ou MONO reduziu as concentrações plasmáticas de colesterol total e de LDL-c. 159 Além disso, foi demonstrado que a substituição de carboidratos por ácido palmítico, mirístico ou láurico também induziu uma elevação dos mesmos parâmetros lipídicos, efeito não observado com ácido esteárico. Isso reforça a afirmação de que ácidos graxos saturados se comportam diferentemente em relação ao seu efeito sobre os lipídios plasmáticos. O ácido esteárico não eleva o colesterol do plasma porque é rapidamente convertido a ácido oleico sob ação da enzima hepática Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1). 195

O estudo Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) 196 avaliou a dieta de 135.000 pessoas em 18 países, mostrando que o maior consumo de gorduras (35% das calorias) está relacionado com menor mortalidade, em comparação com o menor consumo (10% das calorias). Vale ressaltar que esse percentual de gorduras está dentro da faixa de recomendação (25 a 35% do valor calórico total, VCT) que vem sendo preconizada nas últimas décadas, e que a mediana do consumo variou entre 2,8 e 13,2% das calorias. Nesse estudo, foi demonstrado que o aumento do consumo de SAT associou-se à elevação do LDL-c. 196

Uma revisão sistemática publicada pela Biblioteca Cochrane em 2015, que avaliou os dados de estudos clínicos randomizados, totalizando 59.000, mostrou que a diminuição do consumo de saturados em relação à dieta habitual reduziu em 17% os eventos cardiovasculares. 197 Além disso, os resultados evidenciaram redução dos mesmos eventos em 27% quando SAT é substituído por POLI.

Se determinados ácidos graxos saturados relacionam-se com maior risco cardiovascular, outros apresentam associação inversa, como o pentadecílico (15:0) e o magárico (17:0), 183 bem como aqueles de cadeia muito longa, como lignocérico, behênico e araquídico. 185

Assim, recomenda-se consumo de até 10% das calorias na forma de ácidos graxos saturados, com limite de 7% para indivíduos hipercolesterolêmicos, de acordo com a ESC/EAS 2019 132 , 158 e o ACC/AHA.

O principal ácido graxo monoinsaturado é o ácido oleico (18:1), cujas fontes são azeite de oliva, óleo de canola e frutas e sementes oleaginosas. Os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega 6 são: o linoleico (18:2), encontrado nos óleos de milho, girassol, soja e canola, e o araquidônico (20:4), presente em ovos, óleo de peixe e carne. 198 Os ácidos graxos da série ômega 3 podem ser de fonte vegetal ou animal, sendo o α -linolênico (18:3) encontrado nos óleos vegetais, como de linhaça, canola e soja, e o eicosapentaenoico (20:5) e docosa-hexaenoico (20:6) encontrados em peixes de águas muito frias.

Em substituição aos saturados, os MONO e POLI não elevam a concentração plasmática de colesterol e de LDL-c, um benefício que parece ser maior com POLI, uma vez que ácidos graxos monoinsaturados exibem ação neutra sobre a colesterolemia. 158

Diversos estudos clínicos mostram que a suplementação com doses farmacológicas (2 a 4 g) de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) ao dia pode diminuir as concentrações plasmáticas de triglicerídeos em até 25 a 30%, além de aumentar discretamente as de HDL-c (1 a 3%). Pode também elevar as concentrações de LDL-c em até 5 a 10%, com pouca ou nenhuma diferença sobre o colesterol total sérico. 199 - 202

No entanto, quando utilizadas formulações contendo exclusivamente ácidos graxos ômega 3 purificados, esse aumento de LDL-c pode não ocorrer, conforme demonstrado no Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). 203 , 204 Pesquisas sobre o efeito do ômega 3 em pacientes com HF ainda são muito escassas, e parece que sua suplementação pode influenciar a progressão da aterosclerose nesses pacientes de alto risco, carecendo de mais investigação. 205 - 207

O consumo de ácidos graxos Trans presentes nos alimentos industrializados aumenta o risco cardiovascular porque induz um perfil lipídico aterogênico por elevar a concentração plasmática de LDL-c, diminuir o catabolismo de Apo B, 208 reduzir o HDL-c e induzir aumento do catabolismo da Apo A-I. 209 Além disso, os ácidos graxos Trans aumentam a gravidade das lesões ateroscleróticas na DAC 209 e induzem disfunção endotelial. 210

Os resultados de estudos controlados discutidos em uma meta-análise mostraram que, a cada 1% de substituição das calorias de Trans por saturados, poli-insaturados ou monoinsaturados, houve redução da razão Col/HDL, respectivamente, em 0,31, 0,54 e 0,67. 211 Já a avaliação dos estudos prospectivos da mesma pesquisa revelou que, a cada 2% de substituição de Trans pelos demais ácidos graxos, diminui em 17% o risco de DAC. 211 Posteriormente, demonstrou-se que o maior consumo de Trans observado em um período de 10 anos em diversos países está associado a um aumento de 4% na mortalidade por doença coronariana. 212 Em outro estudo, foi avaliada a taxa de mortalidade atribuída à dieta em 195 países, e observou-se considerável número de mortes por causa cardiovascular atribuídas ao consumo de ácidos graxos Trans . 213 Além dos efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico, o Trans é capaz de induzir perfil pró-inflamatório, agravando ainda mais os seus efeitos deletérios. 214 Por todas as suas ações adversas, os ácidos graxos Trans utilizados em alimentos industrializados devem ser excluídos da dieta. 53 , 158 , 208 , 213 , 215

Os fitosteróis, fitostanóis e seus ésteres são componentes bioativos presentes em alimentos vegetais, cuja estrutura química é muito similar à do colesterol. 216 Seu efeito hipocolesterolemizante está bem documentado na literatura científica. Após incorporação às micelas, os fitosteróis são transportados para o interior do enterócito via proteína transportadora NPC1-L1, e, sequencialmente, a maior parte retorna ao lúmen intestinal por meio dos transportadores ABCG5/ABCG8, 217 mantendo baixas as suas concentrações plasmáticas. O mecanismo de redução da concentração plasmática de colesterol total e LDL-c é explicado pela maior solubilidade dos fitosteróis nas micelas, o que desloca colesterol, promovendo sua excreção. O consumo médio de fitosterol na população é de 100 a 400 mg/dia, mas um estudo brasileiro revelou um consumo médio de 160 mg/dia. 218 Já se demonstrou que a suplementação diária de 2 g de fitosteróis reduz as concentrações plasmáticas de LDL-c entre 8 e 10%. 217 , 219 Apesar do seu efeito pequeno sobre a redução da colesterolemia, a diretriz atual do ESC/EAS 53 indica que seu uso pode ser benéfico para adultos e crianças com elevação moderada de colesterol. 217 Entretanto, é importante salientar que nem todos os indivíduos respondem igualmente ao uso de fitosteróis; portanto, sua eficácia deve ser avaliada individualmente. 220

Os fitosteróis podem ser administrados por meio de cápsulas contendo entre 650 e 900 mg ou creme vegetal; duas colheres de sopa fornecem a dose recomendada. Seu uso deve ser acompanhado de alimentação e hábitos de vida saudáveis para obtenção dos efeitos almejados. O consumo do fitosterol junto das refeições principais parece ser a melhor opção, em razão do

mecanismo de ação de competição na absorção do colesterol da dieta. 221

Em pacientes portadores de HF, o uso de fitosterol pode auxiliar no alcance de metas para o LDL-c, quando usado em associação com estatina/ezetimiba. 222 Dados de meta-análise sobre o efeito dos fitoesteróis em crianças demonstraram redução do colesterol total (7 a 11%) e do LDL-c (10 a 15%). 223 De acordo com o Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, a suplementação de fitosteróis (2 g/dia) pode ser boa opção para crianças e adolescentes com HF que ainda não podem receber tratamento farmacológico, 224 pois eles são bem tolerados e não apresentam efeitos adversos significativos. No Brasil, os fitosteróis são aprovados para uso pediátrico a partir dos 5 anos de idade; porém, poucos estudos testaram o seu uso na gestação e lactação, sendo recomendada cautela nesses casos. 225 É importante salientar que seu uso é contraindicado para os portadores de sitosterolemia.

O consumo alimentar de fibras parece estar associado à redução significativa do colesterol total, por meio de mecanismos que envolvem: 1) redução da absorção de colesterol induzida pela viscosidade; 226 2) aumento da excreção fecal de colesterol e ácido biliar, 227 induzindo maior atividade da 7 α -hidroxilase, 228 enzima-chave na formação de ácidos biliares a partir de colesterol; 229 3) redução da atividade da 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase; 230 4) redução do conteúdo hepático de colesterol; 231 5) alteração da composição da microbiota intestinal, levando a maior produção de ácidos graxos de cadeia curta e aumento da excreção de esteroides neutros e ácidos biliares; 232 ou mesmo associação entre os mecanismos descritos.

Uma meta-análise de estudos que investigaram o efeito do consumo de fibra solúvel (β -glucana) sobre lipídios plasmáticos verificou que a sua ingestão (> 3 g/dia) promoveu modesta redução das concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c (11,6 e 9,6 mg/dl, respectivamente, em relação ao controle), sem efeito em HDL-c e triglicerídeos. 233 Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane 234 avaliou o efeito das fibras na prevenção primária de DCV e observou redução de colesterol total e LDL-c (7,7 e 8,5 mg/dl, respectivamente) devido ao aumento do consumo de fibras. Todavia, os autores ressaltam que estudos de coorte randomizados, bem conduzidos e com maior tempo de duração são fundamentais para se determinar com segurança o efeito das fibras na saúde cardiovascular. 234

Em consonância com a atual diretriz do ESC/EAS, 53 recomenda-se uma dieta rica em fibras, especialmente solúveis. Elas estão presentes em legumes, frutas, verduras e grãos integrais, contemplando um padrão alimentar saudável.

Os resultados controversos dos estudos que avaliaram a ação da suplementação de proteína de soja, livre de gorduras, com ou sem isoflavonas, sobre as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c podem, em parte, ser atribuídos às diferentes metodologias utilizadas nos estudos, à presença de outras substâncias, como fibras e fosfolipídios e à utilização de diferentes concentrações de proteína de soja ou isoflavonas. 235, 236 As evidências sugerem ser a proteína da soja a responsável pela modesta redução alcançada (~3%) nas concentrações plasmáticas de colesterol, e não a isoflavona isolada. 237 De toda forma, não há evidência para a indicação de suplementos de isoflavona no tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, produtos derivados de soja têm baixas concentrações de saturados e são ricos em fibras, vitaminas, minerais e ácidos graxos insaturados, podendo fazer parte de um plano alimentar saudável.

O cacau é extraído da semente do cacaueiro (*Theobromacacao* L.), originário principalmente da América do Sul e Costa Oeste da África. O chocolate é obtido a partir da mistura de derivados de cacau (massa de cacau, cacau em pó ou manteiga de cacau) com outros ingredientes, como açúcar, leite, lecitina, castanhas e frutas. Desse modo, além de ter alta densidade calórica, ele é também rico em gorduras e açúcares. Cerca de 60% da gordura do cacau é constituída pelos ácidos graxos saturados esteárico e palmítico, e aproximadamente 30% estão sob a forma de ácido oleico. Os poli-insaturados compreendem em torno de 3 a 5% dos ácidos graxos presentes

no cacau. 238 Já está descrito que o alto consumo de saturados eleva as concentrações plasmáticas de colesterol; entretanto, os resultados de duas meta-análises mostraram que o chocolate, rico em cacau (escuro), parece não exercer ação hipercolesterolêmica, 239 , 240 possivelmente pelo fato de o esteárico, principal ácido graxo do cacau, ser rapidamente convertido a ácido oleico por meio da ação da SCD1 no fígado. 241 Contudo, é importante ressaltar que o chocolate pode ser importante fonte de açúcar simples e calorias; por isso, seu consumo deve ser orientado com cautela, de modo que não contribua para o ganho de peso. Além disso, o chocolate é normalmente produzido com outras fontes de gorduras.

O óleo de coco (Coco nucifera) é composto principalmente por gordura saturada (82%), da qual 42% estão sob a forma de ácido láurico, 16% como mirístico, 9% como palmítico, e o restante é composto por caprílico, cáprico e esteárico. 242 O óleo de coco contém baixa concentração de insaturados e não apresenta o ácido graxo essencial α -linolênico (18:3). 181 , 243 Quando comparado ao consumo de óleo de oliva 244 e cártamo, 245 o óleo de coco aumenta as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c. Estudo em indivíduos normolipidêmicos habitantes do Sri Lanka evidenciou que a substituição isocalórica do óleo de coco por óleo de soja reduziu as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos. 246 Resultados semelhantes foram observados em indivíduos dislipidêmicos, com substituição do óleo de coco por óleo de milho. 247 O aumento das concentrações de HDL-c observado com o consumo de óleo de coco foi acompanhado de elevação concomitante de LDL-c, um dos principais fatores de risco cardiovascular. 248

Além disso, por ser rico em ácido láurico, 249 o óleo de coco pode acionar vias de sinalização inflamatória, por meio da ativação de receptores ligados à resposta imune inata, os toll-like receptors (TLR). 249 - 251 Estudo em macrófagos observou que o ácido láurico aumentou a expressão de ciclo-oxigenase 2 (COX 2) por meio da ativação das vias NF- κ B/TLR 2 e 4. 252 Com relação à capacidade oxidativa, não foi observada diferença no metabolismo energético e oxidação lipídica ao se comparar o efeito agudo do consumo de óleo de coco ou azeite de oliva em mulheres com sobrepeso. 253

Apesar de se tratar de óleo vegetal, cerca de 50% do óleo de palma é composto por ácidos graxos saturados (45% de palmítico e 5% de esteárico), e o restante, por insaturados (40% oleico e 10% linoleico). Com isso, sua maior ingestão, seja adicionado ao preparo de alimentos ou por meio do consumo de produtos industrializados, eleva as concentrações de saturados na dieta. O consumo de óleo de palma, quando comparado ao de óleos vegetais ricos em insaturados, aumenta as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c. 254 Resultados de meta-análise que comparou o consumo de óleo de palma ao de óleos vegetais, como de canola, soja e oliva, mostraram que o óleo de palma elevou as concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c, este último de forma modesta. 255 Isso mostrou que, em relação aos lipídios plasmáticos, o óleo de palma se comporta de maneira análoga às gorduras de origem animal, a qual é rica em saturados. 255 , 256 Sendo assim, seu consumo deve ser mantido dentro do percentual de recomendação de consumo de saturados.

Até o momento, em linha com diretrizes do ACC/AHA 158 e da ESC/EAS, 53 o uso dos óleos tropicais em substituição aos óleos vegetais ricos em ácidos graxos insaturados não é indicado.

O leite e seus derivados são importantes fontes de cálcio e proteína de alto valor biológico. Contudo, o consumo dos integrais eleva a ingestão de ácidos graxos saturados, especialmente mirístico, que apresenta forte correlação com o aumento da concentração plasmática de colesterol. 159 Entretanto, no estudo MESA, o consumo de lácteos foi associado a redução do risco cardiovascular 183 e não se associou ao aumento do risco de AVE. 257 Mais recentemente, dados do estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Italy, conduzido em 45.009 indivíduos com seguimento de 14,9 anos, mostraram que o consumo de 160 mL a 200 mL de leite está ligado a menor mortalidade por todas as causas, mas esse benefício se perde com ingestão superior a 200 mL. 258 No mesmo estudo, demonstrou-se que o consumo de leite desnatado está relacionado com menor mortalidade por causa cardiovascular.

Em uma porção de manteiga (10 g), cerca de 51,5% dos ácidos graxos encontram-se sob a forma de saturados, com predomínio de palmítico (24%), esteárico (10%), mirístico (8%) e láurico (2%). Já os monoinsaturados contribuem com cerca de 22% dos ácidos graxos da manteiga, e os insaturados, com apenas 1,5%. 259

Um estudo randomizado demonstrou que o consumo de manteiga aumentou as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e Apo B, comparado ao consumo do mesmo percentual de insaturados. 260 O estudo de coorte Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), que acompanhou por 20 anos cerca de 6.800 indivíduos não diabéticos, sem DCV prévia, 181 o maior consumo de manteiga (até 5 g/dia) não se associou a DCV. Estudo conduzido em idosos mostrou resultado semelhante. 261 O consumo de manteiga foi ainda inversamente associado à incidência de diabetes melito 2 em estudo de coorte prospectivo. 262 Seu efeito foi avaliado em revisão sistemática de estudos de coorte de alto grau de evidência, o qual mostrou que o consumo médio de 14 g/dia não se associou a riscos de DCV. 263

O uso de manteiga deve respeitar as recomendações de consumo de saturados, permanecendo menos de 10% do VCT e ainda mais reduzido (menos de 7%) para pessoas com hipercolesterolemia (EAS/ESC 2019). 53 Além disso, a fim de evitar ganho de peso e desenvolvimento de obesidade, é preciso levar em consideração as calorias contidas no produto, cujo consumo deve estar inserido em padrão alimentar saudável, rico em frutas, verduras, legumes e grãos integrais. 53

As recomendações de consumo alimentar em pacientes com hipercolesterolemia familiar são apresentadas na Tabela 4 .

VCT: valor calórico total; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

O tratamento dos portadores de HF grave é um ponto crucial. Considerando-se as complicações oriundas da evolução da doença e da precocidade com que algumas delas ocorrem, deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico. O conceito do colesterol cumulativo ao longo da vida justifica essa abordagem.

É fundamental considerar a existência de condições de alto risco, assim discriminadas: idade superior a 40 anos sem tratamento prévio, tabagismo, sexo masculino, Lp (a) maior que 50 mg/dL (> 125 nmol/L), HDL-c < 40 mg/dL, percentil do escore de cálcio coronário (CAC) calculado pelo critério do MESA.

Dessa maneira, foi proposto que as metas para tratamento do LDL-c sejam assim contempladas: para HF de alto risco, LDL-c > 400 mg/dL ou LDL-c > 310 mg/dL com uma das situações de alto risco anteriormente descritas, * ou LDL-c > 190 mg/dL com duas das condições de alto risco. 56 ** Dessa forma, deve-se buscar reduzir o LDL-c em pelo menos 50%, sendo ideal a meta de LDL-c < 70 mg/dL.

Assim, o risco cardiovascular e as metas lipídicas são avaliados de acordo com a presença de DASCV, fatores de risco maiores ou níveis basais de LDL-c, e classificados conforme a seguir.

Quando diante de doença aterosclerótica clinicamente manifesta, assim definida quando houver infarto prévio do miocárdio, angina pectoris , revascularização miocárdica prévia, acidente vascular isquêmico ou transitório ou claudicação intermitente, devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideal obter valores de LDL-c < 50 mg/dL. 132

Na presença de doença subclínica aterosclerótica avançada, diagnosticada como CAC superior a 100 UA ou 75% do percentil para idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias $> 50\%$ ou a presença de placas não obstrutivas em mais de

um vaso, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo o ideal atingir níveis < 50 mg/dL.

Na prevenção primária da HFHe com LDL-c > 400 mg/dL, mesmo sem fatores de risco, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo ideal chegar a níveis < 70 mg/dL.

Na prevenção primária da HFHe com fatores adicionais de risco, 56 devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideais os valores de LDL-c < 70 mg/dL. 132

Obs.: Se LDL-c for > 310 mg/dL com uma das situações de alto risco; LDL-c > 190 mg/dL com duas das condições de alto risco. 56

Na prevenção primária da HFHe sem fatores adicionais de risco, 1 devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideais valores de LDL-c < 100 mg/dL. É preciso reavaliar periodicamente para verificar a instalação de fatores de risco.

As estatinas – inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase – são os fármacos de primeira escolha no tratamento da HFHe. Mesmo na ausência de evidências científicas de estudos que tenham avaliado o benefício do uso de estatinas exclusivamente em pacientes HFHe, é plenamente reconhecida a contribuição dos pacientes com HFHe para o entendimento atual do metabolismo do LDL-c e a sua expressiva participação nos grandes ensaios clínicos 264 (grau de recomendação: I; nível de evidência: C).

Os objetivos terapêuticos recomendados aos portadores de HFHe, enquanto pacientes classificados como de alto e muito alto risco, são reduções percentuais $\geq 50\%$ nos níveis de LDL-c prévios ao tratamento, e o alcance das metas preconizadas de acordo com o risco estratificado. Na HFHe, as estatinas de alta intensidade, como rosuvastatina e atorvastatina, nas doses máximas toleradas são as opções preferenciais e devem ser utilizadas (grau de recomendação: I; nível de evidência: A). 53

São propriedades farmacológicas desejáveis das estatinas: inibição enzimática potente e reversível, seletividade pelos hepatócitos, baixa biodisponibilidade para reduzir efeitos adversos sistêmicos, meia-vida de eliminação prolongada e mínimo ou nenhum metabolismo hepático para evitar interações droga-droga. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição enzimática, que, ao reduzir a síntese endógena do colesterol intra-hepático, promove o estímulo à síntese e expressão dos receptores de LDL-c, aumentando a captação do LDL pelos hepatócitos, diminuindo as concentrações plasmáticas. 22

O tratamento com estatinas demonstrou reduzir eventos isquêmicos coronários, necessidade de revascularização do miocárdio, AVE e mortalidade por causas cardiovasculares em todos os subgrupos, incluindo aqueles com aterosclerose manifesta, diabéticos, hipertensos, idosos e mulheres, diminuindo ainda a mortalidade total em pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular (grau de recomendação: I; nível de evidência: A). Esses benefícios são atribuídos à redução dos níveis de LDL-c e considerados um efeito da classe terapêutica. 52

As estatinas são seguras, apresentando como efeito colateral mais frequente a mialgia, com ou sem elevação da creatinoquinase (CK). Rabdomiólise é a ação adversa mais grave e a mais rara, cujo risco se incrementa quando da associação aos fibratos. A frequência de efeitos adversos é proporcional às doses utilizadas. 265

Quando a eficácia não é suficientemente obtida com o uso de estatina isolada, a possibilidade de se incrementarem as reduções do LDL-c pode ser contemplada com a associação de outras terapias adjuvantes.

Pacientes com HF são considerados de alto risco cardiovascular, e estatinas potentes em altas doses permanecem como o pilar no tratamento da dislipidemia e na terapêutica para redução do risco destes pacientes. 266 - 269 Entretanto, a maioria dos pacientes com HF permanecerá fora das metas, apesar da máxima terapêutica tolerada com estatina. Em um estudo transversal de 1.249 pacientes com HFHe confirmada na Holanda, país com a maior taxa de diagnóstico de HF, apenas 21% apresentavam LDL-c < 100 mg/dl, embora 96% dessa amostra estivessem em uso de estatina. 270 Portanto, frequentemente será necessária a adição de um ou mais hipolipemiantes que não a estatina para alcançar as metas desejadas. 271

A ezetimiba reduz seletivamente a absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, agindo no transportador Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) no enterócito. Após a ingestão de ezetimiba, ocorre rápida absorção (2 a 3 horas), e no fígado sofre um processo de glicuronidação, transformando-se em glicuronídeo ativo que se localiza na borda do enterócito e retorna à circulação entero-hepática (20%). O glicuronídeo conjugado é hidrolisado e absorvido e é igualmente efetivo na inibição da absorção do esterol. A reciclagem entero-hepática é responsável pela meia-vida de mais de 22 horas, inibindo especificamente a absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, sem interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), ácidos graxos ou sais biliares.

A redução do afluxo do colesterol a partir do intestino para o fígado resulta em aumento compensador da expressão de receptores hepáticos de LDL e aumento da captura das partículas de LDL circulantes. A redução final de LDL-c obtida com o uso de 10 mg/dia de ezetimiba (dose única preconizada), isoladamente ou em associação com a estatina, fica em torno de 15 a 25%. 272 Em uma meta-análise que incluiu cinco estudos clínicos randomizados (5.039 pacientes), em que a ezetimiba foi comparada a placebo em adição à estatina já em uso, a redução média de LDL-c foi de 23,6%, sem qualquer aumento nos efeitos adversos. 273 Essa potencialização do efeito hipolipemiante está demonstrada também na população de pacientes com HFHe. 274 , 275 Embora os dados sejam obviamente mais escassos na literatura, a eficácia hipolipemiante da ezetimiba está também evidenciada na população com HFHo. 276

O uso da associação estatina e ezetimiba já se mostrou eficaz na redução de desfechos substitutos 277 e de eventos isquêmicos analisados como desfecho secundário. 278 Entretanto, a eficácia da combinação na redução de eventos cardiovasculares maiores foi demonstrada no estudo IMPROVE-IT, 279 que comparou a associação ezetimiba/sinvastatina à sinvastatina isolada em pacientes estáveis após episódio de síndrome coronária aguda (SCA) e com LDL-c dentro das metas preconizadas. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, síndrome coronariana aguda (IAM não fatal, angina instável necessitando internamento) e acidente vascular cerebral não fatal. Os pacientes que receberam ezetimiba associada à estatina apresentaram, após um ano, uma redução de LDL-c de 24% em comparação ao grupo de estatina isolada. Em um seguimento médio de 7 anos, a redução no risco relativo no desfecho cardiovascular primário, composto por morte cardiovascular, síndrome coronariana aguda (IAM não fatal, angina instável necessitando internamento) e acidente vascular cerebral não fatal foi de 6,4%. Esta redução de risco foi proporcional à redução obtida de LDL-c e comparável à redução de risco obtida para uma redução da mesma magnitude se obtida com o uso de estatina. 280 Portanto, a ezetimiba deve ser utilizada como terapia adjuvante às estatinas de alta intensidade quando estas, em sua dose máxima ou na máxima dose tolerada, não são suficientes para se atingir a meta de LDL-c (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

A PCSK9 é uma protease que regula a atividade do receptor de LDL, induzindo à sua degradação lisossomal. Dessa forma, ao reduzir a quantidade de LDLR na superfície do hepatócito e diminuir a atividade desses receptores, a PCSK9 aumenta a concentração plasmática de LDL-c. 281 A utilização de anticorpos monoclonais para bloquear a ligação da PCSK9 com o LDLR é a forma mais avançada de inibir a atividade dessa enzima. Esses anticorpos se ligam ao sítio alostérico do LDLR e bloqueiam a ligação PCSK9-LDLR. Consequentemente, aumentam a recirculação do receptor e reduzem os níveis séricos de LDL-c. Meta-análises já publicadas apontam para uma redução consistente de cerca de 50% dos níveis séricos do LDL-c em diversos cenários clínicos,

isoladamente ou em combinação com máxima terapêutica tolerada. 282

Estão disponíveis no mercado nacional dois anticorpos, ambos na forma de solução injetável, em “canetas” prontas para injeção, que não permitem fracionamento da dose: evolocumabe, na apresentação de 140 mg, e alirocumabe, na apresentação de 75 e 150 mg. Ambos são utilizados de maneira semelhante, com injeção subcutânea a cada duas semanas (embora evolocumabe possa ser também usado na dose de 420 mg, 1 vez ao mês). Os dois fármacos foram testados no cenário da HFHe, em adição à máxima terapêutica tolerada com estatina com ou sem outros hipolipemiantes associados, com semelhante redução de LDL-c entre 50 e 60%. 283 - 285 Na HF, 300 pacientes (106 com HFHo, incluindo adolescentes entre 14 -18 anos de idade, na inclusão) receberam evolocumabe 420 mg a cada 4 semanas por um tempo (mediana) de 4,1 anos. A redução do LDL-c do basal à semana 12 foi de 21,2% (-59.8 mg/dL) em pacientes com HFHo e de 54,9% (-104.4 mg/dL) naqueles com HFHe grave. Esse resultado se manteve com o tempo. Dos 48 pacientes com HFHo que receberam dose titulada para 420 mg a cada duas semanas, a redução de LDL-c aumentou de -19,6% na semana 12 a -29,7%, 12 semanas após a dose de 420 mg a cada duas semanas. 285 Evolocumabe foi também testado em pacientes com HFHo na dose de 420 mg, via subcutânea (SC), 1 vez ao mês, com redução média de LDL-c de cerca de 21%. 286 Por essa razão, evolocumabe é também aprovado para uso na HFHo.

A redução de desfechos cardiovasculares com inibidores de PCSK9 foi demonstrada em populações de alto risco cardiovascular, com doença aterosclerótica clínica estabelecida. No estudo FOURIER, 287 foram avaliados 27.564 pacientes com DCV estabelecida (doença coronariana, cerebrovascular ou doença arterial periférica), que, apesar da máxima terapêutica tolerada, permaneciam fora da meta de LDL < 70 mg/dl. Após um tempo mediano de seguimento de 2,2 anos, o uso de evolocumabe esteve associado a uma redução de 15% no desfecho primário de morte cardiovascular, IAM, AVE, hospitalização por angina instável ou necessidade de procedimento de revascularização miocárdica. Já no estudo ODYSSEY Outcomes, 288 que envolveu 18.924 pacientes após síndrome coronariana aguda recente (1 a 12 meses antes da inclusão no estudo) com LDL $\geq$ 70 mg/dl apesar da máxima terapêutica tolerada com estatina associada ou não a outros hipolipemiantes, o uso de alirocumabe reduziu em 15% o desfecho primário composto de morte coronariana, IAM não fatal, AVE fatal ou não ou angina instável com necessidade de hospitalização. O tempo mediano de seguimento foi de 2,8 anos.

Portanto, considerando a eficácia hipolipemiante nos pacientes com HF e a demonstração de redução de desfechos cardiovasculares em populações de alto risco, o uso de inibidores de PCSK9 está indicado nos pacientes que, apesar da terapêutica com estatina de alta intensidade, ou na máxima dose tolerada, preferencialmente já associada a ezetimiba, permanecem fora da meta de LDL-c (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

A colestiramina é uma resina que se liga aos ácidos biliares no intestino, formando um complexo insolúvel que é excretado nas fezes. Com o aumento da sua excreção, a síntese de ácidos biliares aumenta no hepatócito à custa de uma elevação na síntese do colesterol, mas principalmente por um aumento na expressão dos LDLR que retiram LDL da circulação, reduzindo seu nível plasmático. 289 O efeito hipolipemiante da colestiramina é variável, podendo chegar até cerca de 30% de redução de LDL-c na dose máxima. 290 A colestiramina é apresentada em envelopes de 4 g, e sua posologia inicial é de 4 g ao dia, podendo-se alcançar no máximo 24 g/dia, embora posologias superiores a 16 g sejam dificilmente toleradas.

Os principais efeitos colaterais relacionam-se ao aparelho digestivo (plenitude gástrica, náuseas), interferindo na motilidade intestinal e causando obstipação e meteorismo. O fármaco diminui a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, K, E) e de ácido fólico, sendo eventualmente necessária a suplementação desses elementos. A colestiramina deve ser utilizada uma hora antes ou três horas após a ingestão de outros medicamentos, para não diminuir a absorção deles. A redução de desfechos cardiovasculares com colestiramina foi demonstrada na fase pré-estatina. Ela também reduziu a incidência de infarto do miocárdio em 19% em homens hipercolesterolêmicos em prevenção primária, em 7 anos de seguimento, no estudo Lipid Research Clinics. 291

A colestiramina pode ser utilizada como terapia adjuvante quando a terapêutica de alta intensidade com estatina, preferencialmente já associada a ezetimiba e/ou um inibidor de PCSK9, não é suficiente para se chegar à meta de LDL-c (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B). O fármaco pode ser especialmente útil em crianças com menos de 8 anos que ainda não podem receber estatinas e em gestantes.

A cirurgia de bypass ileal parcial começou a ser realizada para tratamento da hipercolesterolemia na década de 1960, proporcionando redução sustentada do LDL-c por mais de 20 anos. 292 A operação foi avaliada no ensaio clínico randomizado Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), envolvendo 838 pacientes sobreviventes de IAM, com LDL-c médio de 179 mg/dl. Em relação ao grupo controle, os participantes submetidos à operação apresentaram redução do LDL-c de 38% e diminuição do desfecho combinado de morte coronariana ou IAM não fatal de 35%. 293

Em um pequeno estudo com 11 portadores de HFHe, a cirurgia de bypass ileal parcial resultou em redução do LDL-c de aproximadamente 20% após 2 anos. 294

O principal efeito colateral dessa cirurgia é a diarreia (média de mais de três evacuações diárias após a operação). Litíase renal e biliar também são relatadas como eventos adversos. 292 , 293

Com a introdução das estatinas na prática clínica nas décadas de 1980/1990, e posteriormente de outros medicamentos hipolipemiantes, a cirurgia de bypass ileal parcial deixou de ser utilizada no tratamento da hipercolesterolemia. O papel desse procedimento no manejo da HF e na prevenção da DCV na vigência da terapia farmacológica atual é desconhecido.

Vale ressaltar que algumas técnicas contemporâneas de cirurgia bariátrica que resultam em redução expressiva do peso, como a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux e a derivação biliopancreática, também promovem redução do LDL-c. 295

Embora a cirurgia de bypass ileal tenha mostrado redução do LDL-c e de eventos cardiovasculares, não se recomenda de rotina esse procedimento em portadores de HF, dada a existência de várias outras modalidades de tratamento eficazes, não invasivas e de menor risco (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B).

LDL-aférese (LA) e plasmaférese são duas opções de tratamento a partir de filtração sanguínea extracorpórea. Ambas envolvem sessões com duração de 2 a 3 horas, semanais ou quinzenais. A principal diferença entre os dois procedimentos é a especificidade. No procedimento de plasmaférese, ocorre separação das células do sangue e plasma do paciente, de modo que as sanguíneas são retidas e misturadas em um fluido de reposição para retornar ao paciente, enquanto o plasma juntamente com as proteínas (incluindo o HDL-C) é descartado. Os efeitos colaterais envolvem suscetibilidade a infecções, náusea, hipertensão, hipotensão e urticária. 296

Já na LA, o plasma não é descartado, mas passa por um filtro de precipitação para a remoção seletiva de colesterol de LDL, VLDL e Lp(a). Os efeitos colaterais mais frequentes incluem hipotensão, anemia, náusea, rubor e cefaleia, além de intercorrências com o acesso venoso. 297

Existem vários métodos de aférese, incluindo adsorção de celulose sulfato de dextrano, precipitação de LDL-c extracorpórea induzida por heparina, imunoabsorção e dupla aférese de plasma de lipoproteínas. Ao se compararem os métodos disponíveis em relação à sua capacidade de redução de lipídios, apenas pequenas diferenças foram observadas. Via de regra, esses métodos seletivos reduzem os valores de LDL-c do plasma em média de 50 a 70% após tratamento único. 298 , 299 O intervalo de tempo para retorno ao nível basal de LDL-c varia entre quatro dias e três a quatro semanas.

Pela especificidade, a LA é mais bem tolerada com menor taxa de efeitos colaterais comparada à plasmaferese (2% versus 12%, respectivamente) e mais eficaz em reduzir o LDL-c (60 a 65% versus 50%, respectivamente); porém, com menor disponibilidade e custo duas vezes maior. 300

Os critérios recomendados para indicação de LA ou plasmaferese após dieta associada à farmacoterapia otimizada, em pacientes pediátricos homozigóticos e heterozigóticos compostos, incluem:

Redução menor do que 50% em relação ao LDL-c basal ou valores de LDL-c mantidos acima de 360 mg/dl: esses critérios são modificáveis de acordo com o contexto clínico de cada paciente, que envolve, dentre outros aspectos, a progressão da doença aterosclerótica. Estudos retrospectivos e de segmento longitudinais demonstram que a terapia com LA em crianças resultou em redução e/ou desaparecimento dos xantomas cutâneos, retardo da evolução de estenose valvar aórtica e supra-aórtica, e regressão de lesão coronariana. 301 - 305 A dieta e farmacoterapia devem ser continuadas com os procedimentos de aférese, já que as estatinas, quando associadas, reduzem o LDL-c em até 70% ou mais. As estatinas também retardam o efeito rebote de elevação dos níveis de LDL-c pós-aférese.

Idade de início da LA: o prognóstico cardiovascular depende do início do tratamento; quanto mais precoce, melhor. A idade para início da LA é a partir de 5 anos, preferivelmente antes dos 8 anos de idade. Em casos mais graves, pode-se iniciar em idades mais precoces. 303 A partir de 10 anos, a LA não se mostrou tão benéfica nos estudos de seguimento e retrospectivos. 303

Monitoramento da progressão da aterosclerose: a presença de aterosclerose progressiva é um dos critérios para escolha de tratamentos invasivos. Exames de imagem como ecocardiograma transtorácico para avaliação da presença e/ou progressão da doença valvar aórtica e arco aórtico, ultrassom de carótidas para mensurar o espessamento médio-intimal e de placas de ateroma, teste ergométrico devem ser realizados no início do tratamento e a cada 2 anos durante o seguimento. 303 , 304

Contra-indicações para aférese: diátases hemorrágicas, resistência à adequada coagulação e hipersensibilidade à heparina.

Efeitos colaterais: a anemia ferropriva é o efeito colateral mais frequente, hipotensão e dificuldades de acesso venoso também são reportados com menor frequência.

Segurança: é um procedimento seguro e tolerável para crianças e adolescentes, em centros especializados. 306

Numerosos estudos de casos e avaliações clínicas demonstraram que crianças submetidas à LA por muitos anos (até 20 anos) se desenvolveram normalmente. 306 - 308

Nos pacientes com HFHo ou HFHe graves, após 6 meses sem resposta adequada 309 à máxima terapêutica medicamentosa, que inclui estatinas, ezetimiba e inibidores do PCSK9, ou intolerância medicamentosa, a LA é indicada nas seguintes situações:

HFHo funcionais com colesterol LDL-c ≥ 300 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 330 mg/dl).

HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 300 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 330 mg/dl) e um ou nenhum fator de risco.

HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 200 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 230 mg/dl) e dois ou mais fatores de risco ou Lp (a) alta, ≥ 50 mg/dl.

HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 160 mg/dl (ou não HDL colesterol ≥ 190 mg/dl) e presença de DCV clínica ou subclínica ou fatores de risco como diabetes e tabagismo).

Vários ensaios clínicos confirmaram os benefícios de LA na prevenção e redução da progressão da doença aterosclerótica. 310 - 317 Outros efeitos com comprovado benefício também são relatados, como melhora da função endotelial, 318 vasodilatação coronariana, 319 melhora no fluxo microvascular 320 e perfusão miocárdica. 321 A LA é o único tratamento que reduz consistentemente os níveis de Lp (a) em mais de 50%. 322 , 323

Apesar de a LA ser o tratamento mais viável para certos pacientes homozigóticos e heterozigóticos graves, o procedimento está disponível em poucos centros no mundo, em função do alto custo.

Estudos retrospectivos ou coortes de segmento a longo prazo demonstram que pacientes com HFHo ou HFHe graves dificilmente alcançam as metas preconizadas de LDL-c, apesar das doses máximas da terapêutica otimizada associadas a sessões semanais ou quinzenais de LA. Estudos demonstram que, apesar das dificuldade na redução do colesterol, pacientes que apresentaram valores mais baixos de LDL-c tiveram melhor sobrevida e menos eventos cardiovasculares do que aqueles com níveis mais elevados. Esse benefício foi independente do tipo de tratamento realizado. Portanto, a extensão da redução lipídica, bem como seu início precoce, determinaram os resultados clínicos de modo independente. 324 Sendo a LA o procedimento que mais reduz os valores de LDL-c, ela é recomendada para adultos e crianças (recomendação: classe I; nível de evidência: C).

O transplante hepático pode ser uma alternativa para pacientes HF refratários ao tratamento farmacológico 325 e está indicado especialmente para os portadores de HFHo. Entretanto, deve-se sempre discutir com pacientes e familiares para que sejam esclarecidos os riscos e os benefícios do procedimento (recomendação: classe IIB; nível de evidência: C).

Visando facilitar a abordagem terapêutica da hipercolesterolemia familiar no adulto (> 18 anos) tanto na forma heterozigótica, como na homozigótica e, considerando o risco cardiovascular, cinco algoritmos de tratamento são apresentados nas Figuras 7 a 11 .

A Figura 7 mostra o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar heterozigótica de muito alto risco, as metas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9 visando a redução de LDL-c > 50% e o alcance de LDL-c < 50 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma escalonada.

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudança de estilo de vida.

Na Figura 8 observamos o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar heterozigótica de alto risco, as metas propostas e o fluxo de tratamento para o alcance das metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9 visando a redução de LDL-c > 50% e o alcance de LDL-c < 70 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma escalonada.

*São considerados fatores de risco adicionais na HF: 56 idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/ dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m² .

Na Figura 9 é apresentado o fluxograma de tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigótica de risco intermediário, as metas propostas e o fluxo de tratamento para o alcance das metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9, visando a redução > 50% no LDL-c e o alcance de LDL-c < 100 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma

escalonada.

*São considerados fatores de risco adicionais na HF: 56 idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m².

Na Figura 10 vê-se o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar homozigótica em prevenção secundária, as metas terapêuticas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. O alvo é alcançar redução > 50% no LDL-c e meta de LDL-c < 50 mg/dL. Estatinas potentes, ezetimiba são recomendados como primeira linha, além de inibidores de PCSK9, se para o alcance de metas uma redução de LDL-c < 30% for suficiente e não for homozigoto para receptor de LDL nulo; se o LDL-c permanecer > 50 mg/dL ou se o paciente for homozigoto para receptor de LDL nulo, terapias adicionais como o inibidor de MTP (lomitapide), podem permitir alcance de metas com redução adicional de LDL-c de 50%. Outras terapias adicionais, como aférese e transplante hepático são incluídas no fluxograma e estes pacientes devem sempre ser encaminhados e acompanhados por especialista.

Na Figura 11 vê-se o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar homozigótica em prevenção primária, as metas terapêuticas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. O alvo é alcançar redução > 50% no LDL-c e meta de LDL-c < 70 mg/dL. Estatinas potentes, ezetimiba são recomendados como primeira linha, além de inibidores de PCSK9, se para o alcance de metas uma redução de LDL-c < 30% for suficiente e não for homozigoto para receptor de LDL nulo; se o LDL-c permanecer > 70 mg/dL ou se o paciente for homozigoto para receptor de LDL nulo, terapias adicionais como o inibidor de MTP (lomitapide), podem permitir alcance de metas com redução adicional de LDL-c de 50%. Outras terapias adicionais, como aférese e transplante hepático são incluídas no fluxograma e estes pacientes devem sempre ser encaminhados e acompanhados por especialista.

A suspeição da criança ou do adolescente para HF é de extrema importância; afinal, estima-se que no mundo, a cada minuto, nasça uma criança com HF. No entanto, o diagnóstico nesse grupo é um desafio na prática clínica. 59

Diversos fatores contribuem para o subdiagnóstico dessa condição. Ressalta-se o desconhecimento quanto às recomendações da idade ideal para o rastreio laboratorial e uma tendência clínica a avaliar o perfil lipídico em crianças com sobrepeso/obesidade ou diabetes melito (crianças com HF são, em sua maioria, eutróficas e, em geral, não são portadoras de diabetes). Além disso, há falhas na obtenção de uma anamnese detalhada desde a primeira consulta de puericultura, em busca de história de DCV prematura ou de níveis elevados de colesterol, sabidamente conhecidos, em parentes de primeiro grau.

Desse modo, as crianças assintomáticas com HF são geralmente identificadas por meio do perfil lipídico sérico, que é realizado na presença de um parente próximo com diagnóstico confirmado de HF. 57 Nesse contexto, exceto em condições específicas na qual um rastreio precoce está recomendado, a triagem laboratorial de crianças e adolescentes para dislipidemia, incluindo a HF, é recomendada de maneira universal a partir dos 10 anos de idade (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

A ferramenta laboratorial inicial de rastreio neste grupo é o perfil lipídico, a partir da análise dos valores de colesterol total e do LDL-c. No entanto, é importante ressaltar:

No rastreio universal, o perfil lipídico pode ser realizado sem a necessidade de jejum, uma vez que o estado alimentar não influencia as concentrações de colesterol total, LDL-c e não-HDL-c.

Uma medida isolada de LDL-c não é suficiente para o diagnóstico de dislipidemia em criança ou adolescente. Estudos demonstram ampla variação do LDL quando de sua repetição no período mínimo de 2 semanas. 326

O algoritmo da triagem laboratorial de crianças ou adolescentes com HF está descrito na Figura 12 (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

Ressalta-se que, na vigência de níveis de LDL-c > 400 mg/dl, HFHe grave ou HFHo devem ser suspeitadas 59 (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

DAC: Doença arterial coronariana; HF: hipercolesterolemia familiar; CT: Colesterol total; LDL: Low-density lipoprotein.

*Improável HF: a ausência de critérios laboratoriais para HF não significa que outra dislipidemia não esteja presente. A criança ou adolescente com níveis de perfil lipídico fora do valor de referência para sua faixa etária deverá seguir com avaliação clínica. Importante avaliar causas secundárias nesta faixa etária: disfunção renal, tireoidiana, HIV, doenças auto-imunes, diabetes e obesidade, dentre outras.

**Mudança de estilo de vida e orientação nutricional; vide seção terapia não farmacológica.

***Quando disponível o teste genético deve ser ofertado.

****Avaliação clínica: sinais clínicos como xantomas, xantelasma, arco corneano e espessamento de tendões devem ser avaliados. Descartar condições clínicas não HF que cursam com hipercolesterolemia. Escores de Dutch devem ser aplicados nesta etapa.

*****Vide seção: Particularidades no manejo do paciente com HFo

Em geral, pacientes com HF são considerados de alto risco cardiovascular, que pode se elevar dependendo da presença de outros fatores. 139 , 328 , 329 Dentre estes, destacam-se: níveis reduzidos de HDL-c, níveis elevados de triglicerídeos, níveis elevados de Lp (a) e fatores de estilo de vida, incluindo tabagismo, dieta aterosclerótica e sedentarismo. 56

Ainda nesse grupo, devem ser lembradas condições específicas relacionadas com desenvolvimento de DAC prematura, dentre elas: diabetes melito tipos 1 e 2, doença renal crônica, transplantados cardíacos, doença de Kawasaki, doença inflamatória crônica, paciente vivendo com vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome nefrótica e crianças que foram submetidas a tratamento para neoplasias. 224

Dada a gravidade dos pacientes e a precocidade das lesões cardíacas, há necessidade de monitoramento das complicações, idealmente a partir do diagnóstico, o que normalmente acontece após os 2 anos de idade. Consiste na determinação de marcadores da aceleração da progressão da aterosclerose, da função cardíaca e de lesões valvares e da raiz aórtica.

Em relação ao monitoramento da aterosclerose, deve-se determinar a estrutura e a função arterial periodicamente, o que pode ser utilizado na tomada de decisões do manejo medicamentoso e das metas de LDL-c. A espessura médio-intimal tem sido considerada a forma ideal e de mais fácil realização de avaliação estrutural da parede vascular em crianças portadoras de HF, especialmente nas com mais de 8 anos, utilizando-se os critérios validados internacionalmente para a idade 330 (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B). Recentemente, tem-se demonstrado que a tomografia axial computadorizada pode ser ainda mais sensível, mas seu uso parece ser reservado para os pacientes com HFHo 144 (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

Existem várias formas de avaliação de função endotelial descritas para esses pacientes, entre as quais: distensibilidade mediada por fluxo (por tonometria digital), hiperemia reativa pós-oclusiva e velocidade de onda de pulso. Ainda não há consenso de qual a forma de avaliação mais sensível e específica, sendo então sugerida a utilização do método que for mais validado localmente 331, 332 (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

O strain global do ventrículo esquerdo parece estar diminuído em crianças com dislipidemias graves; por isso, deve-se avaliar periodicamente as funções ventriculares destes pacientes, utilizando-se inicialmente a ecocardiografia convencional. Também é importante realizar a avaliação das valvas cardíacas e da raiz aórtica, no intuito de afastar possibilidade de disfunções, dilatações ou calcificações. O método que tem se mostrado mais sensível para isso é também a tomografia axial computadorizada 333 (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

A indicação, o manejo e as metas a serem alcançadas com a instituição dos tratamentos não farmacológico e farmacológico estão descritos na Figura 13 (recomendação: classe II; nível de evidência: A).

HF: hipercolesterolemia familiar; LDL: Low-density lipoprotein; DAC: Doença Arterial Coronariana; RCV: Risco Cardiovascular.

*Todas as crianças devem ser submetidas a terapia não farmacológica: Vide seção terapia não farmacológica.

**Em crianças menores de 8 anos a decisão por terapia farmacológica deverá ser avaliada de forma individualizada, em geral, para pacientes heterozigotos graves ou homozigotos.

***Se LDL > 130 mg/dL, sem comprometimento aterosclerótico, optar por tratamento não-farmacológico.

****Vide seção fatores relacionados ao aumento do RCV.

Mesmo em crianças com HF, a modificação do estilo de vida é parte fundamental do tratamento. O manejo da dislipidemia deve ser, preferencialmente, com o apoio de uma equipe interdisciplinar. Deve-se associar o combate ao fumo, primário ou passivo, além do controle intensivo de hipertensão arterial e sobrepeso ou obesidade em todos os pacientes, logo a partir do diagnóstico.

Sabe-se que, na HF, a dieta tem efeito parcial, pelas suas características fisiopatológicas. Apesar disso, recomenda-se a dieta a partir do diagnóstico. Isso porque há um efeito ainda significativo sobre as lipoproteínas e apolipoproteínas, além de haver evidência de diminuição do padrão inflamatório desses pacientes, tanto menor quanto maior a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, e maior quanto maior a ingestão de calorias e colesterol. 334, 335

Como em todas as crianças da população geral, deve-se diminuir a ingestão de ácidos graxos saturados e aumentar a ingestão de ácidos graxos mono e poli-insaturados, que devem ser majoritariamente de origem vegetal, sendo o óleo de canola o de melhor resultado. Deve-se também eliminar os ácidos graxos Trans, aumentar a ingestão de frutas e verduras (estimulando ao máximo o consumo de fibras, mas preferencialmente as dos alimentos) e restringir a ingestão de açúcar adicionado 334, 335 (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B).

Mesmo na criança, a forma de tratamento dietético inicial segue as orientações denominadas dieta tipo I, sendo calculadas a partir do volume calórico total segundo volume de calorias, macro e micronutrientes para proporcionar um adequado crescimento e desenvolvimento 334, 335 (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

Caso não haja a resposta adequada à dieta tipo I, institui-se a dieta tipo II, recomendando-se fortemente o manejo por um especialista em nutrição (nutricionista ou nutrólogo), pois o risco de desnutrição, de macro ou micronutrientes (principalmente de vitaminas lipossolúveis), é muito grande, sendo os pacientes menores e em uso de ezetimiba ou resinas de troca os de risco máximo 336 (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

Para crianças com idade entre 6 e 17 anos, recomendam-se 60 minutos ou mais por dia de atividade aeróbica, de grau intenso a vigoroso. São recomendadas também atividades de força muscular e muscle-strengthening and bone-loading pelo menos três vezes por semana (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B). 337 , 338

As crianças pré-escolares devem permanecer ativas ao longo do dia, para estimular o crescimento, o desenvolvimento e adquirir um repertório de capacidades motoras. Deve-se atingir um total de pelo menos 3 horas ativas por dia (recomendação: IIa; evidência: B).

Mesmo não havendo consenso sobre a quantidade de atividade física necessária para o controle do impacto da dislipidemia em crianças, sabe-se que o comportamento ativo melhora a função endotelial e determina regressão de espessamento médio-intimal 339 (recomendação: IIa; evidência: B).

Pacientes com dislipidemia, especialmente com HF, podem necessitar de um programa de reabilitação cardiopulmonar e metabólico de modo integrado e interdisciplinar. Mesmo na infância, por vezes é mais seguro instituir inicialmente uma atividade física supervisionada, mesmo porque se sabe que esse tipo de abordagem pode determinar melhor controle dos fatores de risco cardiovasculares e regressão da aterosclerose subclínica 340 (recomendação: IIa; evidência: A).

Recomenda-se que, seguindo rigorosamente os critérios descritos adiante e após a mudança de estilo de vida, a terapia hipolipemiante seja iniciada após os 8 anos de idade. O tratamento em menores de 8 anos pode ser indicado em casos graves e após a avaliação individualizada. Tem como objetivo a redução de pelo menos 50% no LDL-c e, se possível, o alcance da meta de valores < 110 mg/dl de LDL-c (desejável), ou no máximo de 130 mg/dl (limite), além da redução de xantomatose e prevenção do aparecimento de DAC (recomendação: I; evidência: A).

O uso de estatinas diminui significativamente colesterol total, LDL-c e Apo B, sem aparente ocorrência significativa de efeitos adversos, relacionados a desenvolvimento sexual, toxicidade muscular ou hepática. O fármaco pode ser utilizado a partir dos 8 anos de idade (em casos individualizados, pode ser prescrito em menores de 8 anos). 59 , 341 , 342 As estatinas podem diminuir o LDL-c em cerca de 30% e aumentar o HDL-c em 5% 343 - 348 (recomendação: IIa; evidência: A).

Recentes publicações evidenciaram que as estatinas, além da redução de colesterol total e LDL-c nessa faixa etária, promoveram melhora da função endotelial, diminuição da espessura íntima-média da carótida e regressão de xantomas (recomendação: IIa; evidência: B). 349 As doses usualmente utilizadas dos hipolipemiantes em crianças e adolescentes são descritas no Quadro 3 .

Doses maiores que as descritas podem ser utilizadas após a análise individual do risco em crianças/adolescentes. Nesse grupo, sugere-se a utilização inicial da menor dose possível de estatinas (recomendação: IIa; evidência: C). Nas situações em que a meta de LDL-c não for atingida com a dose máxima tolerada de estatina, o uso de ezetimiba está indicado como segunda escolha associada ao tratamento (recomendação: II; evidência: C).

O uso do ezetimiba como monoterapia diminui em cerca de 28% os valores de LDL-c em crianças com HFHE. Recomenda-se seu uso como monoterapia a partir dos 5 anos e, em associação com estatina, em crianças acima de 8 anos 342 , 350 (recomendação: IIb; evidência: C).

Os sequestrantes dos ácidos biliares podem ser utilizados em qualquer idade. Diminuem em média, como monoterapia, cerca de 10 a 15% dos níveis de LDL-c. Podem ser também associados com estatinas ou ezetimiba, mas em horários de administração diferentes. Pelo risco de desnutrição relacionado às vitaminas lipossolúveis, recomenda-se monitoramento nutricional e suplementação segundo critérios objetivos de deficiência. 351 Para aumentar a tolerância das crianças, sugere-se associar suco de maçã ao sequestrante, para melhorar a palatabilidade (recomendação: I; evidência: B).

Suplementação de 1,2 a 1,5 g de fitosteróis pode diminuir os níveis de colesterol total e LDL-c em crianças portadoras de HFHe em cerca de 10% 352 (recomendação: IIb; evidência: B). É importante lembrar que suplementos à base de ômega 3, como os encontrados em derivados do óleo de peixe, não são recomendados para crianças com HF, pois podem aumentar os níveis de LDL-c 329 (recomendação: III; evidência: B).

Neste grupo encontram-se medicamentos como lomitapide, mipomersen e inibidores da PCSK9 (alirocumabe e evolucumabe). O evolucumabe na dose de 420 mg SC a cada 4 semanas foi estudado na população pediátrica com HFHe (n=170) de 10 a 17 anos, não controlados com o tratamento padrão que incluía estatina e/ou ezetimiba. Foram 104 pacientes randomizados para evolucumabe e 53 para placebo. O evolucumabe reduziu o LDL-c na semana 24 em 44,5%, com uma redução absoluta de 77,5 mg/dL. Houve redução das demais variáveis lipídicas. 353 Já o alirocumabe foi estudado no Odyssey kids para definição de dose, 354 porém os dados do estudo ainda não foram finalizados.

Apesar da aprovação de alguns desses fármacos para uso na população adulta, na população pediátrica o uso desses agentes pode ser considerado caso a caso 59 (recomendação: IIa; evidência: C). No entanto, até o momento, os dados de segurança de longo prazo disponíveis e publicados provêm de estudos em adultos (18 anos ou mais), sendo ainda escassos dados em crianças com HF. 355 - 357

O grupo de maior desafio no manejo e, ao mesmo tempo, de maior impacto no tratamento desde a infância é o composto por crianças e adolescentes com HFHo. Nestes, por serem homozigotos para o gene do LDLR ou por defeitos genéticos associados, os quais fenotipicamente têm concentrações de LDL-c bastante elevadas, há necessidade de intervenção a partir do momento do diagnóstico, independentemente da idade, para que se evitem manifestações ateroscleróticas, às vezes na primeira década. Pelas características fisiopatológicas, o uso de resinas de troca frequentemente não se mostra efetivo, em especial nos pacientes homozigóticos para mutações que levam a atividade nula no LDLR. 351 A Figura 14 representa o algoritmo utilizado para o manejo de tais crianças e adolescentes 358 (recomendação: IIa; evidência: C). Esses pacientes devem ser encaminhados a especialista em lipídes.

Em adolescentes graves com aterosclerose clinicamente manifesta, há indicação de revascularização do miocárdio. 359, 360 No caso de doença aórtica decorrente de dislipidemia grave, a troca por homoenxerto pulmonar (cirurgia de Ross-Konno) 361 pode ser uma opção interessante para o adolescente, por sua durabilidade (recomendação: IIb; evidência: C).

Recomenda-se que os fármacos isolados ou associados devem ser usados de forma contínua 362 (recomendação: I; evidência: C). Uma ampla revisão sistemática (incluiu apenas ensaios clínicos randomizados controlados), que avaliou o uso de estatinas em crianças e adolescentes, demonstrou que o risco de eventos adversos neste grupo foi semelhante aos observados em adultos tratados com estatina, pelo menos a curto prazo. Os estudos avaliados analisaram o efeito da terapia com estatina quanto ao impacto no desenvolvimento sexual, crescimento, nutrição, toxicidade hepática ou renal. Para a maioria desses parâmetros, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e placebo. Não houve relatos de eventos adversos graves. Elevação das transaminases hepáticas e da enzima creatina fosfoquinase (CPK), que são particularmente preocupantes em adultos, não diferiram nos grupos estudados. 362

Recomenda-se a avaliação basal de CPK, transaminases (TGO, TGP) e HbA1C (pelo risco de diabetes com o uso de estatinas). O seguimento laboratorial deve ser realizado a cada 4 a 8 semanas, até a estabilização das doses utilizadas, e, em seguida, de 6 em 6 meses 59 , 329 (recomendação: I; evidência: C). Para pacientes com sintomas possivelmente relacionados às estatinas é recomendável prosseguir com avaliação laboratorial na vigência dos sintomas, o que pode auxiliar o pediatra a discernir se há de fato relação com o medicamento. Além disso, o grupo de adolescentes deve ser orientado quanto a medidas de contracepção, em virtude do potencial teratogênico das estatinas 331 (recomendação: I; evidência: C).

Caso anormalidades laboratoriais (níveis de transaminases elevadas mais de 3 vezes; e ou níveis de CPK > 3 a 10 vezes em pacientes assintomáticos; ou níveis de CPK > 10 vezes em pacientes assintomáticos) sejam detectadas a estatina deve ser interrompida e um novo teste realizado após 2 semanas. Diante da normalização laboratorial a estatina pode ser reiniciada com a devida monitoração 331 (recomendação: I; evidência: C).

O tratamento farmacológico parece não impactar na qualidade de vida ou na ansiedade de crianças portadoras de hipercolesterolemia familiar. Cerca de 40% das crianças sofrem por serem portadoras da condição, mas utilizar hipolipemiantes confere maior segurança em cerca de 60%. Mais de 50% fazem dieta, e 79% dos pais sofrem porque os filhos têm HF 363 (recomendação: IIb; evidência: B).

Durante a gravidez e a lactação, as opções terapêuticas da HF são bastante limitadas, já que estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 e ácido nicotínico não devem ser prescritos de modo a evitar potenciais efeitos adversos no feto associados ao uso desses agentes (respectivamente categorias X, C, B e C). Isso pode ser preocupante, considerando-se o aumento das taxas plasmáticas de lipídios que ocorre geralmente durante a gravidez, de 25 a 50% dos níveis de colesterol e 150 a 300% de triglicerídeos, em adição a concentrações basais de colesterol já bastante elevadas em razão da HF. 364

O uso de outras medicações hipolipemiantes, mais especificamente das resinas, é possível quando há necessidade clara da manutenção de terapêutica medicamentosa com provável benefício. As resinas, como o colesvelam e a colestiramina, são agentes da categoria B na gravidez e lactação e, portanto, podem ser consideradas para tratamento da HF nessas condições, desde que sob supervisão médica. 365 A LA é uma modalidade de tratamento que também pode ser utilizada em casos especiais, em que o risco cardiovascular da paciente, na ausência de tratamento, é muito alto, como em pacientes com HFHo ou com HFHe e doença aterosclerótica grave. 366

As mulheres portadoras de HF em idade fértil e que desejem engravidar devem receber aconselhamento pré-gravidez e suspender estatinas, ezetimiba e ácido nicotínico, pelo menos quatro semanas antes de interromperem o método contraceptivo utilizado. É importante destacar que o uso de anticoncepcional oral geralmente não é contraindicado para a maioria de mulheres com HF 367 e não interfere na eficácia das estatinas. 368 Mulheres com risco aumentado de eventos cardiovasculares devem discutir outros métodos contraceptivos além do anticoncepcional oral. 367

As pacientes que engravidaram de forma não programada devem suspender esses hipolipemiantes imediatamente e procurar acompanhamento obstétrico. Alguns poucos estudos avaliaram mulheres com HF que engravidaram em uso de estatinas, com resultados controversos, em relação à incidência de malformações fetais. Em série relatada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2004, foram avaliados 52 casos selecionados de exposição gestacional a estatinas, entre os quais 20 tinham defeitos estruturais fetais, especialmente neurológicos e esqueléticos. 369

A escassez relativa de tratamentos seguros e eficazes para redução das taxas de colesterol plasmático nessas pacientes se associa à preocupação em relação a efeitos adversos pela própria hiperlipidemia. De fato, alguns trabalhos sugerem risco aumentado de prematuridade em grávidas com taxas elevadas de colesterol. 370 , 371 Trabalho recente realizado na Noruega, que avaliou 2.319 nascimentos de 1.093 mulheres com HF, não detectou diferença em relação à prematuridade entre mulheres com diagnóstico genético de HF e mulheres da população geral. 364 Quanto ao baixo peso ao nascer, em geral também não parece haver diferença significativa entre recém-nascidos de mulheres com ou sem o diagnóstico de HF. A frequência de malformações congênitas em fetos de mulheres com HF também não parece maior em comparação a mulheres da população geral, respectivamente, 3,3 e 3,2%. Toleikyte et al. 364 também não encontraram diferenças em prematuridade, baixo peso e malformações segundo diferentes tipos de mutação genética.

Embora a maioria dos estudos disponíveis não demonstre eventos adversos fetais significativos em associação à presença de HF, é recomendável o acompanhamento conjunto das gestantes portadoras da doença pelo especialista em lipídios e pelo obstetra. Deve-se estar atento à possível presença de lesões valvares, em particular de estenose aórtica, e de doença coronária prematura nessas pacientes. 372 Do ponto de vista obstétrico, também é importante a pesquisa de insuficiência vascular uteroplacentária. 373 , 374

O uso de medicações hipolipemiantes em gestantes com HF incluindo estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico, fibratos, inibidores PCSK9 não é recomendado (recomendação: classe III; nível de evidência: B). Apenas as resinas (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B) e aférese (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B) podem ser utilizadas durante a gestação.

Categoria A: estudos adequados e controlados não demonstraram risco ao feto no primeiro trimestre da gravidez (e não há evidência de risco nos trimestres seguintes).

Categoria B: estudos de reprodução em animais não demonstraram risco ao feto, e não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas.

Categoria C: estudos de reprodução em animais demonstraram efeito adverso ao feto, mas não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas.

Categoria D: existe evidência de risco ao feto humano baseada em dados de reação adversa provenientes de estudos em humanos ou experiência de marketing ou investigativa. Os benefícios do uso do agente em mulheres grávidas podem ser superiores ao seu risco em algumas situações.

Categoria X: estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais e/ou existe evidência de risco fetal humano baseado em dados de efeitos adversos provenientes de experiência de marketing ou investigativa. Os riscos do uso do agente em mulheres grávidas superam claramente potenciais benefícios.

A HF é uma patologia de difícil tratamento e que provoca eventos cardiovasculares em idade precoce. Os indivíduos acometidos podem apresentar-se de duas formas: HFHe e HFHo.

A meta de LDL-c preconizada em diretrizes não é geralmente alcançada por terapias convencionais, mesmo com a utilização de estatinas de alta potência em doses máximas, havendo necessidade da introdução de terapêutica adjuvante. Por outro lado, a redução de 50% do LDL-c, meta também preconizada, pode ser alcançada com estatinas de alta potência. 9 Metas individualizadas para HFHe e HFHo de acordo com as respectivas categorias de risco foram discutidas nas seções 7 e 9.

Hipolipemiantes adicionais à administração de estatinas são geralmente necessários no tratamento da HF e, apesar de seus efeitos colaterais, são empregados para a redução de LDL-c

e, principalmente, de desfechos robustos cardiovasculares, tais como IAM fatal ou não, AVE fatal ou não e morte cardiovascular. Entre eles, estão:

Inibidor microssomal da proteína de transferência de triglicerídeos (MTP) (Iomitapida).

Em estudos de genética mendeliana clássica, pesquisadores identificaram uma região no cromossomo 1 que estava ligada à presença de HF, responsável pela transcrição do gene PCSK9, cujo polimorfismo transmite a doença de forma autossômica dominante. 16 , 375 Estudos mecanísticos subsequentes demonstraram que a PCSK9 funciona como chaperona do LDLR e que, uma vez ligada ao receptor, previne a alteração conformacional necessária para prevenir a sua degradação no lisossoma. 3 , 76 Como consequência, o LDLR que pode recircular cerca de 100 vezes é degradado precocemente, reduzindo a remoção da LDL da circulação sanguínea. Consistentemente, mutações com ganho de função da PCSK9 se associam com aumento do LDL-c e do risco cardiovascular e aquelas com perda de função com níveis reduzidos de LDL-c e com baixo risco cardiovascular. 377 , 378

Anticorpos monoclonais foram desenvolvidos para reduzir a biodisponibilidade da PCSK9, impedindo assim sua ligação ao receptor da LDL. Dentre eles, o evolocumabe e alirocumabe foram aprovados para uso clínico. Ambos são anticorpos monoclonais totalmente humanos e são administrados por via subcutânea. O evolocumabe pode ser administrado na dose de 140 mg a cada duas semanas ou em 420 mg por mês. Nas duas posologias, o evolocumabe reduz LDL-c em aproximadamente 60%, quando administrado isoladamente ou sobre o tratamento com outros hipolipemiantes. 377 , 379

Em indivíduos com HFHe, uma redução semelhante foi observada; 283 , 284 porém, em homozigotos, a redução alcançada foi de 38%. 286 Naturalmente, o grau de resposta dependerá do tipo e número de mutações. Nos indivíduos com dois alelos mutados defeituosos (captação de LDL de 2 a 25%), o tratamento pode reduzir LDL-c em até 47%. 286 Naqueles com um alelo defeituoso e um alelo negativo, ou seja, sem produção do LDLR (captação de LDL < 2%), o efeito máximo esperado é de 25%. 286 Por fim, nos indivíduos com dois alelos negativos (nenhuma captação de LDL), nenhuma resposta é obtida com o tratamento. 286 Os dados do estudo TESLA B foram amplificados pela análise interina do estudo TAUSSIG, no qual foram incluídos 106 portadores de HFHo. 380 Nesse estudo aberto, após 12 semanas de uso mensal de evolocumabe 420 mg, a redução média do LDL-c foi de 21% (desvio padrão 24%). Da mesma maneira como no estudo TESLA B, houve variabilidade da resposta dependente em parte do defeito genético causador do fenótipo da HF. Homozigotos que apresentavam defeitos nos genes APOB ou LDLRAP1 (causador da hipercolesterolemia autossômica recessiva com fenótipo similar ao da HFHo) tiveram reduções médias de 47 e 15%, respectivamente. As respostas foram sustentadas até 4 anos de tratamento, e os eventos adversos mais frequentes foram sintomas de nasofaringite e resfriado comum.

Assim, a terapia com evolocumabe deve ser tentada em indivíduos com HFHo, exceto naqueles homozigotos para mutações nulas no LDLR. No entanto, esses pacientes provavelmente irão requerer terapias adicionais.

O alirocumabe foi testado nas doses de 75 mg e 150 mg a cada duas semanas. Na dose mais baixa é esperada uma redução de LDL-c de 45 a 50%, e na dose mais alta, 60%. 284 , 381 , 382 Na posologia de 300 mg mensais, o alirocumabe reduz o LDL-c em 55 a 60%. 383 À semelhança do evolocumabe, o alirocumabe reduz o LDL-c em pacientes com HFHe em aproximadamente 40 a 60%. 384 Igualmente consistente, em pacientes com HFHo, as reduções de LDL-c dependem do genótipo e variam de 7 a 64%. 385 O alirocumabe foi aprovado para a HFHo pelo FDA, mas aguarda a aprovação na Agência Regulatória Européia (EMA) e no Brasil (ANVISA).

Três ensaios cardiovasculares randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo avaliaram a eficácia da terapia com inibidores da PCSK9 no risco de eventos cardiovasculares. Embora

nenhum desses ensaios tenha sido dirigido a pacientes com HF, seus resultados são extrapoláveis a essa população. No estudo FOURIER, o evolocumabe foi testado contra placebo em 27.564 pacientes com DCV aterosclerótica clinicamente evidente caso apresentassem LDL-c ≥ 70 mg/dl, a despeito de terapia hipolipemiante otimizada. 386 De um valor basal de LDL-c de 92 mg/dl, os pacientes arrolados para evolocumabe reduziram para um nível médio de 30 mg/dl, que foi mantido ao longo do tempo (mediana de seguimento de 2,2 anos). 287 A terapia com evolocumabe reduziu o risco do desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE, revascularização coronariana ou hospitalização por angina instável em 15% (HR 0,85, IC 95% 0,79 a 0,92). O desfecho principal secundário, composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVE, foi reduzido em 20% (HR 0,80, IC 95% 0,73 a 0,88) 287. À semelhança dos estudos com estatinas, o benefício clínico aumentou progressivamente com o tempo de tratamento. 287 Em um subestudo neurocognitivo, 1.974 pacientes do estudo FOURIER foram avaliados antes e após a intervenção para que se pudesse avaliar a segurança sobre a função cognitiva. 387 Não foram observadas diferenças entre grupos na função cognitiva, e não houve associação entre os níveis de LDL-c e alterações cognitivas.

Nos estudos SPIRE-1 e SPIRE-2, 388 o bococizumabe foi administrado a 27.438 pacientes com evento cardiovascular prévio ou história de diabetes, doença renal crônica ou doença vascular periférica. O estudo foi interrompido prematuramente após a constatação de que o efeito do bococizumabe não foi sustentado devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. 389 O nível basal de LDL-c foi de 109 mg/dl, e 85% dos indivíduos estavam recebendo terapia com estatina de alta intensidade. O bococizumabe diminuiu o LDL-c em 59% em 14 semanas, mas esse efeito foi atenuado para 38% em 2 anos. 389 No estudo SPIRE-2, que teve um seguimento mais longo, o bococizumabe reduziu em 21% (HR 0,79, IC 95% 0,65 a 0,97; $p = 0,02$) o risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE ou revascularização coronariana. 390 Um subestudo do programa SPIRE mostrou que não houve heterogeneidade na redução do risco cardiovascular entre indivíduos com e sem HF com o uso do bococizumabe. 390

Por fim, o estudo ODYSSEY Outcomes arrolou 18.924 pacientes 1 a 12 meses após infarto do miocárdio ou angina instável para tratamento com alirocumabe ou placebo. 391 A dose de alirocumabe foi titulada para atingir um nível de LDL-c de 25 a 50 mg/dl, e o medicamento deveria ser interrompido se o nível de LDL-c fosse persistentemente inferior a 15 mg/dl. O alirocumabe diminuiu o LDL-c em 57% em 4 semanas, mas esse efeito foi atenuado progressivamente para 36% no final do estudo, presumivelmente devido ao esquema de titulação de doses. 288 O desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE isquêmico ou hospitalização por angina instável foi reduzido em 15% (HR 0,85, IC 95% 0,78 a 0,93; $p = 0,003$). 288 Foi observada uma redução de 15% (HR 0,85, IC 95% 0,73 a 0,98) na mortalidade por todas as causas com tratamento com alirocumabe em comparação com placebo. 288 No entanto, por não haver redução significativa de dois desfechos hierarquicamente prioritários nessa análise, mortalidade cardiovascular e coronariana, o resultado foi considerado de valor exploratório, e não uma evidência.

A MTP é uma proteína transferidora de lipídios encontrada no retículo endoplasmático de hepatócitos e enterócitos, que atua na montagem de lipoproteínas que contêm Apo B. 392

A lomitapida é uma pequena molécula que inibe a MTP, reduzindo a formação de quilomícrons no intestino e de VLDL no fígado. É terapia adicional às estatinas, utilizada na redução das concentrações de LDL-c, principalmente em indivíduos portadores de HF.

Por ser a VLDL precursora metabólica de LDL, as concentrações plasmáticas de LDL seriam reduzidas. 393 Na ausência ou disfunção da MTP, semelhante ao que ocorre na hipo ou abetalipoproteinemia recessiva, não há produção de VLDL e, consequentemente, das demais lipoproteínas que contêm Apo B, tais como LDL, IDL e Lp(a). Atualmente, seu uso tem aprovação da FDA e da Agência Regulatória Europeia como terapia adjuvante em adultos com HFHo; entretanto, já está documentado seu uso em criança. 394 Recentemente a lomitapida foi aprovada

em nosso país em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em adultos na hipercolesterolemia familiar homozigótica.

A lomitapida é administrada por via oral, na dose inicial de 5 mg/dia e pode chegar a 60 mg/dia, sendo que a dose deve ser individualizada de acordo com as metas terapêuticas e com a resposta e tolerância individual ao tratamento. Estudo de fase 3 em pacientes com HFHo, em doses iniciais de 5 mg/dia e tituladas até 60 mg/dia, associadas à terapia de base, mostrou reduções adicionais de 50% no LDL-c e de 49% na Apo B. 395 Ainda não foram descritas alterações em concentrações de HDL-c e Lp(a) com a manutenção do tratamento com lomitapida após 78 semanas, exceto discretas flutuações de HDL-c. 396

Estudo de fase 3 com 26 semanas de tratamento com lomitapide avaliou o alcance de metas da European Atherosclerosis Society e da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE). O alcance de meta de LDL-c < 100 mg/dL foi de 51% e < 70 mg/dL foi de 28% nas primeiras 26 semanas. 397 Na fase de extensão, nos pacientes que continuaram com lomitapide após 176 semanas (N=19), 74% alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e 58% < 70 mg/dL em pelo menos uma dosagem. O LDL-c sob tratamento com lomitapide alcançado foi de 166 mg/dL. Houve dois eventos cardiovasculares, uma morte cardíaca e uma revascularização do miocárdio, equivalente a 1,7 eventos por 1000 pacientes por mês de tratamento. Esses valores são muito menores do que os observados entre as coortes de pacientes com HF antes do uso das novas terapias. 398

Dados de mundo real, com 18 pacientes com HFHo em tratamento adjuvante com lomitapide em dose média de 19 mg/dia num seguimento de $32,3 \pm 29,7$ meses mostraram redução de LDL-c de $68,2 \pm 24,8\%$ e na visita final, 60% dos pacientes alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e, 46,6% < 70 mg/dL; 80% dos pacientes deixaram de necessitar LDL-aférese, devido aos valores alcançados de LDL-c. A redução do LDL-c foi variável (13-95%), independente do genótipo. 392 No seguimento, 53,3% tiveram eventos adversos, mas nenhum grave. Não houve aumento de transaminases > 5x o LSN e nenhum paciente interrompeu a medicação por eventos adversos. Cinco pacientes realizaram ultrassom hepático e fibroscan ou ressonância nuclear magnética com espectroscopia e nenhum deles apresentou indícios de dano hepático. 399

Dados de registro de 5 anos em pacientes com HFHo que iniciaram lomitapide (N=187) foram consistentes quanto à eficácia e segurança nos estudos de fase 3, apesar do uso de uma dose mais baixa (10 mg vs 40 mg) nos estudos de fase 3. Não houve novos achados de segurança e a incidência de eventos adversos, eventos adversos sérios, elevações de alanina aminotransferase foi menor do que nos estudos de fase 3, provavelmente relacionados à menor dose utilizada. 400

Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais, como náuseas, flatulência e diarreia. Eles podem ser minimizados pela redução da ingestão de gordura ou pela titulação escalonada do medicamento. 398 Tem sido descrito, em alguns pacientes, aumento das transaminases, em geral reversível com a redução ou a descontinuação do fármaco, ou mesmo transitório com a manutenção do tratamento.

Na maioria das vezes, não foram descritos elevação concomitante das bilirrubinas, fosfatase alcalina e surgimento de sintomas. Entretanto, o efeito adverso mais preocupante com uso da lomitapida, devido ao seu mecanismo de ação, é a esteatose hepática, que seria dose dependente e que se atenua com a redução da dosagem diária. Pode ser detectada especialmente por ressonância magnética. Outro efeito colateral relevante é o aparecimento de esteatorreia. 397 - 401

Estudos com ressonância magnética em pacientes com HFHo demonstraram acúmulo de gordura hepática. Porém, isso pode variar individualmente, sendo acentuado por consumo de álcool. Os efeitos desse acúmulo de gordura no fígado, em longo prazo, decorrentes da intervenção medicamentosa poderiam ser deletérios e até ocasionar cirrose hepática. 399

Pelo fato de a inibição da MTP levar não apenas à redução hepática da síntese de VLDL, mas também da produção intestinal de quilomícrons, o uso de lomitapida poderia causar redução da absorção de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, em especial vitamina E, que é transportada principalmente por LDL. No entanto, esse achado não foi confirmado em portadores de HF após seu uso no tratamento. 402

Além disso, pesquisas não demonstraram nenhum efeito significativo do tratamento com lomitapida sobre os níveis plasmáticos de vitaminas A e D. 399 Contudo, com a finalidade de prevenir deficiências nutricionais, podem ser suplementados ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis ao tratamento.

Pelo fato de a lomitapida ser amplamente metabolizada pelo CYP3A4, deve-se ter precaução com sua coadministração com inibidores do CYP3A4 (antifúngicos, diltiazem, verapamil, antibióticos como ciprofloxacino, claritromicina e eritromicina, e os inibidores de protease). O uso associado da lomitapida 60 mg/dia com a sinvastatina 40 mg/dia aumentou a exposição a sinvastatina em 1,7 vez comparada à sinvastatina isolada, aumentando o risco de efeito colateral pela sinvastatina. 403 Entretanto, estudos com outros hipolipemiantes não demonstraram interações significativas. Outro possível evento adverso provocado por sua abrupta interrupção seria a elevação das concentrações de LDL-c, devido ao efeito rebote na secreção de VLDL.

A lomitapida está contraindicada na gravidez, e não há, até o momento, alguma prova que o seu uso seja seguro nesta ocasião. Sem dúvida, esse questionamento deveria ser colocado antes do seu emprego, em casos de risco, caso fosse necessário. Por fim, sua eficácia hipolipemiante foi demonstrada em estudos prévios que mostraram efeito de dose-resposta na redução de LDL-c, em que 10, 25 e 50 mg diários reduziram LDL-c em 30, 55 e 70%, respectivamente. 392

A tecnologia do oligonucleotídeo antissentido pode ser utilizada para bloquear a síntese de determinada proteína alvo. O mipomerseno é um oligonucleotídeo antissentido de segunda geração que se liga ao RNAm que codifica a Apo B-100, levando à sua degradação por ação da enzima RNAase, reduzindo, assim, a produção de Apo B-100, 404 Desse modo, inibe a síntese hepática de Apo B-100 e, conseqüentemente, reduz as concentrações plasmáticas de VLDL, IDL, LDL e Lp(a). 405 - 407 Sua aplicação se dá por injeção SC, administrada uma vez por semana na dose de 200 mg. 406

Em ensaios clínicos de pacientes com HFHo ou HFHe graves, o mipomerseno reduziu o LDL-c em 25 e 28%, respectivamente. Seus eventos adversos incluem: mialgia, fadiga, lesão no local de aplicação, sintoma semelhante à gripe, além do depósito de gordura hepática (esteatose).

O elevado custo dessa tecnologia e seus efeitos colaterais foram impeditivos de seu uso de forma mais ampla; uma possível indicação terapêutica seria em condição extremamente grave e rara de dislipidemia genética, como a HFHo.

O mipomerseno foi analisado em estudo clínico randomizado fase 3, que alocou pacientes portadores de HFHo. A redução média do LDL-c foi significativamente maior no grupo mipomerseno (-24,7%, IC95% 31,6 a 17,7%) do que no grupo placebo (-3,3%, IC95% 12,1 a 5,5%; $p = 0,0003$). Nesse estudo, o efeito colateral mais comum foi reação local no sítio de aplicação (76% no grupo mipomerseno versus 24% no placebo). 406

Em 2013, a FDA aprovou o uso do mipomersen para tratamento da HFHo em adultos, faltando informações sobre seu uso em crianças. 408 Porém, em 2018 houve interrupção de sua comercialização.

Estudos fase 3 mostraram que a eficácia do produto é bastante variável, com reduções de 25 a 37%, em média, dependendo das características das populações estudadas (formas homozigóticas ou heterozigóticas da HF, hipercolesterolemias graves ou pacientes de alto risco

cardiovascular).

Outra forma de inibir a ação da PCSK9 é reduzir sua produção tecidual. Os small interfering RNA (siRNA) impedem a tradução do RNA mensageiro. 409 O inclisiran é um siRNA sintético que inibe a síntese hepática da PCSK9. O fármaco foi testado no programa ORION, administrado por via subcutânea como primeiro na classe, avaliando sua eficácia e segurança na redução do LDL-c. Estudos de fase II e fase III demonstraram redução de LDL-c de cerca de 50% com uma dose infrequente, uma aplicação a cada seis meses, em pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular estabelecida, ou de alto risco cardiovascular, incluindo pacientes com HF. Estudos de fase III em andamento irão determinar evidências de segurança e eficácia em longo prazo e, na HFHo. Além disso, o estudo ORION-4 irá avaliar o impacto do inclisiran nos eventos cardiovasculares. Sua eficácia já foi demonstrada (em estudo fase 1 e confirmada em estudo fase 2), com redução de 52,6% do LDL-c. 410 No estudo ORION-9, um estudo de fase III com pacientes portadores de HFHe, o inclisiran na dose de 300 mg reduziu em 39,7% as concentrações de LDL-c no dia 510 (vs. aumento de 8,2% no grupo placebo) e entre os dias 90 e 540, houve redução de 38,1%. As reduções foram robustas em todos os genótipos encontrados. 411 A medicação ainda não foi aprovada para uso.

Outra terapia promissora especialmente para as formas refratárias de HF e para os portadores de HFHo envolve a inibição da ANGPTL3 (angiopoietin-like 3 peptide), com o anticorpo monoclonal anti-ANGPTL3, o evinacumabe. Na HFHo o evinacumabe reduziu em 47% o LDL-c administrado por via endovenosa na dose de 15 mg/kg de peso a cada 4 semanas. 412 O evinacumabe foi efetivo tanto nos pacientes com mutações nulas para o LDLR (redução de LDL-c de 43,4%), como para as outras variantes (redução de LDL-c de 49,1%).

Nas formas graves e refratárias de hipercolesterolemia o evinacumabe foi testado por via subcutânea e endovenosa em várias doses e intervalos posológicos, mostrando redução de LDL-c superior a 50%. 413 O evinacumab foi recentemente aprovado para uso em pacientes com HFHo pelo FDA.

O ácido bempedóico é uma pequena molécula que atua na redução do LDL-c pela inibição de uma enzima-chave na via de biossíntese do colesterol, a ATP citrato liase, que atua um passo antes da 3-hydroxy-3-metilglutaril-coenzima A. Diferente das estatinas, tem ação específica no fígado, sem interferência nos músculos esqueléticos. 414 Num estudo randomizado de fase III, um total de 779 pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular, hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou ambos, e com LDL-c tratado > 70 mg/dL foram incluídos. O ácido bempedóico reduziu o LDL-c em 15,1%, além de reduzir o colesterol não-HDL, colesterol total, apoB e proteína C-reativa de alta sensibilidade, em comparação ao placebo. 415 Já no estudo usando combinação fixa de ácido bempedóico 180 mg e ezetimiba 10 mg em pacientes com hipercolesterolemia recebendo dose máxima tolerada de estatina e de alto risco cardiovascular, a redução de LDL-c foi de 36%, comparada à ezetimibe isolada (-23,2%) e ácido bempedóico isolado (-17,2%). 416 A redução com o ácido bempedóico / ezetimiba foi semelhante entre os grupos recebendo estatina de alta ou média intensidade e naqueles sem estatina. Os outros lípidos e a PCR-us também tiveram redução maior com a terapia combinada.

Esta classe de fármacos é associada a elevações modestas no nível de ácido úrico, explicada pela competição do metabólito do medicamento e do ácido úrico para os mesmos transportadores renais envolvidos na excreção desses compostos. Dados de segurança com exposição prolongada, bem como de desfechos cardiovasculares, estão sendo avaliados em estudo de fase 3, ainda sem resultados publicados.

Na atualidade, os recursos para a saúde são escassos para atender a todas as demandas da sociedade. A medicina contemporânea se depara com uma avalanche de terapias que comprovadamente acrescentam um benefício clínico em relação às terapias já incorporadas, mas geralmente vem associadas a um determinado custo incremental.

Tradicionalmente, quando se avaliam as diversas intervenções médicas, tanto do ponto de vista clínico quanto de política de saúde, a preocupação é estabelecer a eficácia e segurança de uma intervenção, que pode ser alcançada quando aplicada em condições ideais (ensaios clínicos controlados e randomizados). A efetividade mostrará o real efeito da intervenção quando utilizada nas circunstâncias usuais (estudos de mundo real). Entretanto, há ainda o conceito de eficiência das intervenções, que considera não apenas a efetividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que a mesma seja implementada.

Esse panorama tem despertado o interesse da comunidade e seus diversos segmentos na busca de soluções. A Economia da Saúde é uma área do conhecimento interdisciplinar que pode auxiliar médicos, gestores e formuladores de políticas de saúde na difícil tarefa de tomar decisões em ambiente de escassez de recursos.

Para análise do impacto de uma doença ou um tratamento específico em um cenário (p. ex., país, sistema de saúde, hospital), há necessidade do conhecimento do custo da doença. Esse tipo de estudo econômico é um método descritivo que associado aos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade, auxilia na mensuração do impacto para a sociedade de uma doença específica.

O estudo do custo da doença não é categorizado como análise econômica, pois não compara intervenções e não avalia desfechos em saúde. O objetivo é estimar a carga ou o impacto de uma doença para priorizar a alocação de recursos em políticas públicas de saúde, orientar fundos para pesquisa e identificar as doenças que mais comprometem o orçamento da saúde, além de fornecer informações para análises econômicas.

As análises econômicas comparam as opções para a alocação dos recursos escassos destinados à área de saúde, entre alternativas que competem pelo seu uso. Todas as formas de análise econômica envolvem o uso de recursos e os benefícios de saúde de intervenções terapêuticas, preventivas ou mesmo de programas de saúde. Essas análises proporcionam a comparação entre as alternativas e facilitam o processo de escolha do uso apropriado dos recursos de saúde.

A análise de custo-efetividade (ACE) é o tipo de análise mais utilizado em saúde e mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural, como, por exemplo, anos de sobrevivência ou eventos evitados após uma determinada intervenção em saúde. 417

Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para o seu custo. A determinação do quanto a efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos. A OMS recomenda o valor de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita do país onde a análise foi realizada, como limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto. 418 No cenário brasileiro, não foi definido um valor explícito do limiar de custo-efetividade para o Sistema Único de Saúde (SUS) ou sistema suplementar de saúde, ou seja, a definição do valor monetário a partir do qual se considera uma intervenção custo-efetiva (limiar de custo-efetividade). A definição desse valor é contexto-específica, depende da riqueza local, das características do sistema de saúde, da disponibilidade e capacidade de pagar, bem como das preferências sociais. Além disso, o uso desse limiar deverá sempre ser feito em conjunto com outros critérios que agreguem “valor” e tem sido discutido nos últimos anos.

As DCV são as principais causas de morte e de custos da população adulta no Brasil, e provavelmente esse impacto aumentará com o aumento da expectativa de vida. A HF é um importante fator de risco para a doença aterosclerótica, aumentando o risco de eventos precoces.

Siqueira et al., 419 estimaram os custos das DCV no Brasil na perspectiva do SUS durante 5 anos, incluindo os custos diretos com hospitalizações, atendimentos ambulatoriais e benefícios

concedidos pela previdência, além dos custos indiretos com a perda de renda causada pela mortalidade da DCV. Esta representou 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil e atingiu 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos). Os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões no ano de 2015, com um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV; os custos diretos com internações e consultas foram de 22%, e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde no Brasil foram estimados em 9,5% do PIB, e o custo médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB.

Bahia et al. 420 estimaram os custos das hospitalizações por DAC atribuíveis à presença de HF na população adulta brasileira na perspectiva do SUS no período de 2012 a 2014. Utilizando dados da literatura internacional sobre a prevalência de HF e o risco relativo de eventos, foram calculadas as frações atribuíveis populacionais (FAP) e aplicadas sobre os custos das hospitalizações em todas as unidades de saúde do SUS por meio da base de dados SIH-SUS. Um total de 245.981 hospitalizações foram registradas em um ano, sendo que, entre 7.249 (2,9%) e 12.915 (5,2%), seriam atribuíveis a presença de HF, dependendo da prevalência considerada. O custo total dessas hospitalizações foi de R\$ 985.919.299, sendo que R\$ 29.053.500 a R\$ 51.764.175 seriam atribuíveis à presença de HF e poderiam ser minimizados caso houvesse um controle adequado desse fator de risco na população com tratamento adequado.

Estima-se que menos de 25% dos indivíduos com HF tenham diagnóstico, com a maioria sendo incorretamente tratada. 421 As implicações clínicas e econômicas desse baixo número de diagnósticos são significativas, já que uma importante parcela da população com HF não tratada precocemente irá evoluir para DCV aterosclerótica. Com isso, um importante ponto de discussão é a custo-efetividade do rastreamento populacional da HF para um diagnóstico e tratamento precoces. Rosso et al. 422 realizaram uma revisão sistemática de análises econômicas do rastreamento genético da HF (custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização). Sete avaliações econômicas foram realizadas na Europa entre 2002 e 2015 com foco nos parentes de casos índice com diagnóstico genético ou clínico de HF (rastreamento em cascata), mas não comparando com uma estratégia de não rastreamento. Na perspectiva do sistema de saúde pagador, apenas os custos diretos foram analisados, o que evidencia estimativas de impacto conservadoras, pois não levaram em consideração os custos indiretos da DCV (absenteísmo, licenças, aposentadorias e mortes precoces). Em todos os contextos, o rastreamento em cascata foi custo-efetivo, exceto em estudo norte-americano que não mostrou evidência de benefício econômico do rastreamento genético em comparação com a recomendação vigente de manejo das dislipidemias. 423

A efetividade e custo-efetividade do tratamento com estatinas de indivíduos com HF já foi claramente demonstrada em diferentes contextos para prevenção secundária. 424 , 425 Para a prevenção primária, a custo-efetividade dependerá do risco cardiovascular e idade da população, com resultados que suportam o valor do tratamento mais agressivo em indivíduos de maior risco. 426 No Brasil, uma análise de custo-efetividade de três esquemas de dosagem (baixa, intermediária e alta intensidade) das estatinas foi realizada na perspectiva do SUS. Com base nos preços de aquisição governamental, o esquema terapêutico com estatinas de potência intermediária (p. ex., atorvastatina 10 mg e sinvastatina 40 mg) foi o que apresentou melhor relação de custo-efetividade e foi sugerida como a abordagem econômica mais atrativa para o SUS tanto na prevenção primária (população de alto risco CV), quanto secundária. 427

As novas abordagens de tratamento com os inibidores da PCSK-9 necessitam de análises econômicas contextualizadas, já que são medicamentos que demonstram eficácia adicional ao tratamento de indivíduos de alto risco com risco residual, porém com um custo de tratamento muito elevado. A relação custo-efetividade dessas novas terapias é importante à medida que os custos dos serviços de saúde aumentam significativamente, e informações precisas sobre o valor e comparação entre os benefícios potenciais entre as terapias são essenciais para análises de impacto orçamentário.

Nos EUA, três estudos de modelagem demonstraram que o tratamento com inibidores de PCSK9 em indivíduos com DCV estabelecida excedeu os limites de custo-efetividade geralmente aceitos e poderiam aumentar significativamente os custos da assistência médica. 428 - 430 O custo médio de tratamento anual considerado nos modelos foi de US\$ 14.000 a 15.000, e os autores sugerem que a redução do custo deveria ser de mais de 50% por ano para que a terapia fosse considerada custo-efetiva para a redução de eventos cardiovasculares.

A contribuição dos estudos de custo da doença e das análises econômicas é instrumentalizar os médicos e gestores para o processo de tomada de decisão, momento no qual se decide o que, quanto, para quem, a que custo, e qual o benefício da ação que está sendo produzido, possibilitando guiar o processo de decisão de modo racional e com vistas a alcançar o maior benefício coletivo com os recursos disponíveis.

Constantemente, são feitas escolhas entre tratamentos, com custos e efetividades diferentes, para uma mesma finalidade clínica. É importante, portanto, procurar a “melhor evidência” para o tratamento da enfermidade em questão e analisar o benefício proporcionado ao paciente, idealmente aquele que proporcione a melhor relação custo-efetividade. Na prática clínica do mundo real, onde existe escassez de recursos e desigualdade no acesso à saúde, o uso dos estudos da área de economia da saúde pode auxiliar muito nos processos decisórios.

No caso de doença subclínica aterosclerótica avançada diagnosticada como CAC superior a 100 UA ou 75% do percentil para idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias em mais de 50%, ou presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo ideal chegar a níveis < 50 mg/dL.

São considerados fatores de risco adicionais na HF: 56 idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m².

Estas atualizações se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Burns FS A contribution to the study of the etiology of xanthoma multiplex Arch Derm Syphilol 1920 2 4 415 429 Burns FS. A contribution to the study of the etiology of xanthoma multiplex. Arch Derm Syphilol. 1920; 2(4):415-29. 2 Ose L An update on familial hypercholesterolaemia Ann Med 1999 31 Suppl 1 13 18 10342495 Ose L. An update on familial hypercholesterolaemia. Ann Med. 1999; 31(Suppl 1):13-8. 10342495 3 Müller C Xanthomata, hypercholesterolemia and angina pectoris Acta Med Scand Suppl 1938 89 75 84 Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia and angina pectoris. Acta Med Scand Suppl. 1938; 89:75-84. 4 Brown MS Goldstein JL Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor bound low density lipoprotein Cell 1976 9 4 Pt 2 663 674 189940 10.1016/0092-8674(76)90130-6 Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor bound low density lipoprotein. Cell. 1976; 9(4 Pt 2):663-74. 10.1016/0092-8674(76)90130-6 189940 5 Brown MS Goldstein JL Receptor-mediated control of cholesterol metabolism Science 1976 191 4223 150 154 174194 10.1126/science.174194 Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. Science. 1976; 191(4223):150-4. 10.1126/science.174194 174194 6 Goldstein JL Brown MS Regulation of the mevalonate pathway Nature 1990 343 6257 425 430 1967820 10.1038/343425a0 Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature. 1990; 343(6257):425-30. 10.1038/343425a0 1967820 7 Russell DW Yamamoto T Schneider WJ c-DNA cloning of the bovine low-density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA Proc Natl Acad Sci USA 1983 80 24 7501 7505 6143315 10.1073/pnas.80.24.7501 PMC389979 Russell DW, Yamamoto T, Schneider WJ et al. c-DNA cloning of the bovine low-density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80(24):7501-5.

10.1073/pnas.80.24.7501 PMC389979 6143315 8 Motulski AG Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis *Arteriosclerosis* 1989 9 1 Suppl I3 I7 2563220 Motulski AG. Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis. *Arteriosclerosis*. 1989; 9(1 Suppl):I3-7. 2563220 9 Nordestgaard BG Chapman MJ Humphries SE 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 3478a 3490a 23956253 10.1093/eurheartj/ehs273 PMC3844152 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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):3478-90a. 10.1093/eurheartj/ehs273 PMC3844152 23956253 10 Khachadurian AK The inheritance of essential familial hypercholesterolemia *Am J Med* 1964 37 402 407 14209286 10.1016/0002-9343(64)90196-2 Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964; 37:402-7. 10.1016/0002-9343(64)90196-2 14209286 11 Sjouke B Kusters DM Kindt I Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome *Eur Heart J* 2015 36 9 560 565 24585268 10.1093/eurheartj/ehu058 Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36(9):560-5. 10.1093/eurheartj/ehu058 24585268 12 Hobbs HH Brown MS Goldstein JL Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia *Hum Mutat* 1992 1 6 445 466 1301956 10.1002/humu.1380010602 Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992; 1(6):445-66. 10.1002/humu.1380010602 1301956 13 Cuchel M Bruckert E Ginsberg HN Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society *Eur Heart J* 2014 35 2146 2157 25053660 10.1093/eurheartj/ehu274 PMC4139706 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35:2146-57. 10.1093/eurheartj/ehu274 PMC4139706 25053660 14 Stenson PD Ball EV Mort M Human gene mutation database (HGMD): 2003 update *Hum Mutat* 2003 21 6 577 581 12754702 10.1002/humu.10212 Stenson PD, Ball EV, Mort M et al. Human gene mutation database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*. 2003; 21(6):577-81. 10.1002/humu.10212 12754702 15 Soria LF Ludwig EH Clarke HR Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apo B 100 *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 86 2 587 591 2563166 10.1073/pnas.86.2.587 PMC286517 Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR et al. Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apo B 100. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86(2):587-91. 10.1073/pnas.86.2.587 PMC286517 2563166 16 Abifadel M Varret M Rabès JP Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia *Nat Genet* 2003 34 2 154 156 12730697 10.1038/ng1161 Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2):154-6. 10.1038/ng1161 12730697 17 Henderson R O'Kane M McGilligan V The genetics and screening of familial hypercholesterolemia *J Biomed Sci* 2016 23 1 39 39 27084339 10.1186/s12929-016-0256-1 PMC4833930 Henderson R, O'Kane M, McGilligan V et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolemia. *J Biomed Sci*. 2016; 23(1):39. 10.1186/s12929-016-0256-1 PMC4833930 27084339 18 Medeiros AM Alves AC Bourbon M Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: considerations for genetic diagnosis improvement *Genet Med* 2016 18 4 316 324 26020417 10.1038/gim.2015.71 Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: considerations for genetic diagnosis improvement. *Genet Med*. 2016; 18(4):316-24. 10.1038/gim.2015.71 26020417 19 Zuliani G Arca M Signore A Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 19 3 802 809 10073989 10.1161/01.atv.19.3.802 Zuliani G, Arca M, Signore A et al. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(3):802-9. 10.1161/01.atv.19.3.802 10073989 20 Brønne I Kleinecke M Reiz B

Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction *Eur J Hum Genet* 2016 24 2 191-197 26036859 10.1038/ejhg.2015.100 PMC4717192 Brønne I, Kleineck M, Reiz B et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(2):191-7. 10.1038/ejhg.2015.100 PMC4717192 26036859 21 Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system *Science* 2016 354 6319 aqf7000 10.1126/science.aaf7000 28008010 Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016; 354(6319):aqf7000. 10.1126/science.aaf7000 28008010 22 Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT. First Brazilian guidelines for familial hypercholesterolemia *Arq Bras Cardiol* 2012 99 2 Suppl 2 1-28 10.5935/abc.20120202 23532256 Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT et al. First Brazilian guidelines for familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(2 Suppl 2):1-28. 10.5935/abc.20120202 23532256 23 Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel* *J Am Coll Cardiol* 2018 72 6 662-680 30071997 10.1016/j.jacc.2018.05.044 Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. *Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel*. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(6):662-80. 10.1016/j.jacc.2018.05.044 30071997 24 Khera AV, Won HH, Peloso GM. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia *J Am Coll Cardiol* 2016 67 22 2578-2589 27050191 10.1016/j.jacc.2016.03.520 PMC5405769 Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(22):2578-89. 10.1016/j.jacc.2016.03.520 PMC5405769 27050191 25 Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 8 fev 2019. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 8 fev 2019. 26 Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives *Circulation* 2016 133 4 422-433 26811272 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727 Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016; 133(4):422-33. 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727 26811272 27 World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death Geneva 2016 World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. Geneva; 2016. 28 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 *Circulation* 2001 104 18 2158-2163 11684624 10.1161/hc4301.098254 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001; 104(18):2158-63. 10.1161/hc4301.098254 11684624 29 Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS V. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST *Arq Bras Cardiol* 2015 105 2 1-105 10.5935/abc.20150107 26375058 Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(2):1-105. 10.5935/abc.20150107 26375058 30 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2013 61 4 e78-e140 23256914 10.1016/j.jacc.2012.11.019 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4):e78-e140. 10.1016/j.jacc.2012.11.019 23256914 31 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association *Circulation* 2017 135 10 e146-e603 28122885 10.1161/CIR.0000000000000485 PMC5408160 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10):e146-e603. 10.1161/CIR.0000000000000485 PMC5408160 28122885 32 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study *Ann Intern Med* 1971 74 1 1-12 5539274

10.7326/0003-4819-74-1-1 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1971; 74(1):1-12. 10.7326/0003-4819-74-1-1 5539274 33 Assmann G Schulte H The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease *Am Heart J* 1988 116 6 Pt 2 1713 1724 3202078 10.1016/0002-8703(88)90220-7 34 Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 1988; 116(6 Pt 2):1713-24. 10.1016/0002-8703(88)90220-7 3202078 34 Yusuf S Hawken S Ounpuu S Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (Interheart Study): case control study *Lancet* 2004 364 9438 937 952 15364185 10.1016/S0140-6736(04)17018-9 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (Interheart Study): case control study. *Lancet.* 2004; 364(9438):937-52. 10.1016/S0140-6736(04)17018-9 15364185 35 Lanas F Avezum A Bautista LE Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the Interheart Latin American Study *Circulation* 2007 115 9 1067 1074 17339564 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633552 Lanas F, Avezum A, Bautista LE et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the Interheart Latin American Study. *Circulation.* 2007; 115(9):1067-74. 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633552 17339564 36 O'Donnell MJ Xavier D Liu L Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study *Lancet* 2010 376 9735 112 123 20561675 10.1016/S0140-6736(10)60834-3 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376(9735):112-23. 10.1016/S0140-6736(10)60834-3 20561675 37 Benn M Watts GF Tybjaerg-Hansen A Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication *J Clin Endocrinol Metab* 2012 97 11 3956 3964 22893714 10.1210/jc.2012-1563 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):3956-64. 10.1210/jc.2012-1563 22893714 38 Benn M Watts GF Tybjaerg-Hansen A Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 *Eur Heart J* 2016 37 17 1384 1394 26908947 10.1093/eurheartj/ehw028 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J.* 2016; 37(17):1384-94. 10.1093/eurheartj/ehw028 26908947 39 Vallejo-Vaz AJ De Marco M Stevens CAT Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries - the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) *Atherosclerosis* 2018 277 234 255 30270054 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051 Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries - the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277:234-55. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051 30270054 40 World Health Organization (WHO) Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO consultation Geneva 1998 World Health Organization (WHO). Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva; 1998. 41 Harada P Miname MH Bensenor IM Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELSA-Brazil *Atherosclerosis* 2018 277 273 277 30270058 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.021 Harada P, Miname MH, Bensenor IM et al. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELSA-Brazil. *Atherosclerosis.* 2018; 277:273-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.021 30270058 42 Hu P Dharmayat KI Stevens CAT Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis *Circulation* 2020 141 22 1742 1759 32468833 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795 Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742-59. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795 32468833 43 Beheshti SO Madsen CM Varbo A Nordestgaard BG Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia:

Meta-Analyses of 11 Million Subjects J Am Coll Cardiol 2020 75 20 2553 2566 32439005 10.1016/j.jacc.2020.03.057 Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020; 75(20):2553-66. 10.1016/j.jacc.2020.03.057 32439005 44 Goldstein JK Hobbs HH Brown MS Familial hypercholesterolemia Scriver CR Beaudet AL Sly WS Valle D The metabolic & molecular basis of inherited disease 8th ed New York McGraw-Hill 2001 2863 2913 Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The metabolic & molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913. 45 Austin MA Hutter CM Zimmern RL Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGe prevalence review Am J Epidemiol 2004 160 5 407 420 15321837 10.1093/aje/kwh236 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGe prevalence review. Am J Epidemiol. 2004; 160(5):407-20. 10.1093/aje/kwh236 15321837 46 Versmissen J Oosterveer DM Yazdanpanah M Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long-term cohort BMJ 2008 337 a2423 a2423 19001495 10.1136/bmj.a2423 PMC2583391 Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long-term cohort. BMJ. 2008; 337:a2423. 10.1136/bmj.a2423 PMC2583391 19001495 47 Neil A Cooper J Betteridge J Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study Eur Heart J 2008 29 21 2625 2633 18840879 10.1093/eurheartj/ehn422 PMC2577142 Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008; 29(21):2625-33. 10.1093/eurheartj/ehn422 PMC2577142 18840879 48 Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group Atherosclerosis 1999 142 1 105 112 9920511 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. 9920511 49 Huijgen R Vissers MN Defesche JC Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management Expert Rev Cardiovasc Ther 2008 6 4 567 581 18402545 10.1586/14779072.6.4.567 Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008; 6(4):567-81. 10.1586/14779072.6.4.567 18402545 50 de Ferranti SD Rodday AM Mendelson MM Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) Circulation 2016 133 11 1067 1072 26976914 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791 de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Circulation. 2016; 133(11):1067-72. 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791 26976914 51 Stone NJ Levy RI Fredrickson DS Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia Circulation 1974 49 3 476 488 4813182 10.1161/01.cir.49.3.476 Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation. 1974; 49(3):476-88. 10.1161/01.cir.49.3.476 4813182 52 Faludi AA Izar MCO Saraiva JFK Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 Arq Bras Cardiol 2017 109 2 Supl 1 1 76 10.5935/abc.20170121 28813069 Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2 Supl 1):1-76. 10.5935/abc.20170121 28813069 53 Grundy SM Stone NJ Bailey AL 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines Circulation 2019 139 25 e1082 e1143 30586774 10.1161/CIR.0000000000000625 PMC7403606 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Circulation. 2019; 139(25):e1082-e1143. 10.1161/CIR.0000000000000625 PMC7403606 30586774 54 Landmesser U Chapman MJ Stock JK 2017 update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia Eur Heart J 2018 39 14 1131 1143 29045644 10.1093/eurheartj/ehx549

Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1131-43. 10.1093/eurheartj/ehx549 29045644 55 Sociedade Brasileira de Cardiologia Calculadora para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAHF2017/etapa1.html>da/2015/CALCULADORAHF2017/etapa1.html Acesso em 9 jun 2019 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Calculadora para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAHF2017/etapa1.html>da/2015/CALCULADORAHF2017/etapa1.html . Acesso em 9 jun 2019. 56 Santos RD Gidding SS Hegele RA International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 4 10 850 861 27246162 10.1016/S2213-8587(16)30041-9 Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10):850-61. 10.1016/S2213-8587(16)30041-9 27246162 57 Humphries SE Cooper JA Capps N Simon broome familial hyperlipidemia register Group. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolemia in the simon broome register *Atherosclerosis* 2019 281 207 212 30458964 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.014 PMC6403443 Humphries SE, Cooper JA, Capps N et al. Simon broome familial hyperlipidemia register Group. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolemia in the simon broome register. *Atherosclerosis*. 2019; 281:207-12. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.014 PMC6403443 30458964 58 Watts GF Gidding S Wierzbicki AS Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation *Int J Cardiol* 2014 171 3 309 325 24418289 10.1016/j.ijcard.2013.11.025 Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171(3):309-25. 10.1016/j.ijcard.2013.11.025 24418289 59 Wiegman A Gidding SS Watts GF European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment *Eur Heart J* 2015 36 36 2425 2437 26009596 10.1093/eurheartj/ehv157 PMC4576143 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2425-37. 10.1093/eurheartj/ehv157 PMC4576143 26009596 60 World Health Organization (WHO) Human Genetics Programme (1999) Familial hypercholesterolemia (FH): report of a second WHO consultation Geneva 1999 World Health Organization (WHO). Human Genetics Programme (1999). Familial hypercholesterolemia (FH): report of a second WHO consultation. Geneva; 1999. 61 Williams RR Hunt SC Schumacher MC Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics *Am J Cardiol* 1993 72 2 171 176 8328379 10.1016/0002-9149(93)90155-6 Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993; 72(2):171-6. 10.1016/0002-9149(93)90155-6 8328379 62 National Collaborating Centre for Primary Care (UK) Identification and management of familial hypercholesterolemia (FH) London Royal College of General Practitioners (UK) 2008 Disponível em: <http://www.nice.org.uk/CG71> 29 abr 2018 21678627 National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Identification and management of familial hypercholesterolemia (FH). London: Royal College of General Practitioners (UK); 2008. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/CG71> . 29 abr 2018. 63 Hopkins PN Toth PP Ballantyne CM National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2011 5 3 Suppl S9 S17 21600530 10.1016/j.jacl.2011.03.452 Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3

Suppl):S9-S17. 10.1016/j.jacl.2011.03.452 21600530 64 Scartezini M Ferreira CEDS Izar MCO Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico Arq Bras Cardiol 2017 108 3 195 197 Scartezini M, Ferreira CEDS, Izar MCO et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):195-7. 10.5935/abc.20170039 PMC5389867 28443960 65 Seidah NG Awan Z Chrétien M PCSK9: a key modulator of cardiovascular health Circ Res 2014 114 6 1022 1036 24625727 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621 Seidah NG, Awan Z, Chrétien M et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circ Res. 2014; 114(6):1022-36. 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621 24625727 66 Usifo E Leigh SE Whittall RA Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment Ann Hum Genet 2012 76 5 387 401 22881376 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x Usifo E, Leigh SE, Whittall RA et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. Ann Hum Genet. 2012; 76(5):387-401. 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x 22881376 67 Humphries SE Whittall RA Hubbart CS Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk J Med Genet 2006 43 12 943 949 17142622 10.1136/jmg.2006.038356 PMC2563208 Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet. 2006; 43(12):943-9. 10.1136/jmg.2006.038356 PMC2563208 17142622 68 Heath KE Gudnason V Humphries SE The type of mutation in the low-density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 1999 143 1 41 54 10208479 10.1016/s0021-9150(98)00274-3 Heath KE, Gudnason V, Humphries SE et al. The type of mutation in the low-density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1999; 143(1):41-54. 10.1016/s0021-9150(98)00274-3 10208479 69 Gudnason V Day IN Humphries SE Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia Arterioscler Thromb 1994 14 11 1717 1722 7947594 10.1161/01.atv.14.11.1717 Gudnason V, Day IN, Humphries SE. Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb. 1994; 14(11):1717-22. 10.1161/01.atv.14.11.1717 7947594 70 Hobbs HH Brown MS Goldstein JL Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia Hum Mutat 1992 1 6 445 466 1301956 10.1002/humu.1380010602 Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Mutat. 1992; 1(6):445-66. 10.1002/humu.1380010602 1301956 71 Pisciotta L Cantafora A De Stefano F A "de novo" mutation of the LDL-receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia Biochim Biophys Acta 2002 1587 1 7 11 12009418 10.1016/s0925-4439(02)00047-9 Pisciotta L, Cantafora A, De Stefano F et al. A "de novo" mutation of the LDL-receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia. Biochim Biophys Acta 2002; 1587(1):7-11. 10.1016/s0925-4439(02)00047-9 12009418 72 Goldstein JL Brown MS Familial hypercholesterolemia Scriver CR Beaudet AL Sly WS Valle D The metabolic basis of inherited disease New York (NY) McGraw-Hill 1989 1195 1250 Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). The metabolic basis of inherited disease. New York (NY): McGraw-Hill; 1989. p. 1195-250. 73 Iacocca MA Chora JR Carrié A ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants Hum Mutat 2018 39 11 1631 1640 30311388 10.1002/humu.23634 PMC6206854 Iacocca MA, Chora JR, Carrié A et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. Hum Mutat. 2018; 39(11):1631-40. 10.1002/humu.23634 PMC6206854 30311388 74 Horsthemke B Dunning A Humphries S Identification of deletions in the human low-density lipoprotein receptor gene J Med Genet 1987 24 3 144 147 3572996 10.1136/jmg.24.3.144 PMC1049946 Horsthemke B, Dunning A, Humphries S. Identification of deletions in the human low-density lipoprotein receptor gene. J Med Genet. 1987; 24(3):144-7. 10.1136/jmg.24.3.144 PMC1049946 3572996 75 Hobbs HH Leitersdorf E Goldstein JL Multiple crm-mutations in familial hypercholesterolemia. Evidence for 13 alleles, including four deletions J Clin Invest 1988 81 3 909 917 3343347 10.1172/JCI113402 PMC442544 Hobbs HH, Leitersdorf E, Goldstein JL et al. Multiple crm-mutations in familial hypercholesterolemia. Evidence for 13 alleles, including four deletions. J

Clin Invest. 1988; 81(3):909-17. 10.1172/JCI113402 PMC442544 3343347 76 Hobbs HH Russell DW Brown MS The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein Annu Rev Genet 1990 24 133 170 2088165
10.1146/annurev.ge.24.120190.001025 Hobbs HH, Russell DW, Brown MS et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet. 1990; 24:133-70. 10.1146/annurev.ge.24.120190.001025 2088165 77 Langlois S Kastelein JJ Hayden MR Characterization of six partial deletions in the low-density-lipoprotein (LDL) receptor gene causing familial hypercholesterolemia (FH) Am J Hum Genet 1988 43 1 60 68 2837085 PMC1715276 Langlois S, Kastelein JJ, Hayden MR. Characterization of six partial deletions in the low-density-lipoprotein (LDL) receptor gene causing familial hypercholesterolemia (FH). Am J Hum Genet. 1988; 43(1):60-8. PMC1715276 2837085 78 Iacocca MA Chora JR Carrié A ClinGen FH Variant Curation Expert Panel. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants Hum Mutat 2018 39 11 1631 1640 30311388 10.1002/humu.23634 PMC6206854 Iacocca MA, Chora JR, Carrié A et al. ClinGen FH Variant Curation Expert Panel. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. Hum Mutat. 2018; 39(11):1631-40. 10.1002/humu.23634 PMC6206854 30311388 79 Villéger L Abifadel M Allard D The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database Hum Mutat 2002 20 2 81 87 12124988 10.1002/humu.10102 Villéger L, Abifadel M, Allard D et al. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. Hum Mutat. 2002; 20(2):81-7. 10.1002/humu.10102 12124988 80 Varret M Abifadel M Rabès JP Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia Clin Genet 2008 73 1 1 13 18028451 10.1111/j.1399-0004.2007.00915.x Varret M, Abifadel M, Rabès JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia, Clin Genet. 2008; 73(1):1-13. 10.1111/j.1399-0004.2007.00915.x 18028451 81 Horton JD Cohen JC Hobbs HH Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism Trends Biochem Sci 2007 32 2 71 77 17215125 10.1016/j.tibs.2006.12.008 PMC2711871 Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci. 2007; 32(2):71-7. 10.1016/j.tibs.2006.12.008 PMC2711871 17215125 82 Garcia CK Wilund K Arca M Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein Science 2001 292 5520 1394 1398 11326085 10.1126/science.1060458 Garcia CK, Wilund K, Arca M et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001; 292(5520):1394-8. 10.1126/science.1060458 11326085 83 He G Gupta S Yi M ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2 J Biol Chem 2002 277 46 44044 44049 12221107 10.1074/jbc.M208539200 He G, Gupta S, Yi M et al. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. J Biol Chem. 2002; 277(46):44044-9. 10.1074/jbc.M208539200 12221107 84 Pisciotta L Priore Oliva C Pes GM Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison Atherosclerosis 2006 188 2 398 405 16343504 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.016 Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. Atherosclerosis. 2006; 188(2):398-405. 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.016 16343504 85 Brautbar A Leary E Rasmussen K Genetics of familial hypercholesterolemia Curr Atheroscler Rep 2015 17 4 491 491 25712136 10.1007/s11883-015-0491-z Brautbar A, Leary E, Rasmussen K et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17(4):491. 10.1007/s11883-015-0491-z 25712136 86 Wang J Joy T Mymin D Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia J Lipid Res 2004 45 12 2361 2367 15375183 10.1194/jlr.M400310-JLR200 Wang J, Joy T, Mymin D et al. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. J Lipid Res. 2004; 45(12):2361-7. 10.1194/jlr.M400310-JLR200 15375183 87 Soutar AK Naoumova RP Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007 4 4 214 225 17380167 10.1038/ncpcardio0836 Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4(4):214-25. 10.1038/ncpcardio0836 17380167 88 Foody JM Vishwanath R Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of phenotypic severity J Clin Lipidol 2016 10 4 970 986 27578130 10.1016/j.jacl.2016.04.009 Foody JM, Vishwanath R. Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of

phenotypic severity. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(4):970-86. 10.1016/j.jacl.2016.04.009 27578130 89

Talmud PJ Shah S Whittall R Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study *Lancet* 2013 381 9874 1293 1301 23433573 10.1016/S0140-6736(12)62127-8 Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013; 381(9874):1293-301. 10.1016/S0140-6736(12)62127-8 23433573 90 Futema M Shah S Cooper JA Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries *Clin Chem* 2015 61 1 231 238 25414277 10.1373/clinchem.2014.231365 PMC4892342 Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015; 61(1):231-8. 10.1373/clinchem.2014.231365 PMC4892342 25414277 91 Leren TP Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia *Clin Genet* 2004 66 6 483 487 15521974 10.1111/j.1399-0004.2004.00320.x Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2004; 66(6):483-7. 10.1111/j.1399-0004.2004.00320.x 15521974 92 Fouchier SW Defesche JC Umans-Eckenhuisen MW The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands *Hum Genet* 2001 109 6 602 615 11810272 10.1007/s00439-001-0628-8 Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhuisen MW et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001; 109(6):602-15. 10.1007/s00439-001-0628-8 11810272 93 Marks D Wonderling D Thorogood M Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis *Health Technol Assess* 2000 4 29 1 123 11109029 Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2000; 4(29):1-123. 11109029 94 Watts GF Sullivan DR Poplawski N Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia *Atheroscler Suppl* 2011 12 2 221 263 21917530 10.1016/j.atherosclerosissup.2011.06.001 Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011; 12(2):221-63. 10.1016/j.atherosclerosissup.2011.06.001 21917530 95 Watts GF van Bockxmeer FM Bates T A new model of care for familial hypercholesterolemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology *Heart Lung Circ* 2010 19 7 419 422 20363671 10.1016/j.hlc.2010.02.002 Watts GF, van Bockxmeer FM, Bates T et al. A new model of care for familial hypercholesterolemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology. *Heart Lung Circ*. 2010; 19(7):419-22. 10.1016/j.hlc.2010.02.002 20363671 96 Pocovi M Civeira F Alonso R Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects *Semin Vasc Med* 2004 4 1 67 74 15199435 10.1055/s-2004-822988 Pocovi M, Civeira F, Alonso R et al. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(1):67-74. 10.1055/s-2004-822988 15199435 97 Kusters DM Huijgen R Defesche JC Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes *Neth Heart J* 2011 19 4 175 182 21475731 10.1007/s12471-011-0076-6 PMC3058324 Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*. 2011; 19(4):175-82. 10.1007/s12471-011-0076-6 PMC3058324 21475731 98 Bourbon M Alves AC Medeiros AM Investigators of Portuguese FH Study. Familial hypercholesterolemia in Portugal *Atherosclerosis* 2008 196 2 633 642 17765246 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.019 Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM et al. Investigators of Portuguese FH Study. Familial hypercholesterolemia in Portugal. *Atherosclerosis*. 2008; 196(2):633-42. 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.019 17765246 99 Jannes CE Santos RD de Souza Silva PR Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects *Atherosclerosis* 2015 238 1 101 107 25461735 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009 Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015; 238(1):101-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009 25461735 100 Pollex RL Hegele RA Genomic copy number variation and its potential role in lipoprotein and metabolic phenotypes *Curr Opin Lipidol* 2007 18 2 174 180 17353666 10.1097/MOL.0b013e32802e6c12

Pollex RL, Hegele RA. Genomic copy number variation and its potential role in lipoprotein and metabolic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(2):174-80. 10.1097/MOL.0b013e32802e6c12 17353666 101 Leren TP Manshaus T Skovholt U Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program *Semin Vasc Med* 2004 4 1 75 85 15199436 10.1055/s-2004-822989 Leren TP, Manshaus T, Skovholt U et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(1):75-85. 10.1055/s-2004-822989 15199436 102 MRC-Holland. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). ® DNA general protocol instructions General protocol for the detection and quantification DNA sequences Disponível em: mrcolland.com/products/4838/MLPA%20PROTOCOL%20MDP-v007.pdf. MRC-Holland. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). ® DNA general protocol instructions. General protocol for the detection and quantification DNA sequences. Disponível em: mrcolland.com/products/4838/MLPA%20PROTOCOL%20MDP-v007.pdf. 103 Wonderling D Umans-Eckenhuisen MA Marks D Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands *Semin Vasc Med* 2004 4 1 97 104 15199439 10.1055/s-2004-822992 Wonderling D, Umans-Eckenhuisen MA, Marks D et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(1):97-104. 10.1055/s-2004-822992 15199439 104 Johannesson M Jönsson B Kjekshus J Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group N Engl J Med* 1997 336 5 332 336 9011785 10.1056/NEJM199701303360503 Johannesson M, Jönsson B, Kjekshus J et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. N Engl J Med*. 1997; 336(5):332-6. 10.1056/NEJM199701303360503 9011785 105 Slack J Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinemic states *Lancet* 1969 2 7635 1380 1382 4188273 10.1016/s0140-6736(69)90930-1 Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinemic states. *Lancet*. 1969; 2(7635):1380-2. 10.1016/s0140-6736(69)90930-1 4188273 106 Trinder M Li X DeCastro ML Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia *J Am Coll Cardiol* 2019 74 4 512 522 31345425 10.1016/j.jacc.2019.05.043 Trinder M, Li X, DeCastro ML et al. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(4):512-22. 10.1016/j.jacc.2019.05.043 31345425 107 Galema-Boers AM Lenzen MJ Engelkes SR Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy *J Clin Lipidol* 2018 12 2 409 416 29398430 10.1016/j.jacl.2017.12.014 Galema-Boers AM, Lenzen MJ, Engelkes SR et al. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(2):409-16. 10.1016/j.jacl.2017.12.014 29398430 108 Ray KK Watts GF FH Hypercholesterolemia Studies Collaboration. Improving the global care of familial hypercholesterolemia: starting the ball rolling *Atherosclerosis* 2018 277 230 233 30270053 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.002 Ray KK, Watts GF. FH Hypercholesterolemia Studies Collaboration. Improving the global care of familial hypercholesterolemia: starting the ball rolling. *Atherosclerosis*. 2018; 277:230-3. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.002 30270053 109 Jansen AC van Aalst-Cohen ES Tanck MW The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients *J Intern Med* 2004 256 6 482 490 15554949 10.1111/j.1365-2796.2004.01405.x Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004; 256(6):482-90. 10.1111/j.1365-2796.2004.01405.x 15554949 110 Akioyamen LE Genest J Chu A Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis *J Clin Lipidol* 2019 13 1 15 30 30527766 10.1016/j.jacl.2018.10.012 Akioyamen LE, Genest J, Chu A et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(1):15-30. 10.1016/j.jacl.2018.10.012 30527766 111 Alonso R Mata N Castillo S Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors *Atherosclerosis* 2008 200 2 315 321 18243212 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024 Alonso R, Mata N, Castillo S et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: influence of low-density lipoprotein

receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008; 200(2):315-21. 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024 18243212 112 Di Angelantonio E Gao P Pennells L Emerging Risk Factors C. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction *JAMA* 2012 307 23 2499 2506 22797450 10.1001/jama.2012.6571 PMC4211641 Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al. Emerging Risk Factors C. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307(23):2499-506. 10.1001/jama.2012.6571 PMC4211641 22797450 113 Clarke R Peden JF Hopewell JC Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease *N Engl J Med* 2009 361 26 2518 2528 20032323 10.1056/NEJMoa0902604 Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26):2518-28. 10.1056/NEJMoa0902604 20032323 114 Langedest A Kamstrup PR Tybjaerg-Hansen A High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 4 7 577 587 27185354 10.1016/S2213-8587(16)30042-0 Langedest A, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(7):577-87. 10.1016/S2213-8587(16)30042-0 27185354 115 Civeira F Castillo S Alonso R Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 25 9 1960 1965 16020744 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b Civeira F, Castillo S, Alonso R et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9):1960-5. 10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b 16020744 116 Oosterveer DM Versmissen J Yazdanpanah M 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 2 311 317 19439299 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.009 Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M et al. 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. 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.009 19439299 117 Mangili LC Miname MH Silva PRS Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study *Atherosclerosis* 2017 263 393 397 28499609 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.025 Mangili LC, Miname MH, Silva PRS et al. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. *Atherosclerosis*. 2017; 263:393-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.025 28499609 118 Martinez LR Miname MH Bortolotto LA No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia *Atherosclerosis* 2008 200 1 83 88 18255071 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.014 Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1):83-8. 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.014 18255071 119 Ye ZX Cheng HM Chiou KR Relation of coronary artery calcium to flow-mediated dilation and C-reactive protein levels in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 2007 100 7 1119 1123 17884374 10.1016/j.amjcard.2007.05.034 Ye ZX, Cheng HM, Chiou KR et al. Relation of coronary artery calcium to flow-mediated dilation and C-reactive protein levels in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2007; 100(7):1119-23. 10.1016/j.amjcard.2007.05.034 17884374 120 Paquette M Dufour R Baass A The Montreal-FH-score: a new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2017 11 1 80 86 28391914 10.1016/j.jacl.2016.10.004 Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-score: a new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(1):80-6. 10.1016/j.jacl.2016.10.004 28391914 121 Paquette M Brisson D Dufour R Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE *J Clin Lipidol* 2017 11 5 1161e3 1167e3 28801029 10.1016/j.jacl.2017.07.008 Paquette M, Brisson D, Dufour R et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(5):1161-7e3. 10.1016/j.jacl.2017.07.008 28801029 122 Perez de Isla L Alonso R Mata N Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the Safeheart Registry (Spanish

Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) *Circulation* 2017; 135(22):2133-44. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541

Perez de Isla L, Alonso R, Mata N et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the Safeheart Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017; 135(22):2133-44. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541

28275165 123 Miname MH, Bittencourt MS, Nasir K. Subclinical coronary atherosclerosis and cardiovascular risk stratification in heterozygous familial hypercholesterolemia patients undergoing statin treatment. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30(2):82-87. 30649025 10.1097/MOL.0000000000000573

Miname MH, Bittencourt MS, Nasir K et al. Subclinical coronary atherosclerosis and cardiovascular risk stratification in heterozygous familial hypercholesterolemia patients undergoing statin treatment. *Curr Opin Lipidol*. 2019; 30(2):82-7. 10.1097/MOL.0000000000000573

30649025 124 Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras* 2017; 50(3):182-9. 10.1590/0100-3984.2015.0235 PMC5487233 28670030

Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*. 2017; 50(3):182-9. 10.1590/0100-3984.2015.0235 PMC5487233 28670030

125 Detrano R, Guerci AD, Carr JJ. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358(13):1336-45. 10.1056/NEJMoa072100 18367736

Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358(13):1336-45. 10.1056/NEJMoa072100 18367736

126 Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(17):1397-406. 20946997

10.1016/j.jacc.2010.06.030 Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(17):1397-406. 10.1016/j.jacc.2010.06.030

20946997 127 Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med* 2004; 164(12):1285-92. 10.1001/archinte.164.12.1285

Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med*. 2004; 164(12):1285-92. 10.1001/archinte.164.12.1285

15226161 128 Malik S, Zhao Y, Budoff M. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA cardiology* 2017; 2(12):1332-40. 10.1001/jamacardio.2017.4191 PMC5814996

Malik S, Zhao Y, Budoff M et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA cardiology*. 2017; 2(12):1332-40. 10.1001/jamacardio.2017.4191 PMC5814996

29117273 129 Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(25):3233-42. 30409567 10.1016/j.jacc.2018.09.051

Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(25):3233-42. 10.1016/j.jacc.2018.09.051

PMC6309473 130 Arad Y, Spadaro LA, Roth M. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1):166-72. 10.1016/j.jacc.2005.02.089 15992652

Arad Y, Spadaro LA, Roth M et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):166-72. 10.1016/j.jacc.2005.02.089 15992652

131 Gallo A, Giral P, Carrie A. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11(3):704-11e2. 10.1016/j.jacl.2017.03.016 28456681

Gallo A, Giral P, Carrie A et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(3):704-11e2. 10.1016/j.jacl.2017.03.016 28456681

132 Mach F, Baigent C, Catapano AL. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1):111-86. 10.1093/eurheartj/ehz455 31504418

Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111-86. 10.1093/eurheartj/ehz455 31504418

133 Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR. Coronary artery

calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy JACC Cardiovascular imaging 2019 12 9 1797 1804 30448145

10.1016/j.jcmg.2018.09.019 Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. JACC Cardiovascular imaging. 2019; 12(9):1797-804.

10.1016/j.jcmg.2018.09.019 30448145 134 Hsiao EM Rybicki FJ Steigner M CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners Curr Cardiol Rep 2010 12 1 68 75 20425186 10.1007/s11886-009-0075-z PMC2893879 Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. Curr Cardiol Rep. 2010; 12(1):68-75. 10.1007/s11886-009-0075-z PMC2893879 20425186 135 Investigators S-H CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial Lancet 2015 385 9985 2383 2391 25788230 10.1016/S0140-6736(15)60291-4 Investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet. 2015; 385(9985):2383-91.

10.1016/S0140-6736(15)60291-4 25788230 136 Cho I Chang HJ Sung JM Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the Confirm Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry) Circulation 2012 126 3 304 313 22685117 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380 Cho I, Chang HJ, Sung JM et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the Confirm Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). Circulation. 2012; 126(3):304-13. 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380 22685117 137 Han D Hortaigh BO Gransar H Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018 19 6 675 683 28977374 10.1093/ehjci/jex150 PMC5963306 Han D, Hortaigh BO, Gransar H et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018; 19(6):675-83.

10.1093/ehjci/jex150 PMC5963306 28977374 138 Cho I Chang HJ Hortaigh BO Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study Eur Heart J 2015 36 8 501 508 25205531 10.1093/eurheartj/ehu358 PMC4340363 Cho I, Chang HJ, Hortaigh BO et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study. Eur Heart J. 2015; 36(8):501-8. 10.1093/eurheartj/ehu358 PMC4340363 25205531 139 Miname MH Ribeiro MS Parga J Filho Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 2010 213 2 486 491 20980000 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.001 Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J 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. 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.001 20980000 140 Neefjes LA Ten Kate GJ Rossi A CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia Heart 2011 97 14 1151 1157 21565855 10.1136/hrt.2010.220699 Neefjes LA, Ten Kate GJ, Rossi A et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. Heart. 2011; 97(14):1151-7. 10.1136/hrt.2010.220699 21565855 141 Chow BJ Small G Yam Y Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter Registry Circulation Cardiovasc Imaging 2011 4 5 463 472 10.1161/CIRCIMAGING.111.964155 21730027 Chow BJ, Small G, Yam Y et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter Registry. Circulation Cardiovasc Imaging. 2011; 4(5):463-72.

10.1161/CIRCIMAGING.111.964155 21730027 142 Tada H Kawashiri MA Okada H Assessment of

coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography Am J Cardiol 2015 115 6 724 729 25618577 10.1016/j.amjcard.2014.12.034 Tada H, Kawashiri MA, Okada H et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. Am J Cardiol. 2015; 115(6):724-9. 10.1016/j.amjcard.2014.12.034 25618577 143

Muhlestein JB Lappe DL Lima JA Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial JAMA 2014 312 21 2234 2243 25402757 10.1001/jama.2014.15825

Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312(21):2234-43. 10.1001/jama.2014.15825 25402757 144

Luirink IK Kuipers IM Hutten BA Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 2019 285 87 92 31048103 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.219 Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019; 285:87-92. 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.219 31048103 145

Santos RD Miname MH Martinez LR Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography Atherosclerosis 2008 197 2 910 915 17884061 10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.017 Santos RD, Miname MH, Martinez LR et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. Atherosclerosis. 2008; 197(2):910-5. 10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.017 17884061 146

de Groot E Hovingh GK Wiegman A Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis Circulation 2004 109 23 Suppl 1 III33 III38 15198964 10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation. 2004; 109(23 Suppl 1):III33-8. 10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba 15198964 147

Kastelein JJ Akdim F Stroes ES Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia N Engl J Med 2008 358 14 1431 1443 18376000 10.1056/NEJMoa0800742 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008; 358(14):1431-43. 10.1056/NEJMoa0800742 18376000 148

Smilde TJ van Wissen S Wollersheim H Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial Lancet 2001 357 9256 577 581 11558482 10.1016/s0140-6736(00)04053-8 Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. Lancet. 2001; 357(9256):577-81. 10.1016/s0140-6736(00)04053-8 11558482 149

Wiegman A Hutten BA de Groot E Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial JAMA 2004 292 3 331 337 15265847 10.1001/jama.292.3.331 Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292(3):331-7. 10.1001/jama.292.3.331 15265847 150

Braamskamp M Langslet G McCrindle BW Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Charon Study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label) Circulation 2017 136 4 359 366 28592434 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158 Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Charon Study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). Circulation. 2017; 136(4):359-66. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158 28592434 151

Polak JF Post WS Carr JJ Associations of common carotid intima-media thickness with coronary heart disease risk factors and events vary with distance from the carotid bulb J Am Soc Echocardiography 2014 27 9 991 997 10.1016/j.echo.2014.04.019 PMC4149919 24944141 Polak JF, Post WS, Carr JJ et al. Associations of common carotid intima-media thickness with coronary heart disease risk factors and events vary with distance from the carotid bulb. J Am Soc Echocardiography. 2014; 27(9):991-7. 10.1016/j.echo.2014.04.019 PMC4149919 24944141 152

Yeboah J McClelland RL

Polonsky TS Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals JAMA 2012 308 8 788 795 22910756 10.1001/jama.2012.9624 PMC4141475 Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012; 308(8):788-95. 10.1001/jama.2012.9624 PMC4141475 22910756 153 Naqvi TZ, Lee MS Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment JACC Cardiovasc Imaging 2014 7 10 1025 1038 25051948 10.1016/j.jcmg.2013.11.014 Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7(10):1025-38. 10.1016/j.jcmg.2013.11.014 25051948 154 Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 2004 173 2 347 352 15064112 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.027 Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004; 173(2):347-52. 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.027 15064112 155 Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Coron Artery Dis 2004 15 8 461 465 15585985 10.1097/00019501-200412000-00001 Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C et al. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Coron Artery Dis. 2004; 15(8):461-5. 10.1097/00019501-200412000-00001 15585985 156 Nanchen D, Gencer B, Muller O Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes Circulation 2016 134 10 698 709 27462068 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007 Nanchen D, Gencer B, Muller O et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. Circulation. 2016; 134(10):698-709. 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007 27462068 157 Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult Can J Cardiol 2016 32 11 1263 1282 27712954 10.1016/j.cjca.2016.07.510 Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol. 2016; 32(11):1263-82. 10.1016/j.cjca.2016.07.510 27712954 158 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation 2014 129 25 Suppl 2 S76 S99 24222015 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(25 Suppl 2):S76-99. 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1 24222015 159 Mensink RP Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis Geneva World Health Organization (WHO) 2016 Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization (WHO); 2016. 160 World Health Organization (WHO) Draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? BMJ 2019 366 I5683 I5683 31551262 10.1136/bmj.I5683 World Health Organization (WHO). Draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? BMJ. 2019; 366:I5683. 10.1136/bmj.I5683 31551262 161 Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet N Engl J Med 2018 378 25 2441 2442 29897867 10.1056/NEJMc1806491 Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2018; 378(25):2441-2. 10.1056/NEJMc1806491 29897867 162 Echouffo-Tcheugui JB, Ahima RS Does diet quality or nutrient quantity contribute more to health? J Clin Invest 2019 129 10 3969 3970 31449059 10.1172/JCI131449 PMC6763217 Echouffo-Tcheugui JB, Ahima RS. Does diet quality or nutrient quantity contribute more to health? J Clin Invest. 2019; 129(10):3969-70. 10.1172/JCI131449 PMC6763217 31449059 163 Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. DASH Collaborative Research Group Hypertension 1999 34 472 477 10489396 10.1161/01.hyp.34.3.472 Moore TJ, Vollmer WM, Appel

LJ et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. DASH Collaborative Research Group. Hypertension. 1999; 34:472-7. 10.1161/01.hyp.34.3.472 10489396 164 Marklund M Wu JHY Imamura F Cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) fatty acids and outcomes research consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality Circulation 2019 139 21 2422 2436 30971107 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908 PMC6582360 Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) fatty acids and outcomes research consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. Circulation. 2019; 139(21):2422-36. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908 PMC6582360 30971107 165 Wu JH Lemaitre RN King IB Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study Circulation 2014 130 15 1245 1253 25124495 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590 PMC4189990 Wu JH, Lemaitre RN, King IB et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. Circulation. 2014; 130(15):1245-53. 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590 PMC4189990 25124495 166 U. S. Department of Agriculture and U. S Department of Health and Human Services Dietary Guidelines for Americans 8. ed Washington, DC U. S. Government Printing Office 2015 U. S. Department of Agriculture and U. S. Department of Health and Human Services Dietary Guidelines for Americans. 8. ed. Washington, DC: U. S. Government Printing Office; 2015. 10.3945/an.111.000430 PMC3090168 22332062 167 Rhee EJ Ryu S Lee JY The association between dietary cholesterol intake and subclinical atherosclerosis in Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study J Clin Lipidol 2017 11 432 441 28502500 10.1016/j.jacl.2017.01.021 Rhee EJ, Ryu S, Lee JY et al. The association between dietary cholesterol intake and subclinical atherosclerosis in Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study. J Clin Lipidol. 2017; 11:432-41. 10.1016/j.jacl.2017.01.021 28502500 168 Virtanen JK Mursu J Tuomainen TP Egg consumption and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study Am J Clin Nutr 2015 101 5 1088 1096 25832339 10.3945/ajcn.114.104109 Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP et al. Egg consumption and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J Clin Nutr. 2015; 101(5):1088-96. 10.3945/ajcn.114.104109 25832339 169 Institute of Medicine Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids Washington, DC The National Academies Press 2002 10.1016/s0002-8223(02)90346-9 12449285 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2002. 10.1016/s0002-8223(02)90346-9 12449285 170 McNamara DJ Kolb R Parker TS Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity J Clin Invest 1987 79 6 1729 1739 3584466 10.1172/JCI113013 PMC424515 McNamara DJ, Kolb R, Parker TS et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. J Clin Invest. 1987; 79(6):1729-39. 10.1172/JCI113013 PMC424515 3584466 171 Berger S Raman G Vishwanathan R Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis Am J Clin Nutr 2015 102 2 276 294 26109578 10.3945/ajcn.114.100305 Berger S, Raman G, Vishwanathan R et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2015; 102(2):276-94. 10.3945/ajcn.114.100305 26109578 172 Freeman AM Morris PB Barnard N Trending cardiovascular nutrition controversies J Am Coll Cardiol 2017 69 9 1172 1187 28254181 10.1016/j.jacc.2016.10.086 Freeman AM, Morris PB, Barnard N et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(9):1172-87. 10.1016/j.jacc.2016.10.086 28254181 173 Blesso CN Fernandez ML Dietary cholesterol, serum lipids, and heart disease: Are eggs working for or against you? Nutrients 2018 10 4 426 426 10.3390/nu10040426 PMC5946211 29596318 Blesso CN, Fernandez ML. Dietary cholesterol, serum lipids, and heart disease: Are eggs working for or against you? Nutrients. 2018; 10(4):426. 10.3390/nu10040426 PMC5946211 29596318 174 Radzeviciene L Ostrauskas R Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: a case-control study Pub Health Nutr 2012 15 8 1437 1441 22390963 10.1017/S1368980012000614 Radzeviciene L, Ostrauskas R. Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: a case-control study. Pub Health Nutr. 2012; 15(8):1437-41. 10.1017/S1368980012000614 22390963 175 Djoussé L Gaziano JM Buring JE Egg

consumption and risk of type 2 diabetes in men and women *Diabetes Care* 2009 32 2 295-300 19017774 10.2337/dc08-1271 PMC2628696 Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):295-300. 10.2337/dc08-1271 PMC2628696 19017774 176 Cheng P, Pan J, Xia J Dietary cholesterol intake and stroke risk: a meta-analysis *Oncotarget* 2018 9 39 25698-25707 29876017 10.18632/oncotarget.23933 PMC5986647 Cheng P, Pan J, Xia J et al. Dietary cholesterol intake and stroke risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9(39):25698-707. 10.18632/oncotarget.23933 PMC5986647 29876017 177 Larsson SC Åkesson A Wolk A Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts *Am J Clin Nutr* 2015 102 5 1007-1013 26399866 10.3945/ajcn.115.119263 Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(5):1007-13. 10.3945/ajcn.115.119263 26399866 178 Xu L Lam TH Qiang C Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses *Eur J Nutr* 2018 58 2 785-796 29680985 10.1007/s00394-018-1692-3 Xu L, Lam TH, Qiang C et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Nutr*. 2018; 58(2):785-96. 10.1007/s00394-018-1692-3 29680985 179 Zhong VW van Horn L Cornelis MC Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality *JAMA* 2019 321 11 1081-1095 30874756 10.1001/jama.2019.1572 PMC6439941 Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019; 321(11):1081-95. 10.1001/jama.2019.1572 PMC6439941 30874756 180 Eckel RH Reconsidering the Importance of the Association of Egg Consumption and Dietary Cholesterol with Cardiovascular Disease Risk *JAMA* 2019 321 11 1055-1056 30874737 10.1001/jama.2019.1850 Eckel RH. Reconsidering the Importance of the Association of Egg Consumption and Dietary Cholesterol with Cardiovascular Disease Risk. *JAMA*. 2019; 321(11):1055-6. 10.1001/jama.2019.1850 30874737 181 Orsavova J Misurcova L Ambrozova JV Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids *Int J Mol Sci* 2015 16 6 12871-12890 26057750 10.3390/ijms160612871 PMC4490476 Orsavova J, Misurcova L, Ambrozova JV et al. Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6):12871-90. 10.3390/ijms160612871 PMC4490476 26057750 182 Trzicka E Kremmyda LS Stankova B Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease ■ a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011 155 2 117-130 21804620 10.5507/bp.2011.038 Trzicka E, Kremmyda LS, Stankova B et al. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease ■ a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011; 155(2):117-30. 10.5507/bp.2011.038 21804620 183 de Oliveira Otto MC Mozaffarian D Kromhout D Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis *Am J Clin Nutr* 2012 96 2 397-404 22760560 10.3945/ajcn.112.037770 PMC3396447 de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(2):397-404. 10.3945/ajcn.112.037770 PMC3396447 22760560 184 Forouhi NG Koulman A Sharp SJ Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 2 10 810-818 25107467 10.1016/S2213-8587(14)70146-9 PMC4196248 Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(10):810-8. 10.1016/S2213-8587(14)70146-9 PMC4196248 25107467 185 Lemaitre RN McKnight B Sotoodehnia N Circulating verylong-chain saturated fatty acids and heart failure: the cardiovascular healthstudy *J Am Heart Assoc* 2018 7 21 e010019 30608197 10.1161/JAHA.118.010019 PMC6404213 Lemaitre RN, McKnight B, Sotoodehnia N et al. Circulating verylong-chain saturated fatty acids and heart failure: the cardiovascular healthstudy. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(21):e010019. 10.1161/JAHA.118.010019 PMC6404213 30608197 186 Mozaffarian D Micha R

Wallace S Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials PLoS Med 2010 7 e1000252 20351774 10.1371/journal.pmed.1000252 PMC2843598 Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2010; 7:e1000252. 10.1371/journal.pmed.1000252 PMC2843598 20351774 187 Astrup A Dyerberg J Elwood P The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr 2011 93 4 684 688 21270379 10.3945/ajcn.110.004622 PMC3138219 Astrup A, Dyerberg J, Elwood P et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr. 2011; 93(4):684-8. 10.3945/ajcn.110.004622 PMC3138219 21270379 188 Sacks FM Lichtenstein AH Wu JHY American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association Circulation 2017 136 3 e1 e23 28620111 10.1161/CIR.0000000000000510 Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2017; 136(3):e1-e23. 10.1161/CIR.0000000000000510 28620111 189 Spritz N Mishkel MA Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: an hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids J Clin Invest 1969 48 1 78 86 5765029 10.1172/JCI105976 PMC322193 Spritz N, Mishkel MA. Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: an hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids. J Clin Invest. 1969; 48(1):78-86. 10.1172/JCI105976 PMC322193 5765029 190 Horton JD Cuthbert JA Spady DK Dietary fatty acids regulate hepatic low-density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels J Clin Invest 1993 92 2 743 749 8349814 10.1172/JCI116645 PMC294909 Horton JD, Cuthbert JA, Spady DK. Dietary fatty acids regulate hepatic low-density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels. J Clin Invest. 1993; 92(2):743-9. 10.1172/JCI116645 PMC294909 8349814 191 Srivastava RA Ito H Hess M Regulation of low-density lipoprotein receptor gene expression in HepG2 and Caco2 cells by palmitate, oleate, and 25-hydroxycholesterol J Lipid Res 1995 36 7 1434 1446 7595067 Srivastava RA, Ito H, Hess M et al. Regulation of low-density lipoprotein receptor gene expression in HepG2 and Caco2 cells by palmitate, oleate, and 25-hydroxycholesterol. J Lipid Res. 1995; 36(7):1434-46. 7595067 192 Mustad VA Etherton TD Cooper AD Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women J Lipid Res 1997 38 3 459 468 9101427 Mustad VA, Etherton TD, Cooper AD et al. Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women. J Lipid Res. 1997; 38(3):459-68. 9101427 193 Nicolosi RJ Stucchi AF Kowala MC Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. In vivo studies of receptor and nonreceptor-mediated catabolism of LDL in cebus monkeys Arteriosclerosis 1990 10 1 119 128 2297342 10.1161/01.atv.10.1.119 Nicolosi RJ, Stucchi AF, Kowala MC et al. Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. In vivo studies of receptor and nonreceptor-mediated catabolism of LDL in cebus monkeys. Arteriosclerosis. 1990; 10(1):119-28. 10.1161/01.atv.10.1.119 2297342 194 Bennett AJ Billett MA Salter AM Modulation of hepatic apolipoprotein B,3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and low-density lipoprotein receptor mRNA and plasma lipoprotein concentrations by defined dietary fats. Comparison of trimyristin, tripalmitin, tristearin and triolein Biochem J 1995 311 Pt 1 167 173 7575449 10.1042/bj3110167 PMC1136134 Bennett AJ, Billett MA, Salter AM et al. Modulation of hepatic apolipoprotein B,3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and low-density lipoprotein receptor mRNA and plasma lipoprotein concentrations by defined dietary fats. Comparison of trimyristin, tripalmitin, tristearin and triolein. Biochem J. 1995; 311(Pt 1):167-73. 10.1042/bj3110167 PMC1136134 7575449 195 Piccinin E Cariello M De Santis S Role of oleic acid in the gut-liver axis: from diet to the regulation of its synthesis via stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) Nutrients 2019 11 10 2283 2283 10.3390/nu11102283 PMC6835877 31554181 Piccinin E, Cariello M, De Santis S et al. Role of oleic acid in the gut-liver axis: from diet to the regulation of its synthesis via stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1). Nutrients. 2019; 11(10):2283. 10.3390/nu11102283 PMC6835877 31554181 196 Mente A Dehghan M Rangarajan S Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study Lancet Diabetes Endocrinol 2017 5 10 774 787 28864143 10.1016/S2213-8587(17)30283-8 Mente A,

Dehghan M, Rangarajan S et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(10):774-87. 10.1016/S2213-8587(17)30283-8 28864143 197 Hooper L Martin N Abdelhamid A Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease *Cochrane Database Syst Rev* 2015 6 CD011737 10.1002/14651858.CD011737 26068959 Hooper L, Martin N, Abdelhamid A et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6:CD011737. 10.1002/14651858.CD011737 26068959 198 Forsyth S Gautier S Salem N Jr Dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in early life - with a special focus on complementary feeding in developing countries *Ann Nutr Metab* 2017 70 3 217 227 28301845 10.1159/000463396 PMC5475235 Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. Dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in early life - with a special focus on complementary feeding in developing countries. *Ann Nutr Metab.* 2017; 70(3):217-27. 10.1159/000463396 PMC5475235 28301845 199 Balk EM Lichtenstein AH Chung M Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review *Atherosclerosis* 2006 189 1 19 30 16530201 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012 Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2006; 189(1):19-30. 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012 16530201 200 Harris WS n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies *Am J Clin Nutr* 1997 65 5 Suppl 1645S 1654S 9129504 10.1093/ajcn/65.5.1645S Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(5 Suppl):1645S-1654S. 10.1093/ajcn/65.5.1645S 9129504 201 Hartweg J Perera R Montori V Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus *Cochrane Database Syst Rev* 2008 1 CD003205 10.1002/14651858.CD003205.pub2 PMC9006221 18254017 Hartweg J, Perera R, Montori V et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD003205. 10.1002/14651858.CD003205.pub2 PMC9006221 18254017 202 Abdelhamid AS Brown TJ Brainard JS Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease *Cochrane Database Syst Rev* 2018 11 CD003177 10.1002/14651858.CD003177.pub4 PMC6517311 30521670 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11:CD003177. 10.1002/14651858.CD003177.pub4 PMC6517311 30521670 203 Brinton EA Mason RP Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA) *Lipids Health Dis* 2017 16 1 23 23 28137294 10.1186/s12944-017-0415-8 PMC5282870 Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1):23. 10.1186/s12944-017-0415-8 PMC5282870 28137294 204 Yokoyama M Origasa H Matsuzaki M Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis *Lancet* 2007 369 9567 1090 1098 17398308 10.1016/S0140-6736(07)60527-3 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369(9567):1090-8. 10.1016/S0140-6736(07)60527-3 17398308 205 Engler MM Engler MG Malloy M Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004 42 12 672 679 15624283 10.5414/cpp42672 Engler MM, Engler MG, Malloy M et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42(12):672-9. 10.5414/cpp42672 15624283 206 Balestrieri GP Maffi V Sleiman I Fish oil supplementation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia *Recenti Prog Med* 1996 87 3 102 105 8650428 Balestrieri GP, Maffi V, Sleiman I et al. Fish oil supplementation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Recenti Prog Med.* 1996; 87(3):102-5. 8650428 207 Malhotra A Shafiq N Arora A Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolemia *Cochrane Database Syst Rev* 2014 6 CD001918 10.1002/14651858.CD001918.pub3 PMC7063855 24913720 Malhotra A, Shafiq N, Arora A et al. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6):CD001918. 10.1002/14651858.CD001918.pub3 PMC7063855 24913720 208 Matthan NR Welty FK Barrett PH Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein Apo A-I catabolism

and decreases low-density lipoprotein Apo B-100 catabolism in hypercholesterolemic women *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 24 6 1092 1097 15087307 10.1161/01.ATV.0000128410.23161.be Matthan NR, Welty FK, Barrett PH et al. Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein Apo A-I catabolism and decreases low-density lipoprotein Apo B-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(6):1092-7. 10.1161/01.ATV.0000128410.23161.be 15087307 209 Ahmed S Kharroubi W Kaoubaa N Correlation of trans fatty acids with the severity of coronary artery disease lesions *Lipids Health Dis* 2018 17 1 52 52 29544473 10.1186/s12944-018-0699-3 PMC5856295 Ahmed S, Kharroubi W, Kaoubaa N et al. Correlation of trans fatty acids with the severity of coronary artery disease lesions. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1):52. 10.1186/s12944-018-0699-3 PMC5856295 29544473 210 Zapolska-Downar D Kosmider A Naruszewicz M Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells *J Physiol Pharmacol* 2005 56 4 611 625 16391418 Zapolska-Downar D, Kosmider A, Naruszewicz M. Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56(4):611-25. 16391418 211 Mozaffarian D Clarke R Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils *Eur J Clin Nutr* 2009 63 Suppl 2 S22 S33 19424216 10.1038/sj.ejcn.1602976 Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(Suppl 2):S22-33. 10.1038/sj.ejcn.1602976 19424216 212 Wang Q Afshin A Yakoob MY Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease *J Am Heart Assoc* 2016 5 1 e002891 26790695 10.1161/JAHA.115.002891 PMC4859401 Wang Q, Afshin A, Yakoob MY et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(1):pii:e002891. 10.1161/JAHA.115.002891 PMC4859401 26790695 213 GBD 2017 diet collaborators Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 *Lancet* 2019 393 10184 1958 1972 30954305 10.1016/S0140-6736(19)30041-8 PMC6899507 GBD 2017 diet collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393(10184):1958-72. 10.1016/S0140-6736(19)30041-8 PMC6899507 30954305 214 Han SN Leka LS Lichtenstein AH Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia *J Lipid Res* 2002 43 3 445 452 11893781 Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH et al. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2002; 43(3):445-52. 11893781 215 Mensink RP Zock PL Kester AD Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials *Am J Clin Nutr* 2003 77 5 1146 1155 12716665 10.1093/ajcn/77.5.1146 Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(5):1146-55. 10.1093/ajcn/77.5.1146 12716665 216 Largada MJ García-Illatas G Farré R Analysis of phytosterols in foods *J Pharm Biomed Anal* 2006 41 1 1486 1496 16621410 10.1016/j.jpba.2006.02.052 Largada MJ, García-Illatas G, Farré R. Analysis of phytosterols in foods. *J Pharm Biomed Anal*. 2006; 41(1):1486-96. 10.1016/j.jpba.2006.02.052 16621410 217 Gylling H Plat J Turley S Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease *Atherosclerosis* 2014 232 2 346 360 24468148 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043 Gylling H, Plat J, Turley S et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232(2):346-60. 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043 24468148 218 Martins CM Fonseca FA Ballus CA Common sources and composition of phytosterols and their estimated intake by the population in the city of Sao Paulo, Brazil *Nutrition* 2013 29 6 865 871 23422542 10.1016/j.nut.2012.12.017 Martins CM, Fonseca FA, Ballus CA et al. Common sources and composition of phytosterols and their estimated intake by the population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Nutrition*. 2013; 29(6):865-71. 10.1016/j.nut.2012.12.017 23422542 219 Lottenberg AM Nunes VS Nakandakare ER The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is

associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters J Nutr 2003 133 6 1800 1805 12771320 10.1093/jn/133.6.1800 Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. J Nutr. 2003; 133(6):1800-5. 10.1093/jn/133.6.1800 12771320 220 Lottenberg AM Nunes VS Nakandakare ER Food phytosterol ester efficiency on the plasma lipid reduction in moderate hypercholesterolemic subjects Arq Bras Cardiol 2002 79 2 139 142 12219187 10.1590/s0066-782x2002001100005 Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER et al. Food phytosterol ester efficiency on the plasma lipid reduction in moderate hypercholesterolemic subjects. Arq Bras Cardiol. 2002; 79(2):139-42. 10.1590/s0066-782x2002001100005 12219187 221 Noakes M Clifton P Ntanos F An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations Am J Clin Nutr 2002 75 1 79 86 11756063 10.1093/ajcn/75.1.79 Noakes M, Clifton P, Ntanos F et al. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. Am J Clin Nutr. 2002; 75(1):79-86. 10.1093/ajcn/75.1.79 11756063 222 Machado VA Fonseca FA Fonseca HA Plant sterol supplementation on top of lipid-lowering therapies in familial hypercholesterolemia Int J Cardiol 2015 184 570 572 25767019 10.1016/j.ijcard.2015.03.063 Machado VA, Fonseca FA, Fonseca HA et al. Plant sterol supplementation on top of lipid-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. Int J Cardiol. 2015; 184:570-2. 10.1016/j.ijcard.2015.03.063 25767019 223 Moruisi KG Oosthuizen W Opperman AM Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis J Am Coll Nutr 2006 25 1 41 48 16522931 10.1080/07315724.2006.10719513 Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. J Am Coll Nutr. 2006; 25(1):41-8. 10.1080/07315724.2006.10719513 16522931 224 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report Pediatrics 2011 128 Suppl 5 S213 S256 22084329 10.1542/peds.2009-2107C PMC4536582 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128(Suppl 5):S213-56. 10.1542/peds.2009-2107C PMC4536582 22084329 225 Laitinen K Isolauri E Kaipiainen L Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety Br J Nutr 2009 101 12 1797 1804 19017423 10.1017/S0007114508133608 Laitinen K, Isolauri E, Kaipiainen L et al. Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety. Br J Nutr. 2009; 101(12):1797-804. 10.1017/S0007114508133608 19017423 226 Vuksan V Jenkins AL Rogovik AL Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals Br J Nutr 2011 106 9 1349 1352 21736815 10.1017/S0007114511001711 Vuksan V, Jenkins AL, Rogovik AL et al. Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals. Br J Nutr. 2011; 106(9):1349-52. 10.1017/S0007114511001711 21736815 227 Gunness P Michiels J Vanhaecke L Reduction in circulating bile acid and restricted diffusion across the intestinal epithelium are associated with a decrease in blood cholesterol in the presence of oat β -glucan Faseb J 2016 30 12 4227 4238 27630168 10.1096/fj.201600465R Gunness P, Michiels J, Vanhaecke L et al. Reduction in circulating bile acid and restricted diffusion across the intestinal epithelium are associated with a decrease in blood cholesterol in the presence of oat β -glucan. Faseb J. 2016; 30(12):4227-38. 10.1096/fj.201600465R 27630168 228 Garcia-Diez F Garcia-Mediavilla V Bayon JE Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats J Nutr 1996 126 7 1766 1771 8683337 10.1093/jn/126.7.1766 Garcia-Diez F, Garcia-Mediavilla V, Bayon JE et al. Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats. J Nutr. 1996; 126(7):1766-71. 10.1093/jn/126.7.1766 8683337 229 Wang Y Harding SV Thandapilly SJ Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism Br J Nutr 2017 118 10 822 829 29115200 10.1017/S0007114517002835 Wang Y, Harding SV, Thandapilly SJ et al. Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting

bile acid metabolism. *Br J Nutr.* 2017; 118(10):822-9. 10.1017/S0007114517002835 29115200 230

Tong LT, Zhong K, Liu L. Effects of dietary hull-less barley β -glucan on the cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Food Chem* 2015; 169:344-9. 10.1016/j.foodchem.2014.07.157 25236236

Tong LT, Zhong K, Liu L et al. Effects of dietary hull-less barley β -glucan on the cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Food Chem.* 2015; 169:344-9. 10.1016/j.foodchem.2014.07.157 25236236 231

Hsieh YL, Yao HT, Cheng RS. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *J Med Food* 2012; 15(5):453-60. 10.1089/jmf.2011.1882 22439875

Hsieh YL, Yao HT, Cheng RS et al. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *J Med Food.* 2012; 15(5):453-60. 10.1089/jmf.2011.1882 22439875 232

Thandapilly SJ, Ndou SP, Wang Y. Barley β -glucan increases fecal bile acid excretion and short chain fatty acid levels in mildly hypercholesterolemic individuals. *Food Funct* 2018; 9(6):3092-6. 10.1039/c8fo00157j 29872803

Thandapilly SJ, Ndou SP, Wang Y et al. Barley β -glucan increases fecal bile acid excretion and short chain fatty acid levels in mildly hypercholesterolemic individuals. *Food Funct.* 2018; 9(6):3092-6. 10.1039/c8fo00157j 29872803 233

Whitehead A, Beck EJ, Tosh S. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(6):1413-21. 10.3945/ajcn.114.086108 PMC5394769

Whitehead A, Beck EJ, Tosh S et al. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(6):1413-21. 10.3945/ajcn.114.086108 PMC5394769 25411276 234

Hartley L, May MD, Loveman E. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD011472. 10.1002/14651858.CD011472.pub2 PMC7032538 26758499

Hartley L, May MD, Loveman E et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1):CD011472. 10.1002/14651858.CD011472.pub2 PMC7032538 26758499 235

McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2):244-51. 10.1093/ajcn/83.2.244 16469981

McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW et al. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2):244-51. 10.1093/ajcn/83.2.244 16469981 236

Høie LH, Morgenstern EC, Gruenwald J. A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2005; 44(2):65-71. 10.1007/s00394-004-0492-0 15309422

Høie LH, Morgenstern EC, Gruenwald J et al. A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr.* 2005; 44(2):65-71. 10.1007/s00394-004-0492-0 15309422 237

Sacks FM, Lichtenstein A, van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 113(7):1034-44. 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171052 16418439

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M, American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.* 2006; 113(7):1034-44. 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171052 16418439 238

Torres-Moreno M, Torrescasana E, Salas-Salvadó J. Nutritional composition and fatty acids profile in cocoa beans and chocolates with different geographical origin and processing conditions. *Food Chem* 2015; 166:125-32. 10.1016/j.foodchem.2014.05.141 25053037

Torres-Moreno M, Torrescasana E, Salas-Salvadó J et al. Nutritional composition and fatty acids profile in cocoa beans and chocolates with different geographical origin and processing conditions. *Food Chem.* 2015; 166:125-32. 10.1016/j.foodchem.2014.05.141 25053037 239

Jia L, Liu X, Bai YY. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(1):218-25. 10.3945/ajcn.2009.28202 20504978

Jia L, Liu X, Bai YY et al. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(1):218-25. 10.3945/ajcn.2009.28202 20504978 240

Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(8):879-86. 10.1038/ejcn.2011.64 21559039

Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(8):879-86. 10.1038/ejcn.2011.64 21559039 241

Grundy SM. Influence of stearic acid on

cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids *Am J Clin Nutr* 1994 60 6 Suppl 986S-990S 7977157 10.1093/ajcn/60.6.986S Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60(6 Suppl):986S-990S. 10.1093/ajcn/60.6.986S 7977157 242 U. S. Department of Agriculture Agricultural Research Service SR legacy, fats and oils - FDC ID:171142 NDB number: 4047 Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171412/nutrients> Acesso em: 12 fev 2020 U. S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service. SR legacy, fats and oils - FDC ID:171142 NDB number: 4047. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171412/nutrients> . Acesso em: 12 fev 2020. 243

Eyres L Eyres MF Chisholm A Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans *Nutr Rev* 2016 74 4 267-80 26946252 10.1093/nutrit/nuw002 PMC4892314 Eyres L, Eyres MF, Chisholm A et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutr Rev*. 2016; 74(4):267-80. 10.1093/nutrit/nuw002 PMC4892314 26946252 244 Voon PT Ng TK Lee VK Diets high in palmitic acid (16:0), lauric and myristic acids (12:0 + 14:0), or oleic acid (18:1) do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults *Am J Clin Nutr* 2011 94 6 1451-7 22030224 10.3945/ajcn.111.020107 Voon PT, Ng TK, Lee VK et al. Diets high in palmitic acid (16:0), lauric and myristic acids (12:0 + 14:0), or oleic acid (18:1) do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6):1451-7. 10.3945/ajcn.111.020107 22030224 245 Cox C Sutherland W Mann J Effects of dietary coconut oil, butter and safflower oil on plasma lipids, lipoproteins and lathosterol levels *Eur J Clin Nutr* 1998 52 9 650-4 9756121 10.1038/sj.ejcn.1600621 Cox C, Sutherland W, Mann J et al. Effects of dietary coconut oil, butter and safflower oil on plasma lipids, lipoproteins and lathosterol levels. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52(9):650-4. 10.1038/sj.ejcn.1600621 9756121 246 Mendis S Kumarasundaram R The effect of daily consumption of coconut fat and soya-bean fat on plasma lipids and lipoproteins of young normolipidaemic men *Br J Clin Nutr* 1990 63 3 547-52 10.1079/bjn19900141 2383532 Mendis S, Kumarasundaram R. The effect of daily consumption of coconut fat and soya-bean fat on plasma lipids and lipoproteins of young normolipidaemic men. *Br J Clin Nutr*. 1990; 63(3):547-52. 10.1079/bjn19900141 2383532 247 Maki KC Hasse W Dicklin MR Corn oil lowers plasma cholesterol compared with coconut oil in adults with above-desirable levels of cholesterol in a randomized crossover trial *J Nutr* 2018 148 10 1556-63 30204921 10.1093/jn/nxy156 PMC6168703 Maki KC, Hasse W, Dicklin MR et al. Corn oil lowers plasma cholesterol compared with coconut oil in adults with above-desirable levels of cholesterol in a randomized crossover trial. *J Nutr*. 2018; 148(10):1556-63. 10.1093/jn/nxy156 PMC6168703 30204921 248 Feraniil AB Duazo PL Kuzawa CW Coconut oil is associated with a beneficial lipid profile in pre-menopausal women in the Philippines *Asia Pac J Clin Nutr* 2011 20 2 190-5 21669587 PMC3146349 Feraniil AB, Duazo PL, Kuzawa CW et al. Coconut oil is associated with a beneficial lipid profile in pre-menopausal women in the Philippines. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011; 20(2):190-5. PMC3146349 21669587 249 Lee JY Sohn KH Rhee SH Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4 *J Biol Chem* 2001 276 20 16683-9 11278967 10.1074/jbc.M011695200 Lee JY, Sohn KH, Rhee SH et al. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*. 2001; 276(20):16683-9. 10.1074/jbc.M011695200 11278967 250 Velloso LA Folli F Saad MJ TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation *Endocr Rev* 2015 36 3 245-71 25811237 10.1210/er.2014-1100 Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev*. 2015; 36(3):245-71. 10.1210/er.2014-1100 25811237 251 Weatherill AR Lee JY Zhao L Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4 *J Immunol* 2005 174 9 5390-7 15843537 10.4049/jimmunol.174.9.5390 Weatherill AR, Lee JY, Zhao L et al. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol*. 2005; 174(9):5390-7. 10.4049/jimmunol.174.9.5390 15843537 252 Lee JY Ye J Gao Z Reciprocal modulation of toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids *J Biol Chem* 2003 278 39 37041-51 12865424 10.1074/jbc.M305213200 Lee JY, Ye J, Gao Z et al. Reciprocal modulation of toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003; 278(39):37041-51. 10.1074/jbc.M305213200

12865424 253 Valente FX Cândido FG Lopes LL Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat Eur J Nutr 2017 57 4 1627 1637 28405814 10.1007/s00394-017-1448-5 Valente FX, Cândido FG, Lopes LL et al. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat. Eur J Nutr. 2017; 57(4):1627-37. 10.1007/s00394-017-1448-5 28405814 254 Karupaiah T Chuah KA Chinna K Comparing effects of soybean oil- and palm olein-based mayonnaise consumption on the plasma lipid and lipoprotein profiles in human subjects: a double-blind randomized controlled trial with cross-over design Lipids Health Dis 2016 15 131 131 27535127 10.1186/s12944-016-0301-9 PMC4989497 Karupaiah T, Chuah KA, Chinna K et al. Comparing effects of soybean oil- and palm olein-based mayonnaise consumption on the plasma lipid and lipoprotein profiles in human subjects: a double-blind randomized controlled trial with cross-over design. Lipids Health Dis. 2016; 15:131. 10.1186/s12944-016-0301-9 PMC4989497 27535127 255 Sun Y Neelakantan N Wu Y Palm oil consumption increases LDL-CC cholesterol compared with vegetable oils low in saturated fat in a meta-analysis of clinical trials J Nutr 2015 145 7 1549 1558 25995283 10.3945/jn.115.210575 Sun Y, Neelakantan N, Wu Y et al. Palm oil consumption increases LDL-CC cholesterol compared with vegetable oils low in saturated fat in a meta-analysis of clinical trials. J Nutr. 2015; 145(7):1549-58. 10.3945/jn.115.210575 25995283 256 Tholstrup T Hjerpsted J Raff M Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals Am J Clin Nutr 2011 94 6 1426 1432 22071711 10.3945/ajcn.111.018846 Tholstrup T, Hjerpsted J, Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 2011; 94(6):1426-32. 10.3945/ajcn.111.018846 22071711 257 Yakoob MY Shi P Hu FB Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident stroke in U. S. men and women in 2 large prospective cohorts Am J Clin Nutr 2014 100 6 1437 1447 25411278 10.3945/ajcn.114.083097 PMC4232012 Yakoob MY, Shi P, Hu FB et al. Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident stroke in U. S. men and women in 2 large prospective cohorts. Am J Clin Nutr. 2014; 100(6):1437-47. 10.3945/ajcn.114.083097 PMC4232012 25411278 258 Pala V Sieri S Chiodini P Associations of dairy product consumption with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) -Italy cohort Am J Clin Nutr 2019 110 5 1220 1230 31435641 10.1093/ajcn/nqz183 Pala V, Sieri S, Chiodini P et al. Associations of dairy product consumption with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) -Italy cohort. Am J Clin Nutr. 2019; 110(5):1220-30. 10.1093/ajcn/nqz183 31435641 259 Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO 4. ed Campinas Unicamp/NEPA 2011 161 161 Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela> Acesso em: 12 fev 2019 Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. Campinas: Unicamp/NEPA; 2011. 161 p. Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela> . Acesso em: 12 fev 2019. 260 Brassard D Tessier-Grenier M Allaire J Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial Am J Clin Nutr 2017 105 4 800 809 28251937 10.3945/ajcn.116.150300 Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J et al. Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2017; 105(4):800-9. 10.3945/ajcn.116.150300 28251937 261 Avalos EE Barrett-Connor E Kritz-Silverstein D Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? Public Health Nutr 2013 16 11 2055 2063 23026077 10.1017/S1368980012004168 PMC10271263 Avalos EE, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D et al. Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? Public Health Nutr. 2013; 16(11):2055-63. 10.1017/S1368980012004168 PMC10271263 23026077 262 Ericson U Hellstrand S Brunkwall L Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes Am J Clin Nutr 2015 101 5 1065 1080 25832335 10.3945/ajcn.114.103010 Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2015; 101(5):1065-80. 10.3945/ajcn.114.103010 25832335 263 Pimpin L Wu JHY Haskelberg H Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality Plos One 2016 11 e0158118 27355649 10.1371/journal.pone.0158118 PMC4927102 Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. Plos One. 2016; 11:e0158118. 10.1371/journal.pone.0158118 PMC4927102 27355649 264 Gidding SS Champagne MA de

Ferranti SD The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation* 2015 132 22 2167 2192 26510694 10.1161/CIR.0000000000000297

Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(22):2167-92. 10.1161/CIR.0000000000000297 26510694 265

Sposito AC Faria JR Neto Carvalho LSF On behalf of the Luso-Latin American Consortium on statin-associated muscle symptoms. *Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium Curr Med Res Opin* 2017 33 2 239 251 27776432 10.1080/03007995.2016.1252740

Sposito AC, Faria JR, Carvalho LSF et al. On behalf of the Luso-Latin American Consortium on statin-associated muscle symptoms. *Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. Curr Med Res Opin*. 2017; 33(2):239-51. 10.1080/03007995.2016.1252740 27776432 266

Cholesterol treatment trialists (CTT) collaboration, Baigent C, Blackwell L Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials *Lancet* 2010 376 9753 1670 1681 21067804 10.1016/S0140-6736(10)61350-5 PMC2988224

Cholesterol treatment trialists (CTT) collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81. 10.1016/S0140-6736(10)61350-5 PMC2988224 21067804 267

O' Regan C Wu P Arora P Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients *Am J Med* 2008 121 1 24 33 18187070 10.1016/j.amjmed.2007.06.033

O'Regan C, Wu P, Arora P et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008; 121(1):24-33. 10.1016/j.amjmed.2007.06.033 18187070 268

Cholesterol treatment trialists (CTT) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials *Lancet* 2012 380 9841 P581 P590 10.1016/S0140-6736(12)60367-5 PMC3437972 22607822

Cholesterol treatment trialists (CTT). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012; 380(9841):P581-590. 10.1016/S0140-6736(12)60367-5 PMC3437972 22607822 269

Kearney PM Blackwell L Collins R Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis *Lancet* 2008 371 9607 117 125 18191683 10.1016/S0140-6736(08)60104-X

Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607):117-25. 10.1016/S0140-6736(08)60104-X 18191683 270

Pijlman AH Huijgen R Verhagen SN Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands *Atherosclerosis* 2010 209 1 189 194 19818960 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014

Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010; 209(1):189-94. 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014 19818960 271

Ito MK McGowan MP Moriarty PM Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2011 5 3 Suppl S38 S45 21600528 10.1016/j.jacl.2011.04.001

Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3 Suppl):S38-45. 10.1016/j.jacl.2011.04.001 21600528 272

Turley SD Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways *Clin Cardiol* 2004 27 6 Suppl 3 III16 III21 15239487 10.1002/clc.4960271506 PMC6654229

Turley SD. Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways. *Clin Cardiol*. 2004; 27(6 Suppl 3):III16-21. 10.1002/clc.4960271506 PMC6654229 15239487 273

Mikhailidis DP Sibbring GC Ballantyne CM Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy *Curr Med Res Opin* 2007 23 8 2009 2026 17659159 10.1185/030079907x210507

Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(8):2009-26. 10.1185/030079907x210507 17659159 274

Kastelein JJP Akdim F Stroes ESG Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia *N Engl J Med* 2008 358 14 1431 1443 18376000 10.1056/NEJMoa0800742

Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008; 358(14):1431-43.

10.1056/NEJMoa0800742 18376000 275 Stein E Stender S Mata P Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin *Am Heart J* 2004 148 3 447 455 15389231

10.1016/j.ahj.2004.03.052 Stein E, Stender S, Mata P et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004; 148(3):447-55. 10.1016/j.ahj.2004.03.052 15389231 276 Gagné C Gaudet D Bruckert E Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia *Circulation* 2002 105 21 2469 2475 12034651 10.1161/01.cir.0000018744.58460.62 Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105(21):2469-75. 10.1161/01.cir.0000018744.58460.62 12034651 277 Fleg JL Mete M Howard BV Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial *J Am Coll Cardiol* 2008 52 25 2198 2205 19095139 10.1016/j.jacc.2008.10.031 PMC2854549 Fleg JL, Mete M, Howard BV et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(25):2198-205. 10.1016/j.jacc.2008.10.031 PMC2854549 19095139 278 Rossebo AB Pedersen TR Boman K Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis *N Engl J Med* 2008 359 13 1343 1356 18765433 10.1056/NEJMoa0804602 Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(13):1343-56. 10.1056/NEJMoa0804602 18765433 279 Cannon CP Blazing MA Giugliano RP Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes *N Engl J Med* 2015 372 25 2387 2397 26039521 10.1056/NEJMoa1410489 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25):2387-97. 10.1056/NEJMoa1410489 26039521 280 Baigent C Landray MJ Reith C The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial *Lancet* 2011 377 9784 2181 2192 21663949 10.1016/S0140-6736(11)60739-3 PMC3145073 Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784):2181-92. 10.1016/S0140-6736(11)60739-3 PMC3145073 21663949 281 Lambert G Sjouke B Choque B The PCSK9 decade *J Lip Res* 2012 53 12 2515 2524 10.1194/jlr.R026658 PMC3494258 22811413 Lambert G, Sjouke B, Choque B et al. The PCSK9 decade. *J Lip Res*. 2012; 53(12):2515-24. 10.1194/jlr.R026658 PMC3494258 22811413 282 Navarese EP Kolodziejczak M Schulze V Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis *Ann Intern Med* 2015 163 1 40 51 25915661 10.7326/M14-2957 Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1):40-51. 10.7326/M14-2957 25915661 283 Raal FJ Stein EA Dufour R PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2015 385 9965 331 340 25282519 10.1016/S0140-6736(14)61399-4 Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965):331-40. 10.1016/S0140-6736(14)61399-4 25282519 284 Kastelein JJ Ginsberg HN Langslet G ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia *Eur Heart J* 2015 36 43 2996 3003 26330422 10.1093/eurheartj/ehv370 PMC4644253 Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015; 36(43):2996-3003. 10.1093/eurheartj/ehv370 PMC4644253 26330422 285 Santos RD Stein EA Hovingh GK Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia *J Am Coll Cardiol* 2020 75 6 565 574 32057369 10.1016/j.jacc.2019.12.020 Santos RD, Stein EA, Hovingh GK et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):565-574. 10.1016/j.jacc.2019.12.020 32057369 286 Raal FJ Hovingh GK Blom D Long-term treatment with evolocumab added to

conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 5 4 280-290 28215937 10.1016/S2213-8587(17)30044-X Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4):280-90. 10.1016/S2213-8587(17)30044-X 28215937 287 Sabatine MS Giugliano RP Keech AC Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease *N Engl J Med* 2017 376 18 1713-1722 28304224 10.1056/NEJMoa1615664 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-22. 10.1056/NEJMoa1615664 28304224 288 Schwartz GG Steg PG Szarek M Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome *N Engl J Med* 2018 379 22 2097-2107 30403574 10.1056/NEJMoa1801174 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-107. 10.1056/NEJMoa1801174 30403574 289 Einarsson K Ericsson S Ewerth S Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism *Eur J Clin Pharmacol* 1991 40 Suppl 1 S53-S58 2044645 Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(Suppl 1):S53-8. 2044645 290 Feingold KR Anawalt B Boyce A Cholesterol lowering drugs *Endotext* South Dartmouth (MA) MDText.Com, Inc 2000-2020 Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. In: Cholesterol lowering drugs. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.Com, Inc.; 2000-2020. 291 The lipid research clinics coronary primary prevention trial results The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering *JAMA* 1984 251 3 365-374 6361300 The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984; 251(3):365-74. 6361300 292 Buchwald H Fitch LL Campos CT Partial ileal bypass in the treatment of hypercholesterolemia *J Fam Pract* 1992 35 1 69-76 1301017 Buchwald H, Fitch LL, Campos CT. Partial ileal bypass in the treatment of hypercholesterolemia. *J Fam Pract*. 1992; 35(1):69-76. 1301017 293 Buchwald H Varco RL Matts JP Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) *N Engl J Med* 1990 323 14 946-955 2205799 10.1056/NEJM199010043231404 Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323(14):946-55. 10.1056/NEJM199010043231404 2205799 294 Ohri SK Keane PF Swift I Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia *Am J Gastroenterol* 1989 84 7 740-743 2741883 Ohri SK, Keane PF, Swift I et al. Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84(7):740-3. 2741883 295 Heffron SP Parikh A Volodarskiy A Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis *Am J Med* 2016 129 9 952-959 26899751 10.1016/j.amjmed.2016.02.004 PMC4988934 Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A et al. Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis. *Am J Med*. 2016; 129(9):952-9. 10.1016/j.amjmed.2016.02.004 PMC4988934 26899751 296 Health Quality Ontario Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis *Ont Health Technol Assess Ser* 2007 7 5 1-101 PMC3377562 23074505 Health Quality Ontario. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2007; 7(5):1-101. PMC3377562 23074505 297 Winters JL Lipid apheresis, indications, and principles *J Clin Apheresis* 2011 26 5 269-275 21834078 10.1002/jca.20299 Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apheresis*. 2011; 26(5):269-75. 10.1002/jca.20299 21834078 298 Wang A Richhariya A Gandra SR Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia *J Am Heart Assoc* 2016 5 7 e003294 27385428 10.1161/JAHA.116.003294 PMC5015370 Wang A, Richhariya A, Gandra SR et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7):e003294. 10.1161/JAHA.116.003294 PMC5015370 27385428 299 Thompson GR Catapano A Saheb S Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe *Curr Opin Lipidol* 2010 21 6 492-496 20935563 10.1097/MOL.0b013e3283402f53 Thompson GR,

Catapano A, Saheb S et al. Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21(6):492-6.
10.1097/MOL.0b013e3283402f53 20935563 300 Julius U Fischer S Schatz U Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method *Ther. Apher. Dial* 2013 17 2 179 184 23551674 10.1111/j.1744-9987.2012.01129.x Julius U, Fischer S, Schatz U et al. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. *Ther. Apher. Dial.* 2013; 17(2):179-84. 10.1111/j.1744-9987.2012.01129.x 23551674 301 Thompson GR Barbir M Davies D Recommendations for the use of LDL apheresis *Atherosclerosis* 2008 98 2 247 255 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009 18371971 Thompson GR, Barbir M, Davies D et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 98(2):247-55. 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009 18371971 302 Harada-Shiba M Arai H Oikawa S Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia *J Atheroscler Thromb* 2012 19 12 1043 1060 23095242 10.5551/jat.14621 Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19(12):1043-60. 10.5551/jat.14621 23095242 303 Goldberg AC Hopkins PN Toth PP National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients – clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2001 5 3 Suppl S1 S8 10.1016/j.jacl.2011.04.003 21600525 Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients – clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 201; 5(3 Suppl):S1-S8. 10.1016/j.jacl.2011.04.003 21600525 304 Stefanutti C Julius U Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties *Atherosclerosis Suppl* 2013 14 1 19 27 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.021 23357136 Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atherosclerosis Suppl.* 2013; 14(1):19-27. 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.021 23357136 305 Schuff-Werner P Fenger S Kohlschein P Role of lipid apheresis in changing times *Clin Res Cardiol Suppl* 2012 7 Suppl 1 7 14 22911176 10.1007/s11789-012-0049-3 PMC3374091 Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012; 7(Suppl 1):7-14. 10.1007/s11789-012-0049-3 PMC3374091 22911176 306 Keller C Grutzmacher P Bahr F LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors *Lancet* 1993 341 8836 60 61 10.1016/0140-6736(93)92542-2 8093314 Keller C, Grutzmacher P, Bahr F et al. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet.* 1993; 341(8836):60-1. 10.1016/0140-6736(93)92542-2 8093314 307 Stefanutti C Morozzi C Petta A Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia *Cytokine* 2011 56 3 842 849 21920771 10.1016/j.cyto.2011.08.027 Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine.* 2011; 56(3):842-9. 10.1016/j.cyto.2011.08.027 21920771 308 Coker M Ucar SK Simsek DG Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia *Ther Apher Dial* 2009 13 2 121 128 19379151 10.1111/j.1744-9987.2009.00666.x Coker M, Ucar SK, Simsek DG et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial.* 2009; 13(2):121-8. 10.1111/j.1744-9987.2009.00666.x 19379151 309 Goldberg AC Hopkins PN Toth PP Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2011 5 3 Suppl S1 S8 21600525 10.1016/j.jacl.2011.04.003 Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3 Suppl): S1-S8. 10.1016/j.jacl.2011.04.003 21600525 310 Thompson GR LDL apheresis *Atherosclerosis* 2003 167 1 1 13 12618263 10.1016/s0021-9150(02)00251-4 Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003; 167(1):1-13. 10.1016/s0021-9150(02)00251-4 12618263 311 Tatami R Inoue N Itoh H Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators *Atherosclerosis* 1992 95 1 1 13 1642687 10.1016/0021-9150(92)90170-I Tatami R, Inoue N, Itoh H

et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis*. 1992; 95(1):1-13. 10.1016/0021-9150(92)90170-I 1642687 312 Waidner T Franzen D Voelker W The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study *Clin Invest* 1994 72 11 858 863 10.1007/BF00190741 7894212 Waidner T, Franzen D, Voelker W et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Invest*. 1994; 72(11):858-63. 10.1007/BF00190741 7894212 313 Schuff-Werner P Gohike H Bartmann U The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. Heparin induced extra-corporeal LDL-precipitation *Eur J Clin Invest* 1994 24 11 724 732 7890009 10.1111/j.1365-2362.1994.tb01068.x Schuff-Werner P, Gohike H, Bartmann U et al. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. Heparin induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest*. 1994; 24(11):724-32. 10.1111/j.1365-2362.1994.tb01068.x 7890009 314 Thompson GR Maher VM Matthews S Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis *Lancet* 1995 345 8953 811 816 7898227 10.1016/S0140-6736(95)92961-4 Thompson GR, Maher VM, Matthews S et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet*. 1995; 345(8953):811-6. 10.1016/S0140-6736(95)92961-4 7898227 315 Kroon AA Aengevaeren WR van den Werf T LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment of coronary atherosclerosis *Circulation* 1996 93 10 1826 1835 8635262 10.1161/01.cir.93.10.1826 Kroon AA, Aengevaeren WR, van den Werf T et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 93(10):1826-35. 10.1161/01.cir.93.10.1826 8635262 316 Mabuchi H Koizumi J Shimizu M Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group *Am J Cardiol* 1998 82 12 1489 1495 9874053 10.1016/S0002-9149(98)00692-4 Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol*. 1998; 82(12):1489-95. 10.1016/S0002-9149(98)00692-4 9874053 317 Ritcher WO Donner MG Hofling B Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia *Metabolism* 1998 47 7 863 868 9667236 10.1016/S0026-0495(98)90127-5 Ritcher WO, Donner MG, Hofling B et al. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1998; 47(7):863-8. 10.1016/S0026-0495(98)90127-5 9667236 318 Tamai O Matsuoka H Itabe H Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans *Circulation* 1997 95 1 76 82 8994420 10.1161/01.cir.95.1.76 Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997; 95(1):76-82. 10.1161/01.cir.95.1.76 8994420 319 Igarashi K Tsuji M Nishimura M Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia *J Clin Apher* 2004 19 1 11 16 15095396 10.1002/jca.20000 Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M et al. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Apher*. 2004; 19(1):11-6. 10.1002/jca.20000 15095396 320 Sato M Amano I Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis *Ther Apher Dial* 2003 7 4 419 424 12887725 10.1046/j.1526-0968.2003.00078.x Sato M, Amano I. Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2003; 7(4):419-24. 10.1046/j.1526-0968.2003.00078.x 12887725 321 Kobayashi K Yamashita K Tasaki H Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic doppler echocardiography after

single LDL apheresis *Ther Apher Dial* 2004; 8(5):383-9. 10.1111/j.1526-0968.2004.00172.x Kobayashi K, Yamashita K, Tasaki H et al. Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic doppler echocardiography after single LDL apheresis. *Ther Apher Dial*. 2004; 8(5):383-9. 10.1111/j.1526-0968.2004.00172.x 15663533

322 Keller C Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a): a review of Lp(a) as a risk factor and its management *Ther Apher Dial* 2007; 11(1):2-8. 10.1111/j.1744-9987.2007.00449.x 17309568

10.1111/j.1744-9987.2007.00449.x Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a): a review of Lp(a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial*. 2007; 11(1):2-8. 10.1111/j.1744-9987.2007.00449.x 17309568

323 Bambauer R Is lipoprotein(a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial* 2005; 9(2):142-7. 10.1111/j.1774-9987.2005.00236.x 15828926

10.1111/j.1774-9987.2005.00236.x Bambauer R. Is lipoprotein(a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial*. 2005; 9(2):142-7. 10.1111/j.1774-9987.2005.00236.x 15828926

324 Thompson GR Blom DJ Marais AD Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol *Eur Heart J* 2018; 39(14):1162-8. 10.1093/eurheartj/ehx317 29106543

10.1093/eurheartj/ehx317 Thompson GR, Blom DJ, Marais AD et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1162-8. 10.1093/eurheartj/ehx317 29106543

325 Barbir M Khaghani A Kehely A Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia *Q J Med* 1992; 85(307-308):807-12. 1484944

1484944 Barbir M, Khaghani A, Kehely A et al. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med*. 1992; 85(307-308):807-12. 1484944

326 Gidding SS Daniels SR Kavey RE Expert Panel on Cardiovascular Health and Risk Reduction in Youth. Developing the 2011 integrated pediatric guidelines for cardiovascular risk reduction *Pediatrics* 2012; 129(5):e1311-9. 10.1542/peds.2011-2903 22492765

10.1542/peds.2011-2903 Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE. Expert Panel on Cardiovascular Health and Risk Reduction in Youth. Developing the 2011 integrated pediatric guidelines for cardiovascular risk reduction. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1311-9. 10.1542/peds.2011-2903 22492765

327 Wiegman A Gidding SS Watts GF Chapman MJ Ginsberg HN Cuchel M Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment *Eur Heart J* 2015; 36(36):2425-37. 10.1093/eurheartj/ehv157 PMC4576143

10.1093/eurheartj/ehv157 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2425-37. 10.1093/eurheartj/ehv157 PMC4576143

328 Mata P Alonso R Ruiz A Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document *Aten Primaria* 2015; 47(1):56-65. 10.1016/j.aprim.2013.12.015 PMC6983801

10.1016/j.aprim.2013.12.015 Mata P, Alonso R, Ruiz A et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document. *Aten Primaria*. 2015; 47(1):56-65. 10.1016/j.aprim.2013.12.015 PMC6983801

329 Caballero P Alonso R Rosado P Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities *Atherosclerosis* 2012; 222(2):468-72. 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.043 22460051

10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.043 Caballero P, Alonso R, Rosado P et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012; 222(2):468-72. 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.043 22460051

330 Dalla Pozza R Ehringer-Schetitska D Fritsch P Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology *Atherosclerosis* 2015; 238(2):380-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029 25555270

10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029 Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P et al. Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015; 238(2):380-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029 25555270

331 Narverud I Retterstøl K Iversen PO Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review *Atherosclerosis* 2014; 235(2):299-309. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917 24908240

10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917 Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2):299-309. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917 24908240

Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(3):250-7. 10.1111/j.1365-2362.2010.02260.x Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(3):250-7. 10.1111/j.1365-2362.2010.02260.x 20415700 333 Vitarelli A, Martino F, Capotosto L. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(12):e71. 10.1097/MD.0000000000000071 PMC4616267 Vitarelli A, Martino F, Capotosto L et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(12):e71. 10.1097/MD.0000000000000071 PMC4616267 25211047 334 Lebars MA, Rieu D, Girardet JP. Dietary recommendations for children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr*. 2010; 17(7):1126-32. 10.1016/j.arcped.2010.04.014 20605424 335 Shafiq N, Singh M, Kaur S et al. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD001918. 10.1002/14651858.CD001918.pub2 20091526 Shafiq N, Singh M, Kaur S et al. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD001918. 10.1002/14651858.CD001918.pub2 20091526 336 Sánchez-Bayle M, Soriano-Guillén L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolemia. *Acta Paediatr*. 2003; 92(9):1043-6. 10.1080/08035250310004775 14599067 337 Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320(19):2020-8. 10.1001/jama.2018.14854 PMC9582631 30418471 338 Dias KA, Green DJ, Ingul CB et al. Exercise and vascular function in child obesity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 136(3):e648-59. 10.1542/peds.2015-0616 26260721 339 Vázquez MA, Vázquez BY, Intaglietta M et al. Nonobese, exercising children diagnosed with dyslipidemia have normal C-reactive protein. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5(1):65-9; quiz 70-2. PMC2672465 19436676 340 Ambrosetti M, Malfatto G, Cremona MA et al. Familial hypercholesterolemia in cardiac rehabilitation: a new field of interest. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2014; 82(2):87-92. 10.4081/monaldi.2014.49 25845092 341 Avis HJ, Vissers MN, Stein EA et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(8):1803-10. 10.1161/ATVBAHA.107.145151 17569881 342 Martin AC, Gidding SS, Wiegman A et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2017; 58(9):1765-76. 10.1194/jlr.S074039 PMC5580907 28701353 343 Arambepola C, Farmer AJ, Perera R et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2007; 195(2):339-47. 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.030 17097660 344 Avis HJ, Hargreaves IP, Ruiter JP et al. Rosuvastatin lowers coenzyme Q10 levels, but not mitochondrial adenosine triphosphate synthesis, in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011; 158(3):458-62. 10.1016/j.jpeds.2010.08.015 20884007

JP et al. Rosuvastatin lowers coenzyme Q10 levels, but not mitochondrial adenosine triphosphate synthesis, in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011; 158(3):458-62. 10.1016/j.jpeds.2010.08.015 20884007 345

Avis HJ, Hutten BA, Gagné C. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010 55 11 1121 1126 20223367 10.1016/j.jacc.2009.10.042

Avis HJ, Hutten BA, Gagné C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(11):1121-6. 10.1016/j.jacc.2009.10.042 20223367 346

Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005 116 3 682 688 16140708 10.1542/peds.2004-2090

Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005; 116(3):682-8. 10.1542/peds.2004-2090 16140708 347

Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2007 28 1 8 13 17318708 10.1007/s00246-005-1304-x

Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28(1):8-13. 10.1007/s00246-005-1304-x 17318708 348

Gandelman K, Glue P, Laskey R. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2011 32 4 433 441 21259004 10.1007/s00246-011-9885-z

PMC3061213 Gandelman K, Glue P, Laskey R et al. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(4):433-41. 10.1007/s00246-011-9885-z

PMC3061213 21259004 349

Xavier HT, Izar MC, Faria JR, Neto V. Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq. Bras. Cardiol* 2013 101 4 Suppl 1 1 20 10.5935/abc.2013S010 24217493

Xavier HT, Izar MC, Faria JR et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013; 101(4 Suppl 1):1-20. 10.5935/abc.2013S010 24217493 350

Clauss S, Wai KM, Kavey RE. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009 154 6 869 872 19230898 10.1016/j.jpeds.2008.12.044

Clauss S, Wai KM, Kavey RE et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009; 154(6):869-72. 10.1016/j.jpeds.2008.12.044 19230898 351

Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 5 2 76 81 21392720 10.1016/j.jacl.2011.01.005

Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2):76-81. 10.1016/j.jacl.2011.01.005 21392720 352

Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002 76 2 338 344 12145004 10.1093/ajcn/76.2.338

Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS et al. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(2):338-44. 10.1093/ajcn/76.2.338 12145004 353

Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020 383 14 1317 1327 32865373 10.1056/NEJMoa2019910

Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK et al; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-1327. 10.1056/NEJMoa2019910 32865373 354

Daniels S, Caprio S, Chaudhari U. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol* 2020 14 3 322.e5 330.e5 32331936 10.1016/j.jacl.2020.03.001

Daniels S, Caprio S, Chaudhari U et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):322-330.e5. 10.1016/j.jacl.2020.03.001 32331936 355

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 372 16 1500 1509 25773607 10.1056/NEJMoa1500858

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1500-9. 10.1056/NEJMoa1500858 25773607 356

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Odyssey long term investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 372 16 1489 1499

25773378 10.1056/NEJMoa1501031 Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Odyssey long term investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-99. 10.1056/NEJMoa1501031 25773378 357 Vuorio A Watts GF Petri T Initiation of PCSK9 inhibition in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia entering adulthood: a new design for living with a high-risk condition? *Eur Heart J* 2016 37 17 1353 1356 26851704 10.1093/eurheartj/ehw010 Vuorio A, Watts GF, Petri T. Initiation of PCSK9 inhibition in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia entering adulthood: a new design for living with a high-risk condition? *Eur Heart J.* 2016; 37(17):1353-6. 10.1093/eurheartj/ehw010 26851704 358 France M Rees A Datta D Heart UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom *Atherosclerosis* 2016 255 128 139 27839699 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017 France M, Rees A, Datta D et al. Heart UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis.* 2016; 255:128-39. 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017 27839699 359 Nemati MH Astaneh B Joubeh A Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009 57 2 94 97 19214450 10.1007/s11748-008-0335-7 Nemati MH, Astaneh B, Joubeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57(2):94-7. 10.1007/s11748-008-0335-7 19214450 360 Winkler B Kuhn S Kunzmann S Severe hypertriglyceridemia in a 6-year-old boy with ALL relapse: successfully treated with plasmapheresis *Klin Padiatr* 2013 225 6 364 365 24158897 10.1055/s-0033-1355371 Winkler B, Kuhn S, Kunzmann S et al. Severe hypertriglyceridemia in a 6-year-old boy with ALL relapse: successfully treated with plasmapheresis. *Klin Padiatr.* 2013; 225(6):364-5. 10.1055/s-0033-1355371 24158897 361 Bilal MS Aydemir NA Turan T Rosskono procedure and postal pasty in a child with homozygous hypercholesterolemia: case report *J Heart Valve Dis* 2005 14 6 855 858 16359070 Bilal MS, Aydemir NA, Turan T. Rosskono procedure and postal pasty in a child with homozygous hypercholesterolemia: case report. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14(6):855-8. 16359070 362 Radaelli G Sausen G Cesa CC Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis *Arq Bras Cardiol* 2018 111 6 810 821 30365601 10.5935/abc.20180180 PMC6263457 Radaelli G, Sausen G, Cesa CC et al. Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):810-21. 10.5935/abc.20180180 PMC6263457 30365601 363 de Jongh S Kerckhoffs MC Grootenhuis MA Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolemia and their parents *Acta Pediatr* 2003 92 9 1096 1101 10.1080/08035250310004298 14599077 de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuis MA et al. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolemia and their parents. *Acta Pediatr.* 2003; 92(9):1096-101. 10.1080/08035250310004298 14599077 364 Toleikyte I Retterstøl K Leren TP Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study *Circulation* 2011 124 15 1606 1614 21911783 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990929 Toleikyte I, Retterstøl K, Leren TP et al. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation.* 2011; 124(15):1606-14. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990929 21911783 365 Ito MK McGowan MP Moriarty PM National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2011 5 3Suppl S38 S45 21600528 10.1016/j.jacl.2011.04.001 Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3Suppl):S38-45. 10.1016/j.jacl.2011.04.001 21600528 366 Klingel R Göhlen B Schwarting A Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy *Ther Apher Dial* 2003 7 3 359 364 12924613 10.1046/j.1526-0968.2003.00066.x Klingel R, Göhlen B, Schwarting A et al. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial.* 2003; 7(3):359-64. 10.1046/j.1526-0968.2003.00066.x 12924613 367 Thorogood M Seed M De Mott K Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance *BJOG* 2009 116 4 478 479 19250359 10.1111/j.1471-0528.2008.02084.x Thorogood M, Seed M, De Mott K; Guideline Development

Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BJOG*. 2009; 116(4):478-9. 10.1111/j.1471-0528.2008.02084.x 19250359 368 Simonson SG Martin PD Warwick MJ The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive *Br J Clin Pharmacol* 2004 57 3 279 286 14998424 10.1046/j.1365-2125.2003.02015.x PMC1884460 Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57(3):279-86. 10.1046/j.1365-2125.2003.02015.x PMC1884460 14998424 369 Kusters DM Homsma SJ Hutten BA Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolemia during pregnancy *Neth J Med* 2010 68 1 299 303 20739726 Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolemia during pregnancy. *Neth J Med*. 2010; 68(1):299-303. 20739726 370 Catov JM Bodnar LM Kip KE Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth *Am J Obstet Gynecol* 2007 197 6 610.e1-7 610.e1-7 18060950 10.1016/j.ajog.2007.04.024 Catov JM, Bodnar LM, Kip KE et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(6):610.e1-7. 10.1016/j.ajog.2007.04.024 18060950 371 Amundsen AL Khoury J Iversen PO Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia *Atherosclerosis* 2006 189 2 451 457 16466729 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.002 Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006; 189(2):451-7. 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.002 16466729 372 Hameed AB Tummala PP Goodwin TM Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia *Am J Obstet Gynecol* 2000 182 5 1152 1155 10819851 10.1067/mob.2000.103210 Hameed AB, Tummala PP, Goodwin TM et al. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(5):1152-5. 10.1067/mob.2000.103210 10819851 373 Khoury J Amundsen AL Tonstad S Evidence for impaired physiological decrease in the uteroplacental vascular resistance in pregnant women with familial hypercholesterolemia *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009 88 2 222 226 18972234 10.1080/00016340802503047 Khoury J, Amundsen AL, Tonstad S et al. Evidence for impaired physiological decrease in the uteroplacental vascular resistance in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(2):222-6. 10.1080/00016340802503047 18972234 374 Liguori A D'Armiento FP Palagiano A Effect of gestational hypercholesterolemia on omental vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidised fatty acids *BJOG* 2007 114 12 1547 1556 17903226 10.1111/j.1471-0528.2007.01510.x Liguori A, D'Armiento FP, Palagiano A et al. Effect of gestational hypercholesterolemia on omental vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidised fatty acids. *BJOG*. 2007; 114(12):1547-56. 10.1111/j.1471-0528.2007.01510.x 17903226 375 Varret M Rabes JP Saint-Jore B A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32 *Am J Hum Genet* 1999 64 5 1378 1387 10205269 10.1086/302370 PMC1377874 Varret M, Rabes JP, Saint-Jore B et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet*. 1999; 64(5):1378-87. 10.1086/302370 PMC1377874 10205269 376 Horton JD Cohen JC Hobbs HH PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism *J Lipid Res* 2009 50 Suppl S172 S177 19020338 10.1194/jlr.R800091-JLR200 PMC2674748 Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009; 50 (Suppl):S172-7. 10.1194/jlr.R800091-JLR200 PMC2674748 19020338 377 Maxwell KN Fisher EA Breslow JL Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 102 6 2069 2074 15677715 10.1073/pnas.0409736102 PMC546019 Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(6):2069-74. 10.1073/pnas.0409736102 PMC546019 15677715 378 Cohen JC Boerwinkle E Mosley TH Jr Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease *N Engl J Med* 2006 354 12 1264 1272 16554528 10.1056/NEJMoa054013 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354(12):1264-72. 10.1056/NEJMoa054013 16554528 379 Robinson JG Nedergaard BS Rogers

WJ Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial JAMA 2014 311 18 1870 1882 24825642 10.1001/jama.2014.4030 Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311(18):1870-82. 10.1001/jama.2014.4030 24825642 380 Raal FJ Honarpour N Blom DJ Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2015 385 9965 341 350 25282520 10.1016/S0140-6736(14)61374-X Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385(9965):341-50. 10.1016/S0140-6736(14)61374-X 25282520 381 Roth EM Taskinen MR Ginsberg HN Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial Int J Cardiol 2014 176 1 55 61 25037695 10.1016/j.ijcard.2014.06.049 Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. Int J Cardiol. 2014; 176(1):55-61. 10.1016/j.ijcard.2014.06.049 25037695 382 Cannon CP Cariou B Blom D Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial Eur Heart J 2015 36 19 1186 1194 25687353 10.1093/eurheartj/ehv028 PMC4430683 Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 36(19):1186-94. 10.1093/eurheartj/ehv028 PMC4430683 25687353 383 Roth EM Moriarty PM Bergeron J A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I Atherosclerosis 2016 254 254 262 27639753 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043 Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. Atherosclerosis. 2016; 254:254-62. 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043 27639753 384 Ginsberg HN Rader DJ Raal FJ Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher Cardiovasc Drugs Ther 2016 30 5 473 483 27618825 10.1007/s10557-016-6685-y PMC5055560 Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30(5):473-83. 10.1007/s10557-016-6685-y PMC5055560 27618825 385 Hartgers ML Defesche JC Langslet G Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia J Clin Lipidol 2018 12 2 390e8 396e8 29396260 10.1016/j.jacl.2017.12.008 Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2018; 12(2):390-6e8. 10.1016/j.jacl.2017.12.008 29396260 386 Sabatine MS Giugliano RP Keech A Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial Am Heart J 2016 173 94 101 26920601 10.1016/j.ahj.2015.11.015 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al. Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial. Am Heart J. 2016; 173:94-101. 10.1016/j.ahj.2015.11.015 26920601 387 Giugliano RP Mach F Zavitz K EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab N Engl J Med 2017 377 7 633 643 28813214 10.1056/NEJMoa1701131 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med. 2017; 377(7):633-43. 10.1056/NEJMoa1701131 28813214 388 Ridker PM Revkin J Amarenco P Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients N Engl J Med 2017 376 16 1527 1539 28304242 10.1056/NEJMoa1701488 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med. 2017; 376(16):1527-39. 10.1056/NEJMoa1701488 28304242 389 Ridker PM Tardif JC Amarenco P Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab N Engl J Med 2017 376 16 1517 1526 28304227 10.1056/NEJMoa1614062 Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P et al. Lipid-reduction

variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1517-26. 10.1056/NEJMoa1614062 28304227 390 Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab *J Clin Lipidol* 2018 12 4 958 965 29685591 10.1016/j.jacl.2018.03.088 Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(4):958-65. 10.1016/j.jacl.2018.03.088 29685591 391 Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial *Am Heart J* 2014 168 5 682 689 25440796 10.1016/j.ahj.2014.07.028 Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014; 168(5):682-9. 10.1016/j.ahj.2014.07.028 25440796 392 Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016 9 5 655 663 26943823 10.1586/17512433.2016.1162095 Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9(5):655-63. 10.1586/17512433.2016.1162095 26943823 393 Hussain MM, Rava P, Walsh M Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein *Nutr Metab (Lond)* 2012 9 14 1 16 22353470 10.1186/1743-7075-9-14 PMC3337244 Hussain MM, Rava P, Walsh M et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9(14):1-16. 10.1186/1743-7075-9-14 PMC3337244 22353470 394 Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ Case report: the efficiency and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child *J Clin Lipidol* 2019 13 3 397 401 30948303 10.1016/j.jacl.2019.03.001 Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ et al. Case report: the efficiency and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(3):397-401. 10.1016/j.jacl.2019.03.001 30948303 395 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study *Lancet* 2013 381 9860 40 46 23122768 10.1016/S0140-6736(12)61731-0 PMC4587657 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013; 381(9860):40-6. 10.1016/S0140-6736(12)61731-0 PMC4587657 23122768 396 Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL CP346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans *J Lipid Res* 2003 44 10 1887 1901 12837854 10.1194/jlr.M300094-JLR200 Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL et al. CP346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res.* 2003; 44(10):1887-901. 10.1194/jlr.M300094-JLR200 12837854 397 Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia *Orphanet J Rare Dis* 2018 13 1 96 96 29925433 10.1186/s13023-018-0841-3 PMC6011273 Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):96. 10.1186/s13023-018-0841-3 PMC6011273 29925433 398 Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia *Circulation* 2017 136 3 332 335 28716835 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208 Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3):332-5. 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208 28716835 399 D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy *Adv Ther* 2017 34 5 1200 1210 28432645 10.1007/s12325-017-0531-x D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther.* 2017; 34(5):1200-1210. 10.1007/s12325-017-0531-x 28432645 400 Underberg JA, Cannon CP

Larrey D Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) *J Clin Lipidol* 2020 14 6 807-817 33023859 10.1016/j.jacl.2020.08.006

Underberg JA, Cannon CP, Larrey D et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-817. 10.1016/j.jacl.2020.08.006 33023859 401

Santos RD, Valenti L, Romeo S Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps *Atherosclerosis* 2019 282 110-120 30731283 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029

Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis*. 2019; 282:110-20. 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029 30731283 402

Roeters van Lennep J, Aversa M, Alonso R Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide *J Clin Lipidol* 2015 9 4 607-617 26228681 10.1016/j.jacl.2015.05.001

Roeters van Lennep J, Aversa M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(4):607-17. 10.1016/j.jacl.2015.05.001 26228681 403

Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia *Pharmacotherapy* 2014 34 3 227-239 24734312 10.1002/phar.1351

Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL et al. Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(3):227-39. 10.1002/phar.1351 24734312 404

Rader DJ, Kastelein JJ Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia *Circulation* 2014 129 9 1022-1032 24589695 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292

Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014; 129(9):1022-32. 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292 24589695 405

Goldberg AC Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* 2010 4 5 350-356 21122677 10.1016/j.jacl.2010.08.015

Goldberg AC. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2010; 4(5):350-6. 10.1016/j.jacl.2010.08.015 21122677 406

Raal FJ, Santos RD, Blom DJ Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2010 375 9719 998-1006 20227758 10.1016/S0140-6736(10)60284-X

Raal FJ, Santos RD, Blom DJ et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9719):998-1006. 10.1016/S0140-6736(10)60284-X 20227758 407

Santos RD, Raal FJ, Catapano AL Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III. trials *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 35 3 689-699 25614280 10.1161/ATVBAHA.114.304549

PMC4344404 Santos RD, Raal FJ, Catapano AL et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III. trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(3):689-99. 10.1161/ATVBAHA.114.304549

PMC4344404 25614280 408

Miller M, Wright CC, Browne B Lipid-lowering medications for children and adolescents *J Clin Lipidol* 2015 9 Suppl 5 S67-S76 26343214 10.1016/j.jacl.2015.06.013

Miller M, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(Suppl 5):S67-S76. 10.1016/j.jacl.2015.06.013 26343214 409

Brandts J, Ray KK Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials *Future Cardiol* 2020 10.2217/fca-2020-0150 Online ahead of print 33345605

Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol*. 2020. doi: 10.2217/fca-2020-0150. Online ahead of print. 10.2217/fca-2020-0150 33345605 410

Ray KK, Landmesser U, Leiter LA Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol *N Engl J Med* 2017 376 15 1430-1440 28306389 10.1056/NEJMoa1615758

Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-40. 10.1056/NEJMoa1615758 28306389 411

Raal FJ, Kallend D, Ray KK Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia *N*

Engl J Med 2020 382 16 1520 1530 32197277 10.1056/NEJMoa1913805 Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382(16):1520-1530. 10.1056/NEJMoa1913805 32197277 412 Raal FJ Rosenson RS Reeskamp LF Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia N Engl J Med 2020 383 8 711 720 32813947 10.1056/NEJMoa2004215 Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(8):711-720. 10.1056/NEJMoa2004215 32813947 413 Rosenson RS Burgess LJ Ebenbichler CF Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia N Engl J Med 2020 383 24 2307 2319 33196153 10.1056/NEJMoa2031049 Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(24):2307-2319. 10.1056/NEJMoa2031049 33196153 414 Pinkosky SL Newton RS Day EA Ford RJ Lhotak S Austin RC Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis Nat Commun 2016 7 1 13457 13457 27892461 10.1038/ncomms13457 PMC5133702 Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun 2016;7(1):13457. 10.1038/ncomms13457 PMC5133702 27892461 415 Goldberg AC Leiter LA Stroes ESG Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial JAMA 2019 322 18 1780 1788 31714986 10.1001/jama.2019.16585 PMC6865290 Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. 10.1001/jama.2019.16585 PMC6865290 31714986 416 Ballantyne CM Laufs U Ray KK Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy Eur J Prev Cardiol 2020 27 6 593 603 31357887 10.1177/2047487319864671 PMC7153222 Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603. 10.1177/2047487319864671 PMC7153222 31357887 417 Detsky AS Naglie G A clinician's guide to cost-effectiveness analysis Ann Inter Med 1990 113 147 154 10.7326/0003-4819-113-2-147 2113784 Detsky AS, Naglie G. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. Ann Inter Med. 1990; 113:147-54. 10.7326/0003-4819-113-2-147 2113784 418 World Health Organization (WHO) Macroeconomics and health: investing in health for economic development Report of the Commission on Macroeconomics and Health Geneva 2001 World Health Organization (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva; 2001. 419 Siqueira ASE Siqueira AG Filho Land MGP Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil Arq Bras Cardiol 2017 109 1 39 46 28591251 10.5935/abc.20170068 PMC5524474 Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):39-46. 10.5935/abc.20170068 PMC5524474 28591251 420 Bahia LR Rosa RS Santos RD Estimated costs of hospitalization due to coronary artery disease attributable to familial hypercholesterolemia in the Brazilian public health system Arch Endocrinol Metab 2018 62 3 303 308 29791657 10.20945/2359-3997000000030 PMC10118785 Bahia LR, Rosa RS, Santos RD et al. Estimated costs of hospitalization due to coronary artery disease attributable to familial hypercholesterolemia in the Brazilian public health system. Arch Endocrinol Metab. 2018; 62(3):303-8. 10.20945/2359-3997000000030 PMC10118785 29791657 421 Neil HA Hammond T Huxley R Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study BMJ 2000 321 7254 148 148 10894692 10.1136/bmj.321.7254.148 PMC27432 Neil HA, Hammond T, Huxley R et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study. BMJ. 2000; 321(7254):148. 10.1136/bmj.321.7254.148 PMC27432 10894692 422 Rosso A Pitini E D'Andrea E The cost-effectiveness of genetic screening for familial hypercholesterolemia: a systematic review Ann Ig 2017 29 5 464 480 28715059 10.7416/ai.2017.2178 Rosso A, Pitini E, D'Andrea E et al. The cost-effectiveness of genetic screening for familial hypercholesterolemia: a systematic review. Ann Ig. 2017; 29(5):464-80. 10.7416/ai.2017.2178 28715059 423 Chen CH Hay JW Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment for heterozygous familial

hypercholesterolemia in the United States *Int J Cardiol* 2015; 181: 417-424. 25569270
10.1016/j.ijcard.2014.12.070 Chen CH, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. *Int J Cardiol*. 2015; 181:417-24. 10.1016/j.ijcard.2014.12.070 25569270 424 Nherera L Calvert NW Demott K Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolemia *Curr Med Res Opin* 2010; 26(3):529-36. 10.1185/03007990903494934 20014994 425 Odden MC Pletcher MJ Coxson PG Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States *Ann Intern Med* 2015; 162(8):533-41. 10.7326/M14-1430 PMC4476404 Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015; 162(8):533-41. 10.7326/M14-1430 PMC4476404 25894023 426 Ward S Lloyd Jones M Pandor A A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events *Health Technol Ass* 2007; 11(14):1-160. 10.3310/hta11140 17408535 Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Ass*. 2007; 11(14):1-160. 10.3310/hta11140 17408535 427 Ribeiro R Duncan BB Ziegelman PK Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian Public Health System *Arq Bras Cardiol* 2015; 104(1):32-44. 10.5935/abc.20140173 PMC4387609 Ribeiro R, Duncan BB, Ziegelman PK et al. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(1):32-44. 10.5935/abc.20140173 PMC4387609 25409878 428 Fonarow GC Keech AC Pedersen TR Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease *JAMA Cardiol* 2017; 2(10):1069-78. 10.1001/jamacardio.2017.2762 PMC5710446 Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(10):1069-78. 10.1001/jamacardio.2017.2762 PMC5710446 28832867 429 Kazi DS Moran AE Coxson PG Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease *JAMA* 2016; 316(7):743-53. 10.1001/jama.2016.11004 27533159 10.1001/jama.2016.11004 Kazi DS, Moran AE, Coxson PG. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016; 316(7):743-53. 10.1001/jama.2016.11004 27533159 430 Arrieta H Page TF Veledar E Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives *PLoS One* 2017; 12(1):e0169761. 10.1371/journal.pone.0169761 PMC5232345 Arrieta H, Page TF, Veledar E et al. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0169761. 10.1371/journal.pone.0169761 PMC5232345 28081164 Update Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia – 2021 <https://orcid.org/0000-0002-5738-2623> Izar Maria Cristina de Oliveira 1 <https://orcid.org/0000-0003-4157-664X> Giraldez Viviane Zorzanelli Rocha 2 3 <https://orcid.org/0000-0002-5151-0268> Bertolami Adriana 4 <https://orcid.org/0000-0002-9860-6582> Santos Raul Dias dos Filho 5 <https://orcid.org/0000-0002-0598-5529> Lottenberg Ana Maria 6 7 <https://orcid.org/0000-0001-6501-1139> Assad Marcelo Heitor Vieira 8 <https://orcid.org/0000-0003-3345-8862> Saraiva José Francisco Kerr 9 <https://orcid.org/0000-0002-2881-1820> Chacra Ana Paula M. 2 <https://orcid.org/0000-0002-1027-6954> Martinez Tania L. R. 10 <https://orcid.org/0000-0001-6433-5967> Bahia Luciana Ribeiro 11 <https://orcid.org/0000-0002-9911-4598> Fonseca Francisco Antonio Helfenstein 1 Faludi Andre Arpad 4 <https://orcid.org/0000-0001-7127-2052> Sposito Andrei C. 12 Chagas Antônio Carlos Palandri 13 Jannes Cinthia Elim 2 Amaral Cristiane Kovacs 4 <https://orcid.org/0000-0001-9816-3737> Araújo Daniel Branco de 4 <https://orcid.org/0000-0002-7954-5630> Cintra Dennys Esper 12 <https://orcid.org/0000-0002-8957-7193> Coutinho Elaine dos Reis 14

<https://orcid.org/0000-0002-1051-9434> Cesena Fernando 15 Xavier Hermes Toros 16
<https://orcid.org/0000-0003-0010-9471> Mota Isabela Cardoso Pimentel 4
<https://orcid.org/0000-0003-4056-9528> Giuliano Isabela de Carlos Back 17
<https://orcid.org/0000-0002-1397-0634> Faria José Rocha Neto 18
<https://orcid.org/0000-0003-3910-7852> Kato Juliana Tieko 1 <https://orcid.org/0000-0003-0801-9729>
 Bertolami Marcelo Chiara 4 Miname Marcio Hiroshi 2 <https://orcid.org/0000-0003-3816-5612>
 Castelo Maria Helane Costa Gurgel 19 20 21 Lavrador Maria Sílvia Ferrari 6 Machado Roberta
 Marcondes 7 Souza Patrícia Guedes de 22 Alves Renato Jorge 23 Machado Valeria Arruda 1
 Salgado Wilson Filho 2 1 São Paulo SP Brazil Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São
 Paulo, SP – Brazil 2 São Paulo SP Brazil Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina
 da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brazil 3 São Paulo SP Brazil Grupo
 Fleury, São Paulo, SP – Brazil 4 São Paulo SP Brazil Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
 São Paulo, SP – Brazil 5 São Paulo SP Brazil Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brazil 6
 São Paulo SP Brazil Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – Faculdade Israelita de Ciências da
 Saúde Albert Einstein (FICSAE), São Paulo, SP – Brazil 7 São Paulo SP Brazil Faculdade de
 Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratório de Lípidos (LIM10), São Paulo, São Paulo,
 SP – Brazil 8 Rio de Janeiro RJ Brazil Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ – Brazil
 9 Campinas SP Brazil Sociedade Campineira de Educação e Instrução, Campinas, SP – Brazil 10
 São Paulo SP Brazil Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP – Brazil 11
 Rio de Janeiro RJ Brazil Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brazil 12
 Campinas SP Brazil Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brazil 13
 São Paulo SP Brazil Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), São Paulo, SP – Brazil 14
 Campinas SP Brazil Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP – Brazil 15 São
 Paulo SP Brazil Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP – Brazil 16 Santos SP
 Brazil Cardio-Point Serviços Médicos e Assessoria LTDA, Santos, SP – Brazil 17 Florianópolis SC
 Brazil Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brazil 18 Curitiba PR
 Brazil Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR – Brazil 19 Fortaleza CE Brazil
 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE – Brazil 20 Fortaleza CE Brazil Hospital do
 Coração de Messejana, Fortaleza, CE – Brazil 21 Fortaleza CE Brazil Professora da Faculdade
 Unichristus, Fortaleza, CE – Brazil 22 Salvador BA Brazil Hospital Universitário Professor Edgard
 Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brazil 23 São Paulo SP Brazil
 Santa Casa de Misericórdia da São Paulo, São Paulo, SP – Brazil Correspondence: Sociedade
 Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – Postal
 Code: 20020-907 . E-mail: diretrizes@cardiol.br Update of the Brazilian Guideline for Familial
 Hypercholesterolemia – 2021 The report below lists declarations of interest as reported to the SBC
 by the experts during the period of the development of these statement, 2020/2021. Expert Type of
 relationship with industry Adriana Bertolami Nothing to be declared Ana Maria Lottenberg Financial
 declaration Nothing to be declared Ana Paula M. Chacra Nothing to be declared Andre Arpad
 Faludi Nothing to be declared Andrei C. Sposito Other relationships Funding of continuing medical
 education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses,
 from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants
 industry: - Sanofi: Medical class. Antônio Carlos Palandri Chagas Financial declaration A -
 Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other
 person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect
 controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures,
 lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards,
 investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical,
 orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Instituto de Vita: Membro do conselho
 científico; Novo Nordisk: Diabetes/obesidade; Pfizer/ Upjohn: Hipolipemiente. Cinthia Elim Jannes
 Nothing to be declared Cristiane Kovacs Amaral Nothing to be declared Daniel Branco de Araújo
 Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your
 spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is
 either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any
 payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for
 participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or
 international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo
 Nordisk/ Merk do Brasil: Diabetes; Novartis: Dyslipidemia. Other relationships Funding of continuing

medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Sanofi: Dyslipidemia. Dennys Esper Cintra Nothing to be declared Elaine dos Reis Coutinho Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novartis: Non-Promotional Activity. Fernando Cesena Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Libbs/ Novartis: Dislipidemia; Abbott/ Novo Nordisk: Diabetes; Pfizer: Anticoagulation. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novartis; Novo Nordisk: Diabetes. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: Semaglutida; AstraZeneca: Rosuvastatina, Metoprolol, Candesartana; Libbs: Rosuvastatina, Ezetimiba; Sanofi. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - AstraZeneca/ Novo Nordisk: Virtual congress. Hermes Toros Xavier Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Torrent do Brasil: Cholesterol; Bayer: Atherothrombosis. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Torrent do Brasil: Cholesterol. Isabela Cardoso Pimentel Mota Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - PTC Therapeutics: Rare diseases. Isabela de Carlos Back Giuliano Financial declaration B - Research funding under your direct/personal responsibility (directed to the department or institution) from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Genzyme do Brasil: Mipomersen. José Francisco Kerr Saraiva Nothing to be declared José Rocha Faria Neto Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - AstraZeneca: Diabetes; Boehringer Ingelheim: Diabetes, Atrial Fibrillation; Sanofi/Medley:

Dyslipidemia; Novartis. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Sanofi/ Medley: Dyslipidemia. Juliana Tieko Kato Nothing to be declared Luciana Ribeiro Bahia Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: Obesity; AstraZeneca: Diabetes. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: Obesity. Marcelo Chiara Bertolami Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Abbott: Lipidil; Sanofi: Zinpass e Zinpass eze, Libbs: Plenance eze. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: Ozempic; EMS: Hipolipemiantes; Aché: Trezate. Marcelo Heitor Vieira Assad Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - AstraZeneca: Cardiovascular prevention; Boehringer: Diabetes/anticoagulation; Novo Nordisk: Diabetes. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Boehringer; Novo Nordisk: Diabetes Marcio Hiroshi Miname Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Amgen: Repatha; Novo Nordisk: Ozempic; Libbs. B - Research funding under your direct/personal responsibility (directed to the department or institution) from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Kowa: Pema fibrato. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: Ozempic. Maria Cristina de Oliveira Izar Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Amgen: Evolocumabe; Amryt: Lomitapide; Aché: Rosuvastatina, Ezetimiba; Libbs. B - Research funding under your direct/personal responsibility (directed to the department or institution) from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novartis; PTC Bio; Amgen: Dyslipidemia. C - Personal research funding paid by the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - PTC Bio; Amgen: Dyslipidemia. Maria Helane Costa Gurgel Castelo Financial declaration A -

Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - PTC: Palestra e Advisory board sobre SQF; Amgen: Estudo clinico nos últimos 2 anos - Houser; B - Research funding under your direct/personal responsibility (directed to the department or institution) from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Amgen: Estudo Houser; Novartis: Estudo Orion. Maria Sílvia Ferrari Lavrador Nothing to be declared Patrícia Guedes de Souza Nothing to be declared Raul Dias dos Santos Filho Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Abbott; Amgen: Dyslipidemia; AstraZeneca: Diabetes; EMS; GETZ Pharma; Kowa; Merck; MSD; Novo Nordisk; Novartis; PTC; Pfizer; Hypera; Sanofi. B - Research funding under your direct/personal responsibility (directed to the department or institution) from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Amgen, Sanofi; Esperion: Dyslipidemia; Kowa. Renato Jorge Alves Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Amgen: Evolocumabe; PTC: Volanesorsen; Pfizer: Apixaban. Roberta Marcondes Machado Financial declaration Nothing to be declared Tania L. R. Martinez Nothing to be declared Valeria Arruda Machado Nothing to be declared Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez Financial declaration A - Economically relevant payments of any kind made to (i) you, (ii) your spouse/partner or any other person living with you, (iii) any legal person in which any of these is either a direct or indirect controlling owner, business partner, shareholder or participant; any payments received for lectures, lessons, training instruction, compensation, fees paid for participation in advisory boards, investigative boards or other committees, etc. From the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: GLP-1 Receptor Agonist; AstraZeneca: Dapagliflozina; Amgen: PCSK9 inhibitors. Other relationships Funding of continuing medical education activities, including travel, accommodation and registration in conferences and courses, from the brazilian or international pharmaceutical, orthosis, prosthesis, equipment and implants industry: - Novo Nordisk: GLP-1 Receptor Agonist. Wilson Salgado Filho Nothing to be declared Definition of Grades of Recommendation and Levels of Evidence

Class I – Conditions for which there is conclusive evidence or, if not, a consensus that the procedure is safe and useful/effective.

Class II – Conditions for which there is conflicting evidence and/or divergence of opinions on the safety and usefulness/efficacy of the procedure.

Class IIA – Evidence or opinion in favor of the procedure. The majority agrees.

Class IIB – Safety and usefulness/efficacy are less well established, and there is no predominance of opinions in favor of the procedure.

Class III – Conditions for which there is evidence and/or a consensus that the procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

Level A – Data obtained from several large randomized studies showing concurring results and/or a robust meta-analysis of randomized controlled trials.

Level B – Data obtained from a less robust meta-analysis, a single randomized study, or from nonrandomized (observational) studies.

Level C – Data obtained from consensual expert opinions.

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common genetic cause of premature coronary artery disease (CAD), especially myocardial infarction, related to lifetime exposure to high concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). It is a severe form of genetic dyslipidemia in which approximately 85% of men and 50% of women may experience a coronary event before 65 years of age if not properly treated.

FH is considered a public health problem because of the high prevalence (approximately 1:200-300 in the general population) and the association with early CAD. Reduced life expectancy was also observed in several families. In addition, nearly 200,000 people die each year worldwide from early heart attacks due to the disease, which could be prevented with appropriate treatments. If not treated, men and women with heterozygous FH will develop CAD before the ages of 55 and 60 years, respectively. Homozygotes, in turn, commonly develop CAD very early in life and, if not treated, may die before the age of 20. However, once the diagnosis is made and the treatment is initiated, the natural history of atherosclerotic disease can be changed.

A key step is early diagnosis, which allows early initiation of lipid-lowering medication and may change the natural history of the disease. Diagnosis should be supported by guidelines and algorithms. Identifying more severe cases and promoting integrated care are strategies to minimize the impact of FH on cardiovascular disease (CVD) outcomes. Diagnostic approaches, nutritional measures, and potent drugs, such as high-intensity statins, combined medications, and new lipid-lowering agents, can modify the natural history of the disease in patients.

Another important aspect is the recognition that FH is an autosomal codominant genetic condition, and thus cascade screening of patients' family members is imperative. This is a cost-effective measure that allows early detection and the initiation of therapies aimed at delaying or preventing the onset of atherosclerotic disease. Special attention is given to children and adolescents, pregnant women, and patients with severe FH in different sections of this guideline.

The Department of Atherosclerosis of the Brazilian Society of Cardiology and Brazil's leading experts met with the purpose of gathering the best available data and presenting them clearly and objectively to improve clinical practice in Brazil. This guideline can now be used to prevent and treat premature cardiovascular atherosclerotic disease, thus reassuring the families affected by this condition.

Prof. Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

FH is a genetic disease with an autosomal codominant mode of inheritance that affects lipoprotein metabolism. It is characterized by highly elevated levels of LDL-C and specific clinical signs, such as tendon xanthomata, corneal arcus, and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) before the age of 45 years. 1, 2

The disease was first described by the pathologist Francis Harbitz in the mid-18th century, when he reported cases of sudden death in patients with xanthomas. In 1938, Müller 3 described FH as a clinical entity. He identified that the combination of hypercholesterolemia, xanthomas, and CAD manifestations was a common finding in some families, inherited as a dominant trait. Approximately 50 years later, Brown and Goldstein 4 - 6 elucidated the complex pathway of endogenous cholesterol synthesis and identified a defect in the internalization of receptor-bound low-density

lipoprotein (LDL) by studying patients and cell cultures. In 1983, the LDL receptor gene was cloned and mapped on the short arm of chromosome 19⁷, being named the LDL receptor (LDLR) gene in 1989.⁸

The estimated historical prevalence of FH was 1:500 people with the heterozygous form and 1:1,000,000 people with the homozygous form.^{9, 10} Khachadurian¹⁰ was the first to discriminate one presentation from the other. However, recent studies based on clinical and molecular criteria suggest that the prevalence of FH is actually higher: 1:200-300 in those with heterozygous FH (HeFH) and 1:160,000-300,000 in those with homozygous FH (HoFH).^{11, 12}

LDL-C plasma concentrations are, in general, 2 to 3 times higher in people with HeFH than in those without the disease, and those with HeFH are more likely to develop premature ASCVD in the second or third decades of life. People with HoFH, in turn, have LDL-C concentrations approximately 6 to 8 times higher and develop ASCVD very early in life, often dying by the age of 20 years if the disease is not treated.^{9, 13}

The clinical phenotype of FH is usually caused by defects in the LDLR gene, which encodes the LDLR,^{5, 10} with more than 2,251 mutations described to date.¹⁴ Point mutations, or single base-pair substitutions (single nucleotide polymorphism, SNP), account for over 84% of mutations, and major rearrangements occur in 16% of all mutations described in the LDLR gene.

The clinical phenotype of FH may also be secondary to defects in the apolipoprotein-B (APOB) gene, which encodes apolipoprotein B-100 (Apo B-100)¹⁵ – when defective, it has lower affinity for the LDLR. It may also occur in case of accelerated LDLR catabolism due to gain-of-function mutations in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene, which encodes NARC-1,¹⁶ a protein involved in LDLR catabolism.

In most cases, FH is caused by mutations in genes encoding proteins involved in LDLR uptake and catabolism. The LDLR, APOB, and PCSK9 genes are linked to the development of FH, causing defective homeostasis of LDL particles and, consequently, elevated plasma concentrations of LDL-C. Thus, patients with a molecular diagnosis of FH frequently have pathogenic variants in the LDLR gene,¹⁷ while mutations in the APOB and PCSK9 genes account for a lower proportion of cases of FH in its autosomal codominant form.¹⁸ Autosomal recessive FH (ARH), conversely, is rare and occurs when pathogenic mutations are inherited in both copies of the low-density lipoprotein adaptor protein 1 (LDLRAP1) gene, which encodes the LDLR adaptor protein.¹⁹ However, FH may also be caused by pathogenic mutations in unidentified genes or in several genes, known as polygenic FH.²⁰

The clinical phenotype is remarkably similar among the most common forms of FH; however, APOB gene defects are more common among some European populations (1:300-700 in Central Europe), while PCSK9 gene mutations do not have an established frequency (generally ~1%). FH has high penetrance and,²⁰⁻²² therefore, most carriers of FH-causing mutations have the clinical phenotype. Because of its autosomal codominant mode of inheritance, half of the first-degree relatives of a person with FH will carry the genetic defect and show high LDL-C levels at birth and over the lifespan. Men and women are equally affected.^{9, 22}

In heterozygotes, only half of the LDLRs are functional, while in homozygotes, due to a defect in the LDLR, both receptors have loss of function or null function.²³ Genetic diagnosis is important because patients are often unaware of clinical/laboratory criteria, which makes diagnostic confirmation more difficult.

According to a recent statement,²³ FH comprises multiple clinical phenotypes because of different underlying molecular etiologies and additional genetic factors. LDL-C levels, number of mutations, and additional protective or pathogenic factors determine the risk of CAD; therefore, people at risk due to family history and those with the FH phenotype should be genotyped. The test results

indicate three categories of individuals:

In some cases, alternative molecular etiologies should be explored, ²³ such as mutations in the APOE gene or in the LIPA gene, which encodes lysosomal acid lipase, as well as the polygenic form. Carriers of pathogenic mutations are at higher risk of CAD in any LDL-C level when compared to noncarriers. Those with causative mutations and LDL-C levels > 190 mg/dL have a 3-fold higher risk of CAD compared with noncarriers with the same LDL-C levels. This is probably due to lifetime exposure to very high levels of LDL-C. ²⁴

FH is considered a public health problem because of the high prevalence of early coronary heart disease and reduced life expectancy observed in several families. If the disease is not properly treated, approximately 85% of men and 50% of women may experience a coronary event before the age of 65 years. Studies have shown that approximately 200,000 people die each year worldwide from early heart attacks due to FH, which could be prevented with appropriate treatments. ²⁰

ASCVD and its complications are a serious public health problem in Brazil and worldwide. According to data from the Information Technology Department of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), CVDs are the leading cause of death in the country, accounting for approximately 27.65% of all deaths. ²⁵ Regarding the specific mortality rate for circulatory system diseases, ischemic heart diseases account for 32% of deaths. ²⁵ According to Ribeiro et al., ²⁶ the Brazilian public health system funded 940,323 hospitalizations for CVD in 2012. From 2008 to 2012, the rates of hospitalization for congestive heart failure and hypertension decreased, whereas the rates of hospitalization for angioplasty and acute myocardial infarction (AMI) increased. ²⁶

Ischemic heart diseases and stroke are, respectively, the first and second leading causes of death worldwide, accounting for more than 15.2 million deaths. These conditions have remained the global leading causes of death for the past 15 years. ²⁷ A study conducted in the United States (US) from 1989 to 1998 found that 51% of women and 41% of men with sudden cardiac death died out of hospital. Acute coronary syndrome (ACS) accounted for 27% of these deaths. ²⁸

Most deaths from AMI occur in the first hours of manifestations. Forty to 65% of cases occur in the first hour, while approximately 80% occur in the first 24 hours. ²⁹ Among survivors, 19% on average progress to heart failure, which is a major cause of hospitalization and morbidity. ³⁰ , ³¹

Although known cardiovascular risk factors are responsible for most cases of ASCVD and its complications, ³² - ³⁶ some clinical conditions increase the risk of ASCVD and accelerate its onset, such as FH. ³⁷ - ⁴⁰

The estimated historical prevalence of FH in the general population is 1:500. ²² However, according to the Copenhagen General Population Study, the estimated current prevalence of FH is 1:223 by clinical criteria ³⁷ and 1:217 by genetic testing. ³⁸ A Danish government report concluded that, with a prevalence of 1:200-250, only 11 to 13% of HeFH carriers would be identified (failure to diagnose is particularly significant in children).

The estimated prevalence of HoFH was 1:1,000,000. However, current data suggest that HoFH affects 1:300,000 people, although the number can be higher (1:160,000) when there is a founder effect. This means that HoFH may be more prevalent in some populations, such as South Africans (1:100,000), Lebanese (1:170,000), French Canadians (1:270,000), and Finns, because of consanguineous marriage. ¹³ , ¹⁴

Therefore, according to the Danish study, an HeFH prevalence of 1:220 translates into an allele frequency of 1:440, with an assumed HoFH frequency of 1:193,600. Based on these estimates, the predicted number of cases of HoFH in Denmark is approximately 28. However, the fact is that very few cases are diagnosed ³⁸ , ³⁹ and, in most countries, the condition remains underdiagnosed

(less than 1% in Brazil). 14 The estimated number of people with FH worldwide is over 34,000,000. 9 , 14 However, less than 10% are diagnosed, and less than 25% receive lipid-lowering medication. 38 If the same prevalence is assumed in Brazil, approximately 1,033 cases of HoFH are estimated in the country.

There are no objective data on the prevalence of FH in Brazil. Based on clinical and laboratory data and family history of the adult population of participating institutions in the ELSA-Brazil study and according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria, the estimated prevalence of FH is 1:263, which corresponds to 766,000 people living with FH in Brazil. 41 The prevalence varies according to gender (0.38% in women and 0.30% in men), race (0.25% in White people, 0.47% in multiethnic people, and 0.67% in Black people), and age (0.10% in 35-45 years, 0.42% in 46-55 years, 0.60% in 56-65 years, and 0.26% in 66-75 years). 41 Data from a recent meta-analysis showed that the global prevalence of FH in the general population is 1:311, being 18-fold higher among those with ASCVD. 42 Another meta-analysis showed a higher prevalence of FH among those with ischemic heart disease (10-fold), premature ischemic heart disease (20-fold), and severe hypercholesterolemia (23-fold). 43

FH is a common genetic cause of premature coronary disease, especially AMI and angina pectoris, related to lifetime exposure to elevated LDL-C concentrations. 44 , 45 If not treated, men and women with HeFH and total cholesterol levels between 310 and 580 mg/dL will develop CAD before the ages of 55 and 60 years, respectively. Homozygotes with total cholesterol levels between 460 and 1,160 mg/dL usually develop CAD very early in life and, if not treated, may die before the age of 20 years. However, when the diagnosis is made and the treatment is initiated, the natural history of atherosclerotic disease can be changed. 46

Although there are no data on the risks of ASCVD or the rates of lipid-lowering treatment in FH, the prevalence of CAD among those with a probable or definite diagnosis of FH (according to DLCN criteria) in a large sample of the general population in Copenhagen, Denmark, was 33%, 37 of which only 48% received statins. Those with probable or definite FH who did not receive statins had a 13-fold increase in the risk of CAD (95% confidence interval [CI] 10- to 17-fold). Similar results were found in other FH cohorts. 47

Conversely, FH patients receiving statins had a 10-fold higher risk of ASCVD (95% CI 8- to 14-fold), which suggests that the statin treatment was insufficient to lower lipid levels or was introduced late in life, when atherosclerosis was already severe. Similar treatment data were reported in other studies. 48 - 50

The risk of premature ASCVD in FH is very high, and 5 to 10% of coronary events occur before the age of 50 years. 47 , 51 If not treated, young patients with FH have a 90-fold increase in the risk of death. 47 , 51 FH also accounts for a significant number of hospitalizations and loss of productivity due to the high incidence of ASCVD. 47

Therefore, a key step is early diagnosis, which allows early initiation of lipid-lowering medication and may change the natural history of the disease. Diagnosis should be supported by guidelines 52 - 54 and algorithms. 55 In addition, identifying more severe cases 56 , 57 and promoting integrated care 58 are strategies to minimize the impact of FH on CVD outcomes.

The amount of circulating cholesterol depends, on the one hand, on the balance between hepatic synthesis and intestinal absorption and, on the other hand, on excretion, especially via biliary tract. When this process is unbalanced, as is the case with FH, cholesterol levels can increase significantly and form deposits such as xanthomas and early atherosclerosis 22 . Body cholesterol input and output are regulated by a feedback system in which increased cholesterol absorption from diet leads to reduced hepatic synthesis. Unlike dietary fats, which are almost completely absorbed by the intestine, cholesterol is only partially absorbed. When the amount of cholesterol from diet increases, absorption decreases proportionally. In men, cholesterol is mostly transported

by LDLs. These particles are produced by metabolism of very low-density lipoproteins (VLDLs), which are rich in triglycerides but also provide, especially as remnants (intermediate-density lipoproteins, IDLs), cholesterol for the formation of atheromatous plaques. In addition, when LDLs are delipidated in triglyceride content, they originate smaller and denser LDLs, which are very atherogenic. LDLs are removed from circulation and transported into cells by cell membrane receptors that recognize Apo B-100, the only protein found in LDL. Remnants and IDL are also removed by these receptors, but much faster than LDL. This happens because these particles, in addition to Apo B-100, also have apolipoprotein E (Apo E) on their surface, which has higher affinity for receptors than Apo B-100.

In FH, genetic defects also affect the LDLR, leading to decreased lipoprotein endocytosis. 59 Receptor-mediated LDL endocytosis and defects causing impaired receptor function and hypercholesterolemia were described by Brown and Goldstein in the 1970s. The several hundred polymorphisms in the receptor gene can affect the structure of the receptor that binds to Apo B-100 in LDL particle, other protein domains, and the recirculation of receptors that are normally recycled back to the cell membrane after endocytosis. However, only some LDLR gene polymorphisms are associated with the FH phenotype. Apo B defects and those related to gain-of-function of PCSK9, participating in LDLR catabolism, account for approximately 5% and < 1% of cases, respectively. 2

A much rarer possibility is a homozygous defect in the LDLRAP1, since this type of defect is recessive. However, according to estimates, between 5 and 30% of patients with the FH phenotype do not have an identified causative gene, which suggests that there were mutations in unidentified genes or by combination (polygenic mutations). Thus, FH results from the inability to efficiently remove cholesterol from LDLs, causing elevated plasma concentrations and deposits in vessels and tissues. 59

In general, FH is genetically transmitted by one of the parents, with an autosomal codominant monogenic inheritance pattern, which most frequently characterizes the heterozygous form of the disease. The estimated prevalence of HeFH is 1:200-250 in Europe and approximately 1:250 in Brazil. However, a concomitant increase in Lp(a) or a concomitant defect in triglyceride metabolism is not uncommon, indicating even more severe dyslipidemia.

The occurrence of xanthomas during childhood or adolescence together with very high LDL-C levels (> 500 mg/dL), premature atherosclerotic disease, and aortic valve stenosis are suggestive of HoFH, which is much more severe and difficult to treat. 13 In this case, most patients' parents have HeFH, usually due to mutations in the LDLR gene, but mutations may also occur in other genes (APOB or PCSK9). There may also be a combination of polymorphisms from different genes (LDLR, APOB, PCSK9, or LDLRAP-1). In the homozygous form, concomitantly low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are also frequent, possibly due to accelerated removal of apolipoprotein A1 (Apo A-I) or a defect in cholesterol efflux. Homozygous manifestations should also be suspected in case of less markedly elevated LDL-C levels (> 300 mg/dL) occurring together with xanthomas before 10 years of age. 13

The clinical and laboratory criteria for the diagnosis of FH are arbitrary and based on the following:

Clinical signs of extravascular cholesterol deposits

Elevated plasma LDL-C or total cholesterol levels

Family history of hypercholesterolemia and/or premature atherosclerotic disease

Identification of mutations and genetic polymorphisms favoring the development of FH.

Some criteria have been proposed to standardize and formalize the diagnosis of FH, such as the US MEDPED criteria from the US Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths Program, 60 the

Dutch MEDPED criteria from the DLCN (see Table 1), 61 and the Simon Broome Register Group criteria. 62 The Dutch MEDPED criteria are used in Brazil.

Adapted from the Dutch Lipid Clinic Network with one criterion from the Simon Broome Register Group. 62 CAD: coronary artery disease; DNA: deoxyribonucleic acid; FH: familial hypercholesterolemia; LDL: low-density lipoprotein.

The Dutch MEDPED criteria are simple and recommended for diagnostic suspicion of FH and for decision-making regarding treatment initiation (see below). An algorithm based on the Dutch MEDPED criteria can be used to improve diagnostic accuracy, although validation for the Brazilian population is not yet available.

Given the high prevalence of FH in the general population and its great impact on CVD and mortality rates, medical history should include information about family history of hypercholesterolemia, use of lipid-lowering medication, and premature atherosclerotic disease, including the age of onset. Patients with a family history of FH and/or premature atherosclerotic disease are more likely to have FH.

The investigation for clinical signs of FH (xanthomas, xanthelasmas, and corneal arcus) should be part of routine physical examination and can be complemented by additional tests, such as tendon ultrasound, in specific cases. The clinical signs are not overly sensitive but can be highly specific; thus, although FH diagnosis does not depend on clinical signs, their presence strongly suggests this etiology.

Tendon xanthomas (Figure 1) are most commonly found in the Achilles tendon and in the extensor tendons of the fingers but may also be found in the patellar and triceps tendons. They should be assessed by both visual inspection and palpation. These xanthomas are almost pathognomonic for FH but occur in less than 50% of cases. 63 Intertriginous planar xanthomas may also occur, especially in HoFH (Figure 2).

Yellow-orange tuberous xanthomas (Figures 3 and 4) and eyelid xanthelasmas are not specific to FH and should be carefully assessed when found in patients aged 20 to 25 years. The presence of partial or total corneal arcus suggests FH when found in patients under 45 years of age (Figure 5). HoFH carriers may also have systolic ejection murmur due to stenosis in the aortic valve and supra-aortic region.

The collection of blood samples to measure LDL-C and total cholesterol levels for FH screening is extremely important to diagnose as many cases as possible and, consequently, reduce the impact of the disease on cardiovascular morbidity and mortality in the general population. The screening process can be based on two methods: universal screening and cascade screening. 23 , 52

All those aged 10 years or over should undergo lipid profile testing. 52 Plasma lipid measurement should also be considered in children aged 2 years or over in the following cases: 52

When there is a family history of premature atherosclerotic disease (men aged < 55 years or women aged < 65 years) and/or dyslipidemia.

When the child has xanthomas or corneal arcus, risk factors (hypertension, diabetes mellitus, obesity), or atherosclerotic disease.

The recommended frequency for plasma lipid measurement is still open to debate. In general, if the lipid profile is normal, but other criteria suggest FH, such as family history of early atherosclerotic disease or significant hypercholesterolemia, the test can be repeated after 1 year. In the absence of these factors, the test can be repeated within 5 years. Data such as age, presence of other risk factors for atherosclerosis, degree of control of risk factors, lifestyle habits, and occasional use of

medications that may affect lipid metabolism can be considered to individualize the frequency of lipid measurements.

A positive FH diagnosis should always be suspected in adults (≥ 20 years) with LDL-C levels ≥ 190 mg/dL. In the general population, people aged ≥ 30 years with LDL-C ≥ 250 mg/dL, those aged 20-29 years with LDL-C ≥ 220 mg/dL, and those aged < 20 years with LDL-C ≥ 190 mg/dL are 80% more likely to have FH. 61 FH is also more likely to occur in patients with LDL-C ≥ 190 mg/dL whose families are characterized by a bimodal distribution of LDL-C, in which some members have typically low levels (LDL-C < 130 mg/dL), while others (those with FH) have typically high levels (≥ 190 mg/dL). 62

Before the diagnosis of FH is made, however, secondary causes of hypercholesterolemia, including hypothyroidism and nephrotic syndrome, should be ruled out. Importantly, the presence of hypertriglyceridemia does not exclude the diagnosis of FH.

Since 2017, total cholesterol levels ≥ 310 mg/dL in adults and ≥ 230 mg/dL in children and adolescents have been considered suggestive of FH by laboratory reports in Brazil. 64

Finally, it should be noted that lipid profile measurement is subject to a series of variations related to the method and procedures used as well as to patient-specific factors, such as lifestyle, use of medications, and associated diseases. Therefore, diagnostic accuracy can be increased by laboratory analysis of new samples ideally collected at least 1 week after the first collection.

Cascade screening consists of measuring the lipid profiles of all first-degree relatives (father, mother, and siblings) of patients diagnosed with FH. The chances of identifying other FH carriers from an index case are 50% in first-degree relatives, 25% in second-degree relatives, and 12.5% in third-degree relatives. 63 As new cases are identified, additional relatives are recommended for screening. Cascade screening is considered the most cost-effective method for identifying FH carriers.

Genetic screening is cost-effective and can be used in all FH patients and their first-degree relatives. The most cost-effective cascade screening method is the one that uses genetic information from people who have been identified with an FH-causing mutation. 63

Reverse cascade screening consists of reversely testing first-, second-, and third-degree relatives of a child who has been identified as an index case. Children with FH are often the first to be diagnosed by a pediatrician, and their parents are unaware if they are also FH carriers. Therefore, it is an opportunity to identify and treat asymptomatic parents who have never used any medication for the disease. 23

Opportunistic diagnosis occurs when the lipid profile is measured at the time of immunization. Although this is not a common practice in Brazil, the method is an opportunity for early diagnosis of asymptomatic children. 23 , 59

The estimated historical prevalence of HoFH in the general population worldwide (1:1,000,000) is very low. However, higher prevalence rates are currently recorded in the general population, ranging from 1:160,000 to 1:300,000. 13 , 52 The diagnostic criteria for HoFH are shown in Chart 1 .

Except for autosomal recessive hypercholesterolemia. FH: familial hypercholesterolemia; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. The LDL-C levels are only suggestive of homozygous FH, but lower levels should be considered for the diagnosis of compound or double heterozygotes in the presence of additional criteria.

Clinical signs of FH and family history of early atherosclerotic disease and/or dyslipidemia should be investigated in all patients (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

The lipid profile of all patients over 10 years of age should be measured (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

Lipid profile measurement should be considered in those aged 2 years or over in the presence of risk factors, clinical signs of FH, and atherosclerotic disease, as well as in the case of a family history of premature atherosclerotic disease and/or dyslipidemia (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

The lipid profile of all first-degree relatives of patients diagnosed with FH should be measured (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

FH is an autosomal codominant disease. It is primarily caused by loss-of-function mutations in the LDLR and APOB and, less frequently, by gain-of-function mutations in PCSK9, which is responsible for LDLR degradation.

The LDLR is located on the surface of hepatocytes and cells from other organs, binding to LDL via Apo B, which leads to LDLR uptake by a mechanism of internalization and endocytosis of the LDL/Apo B/LDLR complex. This process is mediated by LDLRAP1 present in the clathrin-coated pits. After internalization, the LDL particle separates from the LDLR in the endosome, and the LDLR will either undergo lysosomal degradation facilitated by PCSK9 or be transferred back to the cell surface. Cholesterol is then released into the cell for metabolism or elimination. Alternatively, the LDLR can be degraded by exogenous PCSK9 binding to the LDLR on the cell surface, where it is internalized and processed for lysosomal degradation. 16 When the LDLRs have any genetic mutation affecting their structure or function, the level of LDL removal from the plasma decreases and, consequently, the plasma LDL-C level increases inversely to the number of functional receptors. 65

FH is classically caused by pathogenic mutations in the LDLR, APOB, and PCSK9 genes. The LDLR-coding gene (LDLR), located on chromosome 19, consists of approximately 45,000 DNA base pairs and is formed by 18 exons and 17 introns. The LDLR is a protein composed of 839 amino acids, including a 21-amino-acid signal peptide with several functional domains.

The analysis of the mutations identified in the LDLR gene demonstrates that there are no mutation hot spots in the gene. 66, 67 Nonetheless, mutations in exon 4, which is responsible for binding LDLR via Apo B, seem to correlate with more severe phenotypes. 66 - 70 Interestingly, de novo mutations in the LDLR gene seem to be rare. 71 Production is finely regulated by a sophisticated feedback mechanism controlling the transcription of the LDLR gene in response to variations in intracellular sterol content and cellular cholesterol demand. 72

There are approximately 2,900 genetic variants associated with FH, 73 and approximately 85 to 90% occur in the LDLR gene. FH is most commonly attributed to mutations in the LDLR gene (including missense, nonsense, insertions, and deletions), resulting in partial-to-total functional reductions in LDLR ability to remove LDL from circulation. Depending on the impact of the mutation on the resulting protein, the patient may express little or no LDLR (receptor-negative) or LDLR isoforms with reduced affinity for LDL on the surface of hepatocytes (receptor-defective). 70, 74 - 77

Heterozygotes inherit an allele with a pathogenic variant from one parent and a normal allele from the other. Since two functional alleles are needed to maintain a normal plasma LDL-C level, the absence of a functional allele may cause a 2-fold increase from normal LDL levels during childhood. 72 Homozygotes inherit two alleles with pathogenic variants; consequently, the LDLR function is very reduced, and patients develop very severe hypercholesterolemia (400 to 1,000 mg/dL). 72

There are five main classes of LDLR gene mutations: 70 , 76

Class I (null mutations): these mutations affect the promoter or coding regions of the gene, leading to the complete absence of LDLR synthesis or in the synthesis of a nonfunctional receptor.

Class II: these mutations are caused by defects in post-translational processing or failure to transport LDLR from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex, leading to lower LDLR expression on the cell surface.

Class III: LDL does not bind correctly to the LDLR on the cell surface because of a defect in the ligand-binding domain or in the epidermal growth factor (EGF) precursor homologous domain of the LDLR.

Class IV: the LDLR binds normally to LDL, but the latter is not efficiently internalized by the mechanism of endocytosis via clathrin-coated pits.

Class V: the LDLR is not recycled back to the cell surface.

The APOB gene spans 42 kilobases (kb), consists of 29 exons and 28 introns, and yields two protein isoforms: a small one, named Apo B-48, and a large one, named Apo B-100. Apo B-48 is produced in the intestine and found in chylomicrons and their remnants, while Apo B-100 is produced in the liver and found in several lipoproteins, such as VLDL, IDL, LDL, and lipoprotein(a) (Lp(a)). Hypercholesterolemia due to a mutation in the APOB gene results in a clinical phenotype of FH similar to that caused by mutations in other genes and was classically referred to as familial defective Apo B-100 (FDB). 15 However, it is worth noting that FDB is currently considered a type of FH, and its distinction is made only from an academic perspective.

Contrasting with the findings regarding the LDLR gene, only 353 variants have been identified in the APOB gene, 80 and most of them are in exon 26. 78 - 80 The most common mutation in the APOB gene is the Arg3500Gln substitution, which causes disruption of the protein structure. The variant accounts for 5 to 10% of FH cases in northern European populations but is rare in other populations. 79 , 80

Another condition that may cause the FH phenotype is increased PCSK9 activity, also known as FH3, in which gain-of-function mutations lead to further LDLR degradation. 16 , 80 , 81 This is the least common cause of FH, accounting for 1 to 3% of clinically diagnosed cases. 80 , 81 The PCSK9 gene spans 25 kb, consists of 12 exons, and yields a 692-amino acid protein.

In addition to the previously described genes, mutations in LDLRAP1 have also been considered to cause the HoFH phenotype. Unlike classic FH, these disorders have an autosomal recessive mode of inheritance. In ARH, reduced LDLRAP1 expression hinders LDLR binding to clathrin-coated pits on the cell surface, 82 , 83 which thus reduces or prevents the internalization of the LDL/LDLR complex in the hepatocytes. The LDLRAP1 gene spans 25 kb, consists of 9 exons, and yields a 308-amino acid protein. Only patients with homozygous or compound heterozygous gene mutations are affected; simple heterozygotes are only carriers, as they usually do not have hypercholesterolemia. However, cases of ARH carriers with LDL-C levels higher than other noncarrier family members have been described in the literature. 84

In addition to the previously mentioned genes, there are other candidate FH-causing genes: APOE , IDOL (MYLIP) , HCHOLA4 , STAP1 , and LIPA . 85

Rare forms of ARH (also known as FH phenocopies) include sitosterolemia and phytosterolemia, which occur due to mutations in two adjacent and oppositely oriented genes (ABCG5 and ABCG8). These genes encode ATP-binding cassette transporter proteins, sterolin-1 and sterolin-2, 86

which are involved in the elimination of plant sterols, which cannot be used by human cells, and in cholesterol 7- α hydroxylase (CYP7A1) deficiency. CYP7A1 is an enzyme involved in the first step in bile acid synthesis, and its deficiency results in increased intrahepatic cholesterol and reduced LDLR expression on the surface of the hepatocyte. CYP7A1 deficiency is the least common autosomal recessive disorder possibly causing severe hypercholesterolemia. 87

Current studies show that FH encompasses a spectrum of clinical phenotypes partly based on the range of pathogenic variants. Therefore, people with more than one variant in the same gene and in different alleles (compound heterozygotes in trans, usually in the LDLR gene) may have a phenotype similar to that of a true homozygote (same variant in two alleles). 23, 88 Table 2 shows the variability in the distribution of pre-treatment LDL-C levels for different FH genotypes. 23

Adapted from Sturm et al. 23 APOB: apolipoprotein B; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; LDLR: LDL receptor; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SNP: single nucleotide polymorphism.

Importantly, normal LDL-C levels have been described in patients with pathogenic variants in families with FH, and a pathogenic variant is not always identified in people with the phenotype. Thus, the presence of a phenotype compatible with FH without an identified pathogenic variant in the classical LDLR, APOB, and PCSK9 genes may be linked to polygenic inheritance. Talmud et al. 89 described sets of 12 polymorphisms in different genes in hypercholesterolemic patients without an identified causative mutation. 89 According to the authors, in the absence of classical monogenic causes, polygenic inheritance could explain up to 88% of cases of general hypercholesterolemia and approximately 20% of those with the FH phenotype. 90

Cascade genetic screening has been used as a tool to identify new FH patients. Depending on the inclusion criteria and the sensitivity of the methods used for FH screening, pathogenic variants correlated to the disease can be identified in 30 to 80% of patients. 91, 92 The technique consists of sequencing variants in first-degree relatives of those diagnosed with FH. 93 In screening rounds, first-degree relatives identified with the condition become index cases, and their respective relatives are screened successively (Figure 6).

Cascade genetic screening is the most cost-effective strategy for identifying FH carriers. 93 - 95 Marks et al. 93 analyzed the cost-effectiveness of the strategy and determined an incremental cost per life-years gained (LYG) of £3,300. It was the most cost-effective program in Denmark, with a cost per LYG of US\$8,700.00, which demonstrates a lower cost estimate than the expenditures on secondary prevention of non-FH carriers. 96

Studies have shown that very few FH carriers are diagnosed. In general, according to estimates, approximately 20% of patients are diagnosed, and less than 10% receive appropriate treatment. 10 In view of that, cascade screening increases the number of diagnoses and decreases the age at diagnosis, thereby providing a greater chance of early treatment and reduction in global cardiovascular risk for patients.

Genetic testing is not usually necessary for the diagnosis or clinical treatment of an index case, but it can be useful when diagnosis is uncertain or when family members need to be assessed. The cascade screening method has been used in several countries, including Spain, 96 England, Netherlands, 97 Portugal, 98 and more recently in Brazil, 99 as a highly cost-effective tool for identifying new FH carriers.

A genetics consortium study 24 identified the presence of a FH-causing pathogenic variant in 2% of severe cases (LDL-C > 190 mg/dL detected in approximately 7% of the study population). Participants with the FH-causing monogenic variant had a 22-fold higher risk of cardiovascular events compared with normolipidemic participants without genetic mutations and a 4-fold higher risk compared with hypercholesterolemic participants without mutations. 24 The increase was

mainly due to the exposure of FH patients to high cholesterol levels from birth, unlike polygenic hypercholesterolemia, which may manifest later in life. These data strongly suggest that the presence of a FH-causing pathogenic genetic variant has prognostic implications.

The identification of a causative mutation may provide additional motivation for some patients to initiate appropriate treatment, and genetic testing is the gold standard for a definite diagnosis of FH. It can be particularly useful in cases of family members with a misdiagnosis or with LDL-C level as the only indicator of the disease. Genetic testing may also be important to identify a causative mutation in families with a strong suspicion or recent diagnosis of FH. Furthermore, once a mutation is identified, the test provides a simple and definite answer for the diagnosis of FH, becoming an indisputable tool for identifying the disease as a family trait. 23

However, genetic testing has limitations. Among hypercholesterolemic patients with a possible FH diagnosis, the rate of identification of a causative mutation by genetic testing is 50% or less, while the rate of identification in patients with a definite FH diagnosis according to clinical criteria may be as high as 86%. 23, 100 Therefore, a negative genetic test does not exclude FH diagnosis. Also, people with elevated LDL-C levels remain at high cardiovascular risk and should be treated according to established guidelines regardless of genetic test results.

Defects in the genes causing the FH phenotype – LDLR, APOB, PCSK9, or LDLRAP1, in addition to the rarer ones previously mentioned – cannot be clinically detected, thus genetic testing is required for confirmation. Thus, because of gene variability and the large number of possible mutations, the method of genetic diagnosis should include the sequencing of the coding region of all genes possibly linked to the etiology of the disease. 101

To achieve large-scale sequencing, so that a group of genes can be sequenced (targeted gene panels), next-generation sequencing (NGS) should be used. In this technique, a panel is designed with all the genes to be sequenced, which are placed on a chip. A broader approach is exome sequencing, which allows the determination of the coding region sequence of virtually every gene in the genome in question. However, although this approach provides extensive coverage of the genome, many genes may not be perfectly sequenced. Therefore, in specific cases of monogenetic diseases, such as FH, targeted gene panels are a more cost-effective alternative in addition to being more accurate.

NGS technology has many advantages over Sanger sequencing, which is considered the gold-standard sequencing method. Some of these advantages include the promptness of sequencing results, the amount of material required for the reaction, the cost of per-base sequencing, the amount of output data, and the accuracy of sequencing results. Briefly, for genetic testing, peripheral blood is collected in a tube containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), and the genomic DNA of leukocytes is extracted. The first step in preparing the material consists of generating a library of DNA fragments flanked by specific adaptors. The regions of interest of the genes under study are amplified by large-scale polymerase chain reaction in multiplex reactions, with hundreds of pairs of oligonucleotides in the same reaction tube. From these reactions, libraries with barcodes are created to identify each patient analyzed. The generated fragments are clonally amplified on beads by polymerase chain reaction, and the beads are then placed on a chip and inserted in the NGS device. Once generated, the data are transferred to a platform, in which the readings are mapped to the human genome (hg19/GRCh37) and the variants are interpreted.

Approximately 10% of genetic variants in the LDLR gene are not point mutations, 99 but rather large deletions or duplications of LDLR exons. Therefore, if no variants are identified by NGS, the multiplex ligation-dependent probe amplification 102 (MLPA) (MCR-Holland) technique should be used to identify probable deletions or duplications.

Cascade screening is cost-effective and should be used in all patients and first-degree relatives of those diagnosed with FH. The most cost-effective method is the one that uses genetic information

from people with an identified FH-causing mutation. Clinical/biochemical screening should be performed even when genetic testing is not feasible. 103 - 105

The benefits and limitations of cascade genetic testing are summarized in Chart 2 , adapted from Sturm et al. 23

Laboratory screening: All patients with suspected FH (index case) should have their first-degree relatives tested for hypercholesterolemia. If the result is positive, other family members (second- and third-degree relatives) should undergo cascade screening. Grade of recommendation: I; level of evidence: A.

Genetic screening: Genetic testing should be provided for the index case; if positive, first-degree relatives should be tested. If their test results are also positive, other family members (second- and third-degree relatives) should undergo cascade screening. Grade of recommendation: II; level of evidence: A.

The association between HeFH and CAD is well established, 51 , 105 as the absence of lipid-lowering therapy implies a cumulative risk of fatal CAD of approximately 50% in men and 33% in women of up to 60 years of age. 51 A study conducted by the Simon Broome Register group from 1980 to 1995 identified a 125-fold increase in the relative risk of a fatal cardiovascular event in women with FH aged 20 to 39 years (annual mortality: 0.17%), despite treatment, compared with the general population of England and Wales. Men with FH aged 20 to 39 years had a 48-fold increase in relative risk (annual mortality: 0.46%). 4

More recent studies confirmed the increased risk of CAD among people with FH (LDL-C $\geq$ 190 mg/dL) of either monogenic or polygenic causes. Khera et al. 24 found an increased risk of cardiovascular events among participants with LDL-C levels $\geq$ 190 mg/dL, even in those without an identified FH mutation, compared with those with normal cholesterol levels. 24 Of 1,386 participants with LDL-C $\geq$ 190 mg/dL (6.7% of the total), only 24 (1.7%) had a detected mutation. Those with LDL-C levels $\geq$ 190 mg/dL and no mutation had a 6-fold higher risk of CAD compared with the control group (LDL-C < 130 mg/dL and no mutation), while those with LDL-C levels $\geq$ 190 mg/dL and some mutation had a 22-fold higher risk. 24

Another recent study identified that, among patients with clinically diagnosed FH, the presence of a monogenic cause for the disease was associated with a significantly increased cardiovascular risk (adjusted hazard ratio [HR] 1.96; 95% CI 1.24 to 3.12; $p = 0.004$), while there was no difference in cardiovascular risk between patients with polygenic hypercholesterolemia and those without an identified genetic cause. However, the presence of a polygenic score in participants with monogenic FH further increased their cardiovascular risk (adjusted HR 3.06; 95% CI 1.56 to 5.99; $p = 0.001$). 106

Despite the increased risk of CAD observed in FH patients, statin treatment is associated with a significant reduction in the risk of cardiovascular events. Versmissen et al. 46 showed that patients treated with statins had a 76% reduction (HR 0.24; 95% CI 0.18 to 0.30; $p < 0.001$) in the risk of coronary events compared with “untreated” patients (ie, those with delayed initiation of treatment). However, although lipid-lowering therapy significantly decreases the chances of cardiovascular events, recent studies have shown a residual risk of events. In a study of 821 FH patients (median age: 47.4; 35.3 to 58.3) treated with lipid-lowering therapy for 9.5 years (5.1 to 14.2), 102 (12%) patients developed CVD. Patients more likely to develop CVD had a previous history of cardiovascular events, a family history of premature CVD, and hypertension, in addition to higher on-treatment LDL-C, lower on-treatment HDL-C, and higher smoking rates than patients without cardiovascular events. 107

The CASCADE FH registry evaluated cardiovascular outcomes in FH patients in the US. In a cohort of 1,900 people whose mean age was 56 ± 15 years, with a mean follow-up of 20 ± 11 years and a

prevalence of previous atherosclerotic CVD of 37%, only 48% participants achieved LDL-C < 100 mg/dL and 22% achieved LDL-C < 70 mg/dL, despite the use of lipid-lowering therapy in 92.8%. A total of 107 atherosclerotic events occurred in 69 (3.6%) participants during follow-up, corresponding to an annual incidence of events of 2.2/100 patient-years. 108 Thus, FH carriers are at increased risk of atherosclerotic events even if on lipid-lowering treatment. The risk varies according to LDL-C control and the presence of several other factors, which indicates the importance of stratifying FH patients.

Cardiovascular risk in FH is increased. However, although increased, it varies according to the presence of several risk factors. Therefore, risk stratification is recommended in FH patients (grade of recommendation: I; level of evidence: B)

Classical risk factors for CAD in FH are of great importance in the stratification of this population. For example, as is the case with the general population, cardiovascular risk among FH patients is higher in men than in women, as demonstrated in different studies. In a Dutch cohort study conducted by Jansen et al., 109 the risk of a cardiovascular event was almost 3 times higher in men than in women (relative risk [RR] 2.82; 95% CI 2.37 to 3.36). 109 A recent meta-analysis of 27 studies including 41,831 participants quantified the association between several risk factors and CVD in people with FH. The risk for men with CVD was almost 2 times higher (odds ratio [OR] 1.95; 95% CI 1.68 to 2.23). 110 In this meta-analysis as well as in other studies, smoking was strongly associated with the development of CAD in patients with FH, with a risk approximately 1.7 to 1.8 times higher than in nonsmokers. 109 - 111

Diabetes mellitus is an important cardiovascular risk factor in the general population. A meta-analysis of 12 prospective studies conducted by the Emerging Risk Factors Collaboration found that FH was associated with a 2-fold increase in CVD risk regardless of other risk factors. 112 As expected, diabetic FH patients are also at increased risk compared with nondiabetic FH patients. A meta-analysis conducted by Akioyamen et al. 110 found that diabetes (OR 1.95; 95% CI 1.33 to 2.57) and hypertension (OR 2.11; 95% CI 1.64 to 2.58) increased the CVD risk in FH patients by 2 times. Smoking, hypertension, and diabetes accounted for more than 1/4 of cardiovascular risk in those with FH. 110

In addition to traditional risk factors, other factors increase the risk of events in FH patients, such as a family history of CVD, which has been shown to be associated with a higher risk of CVD in those with FH. Akioyamen et al. 110 found that participants with a family history of CVD had an almost 2-fold higher CVD risk (OR 1.83; 95% CI 1.58 to 2.07).

Some previous studies failed to demonstrate an association between LDL-C and CVD in FH, although high LDL-C is the main feature of this condition. However, there are several explanations for this. For example, a comparison between participants with high LDL-C levels and those with similarly elevated LDL-C levels may not be effective in showing the effects of LDL-C differences, especially when the comparison involves a small number of participants. Furthermore, patients with higher LDL-C levels are generally treated more aggressively, which introduces a confounding factor in the analyses. However, in the recent meta-analysis conducted by Akioyamen et al., 110 meta-regression analyses showed that higher levels of untreated LDL-C and total cholesterol were associated with a higher risk of CVD (51% increase in CVD risk for every 1 mmol/L increase in cholesterol). Low levels of HDL-C (< 1 mmol/L) were also associated with increased cardiovascular risk in FH patients, unlike serum triglycerides and apolipoproteins A-I and B.

Several factors play an important role in the cardiovascular risk of patients with FH and should be actively investigated in this population (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

Lp(a) is a lipoprotein composed of an LDL-like particle whose Apo B is covalently linked to an apolipoprotein(a).

According to evidence gathered over several years, high Lp(a) is an independent cardiovascular risk factor in the general population, with causal implication. 112 - 114 In FH patients, the condition is also considered an additional risk factor, which is an extremely relevant observation in this group given the potential for high Lp(a) levels in this population.

Lp(a) measurement should be considered in those with FH (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B).

Achilles tendon xanthoma is a peculiar sign of FH and is included in the diagnostic criteria. Approximately 30 to 50% of patients genetically diagnosed with HeFH have tendinous xanthoma. Civeira et al. 115 showed that FH carriers with xanthomas had a higher prevalence of premature CVD compared with those without xanthomas (36.7% vs 13.8%, $p = 0.001$). 115 A meta-analysis conducted by Oosterveer et al. 116 of patients with genetically confirmed FH identified a 3-fold higher risk of CVD among those with tendinous xanthoma. 116

A more recent Brazilian study also evaluated the association of Achilles tendon xanthomas with the presence and burden of subclinical atherosclerosis in HeFH patients. Participants with xanthomas (21%) had higher concentrations of LDL-C and Lp(a), as well as a higher calcium score. Furthermore, the association of xanthoma with calcium score remained positive and independent after adjustments for age, sex, smoking, hypertension, previous statin use, HDL-C, LDL-C, and Lp(a). 117

Despite the positive association between xanthomas and CVD found in previous studies, the recent meta-analysis conducted by Akioyamen et al. 110 did not report tendon xanthomas as risk factors in FH.

Other recommendations include the following:

Achilles tendon xanthoma seems to be associated with a higher cardiovascular risk in FH. Because xanthomas are often investigated only during physical examination, this should be encouraged (grade of recommendation: IIA; level of evidence: B).

The association between C-reactive protein and CVD in FH is based on small studies of subclinical atherosclerosis with controversial results. 118 , 119

There is no evidence to support routine C-reactive protein measurement in FH (grade of recommendation: IIB; level of evidence: C).

Conventional risk stratification with widely used clinical scores, such as the Framingham score, the Framingham Global score, the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) score, and others, was not designed for patients with FH. 22 Indeed, a person with long-term exposure to high cholesterol levels over time (cholesterol-years score) cannot be approached as being at possibly low cardiovascular risk as in a traditional score.

Therefore, current studies on risk stratification in FH should include, if possible, a prospective design, molecular diagnosis, and the attenuating effects of previous statin therapy. In this context, Paquette et al. 120 developed the Montreal-FH-SCORE by evaluating 670 participants with a confirmed molecular diagnosis of FH and who had undergone statin treatment. 120 Being male, age, hypertension, and smoking independently associated with incidence of atherosclerotic CVD. More recently, the authors validated their risk equation in a different population of 718 patients with a molecular diagnosis of FH with good statistical discrimination; 121 however, these studies are considered limited by their retrospective design and relatively small incidence of events.

Using the prospective Spanish Familial Hypercholesterolemia Registry (SAFEHEART), Perez de Isla et al. 122 developed a new equation by adding the following to the risk markers defined in the

Montreal-FH-SCORE: previous atherosclerotic cardiovascular event, high body mass index (BMI) ($> 30 \text{ kg/m}^2$), high residual LDL-C concentrations (> 100 or $> 160 \text{ mg/dL}$), and Lp(a) levels $> 50 \text{ mg/dL}$.¹²² These parameters were found to be independently associated with first or recurrent atherosclerotic cardiovascular event. Indeed, the SAFEHEART score had a good discrimination index (0.85 overall and 0.81 in primary prevention), with an excellent calibration for both primary and secondary preventions. However, the score was limited by the relatively low incidence of events (5.6%), a possible confounding effect, by previous statin therapy, and by a relatively short follow-up. Finally, similar to the Montreal-FH-score, the SAFEHEART registry equation was limited by the lack of validation in other FH populations.¹²³

Montreal-FH-SCORE: grade of recommendation, IIb; level of evidence, B.

SAFEHEART score: grade of recommendation, IIa; level of evidence, B.

Framingham score or other clinical FH scores: grade of recommendation, III; level of evidence, B.

The coronary artery calcium (CAC) score is a tool for quantifying the total burden of coronary artery atherosclerotic plaque: the higher the CAC score, the greater the plaque burden in the patient. The most common method to assess the CAC score is using the Agatston score, which corresponds to the weighted sum of lesions with a density above 130 Hounsfield units (HU). Then, the calcium area is multiplied by a factor related to maximum plaque attenuation: factor 1 – if maximum attenuation $< 200 \text{ HU}$; factor 2 – if maximum attenuation between 200 and 300 HU; factor 3 – if maximum attenuation between 300 and 400 HU; or factor 4 – if maximum attenuation $\geq 400 \text{ HU}$.¹²⁴

Several studies have demonstrated the association of high CAC scores with coronary events.¹²⁵,¹²⁶ A 2004 meta-analysis conducted by Pletcher et al.¹²⁷ shows a linear association between CAC and the risk of coronary events. Those with a CAC score > 400 Agatston units (AU) were at higher risk of cardiovascular events. The most relevant studies regarding the association of CAC with predicted CAD are the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)¹²⁵ and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR),¹²⁶ which showed that CAC is an independent marker of death and myocardial infarction. Not only did the score add discriminative power but also improved risk reclassification for CAD compared with classical risk factors. In the MESA study, a prospective evaluation of 6,814 patients followed-up for a mean period of 3.8 years showed that coronary event risk rates were increased by 7.73 for those with a CAC score between 101 and 300 AU and by 9.67 for those with a CAC score $\geq 300 \text{ AU}$ ($p < 0.001$) compared with those with no CAC score.¹²⁵ Also, a CAC score of zero is associated with low rates of coronary events even in the medium term (11 years).¹²⁸

No randomized studies have addressed the management of lipid profile guided by CAC, but observational studies have showed that those with higher CAC scores benefit the most from statin therapy.¹²⁹,¹³⁰ The 2017 Brazilian guideline for dyslipidemia recommends that primary prevention patients with high CAC scores ($> 100 \text{ AU}$) be considered at high cardiovascular risk and be treated according to appropriate lipid goals.⁵² The 2018 AHA/ACC guideline goes further and proposes postponing statin treatment in primary prevention patients aged 40 to 75 years without diabetes mellitus, with LDL-C levels between 70 and 189 mg/dL, and with a CAC score of zero.⁵³

FH carriers have higher CAC scores than noncarriers matched for age and sex.¹¹⁸ Coronary artery calcification determinants in FH are the classical risk factors for atherosclerosis. Indeed, Martinez et al.¹¹⁸ showed that the LDL-C exposure burden corresponding to the LDL-C-years score (LDL-C multiplied by age), the Framingham score, and being male were associated with CAC. A French study also showed an association between CAC and cholesterol-years score (total cholesterol multiplied by age).¹³¹

Guidelines for the treatment of dyslipidemia consider FH patients as being at least at high cardiovascular risk for having high LDL-C since childhood.⁵²,¹³² In this context, questions

remain regarding the usefulness of the CAC score for risk stratification in FH when dealing with a population at high cardiovascular risk. A MESA study subanalysis showed an association between CAC and CVD even when LDL-C is high (LDL-C > 190 mg/dL). Patients with a CAC score of zero had low rates of cardiovascular events (10-year risk: 3.7%, per-year risk: 0.4%) when compared with those with a CAC score > 0 (10-year risk: 20%; per-year risk: 2.0%). The factors associated with a CAC score of zero were: age < 65 years, being female, and absence of diabetes mellitus. The association of CAC with cardiovascular events was analyzed in a Brazilian cohort of patients with confirmed molecular diagnosis of FH and in primary prevention. The study showed an association between CAC and cardiovascular events in FH despite high-potency statin treatment. 133 The mean age was 45 years, and 15 cardiovascular events were reported. The annual rates of events per 1,000 patients for CAC scores of 0, 1 to 100, and > 100 were, respectively, 0; 26.4 (95% CI 12.9 to 51.8); and 44.1 (95% CI 26.0 to 104.1). Despite the small sample size (n = 206) and the relatively short follow-up (median time: 3.7 years), the study demonstrated that a CAC score of zero can also be used as a marker of good prognosis in the FH population. 133

Thus, the CAC score is an additional tool in the risk stratification of HeFH patients in primary prevention (grade of recommendation: IIb; level of evidence: B).

Compared to the CAC score, coronary computed tomography (CT) angiography has some advantages such as visualization of noncalcified plaques and estimation of the degree of luminal stenosis. 134 Conversely, the disadvantages include the need for intravenous contrast infusion, higher costs, and higher radiation doses.

The use of coronary CT angiography has clear benefits in symptomatic patients at low risk for CAD both in the emergency department and in the outpatient setting as it rules out the disease as the cause of symptoms. 135 However, the benefits of this method over the CAC score in the risk stratification of asymptomatic patients are controversial. For example, the COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM) registry did not show any advantage for coronary CT angiography over the CAC score in asymptomatic individuals. 136 However, two CONFIRM substudies showed that coronary CT angiography could improve stratification compared with the CAC score in patients at higher risk, particularly older patients 137 and those with intermediate-level CAC. 138

Previous studies have shown that FH carriers have a greater atherosclerotic plaque burden in coronary CT angiography, which is represented by a greater number of patients with plaque, luminal stenosis, and plaque segments compared with normolipidemic controls. 139 , 140 The condition is associated with a higher risk of cardiovascular outcomes in a noncarrier population. 141 The question, then, is about the usefulness of coronary CT angiography in asymptomatic FH patients in primary prevention. A small Japanese study including 101 FH carriers showed that a tomographic score based on segments with stenosis on coronary CT angiography was associated with major cardiac events. 142 However, the study was not able to provide a definite answer because of its small sample size, retrospective design, and the fact that many events occurred soon after the examination, which could mean that several revascularization events were “caused” by the examination. The only randomized clinical trial assessing the influence of coronary CT angiography on clinical outcomes in asymptomatic patients was conducted in a diabetic population and showed no benefit. 143 Therefore, coronary CT angiography is not currently recommended for asymptomatic HeFH patients in primary prevention (grade of recommendation: III; level of evidence: B).

However, the usefulness of coronary CT angiography in HoFH should be analyzed from a different perspective, since the disease is associated with accelerated atherosclerosis, and cardiovascular events and supravalvular aortic stenosis may be developed very early. 13 There are studies with small sample sizes demonstrating that HoFH patients may have coronary atherosclerosis and atherosclerotic involvement of the aortic root detected by coronary CT angiography at an early age. 144 , 145

The examination can be performed even in asymptomatic HoFH patients at diagnosis for a better assessment of cardiovascular risk profile. It can be repeated at the clinician's discretion (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B).

Carotid intima-media thickness (IMT) is defined as the distance between the lumen-intima interface and the media-adventitia interface. It is related to cardiovascular risk factors, prevalence and incidence of CVD, and degree of atherosclerosis at different arterial sites. The progression of carotid IMT can be reversed or attenuated by interventions in risk factors, which is associated with a reduction in cardiovascular events. 146 These findings suggest that carotid IMT is a potential surrogate marker of atherosclerosis. Martinez et al. analyzed carotid IMT in FH patients 118 and found increased measures in the FH group compared with the control group.

Carotid IMT was used as a surrogate marker of atherosclerosis in an FH population to assess the progression of atherosclerosis with lipid-lowering medication. 147 , 148 Increased carotid IMT was found in children with FH compared with those without FH. Also, a previous study of people aged 8 to 18 years showed a trend toward regression of carotid IMT with pravastatin, whereas a trend toward progression was observed in the placebo group. 149 Rosuvastatin treatment was able to decelerate the progression of carotid IMT in FH children aged ≥ 6 years compared with unaffected children, with no between-group difference after 2 years of treatment. 150

However, the potential use of carotid IMT in clinical practice is hampered by the variability in the methods of measurement, including measurement site, influence of cardiac cycle (no standardization on whether it should be measured in systole or diastole in different studies), use of mean or maximum measurements, definition of abnormal carotid IMT, and other difficulties in standardizing the method. 151 Also, the MESA study compared risk reclassification between different biomarkers in intermediate-risk patients and found that carotid IMT had low reclassification power compared with CAC: net reclassification improvement (NRI) was 0.060 for carotid IMT and 0.406 for CAC, which demonstrates the superiority of the latter. 152

A carotid ultrasound can also indicate the presence of carotid plaques. The relative risk of carotid plaques varies widely, ranging from 1.16 to 6.71 in different studies, possibly because of different definitions: carotid IMT > 1.2 mm; carotid IMT > 1.0 mm with protrusion into the lumen; subjective analysis; focal thickening $> 50\%$ around the carotid IMT or > 1.5 mm; and others. Furthermore, considering only the presence or absence of carotid plaque may be too simplistic given the diversity of plaque phenotypes (calcified, noncalcified, focal, etc.). 153 Therefore, the use of carotid Doppler ultrasound in asymptomatic FH patients for assessment of carotid IMT and carotid plaque can optimize cardiovascular risk stratification (grade of recommendation: IIb; level of evidence: B).

The investigation of myocardial ischemia with exercise testing is recommended for those who are planning to start high-intensity and/or competitive sports activities. A previous study of 639 FH patients diagnosed by clinical criteria found that 9% of tests were positive for myocardial ischemia. The study also showed that exercise testing parameters such as decreased exercise capacity, delayed decrease in heart rate during the first minute of graded exercise, and increased peak pulse pressure were predictors of coronary events. 154 A different study of 194 FH patients detected a rate of 21% of positive exercise tests. 155

Although there are no randomized studies of exercise testing in FH, and the few existing ones use clinical diagnostic criteria, periodic performance of exercise testing may be useful for asymptomatic HeFH patients who wish to start recreational or competitive physical activity, as well as for those with additional risk factors for coronary heart disease or delayed initiation of lipid-lowering treatment. The test can be repeated every 3 to 5 years (grade of recommendation: IIb; level of evidence: C). Additional risk factors or markers in patients with FH may be considered according to Table 3 .

CAD: coronary artery disease; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

As previously discussed, patients with FH are at high risk of cardiovascular events in primary prevention compared with those without FH. However, the presence of classical risk factors for CAD further increases the risk, which contributes to risk heterogeneity. Even in the context of secondary prevention, there is evidence that the risk of recurrence after an index cardiovascular event in patients with FH is at least 2-fold higher than in non-FH patients. 156

Santos et al. 56 defined FH carriers according to the presence of the following additional risk factors : age > 40 years and no treatment; smoking; being male; Lp(a) > 50 mg/dL (> 125 nmol/L); HDL-C < 40 mg/dL; hypertension; diabetes mellitus; family history of premature CVD in first-degree relatives (men aged < 55 years and women aged < 60 years); chronic kidney disease (glomerular filtration rate [GFR] < 60 mL/min); and BMI > 30 kg/m². All these additional risk factors characterize higher risk situations.

Based on the presence of significant manifest or subclinical atherosclerotic disease, additional risk factors, and very high LDL-C levels, FH patients can be classified into the following three risk categories. 132

Patients with clinically manifest ASCVD, defined as previous myocardial infarction, angina pectoris, previous myocardial revascularization, stroke or transient ischemic attack, and intermittent claudication.

Patients with advanced subclinical atherosclerotic disease diagnosed by CAC score > 100 AU or 75th percentile for age and sex, or coronary CT angiography showing coronary obstructions > 50% or presence of nonobstructive plaques in more than one vessel.

In primary prevention of HeFH, those with LDL-C > 400 mg/dL, even with no additional risk factors.

In primary prevention of HeFH, those with additional risk factors.

Note: If LDL-C > 310 mg/dL with one high-risk feature; if LDL-C > 190 mg/dL with two high-risk features (additional risk factors).

In primary prevention of HeFH, those with no additional risk factors.

Following a healthy eating pattern is crucial for the treatment of FH because a poor diet may increase the established cardiovascular risk in FH patients. 157 The latest guideline for dietary treatment of FH, developed jointly by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and other US societies, 53 is based on a previous guideline published by the societies in 2013. 158 The document recommends following healthy eating patterns with adequate energy intake, removing trans fatty acids, adjusting the intake of saturated fatty acids (SFAs), and encouraging an adequate consumption of monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs). 158 How these fatty acids act on plasma cholesterol has been exhaustively evaluated in several experimental, clinical, and epidemiological studies. 158, 159 Many results were controversial because of differences between the studies regarding duration, sample size, and type of nutrient used for comparison purposes. 132 Also, different fatty acids are obtained from different food sources, such as meat, milk, oils, or processed foods, and may thus induce different effects on plasma lipids. 160

In recent years, the type of food has been more highly valued than the type of nutrient alone. Thus, eating patterns such as the Mediterranean diet 161, 162 and the DASH diet, 163 which are based on the consumption of grains, fruits, vegetables, lean meats, dairy products with reduced fat content, and oleaginous fruits (walnuts and chestnuts), were included in the recommendations of major international guidelines. Also, moderate use of vegetable oils rich in PUFAs (omega-3 and omega-6 acids) and MUFAs (omega-9 acids) is indicated for food preparation. 53 This recommendation is based on two important studies. The recent Cohorts for Heart and Aging

Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) study showed that plasma and tissue concentrations of omega-6 fatty acid biomarkers were associated with decreased cardiovascular events. 164 Similar results were observed with plasma concentrations of omega-3 and omega-6 fatty acid biomarkers, which were associated with decreased cardiovascular risk. 165

The guideline developed jointly by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 132 reinforces the previously mentioned recommendations and warns that foods such as palm oil, coconut oil, bacon, cookies, high-fat bakery products, and full-fat dairy products should be consumed only occasionally and in minimal amounts by FH patients. 53

In recent years, the AHA guidelines 53 , 158 and the Dietary Guidelines for Americans (2015-2020) 166 removed an upper limit for cholesterol intake because of limited evidence relating it to atherosclerosis 167 and CAD. 168 Nevertheless, the Dietary Guidelines for Americans suggest that considering dietary cholesterol when adopting healthy eating patterns is important, which is consistent with the Institute of Medicine recommendations 169 about the benefits of low cholesterol intake.

The hypercholesterolemic action of dietary cholesterol is lower than that of saturated fats, which is why dietary guidelines have emphasized the importance of reducing the consumption of saturated fatty acids. Thus, reducing the intake of saturated fats from animal sources ensures that cholesterol levels are lower, since both are found in the same foods. In general, the balance between cholesterol intake and endogenous cholesterol synthesis is responsible for cholesterol homeostasis; 170 however, increased intake may significantly contribute to high plasma concentrations of LDL-C, 171 a response that is subject to great interpersonal variability and dependent on metabolic and genetic factors. 170 , 172 , 173

Indeed, the 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol, which is based on a document first published in 2014, found no evidence to determine whether reducing dietary cholesterol also lowers LDL-C. 158

Observational studies and meta-analyses evaluating the influence of dietary cholesterol on the risk of developing type 2 diabetes, CAD, and stroke are inconclusive 168 , 171 , 173 - 177 or show no association with CVD and mortality. 178 However, a study evaluating the databases of Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), Framingham Heart Study (FHS), Framingham Offspring Study (FOS), Jackson Heart Study (JHS), and MESA studies showed that increased cholesterol intake is dose-dependently related to increased CVD and overall mortality, 179 possibly because of the impact on LDL-C concentrations. 180

Eggs, despite being a source of cholesterol, are also highly nutritious and have an excellent profile of high biological value proteins, vitamins, and minerals, in addition to being affordable. Given such nutritional qualities, eggs should be included in the diet as long as they are part of a healthy eating pattern.

An increase in mortality and cardiovascular events due to a higher consumption of total cholesterol and from egg is independent of the quality of the diet. Therefore, moderate consumption of eggs and other sources of cholesterol is recommended, 179 especially among those with higher plasma lipid concentrations and those who are hyperresponsive to cholesterol intake.

Fatty acids are classified as SFAs, MUFAs, PUFAs, or trans fatty acids, and each category has a different influence on plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C. Among the main SFAs found in foods, we have the lauric acid (12:0), myristic acid (14:0), palmitic acid (16:0), and stearic acid (18:0), but only palmitic acid is abundant in nature. Coconut oil is an exuberant source of lauric and myristic acids; meat has a high content of palmitic acid; and milk is rich in stearic and myristic acids. Foods from plant sources, such as palm oil and cocoa, also have high contents of palmitic

and stearic fatty acids, respectively. 181 , 182 Pentadecylic (15:0) and margaric (17:0) fatty acids are found in small amounts in dairy products, and their plasma concentration is a marker of consumption. 183 , 184 Foods also provide longer-chain fatty acids such as arachidic acid (20:0), behenic acid (22:0), and lignoceric acid (24:0), which are found in oleaginous fruits such as peanuts and macadamia nuts. 185 , 186

Several clinical and epidemiological studies have shown that cardiovascular risk increases with a higher consumption of SFAs 186 - 188 because they induce greater plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C. 159 Several mechanisms have been proposed to explain this action, including: (a) SFAs have straight carbon chains and are closely packed in the core of lipoproteins, which allows the accommodation of a greater amount of cholesterol; 189 (b) in association with cholesterol, SFAs reduce LDLR activity, protein, and mRNA levels, 190 - 192 a change that decreases the metabolism of LDL particles. 193 , 194

The World Health Organization (WHO) published a systematic review of clinical studies (mean SFA intake: 9.8%) and showed that isocaloric replacement of SFAs with PUFAs or MUFAs reduced plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C. 159 Furthermore, replacement of carbohydrates with palmitic, myristic, or lauric acids was also found to induce an increase in those lipid parameters, an effect that was not observed with stearic acid. This reinforces the idea that SFAs behave differently with regard to their effect on plasma lipids. Stearic acid does not elevate plasma cholesterol because it is rapidly converted to oleic acid by the action of the liver enzyme stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1). 195

The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) 196 study evaluated the diets of 135,000 people in 18 countries and showed that higher fat consumption (35% of energy) is related to lower mortality compared with lower fat consumption (10% of energy). It is worth noting that this amount of fat is within the recommended range (25 to 35% of total energy intake, TEI) reported in recent decades, and that median consumption ranged from 2.8 to 13.2% of energy. That study showed that increased SFA consumption was associated with higher LDL-C. 196

A 2015 Cochrane Library systematic review evaluating data from randomized clinical trials (59,000 participants in total) showed that decreased consumption of saturated fat from the usual diet reduced cardiovascular events by 17%. 197 Also, the results showed that cardiovascular events reduce by 27% when SFAs are replaced with PUFAs.

While some SFAs are related to greater cardiovascular risk, others are inversely associated, such as pentadecylic (15:0) and margaric (17:0) acids, 183 as well as those with a very long chain, such as lignoceric, behenic, and arachidic acids. 185

Thus, consumption of up to 10% of energy for SFAs is recommended, with a 7% limit for those with hypercholesterolemia, according to 2019 ESC/EAS 132 , 158 and ACC/AHA guidelines.

Oleic acid (18:1) is the main MUFA, found in olive oil, canola oil, oilseeds, and oleaginous fruits. Omega-6 PUFAs consist of linoleic acid (18:2), found in corn, sunflower, soybean, and canola oils, and arachidonic acid (20:4), found in eggs, fish oil, and meat. 198 Omega-3 fatty acids can be from both plant and animal sources; α -linolenic acid (18:3) is found in linseed, canola, and soybean oils, and eicosapentaenoic acid (20:5) and docosahexaenoic acid (20:6) are found in very cold water fish.

Contrasting with saturated fats, MUFAs and PUFAs do not elevate plasma concentrations of cholesterol and LDL-C, a benefit that seems to be greater with PUFAs, since MUFAs have a neutral action on cholesterolemia. 158

Several clinical studies have shown that supplementation with pharmacological doses (2 to 4 g) of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) per day can decrease plasma

concentrations of triglycerides by up to 25 to 30%, in addition to slightly increasing those of HDL-C (1 to 3%). It can also elevate LDL-C concentrations by up to 5 to 10%, with little or no difference in serum total cholesterol. 199 - 202

However, in the case of formulations containing only purified omega-3 fatty acids, LDL-C increase may not occur, as demonstrated in the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). 203 , 204 Research on the effect of omega-3 fatty acids on FH patients remains incipient, and supplementation seems to be able to influence the progression of atherosclerosis in high-risk patients, but this requires further investigation. 205 - 207

The consumption of trans fatty acids present in processed foods increases cardiovascular risk because it induces an atherogenic lipid profile by elevating plasma LDL-C concentrations, decreasing Apo B catabolism, 208 reducing HDL-C, and inducing increased Apo A-I catabolism. 209 Also, trans fatty acids increase the severity of atherosclerotic lesions in CAD 209 and induce endothelial dysfunction. 210

The results of controlled studies discussed in a meta-analysis showed that for every 1% energy replacement of trans fats with saturated, polyunsaturated, or monounsaturated fats, total cholesterol/HDL-C ratio reduced by 0.31, 0.54, and 0.67, respectively. 211 The evaluation of prospective studies in another meta-analysis revealed that for every 2% energy replacement of trans fats with other fatty acids, the risk of CAD decreases by 17%. 211 Subsequently, a higher consumption of trans fat observed over a 10-year period in several countries was found to be associated with a 4% increase in deaths from coronary heart disease. 212 A study evaluating diet-related mortality rate in 195 countries found a considerable number of cardiovascular deaths attributed to the consumption of trans fatty acids. 213 In addition to adverse effects on lipid metabolism, trans fat can induce a proinflammatory profile, which further intensifies its deleterious effects. 214 For all their adverse reactions, trans fatty acids used in processed foods should be excluded from diet. 53 , 158 , 208 , 213 , 215

Phytosterols, phytosterols, and their esters are bioactive components present in plant foods, and their chemical structure is highly similar to that of cholesterol. 216 Their hypocholesterolemic effect is well documented in the scientific literature. After being incorporated to micelles, phytosterols are transported into the enterocyte via NPC1L1 transporter, and then most return to the intestinal lumen via ABCG5/ABCG8 transporters, 217 which keeps their plasma concentrations low. The mechanism for reducing plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C is explained by the greater solubility of phytosterols in micelles, which displaces cholesterol and promotes its excretion. The mean consumption of phytosterol in the population is 100 to 400 mg/day, and a Brazilian study revealed that the mean consumption was 160 mg/day. 218 A daily supplementation of 2 g of phytosterols was shown to reduce plasma LDL-C concentrations by 8 to 10%. 217 , 219 Despite the small lowering effect on cholesterolemia, the current ESC/EAS guideline 53 indicates that phytosterols may be beneficial for adults and children with moderately high cholesterol levels. 217 However, because responses to the use of phytosterols may vary, efficacy should be evaluated individually. 220

Phytosterols can be administered in capsules containing 650 to 900 mg or spread (two tablespoons provide the recommended dose). Their use should be accompanied by healthy dietary and lifestyle habits to lead to the desired effects. Phytosterol consumption during the main meals seems to be the best option because of the mechanism of action of competition in the absorption of dietary cholesterol. 221

In FH patients, phytosterol can help achieve LDL-C goals when used in combination with statin/ezetimibe. 222 Meta-analysis data on the effect of phytosterols on children demonstrated reductions in total cholesterol (7 to 11%) and LDL-C (10 to 15%). 223 According to the Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, phytosterol supplementation (2 g/day) can be a good option for children and adolescents with FH who are not yet eligible for pharmacological treatment, 224 since phytosterols

are well tolerated and do not have significant adverse effects. In Brazil, phytosterols are approved for use in children aged 5 years or over; however, few studies have tested their use during pregnancy and lactation, and caution is recommended in such cases. 225 Importantly, their use is contraindicated for patients with sitosterolemia.

Dietary fiber intake seems to be associated with a significant reduction in total cholesterol because of mechanisms involving: 1) reduced cholesterol absorption induced by viscosity; 226 2) increased fecal excretion of cholesterol and bile acid, 227 inducing increased activity of 7 α -hydroxylase, 228 a key enzyme in the formation of bile acids from cholesterol; 229 3) reduced activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase; 230 4) reduced hepatic cholesterol content; 231 5) altered composition of intestinal microbiota, leading to higher production of short-chain fatty acids and increased excretion of neutral steroids and bile acids; 232 or even a combination of the described mechanisms.

A meta-analysis of studies investigating the effect of soluble fiber (β -glucan) on plasma lipids found that an intake > 3 g/day led to a modest reduction in plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C (11.6 and 9.6 mg/dL, respectively, relative to control), with no effect on HDL-C and triglycerides. 233 A Cochrane Library systematic review 234 evaluated the effects of fiber on primary prevention of CVD and found reduced total cholesterol and LDL-C levels (7.7 and 8.5 mg/dL, respectively) associated with increased fiber intake. However, the authors highlight that randomized, well-conducted, and long-term cohort studies are necessary to reliably determine the effect of fiber on cardiovascular health. 234

In line with the current ESC/EAS guideline, 53 following a diet rich in fiber, especially soluble fiber, is recommended. This is found in vegetables, fruits, and whole grains, which should be part of a healthy eating pattern.

The controversial results of studies evaluating the action of fat-free soy protein supplementation with or without isoflavones on plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C can be partly attributed to the different methods used in the studies, the presence of other substances such as fiber and phospholipids, and the use of different concentrations of soy protein or isoflavones. 235 , 236 Evidence suggests that soy protein is responsible for a modest reduction (~3%) in plasma cholesterol concentrations, and not isoflavone alone. 237 Nevertheless, there is no evidence for the indication of isoflavone supplementation in the treatment of hypercholesterolemia. However, soy-based products have low concentrations of saturated fat and are rich in fiber, vitamins, minerals, and unsaturated fatty acids, thus they can be part of a healthy eating plan.

Cocoa beans are extracted from the cocoa tree (*Theobroma cacao* L.), which is native especially to South America and the west coast of Africa. Chocolate is obtained by mixing cocoa products (cocoa mass, cocoa powder, or cocoa butter) with additional ingredients such as sugar, milk, lecithin, nuts, and fruits. Thus, in addition to having a high energy density, chocolate is also rich in fat and sugar. Approximately 60% of cocoa fat consists of SFAs (stearic and palmitic acids), and approximately 30% is oleic acid. Polyunsaturated fats are 3 to 5% of all fatty acids present in cocoa. 238 High consumption of saturated fats has been shown to elevate plasma cholesterol concentrations; however, the results of two meta-analyses showed that cocoa-rich (dark) chocolate seems to have no hypercholesterolemic action, 239 , 240 possibly because stearic acid, the main fatty acid in cocoa, is rapidly converted to oleic acid through the action of SCD1 in the liver. 241 However, it is worth noting that chocolate can be an important source of simple sugar and energy; therefore, it should be consumed in moderation, so that it does not contribute to weight gain. Also, chocolate is usually made from other sources of fat.

Coconut oil (*Coco nucifera*) consists primarily of saturated fat (82%), of which 42% is lauric acid, 16% is myristic acid, 9% is palmitic acid, and the rest is caprylic, capric, and stearic acids. 242 Coconut oil has a low concentration of unsaturated fats and lacks an essential fatty acid, α -linolenic acid (18:3). 181 , 243 When compared with consumption of olive oil 244 and safflower oil, 245 coconut oil consumption increases plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C. A

study of normolipidemic men living in Sri Lanka showed that isocaloric replacement of coconut oil with soybean oil reduced plasma concentrations of total cholesterol, LDL-C, and triglycerides. 246 Similar results were found in dyslipidemic adults after replacement of coconut oil with corn oil. 247 Increased HDL-C concentrations with coconut oil consumption were accompanied by high LDL-C levels, which are a major cardiovascular risk factor. 248

Furthermore, because it is rich in lauric acid, 249 coconut oil can trigger inflammatory signaling pathways by activating receptors related to the innate immune response, named toll-like receptors (TLRs). 249 - 251 A study of macrophages found that lauric acid increased the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) by activating the NF- κ B/TLR 2 and 4 pathways. 252 Regarding oxidative capacity, no difference was found in energy metabolism and lipid oxidation when the acute effects of coconut oil and olive oil consumption were compared in overweight women. 253

Despite being a vegetable oil, palm oil is approximately 50% SFAs (45% palmitic acid and 5% stearic acid) and 50% unsaturated fats (40% oleic acid and 10% linoleic acid). Thus, greater palm oil intake, either added to food preparation or consumed in processed foods, increases the dietary concentrations of saturated fat. Consumption of palm oil, when compared with that of vegetable oils rich in unsaturated fat, increases plasma concentrations of total cholesterol and LDL-C. 254 The results of a meta-analysis comparing palm oil to vegetable oils (eg, canola oil, soybean oil, and olive oil) showed that palm oil consumption elevated the concentrations of total cholesterol, LDL-C, and HDL-C, the latter modestly. 255 This showed that, regarding plasma lipids, palm oil is similar to animal fats, which are rich in saturated fat. 255 , 256 Therefore, consumption should be kept within the recommended amount of saturated fat.

To date, in line with the ACC/AHA 158 and ESC/EAS 53 guidelines, the use of tropical oils to replace vegetable oils rich in unsaturated fatty acids is not indicated.

Milk and its products are an important source of calcium and high biological value protein. However, whole milk consumption increases the intake of SFAs, especially myristic acid, which strongly correlates with increased plasma cholesterol concentration. 159 However, in the MESA study, dairy consumption was associated with reduced cardiovascular risk 183 but not with increased risk of stroke. 257 More recently, the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Italy study, which included 45,009 participants followed-up for 14.9 years, showed that consumption of 160 mL to 200 mL of milk is related to lower all-cause mortality, but this benefit is lost with an intake greater than 200 mL. 258 That study also demonstrated that skim milk consumption is related to lower cardiovascular mortality.

In a serving of butter (10 g), approximately 51.5% of fatty acids are saturated, with a predominance of palmitic (24%), stearic (10%), myristic (8%), and lauric (2%) acids. Monounsaturated fats are roughly 22% of all fatty acids in butter, while unsaturated fats are only 1.5%. 259

A randomized study demonstrated that butter consumption increased plasma concentrations of total cholesterol, LDL-C, and Apo B compared with the consumption of the same amount of unsaturated fat. 260 The MESA cohort study, which followed-up for 20 years approximately 6,800 nondiabetic participants with no prior CVD, 181 found that highest consumption of butter (up to 5 g/day) was not associated with CVD. Another study showed similar results in older adults. 261 Butter consumption was also inversely associated with incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort study. 262 A systematic review of high-level evidence cohort studies evaluated the effect of butter consumption and showed that a mean intake of 14 g/day was not associated with CVD risks. 263

Butter should be consumed according to the recommendations for saturated fat, ie, less than 10% of TEI and even more reduced (less than 7%) for those with hypercholesterolemia (2019 EAS/ESC guideline). 53 Also, to avoid gain weight and obesity development, the calories in each product should be considered and consumption should be part of a healthy eating pattern, rich in fruits,

vegetables, and whole grains. 53

The recommendations for food consumption in patients with familial hypercholesterolemia are presented in Table 4 .

The treatment of patients with severe FH is a crucial topic. Because of the complications arising from disease progression and the early development of some of them, treatment should be initiated as soon as possible after diagnosis. The concept of cumulative cholesterol over a lifetime justifies this approach.

Some high-risk features must be considered: over 40 years of age without prior treatment, smoking, being male, Lp(a) greater than 50 mg/dL (> 125 nmol/L), HDL-C < 40 mg/dL, and percentile of coronary artery calcium (CAC) score calculated by the MESA criteria.

Thus, the proposed goals for treatment of LDL-C are the following: for high-risk FH, LDL-C > 400 mg/dL or LDL-C > 310 mg/dL with one previously described high-risk feature, * or LDL-C > 190 mg/dL with two high-risk features. 56 ** Thus, LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 70 mg/dL being the ideal level.

Thus, cardiovascular risk and lipid goals are assessed according to presence of ASCVD, major risk factors, or baseline LDL-C levels, and are classified as follows.

In the case of clinically manifest atherosclerotic disease, defined as previous myocardial infarction, angina pectoris, previous coronary artery bypass graft, ischemic or transient stroke, or intermittent claudication, LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 50 mg/dL being the ideal level. 132

In the presence of advanced subclinical atherosclerotic disease diagnosed with a CAC score greater than 100 AU or 75th percentile for age and sex, or coronary CT angiography showing coronary obstructions $> 50\%$ or presence of nonobstructive plaques in more than one vessel, LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 50 mg/dL being the ideal level.

In primary prevention of HeFH in patients with LDL-C > 400 mg/dL, even with no risk factors, LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 70 mg/dL being the ideal level.

In primary prevention of HeFH in patients with additional risk factors, 56 LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 70 mg/dL being the ideal level. 132

Note: If LDL-C > 310 mg/dL with one high-risk feature; if LDL-C > 190 mg/dL with two high-risk features. 56

In primary prevention of HeFH in patients with no additional risk factors, 1 LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 100 mg/dL being the ideal level. Periodic reassessment is required to monitor the onset of risk factors.

Statins – hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors – are the first-choice drugs for the treatment of HeFH. Even in the absence of scientific evidence from studies evaluating the benefits of statins used exclusively in HeFH patients, the contribution of HeFH patients to the current understanding of LDL-C metabolism and their significant participation in large clinical trials are fully recognized 264 (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

The therapeutic goals recommended for HeFH patients, when classified as being at high and very high risk, are $\geq 50\%$ reductions in LDL-C levels from baseline and achievement of the recommended goals according to stratified risk groups. In HeFH, high-intensity statins such as rosuvastatin and atorvastatin at maximum tolerated doses are the preferred options (grade of

recommendation: I; level of evidence: A). 53

Relevant pharmacological properties of statins are the following: potent and reversible enzyme inhibition, selectivity in hepatocytes, low bioavailability to reduce systemic adverse effects, prolonged elimination half-life, and minimal or no hepatic metabolism to prevent drug-drug interactions. The mechanism of action is based on enzyme inhibition, which, by reducing the endogenous synthesis of intrahepatic cholesterol, stimulates the synthesis and expression of LDL-C receptors, thus increasing the uptake of LDL in hepatocytes and reducing plasma concentrations. 22

Statin treatment has been shown to reduce coronary ischemic events, need for coronary artery bypass graft, stroke, and cardiovascular mortality in all subgroups, including those with manifest atherosclerosis, diabetes, or hypertension, older adults, and women, while also reducing total mortality in patients at high and very high cardiovascular risk (grade of recommendation: I; level of evidence: A). The benefits are attributed to reduced LDL-C levels and defined as a therapeutic class effect. 52

Statins are safe, and the most frequent adverse effect is myalgia with or without increased creatine kinase (CK). Rhabdomyolysis is the most severe and rarest adverse reaction, whose risk increases when statins are combined with fibrates. The frequency of adverse effects is proportional to the doses used. 265

When efficacy is not sufficiently obtained with statin therapy alone, further LDL-C reductions may be attempted by adding adjuvant therapies.

FH patients are at high cardiovascular risk, and high doses of potent statins remain the mainstay of treatment of dyslipidemia for reduction of risk in these patients. 266 - 269 However, most FH patients will not achieve the goals, despite the use of maximum tolerated statin therapy. In a cross-sectional study of 1,249 patients with confirmed HeFH in the Netherlands, the country with highest rates of FH diagnosis, only 21% had LDL-C < 100 mg/dL, although 96% were on statins. 270 Therefore, adding one or more lipid-lowering drugs other than statins will be frequently required to achieve the desired goals. 271

Ezetimibe selectively reduces the intestinal absorption of dietary and biliary cholesterol by acting on the Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) transporter in the enterocyte. After oral administration, ezetimibe is rapidly absorbed (2 to 3 hours) and then undergoes glucuronidation in the liver. This produces an active glucuronide located at the border of the enterocyte that returns to the enterohepatic circulation (20%). The glucuronide conjugate is hydrolyzed and absorbed and is equally effective in inhibiting sterol absorption. This enterohepatic recycling is responsible for a half-life of more than 22 hours, and the drug specifically inhibits the intestinal absorption of dietary and biliary cholesterol but does not affect the absorption of fat-soluble vitamins (A, D, E, K), fatty acids, or bile salts.

Reduced cholesterol influx from the intestine to the liver leads to a compensating increase in the expression of hepatic LDLRs and increased uptake of circulating LDL particles. The final LDL-C reduction obtained with ezetimibe 10 mg/day (single dose recommended), alone or combined with a statin, is 15 to 25%. 272 In a meta-analysis of five randomized clinical trials (5,039 patients) in which ezetimibe added to ongoing statin therapy was compared with placebo, the mean LDL-C reduction was 23.6%, with no increase in adverse effects. 273 This potentiated lipid-lowering effect is also demonstrated in the population of HeFH patients. 274 , 275 Although the concerning literature is obviously more limited, the lipid-lowering efficacy of ezetimibe has also been demonstrated in the HoFH population. 276

The combined use of statin and ezetimibe was shown to be effective in reducing surrogate outcomes 277 and ischemic events that were analyzed as a secondary outcome. 278 However, the

efficacy of the combination in reducing major cardiovascular events was demonstrated in the IMPROVE-IT study, 279 which compared the ezetimibe-simvastatin combination with simvastatin alone in stable patients after an episode of ACS and with LDL-C within the recommended goals. The primary outcome was a composite of cardiovascular death, ACS (nonfatal AMI, unstable angina requiring hospitalization), and nonfatal stroke. Patients receiving ezetimibe plus statin had, after 1 year, a 24% reduction in LDL-C compared with those receiving statin alone. In a mean follow-up of 7 years, the relative risk reduction in the primary cardiovascular outcome, a composite of cardiovascular death, ACS (nonfatal AMI, unstable angina requiring hospitalization), and nonfatal stroke, was 6.4%. This risk reduction was proportional to the LDL-C reduction and was comparable to the risk reduction obtained for a reduction of the same magnitude with statin therapy. 280 Therefore, ezetimibe should be used as an adjuvant therapy to high-intensity statins when the latter, at their maximum dose or at the maximum tolerated dose, are not sufficient to achieve the LDL-C goal (grade of recommendation: I; level of evidence: B).

PCSK9 is a protease that regulates the activity of the LDLR and induces it for lysosomal degradation. Thus, by reducing the amount of LDLR on the surface of the hepatocyte and decreasing the activity of these receptors, PCSK9 increases the plasma concentration of LDL-C. 281 The use of monoclonal antibodies to prevent PCSK9 from binding to the LDLR is the most effective way of inhibiting the activity of this enzyme. These antibodies bind to the allosteric site of the LDLR and block PCSK9-LDLR binding. Consequently, they increase LDLR recirculation and reduce serum LDL-C levels. Published meta-analyses report a consistent reduction of approximately 50% in serum LDL-C levels in different clinical settings with the antibodies, used alone or combined with the maximum tolerated therapy. 282

Two antibodies are available on the Brazilian market, both consisting of a solution in a “pen” ready for injection, which does not allow fractionated doses: evolocumab 140 mg and alirocumab 75 and 150 mg. Both are used similarly, with a subcutaneous injection every two weeks (although evolocumab can also be administered at a dose of 420 mg once monthly). Both drugs were tested in an HeFH setting, in addition to the maximum tolerated statin therapy, combined or not with other lipid-lowering drugs, and showed a similar LDL-C reduction ranging from 50 to 60%. 283 - 285 Three-hundred FH patients (106 with HoFH, including adolescents aged 14-18 years at inclusion) received evolocumab 420 mg every 4 weeks for a median time of 4.1 years. The LDL-C reduction from baseline to week 12 was 21.2% (-59.8 mg/dL) in patients with HoFH and 54.9% (-104.4 mg/dL) in those with severe HeFH. These results were sustained over time. Of 48 patients with HoFH receiving a dose up-titrated to 420 mg every two weeks, the LDL-C reduction improved from -19.6% at week 12 to -29.7% after 12 weeks of 420 mg every two weeks. 285 Evolocumab was also tested in HoFH patients receiving 420 mg subcutaneously (SC) once monthly, with a mean LDL-C reduction of approximately 21%. 286 For such reason, evolocumab is also approved for use in HoFH.

PCSK9 inhibitors have been shown to reduce cardiovascular outcomes in high cardiovascular risk populations with established clinical atherosclerotic disease. The FOURIER study 287 evaluated 27,564 patients with established CVD (coronary heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral artery disease) who, despite being on maximum tolerated therapy, failed to reach the LDL-C goal (< 70 mg/dL). After a median follow-up of 2.2 years, evolocumab was associated with a 15% reduction in the primary outcome, a composite of cardiovascular death, AMI, stroke, unstable angina requiring hospitalization, or need for coronary artery bypass graft. In the ODYSSEY Outcomes study, 288 which included 18,924 patients with a recent ACS (1 to 12 months before inclusion in the study) and LDL-C $\geq$ 70 mg/dL despite being on maximum tolerated dose of statin therapy combined or not with other lipid-lowering drugs, alirocumab reduced the primary composite outcome of death from coronary heart disease, nonfatal AMI, fatal or nonfatal stroke, or unstable angina requiring hospitalization by 15%. The median duration of follow-up was 2.8 years.

Therefore, because of the lipid-lowering efficacy in FH patients and the reduced cardiovascular outcomes in high-risk populations, PCSK9 inhibitors are indicated for patients who, despite being on high-intensity statin therapy or maximum tolerated dose, preferably already combined with

ezetimibe, failed to reach the LDL-C goal (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

Cholestyramine is an anion exchange resin that binds to bile acids in the intestine and forms an insoluble complex which is excreted in the feces. With increased excretion, the synthesis of bile acids increases in the hepatocyte at the expense of an elevation in cholesterol synthesis but mainly by an increased expression of LDLRs. This removes LDL-C from circulation, thus reducing plasma LDL-C levels. 289 The lipid-lowering effect of cholestyramine may vary, reaching up to a 30% reduction in LDL-C at maximum doses. 290 Cholestyramine is available as 4-g packets, and the initial dosage is 4 g daily, with a maximum of 24 g/day, although doses greater than 16 g are hardly tolerated.

The main adverse effects of cholestyramine refer to the digestive system (gastric fullness, nausea), since it may affect intestinal motility and cause constipation and meteorism. The drug reduces the absorption of fat-soluble vitamins (A, D, K, E) and folic acid, sometimes requiring vitamin supplementation. Cholestyramine should be taken 1 hour before or 3 hours after administration of other medications, so that their absorption is not reduced. Cholestyramine was shown to reduce cardiovascular outcomes when used prior to statin therapy. It also reduced the incidence of myocardial infarction by 19% in hypercholesterolemic men over a 7-year follow-up in the Lipid Research Clinics primary prevention study. 291

Cholestyramine can be used as an adjuvant therapy when high-intensity statin therapy, preferably already combined with ezetimibe and/or a PCSK9 inhibitor, is not sufficient to achieve the LDL-C goal (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B). The drug may be especially useful in children under 8 years of age who are not yet eligible to receive statin therapy and in pregnant women.

Partial ileal bypass surgery was first performed for the treatment of hypercholesterolemia in the 1960s and provided a sustained LDL-C reduction for more than 20 years. 292 The procedure was evaluated in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) trial, which included 838 AMI survivors with a mean LDL-C of 179 mg/dL. Compared with the control group, the participants undergoing surgery showed a 38% reduction in LDL-C and a 35% decrease in the composite outcome of death from coronary heart disease or nonfatal AMI. 293

In a small study of 11 patients with HeFH, partial ileal bypass surgery reduced LDL-C by approximately 20% after 2 years. 294

The main adverse effect of this surgery is diarrhea (an average of more than three bowel movements per day after the procedure). Renal and biliary lithiasis is another reported adverse event. 292 , 293

With the introduction of statins in clinical practice in the 1980s-1990s and then of other lipid-lowering drugs, partial ileal bypass surgery was no longer used in the treatment of hypercholesterolemia. The role of this procedure in the management of FH and prevention of CVD under current pharmacological therapy is unknown.

It is worth noting that some contemporary bariatric surgery techniques leading to significant weight reductions, such as Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion, also provide LDL-C reductions. 295

Although partial ileal bypass surgery has been shown to reduce LDL-C and cardiovascular events, this procedure is not routinely recommended for FH patients, given the existence of several other effective, noninvasive, and lower-risk treatment modalities (grade of recommendation: IIB; level of evidence: B).

LDL apheresis (LDL-A) and plasmapheresis are two treatment options based on extracorporeal blood filtration. Both involve sessions lasting 2 to 3 hours weekly or fortnightly. The main difference between the two procedures is specificity. In plasmapheresis procedures, there is separation of the patient's plasma and blood cells, so that the blood cells are retained and mixed in a replacement fluid to return to the patient, while plasma together with proteins (including HDL-C) is discarded. Adverse effects include susceptibility to infections, nausea, hypertension, hypotension, and urticaria. 296

In LDL-A procedures, in turn, plasma is not discarded; it passes through a precipitation filter for selective removal of LDL, VLDL, and Lp(a) cholesterol. The most frequent adverse effects include hypotension, anemia, nausea, flushing, headache, and venous access problems. 297

There are several methods of apheresis, including dextran sulfate cellulose adsorption, heparin-induced extracorporeal LDL-C precipitation, immunoabsorption, and double filtration plasmapheresis. In a comparison of the available methods, only small differences were observed in their ability to reduce lipid levels. As a rule, these selective methods reduce plasma LDL-C levels by a mean of 50 to 70% after a single treatment. 298 , 299 The time to return to baseline LDL-C levels ranges from 4 days to 3 to 4 weeks.

Because of its specificity, LDL-A is better tolerated than plasmapheresis; it has a lower rate of adverse effects (2% versus 12%, respectively) and is more effective in reducing LDL-C (60 to 65% versus 50%, respectively). However, LDL-A is less commonly available and costs twice as much. 300

The recommended criteria for indication of LDL-A or plasmapheresis following diet combined with optimized pharmacotherapy in homozygous or compound heterozygous children include the following:

A reduction below 50% from baseline LDL-C or LDL-C levels kept above 360 mg/dL: these criteria are modifiable according to the clinical status of each patient, including but not limited to the progression of atherosclerotic disease. Retrospective and longitudinal follow-up studies demonstrate that LDL-A therapy in children led to a reduction and/or disappearance of cutaneous xanthomas, delayed progression of aortic and supra-aortic valve stenosis, and regression of coronary lesions. 301 - 305 Diet and pharmacotherapy should be maintained concomitantly with apheresis procedures, since combined statin therapy reduces LDL-C by up to 70%. Statins also delay the rebound effect of increased LDL-C levels post apheresis.

Age at initiation of LDL-A: cardiovascular prognosis depends on timing of treatment; the earlier the better. The age for initiation of LDL-A is 5 years or over, preferably before 8 years of age. In more severe cases, it can be initiated at an earlier age. 303 After 10 years of age, LDL-A has not been shown to be as beneficial in follow-up and retrospective studies. 303

Monitoring the progression of atherosclerosis: the presence of progressive atherosclerosis is one of the criteria for choosing invasive treatments. Imaging tests, such as transthoracic echocardiogram to assess the presence and/or progression of aortic valve disease and aortic arch disease, carotid ultrasound to measure intima-media thickness and atheromatous plaques, and exercise tests should be done at treatment initiation and every 2 years during follow-up. 303 , 304

Contraindications for apheresis: bleeding diathesis, resistance to adequate coagulation, and hypersensitivity to heparin.

Adverse effects: iron deficiency anemia is the most frequent; hypotension and venous access problems are also reported but less frequently.

Safety: it is a safe and tolerable procedure for children and adolescents in specialized centers. 306

Many case studies and clinical evaluations have demonstrated that children who had undergone LDL-A for many years (up to 20 years) developed normally. 306 - 308

For patients with HoFH or severe HeFH, after 6 months with no adequate response 309 to maximum drug therapy, which includes statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors, or drug intolerance, LDL-A is indicated in the following situations:

Functional HoFH with LDL-C $\geq$ 300 mg/dL (or non-HDL-C $\geq$ 330 mg/dL).

Functional HeFH with LDL-C $\geq$ 300 mg/dL (or non-HDL-C $\geq$ 330 mg/dL) and one or no risk factors.

Functional HeFH with LDL-C $\geq$ 200 mg/dL (or non-HDL-C $\geq$ 230 mg/dL) and at least two risk factors or high Lp(a) ($\geq$ 50 mg/dL).

Functional HeFH with LDL-C $\geq$ 160 mg/dL (or non-HDL-C $\geq$ 190 mg/dL) and presence of clinical or subclinical CVD or risk factors such as diabetes and smoking.

Several clinical trials have confirmed the benefits of LDL-A in preventing and reducing the progression of atherosclerotic disease. 310 - 317 Other beneficial effects have also been reported, such as improved endothelial function, 318 coronary artery vasodilation, 319 improved microvascular flow, 320 and myocardial perfusion. 321 LDL-A is the only treatment that consistently reduces Lp(a) levels by more than 50%. 322 , 323

Although LDL-A is the most feasible treatment for some severe homozygous and heterozygous patients, the procedure is available in few centers worldwide because of its high cost.

Retrospective studies or long-term follow-up cohorts demonstrate that patients with severe HoFH or HeFH hardly achieve the recommended LDL-C goals, despite the maximum doses of optimized therapy combined with weekly or fortnightly LDL-A sessions. Studies demonstrated that, although reducing cholesterol was difficult, patients with lower LDL-C levels had higher survival rates and fewer cardiovascular events than those with higher levels. These benefits were independent of the type of treatment. Therefore, the degree of lipid lowering, as well as its early onset, independently determined clinical outcomes. 324 Because LDL-A is the procedure that most reduces LDL-C levels, it is recommended for adults with HoFH or severe HeFH and children with HoFH (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

Liver transplantation can be an option for patients with FH refractory to pharmacological treatment 325 and is especially indicated for patients with HoFH. However, patients and family members should always be included in the discussion so that the risks and benefits of the procedure are explained (grade of recommendation: IIB; level of evidence: C).

To facilitate the therapeutic approach to both heterozygous and homozygous FH in adults (> 18 years), with attention to cardiovascular risk, five treatment algorithms are shown in Figures 7 - 11 .

Figure 7 shows a treatment flowchart for very high-risk HeFH, including goals and proposed therapeutic sequence to achieve these goals. Potent statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors aimed at lowering LDL-C by > 50% and achieving LDL-C < 50 mg/dL are recommended for attaining goals gradually.

CAD: coronary artery disease; FH: familial hypercholesterolemia; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; PAD: peripheral artery disease; SC: subcutaneously; TIA: transient ischemic attack.

In Figure 8 , there is a treatment flowchart for high-risk HeFH with proposed goals and therapeutic sequence to achieve these goals. Potent statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors aimed at lowering LDL-C by > 50% and achieving LDL-C < 70 mg/dL are recommended for attaining goals gradually.

*Additional risk factors in FH are the following: 56 age > 40 years and no treatment, smoking, being male, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, hypertension, diabetes mellitus, family history of premature CAD in rst-degree relatives (men aged < 55 years and women aged < 60 years), chronic kidney disease (GFR < 60 mL/min), and BMI > 30 kg/m² .

In Figure 9 , a treatment flowchart for intermediate-risk HeFH is shown, including proposed goals and therapeutic sequence to achieve these goals. Potent statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors aimed at lowering LDL-C by > 50% and achieving LDL-C < 100 mg/dL are recommended for attaining goals gradually.

*Additional risk factors in FH are the following: 56 age > 40 years and no treatment, smoking, being male, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, hypertension, diabetes mellitus, family history of premature CAD in rst-degree relatives (men aged < 55 years and women aged < 60 years), chronic kidney disease (GFR < 60 mL/min), and BMI > 30 kg/m² .

Figure 10 shows a treatment flowchart for HoFH in secondary prevention, including therapeutic goals and proposed therapeutic sequence to attain these goals. The purpose is to achieve an LDL-C reduction > 50% and an LDL-C goal < 50 mg/dL. Potent statins and ezetimibe are recommended as first-line therapy, in addition to PCSK9 inhibitors, if an LDL-C reduction < 30% is sufficient to achieve goals and the patient does not carry LDLR-null mutations in both alleles; if LDL-C remains > 50 mg/dL or if the patient carries LDLR-null mutations in both alleles, additional therapies such as microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor (lomitapide) may allow achieving goals with an additional 50% reduction in LDL-C. Other additional therapies such as apheresis and liver transplantation are included in the flowchart. Patients should always be referred to and followed-up by a specialist.

Figure 11 shows a treatment flowchart for HoFH in primary prevention, with therapeutic goals and a proposed therapeutic sequence to achieve these goals. The purpose is to achieve an LDL-C reduction > 50% and an LDL-C goal < 70 mg/dL. Potent statins and ezetimibe are recommended as first-line therapy, in addition to PCSK9 inhibitors, if an LDL-C reduction < 30% is sufficient to achieve goals and the patient does not carry LDLR-null mutations in both alleles; if LDL-C remains > 70 mg/dL or if the patient carries LDLR-null mutations in both alleles, additional therapies such as MTP inhibitor (lomitapide) may allow achieving goals with an additional 50% reduction in LDL-C. Other additional therapies such as apheresis and liver transplantation are included in the flowchart. Patients should always be referred to and followed-up by a specialist.

Suspecting that a child or adolescent has FH is extremely important because, according to estimates, one child is born with FH every minute worldwide. However, diagnosing the disorder in this group is a challenge in clinical practice. 59

Several factors contribute to underdiagnosis. Notably, there is a lack of knowledge regarding ideal age recommendations for laboratory screening as well as a clinical tendency to assess lipid profiles in overweight/obese or diabetic children (FH children are mostly healthy weight and generally do not have diabetes). Also, there are failures in the process of obtaining a detailed history during the first childcare visit, which should include a history of premature CVD or known high cholesterol levels in first-degree relatives.

Thus, HeFH in asymptomatic children is generally detected with a serum lipid profile test, when there is a close relative with a confirmed diagnosis of FH. 57 In this context, except for specific conditions in which early screening is recommended, laboratory screening for dyslipidemia,

including FH, is universally recommended in children and adolescents aged 10 years or over (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

A lipid profile test is the initial laboratory screening tool in this group, based on the analysis of total cholesterol and LDL-C levels. However, it should be noted that:

In universal screening, a lipid profile test does not require fasting because dietary status has no influence on concentrations of total cholesterol, LDL-C, and non-HDL-C.

An isolated measure of LDL-C is not sufficient for diagnosing dyslipidemia in children or adolescents. Studies demonstrate a wide variation in LDL-C when measurement is repeated after at least 2 weeks. 326

A laboratory screening algorithm for children or adolescents with FH is described in Figure 12 (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

It should be noted that, if LDL-C levels are > 400 mg/dL, severe HeFH or HoFH should be suspected 59 (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

CAD: coronary artery disease; FH: familial hypercholesterolemia; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol.

*Improbable FH: absence of laboratory criteria for FH does not mean that a different dyslipidemia is not present. Children or adolescents with lipid profile levels outside the reference range for their age group should undergo a clinical assessment. Secondary causes should be assessed in this age group: kidney or thyroid dysfunction, HIV, autoimmune diseases, diabetes, and obesity, among others.

**Lifestyle changes and nutritional guidance; see nonpharmacological therapy section.

***When available, genetic testing should be provided.

****Clinical assessment: clinical signs such as xanthomas, xanthelasma, corneal arcus, and thickened tendon should be assessed. Rule out non-FH clinical conditions that co-occur with hypercholesterolemia. Dutch scores should be used at this stage.

*****See peculiarities in the management of patients with HoFH section

FH patients are generally considered to be at high cardiovascular risk, and this risk may increase depending on the presence of additional factors. 139 , 328 , 329 These include the following: reduced HDL-C levels, high triglyceride levels, high Lp(a) levels, and lifestyle factors such as smoking, atherogenic diet, and sedentary behavior. 56

Also, specific conditions related to premature CAD should be considered in the pediatric group, including type 1 and type 2 diabetes, chronic kidney disease, heart transplant, Kawasaki disease, chronic inflammatory disease, human immunodeficiency virus (HIV), nephrotic syndrome, and previous cancer treatment. 224

Given the severity of cases and the early development of cardiac lesions, there is a need to monitor complications, ideally at diagnosis, which usually happens after the age of 2 years. It consists of determining markers of accelerated progression of atherosclerosis, cardiac function, valvular and aortic root lesions.

Monitoring of atherosclerosis aims to determine the arterial structure and function periodically, which can be used for decision-making regarding drug management and LDL-C goals. IMT has been considered the ideal and easiest method to conduct a structural assessment of the vessel wall in FH children, especially those over 8 years of age, based on internationally validated criteria for age 330 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B). Recently, computerized axial tomography has been shown to be even more sensitive, but this procedure seems to be reserved for patients with HoFH 144 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C).

Several methods have been described to assess endothelial function in pediatric patients, including flow-mediated distensibility (with digital tonometry), post-occlusive reactive hyperemia, and pulse wave velocity. There is no consensus on which of them is more sensitive and specific, and use of the locally validated method is suggested 331 , 332 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C).

Global longitudinal strain of the left ventricle seems to be decreased in children with severe dyslipidemias; for this reason, their ventricular function should be periodically assessed, initially with conventional echocardiography. Assessing cardiac valves and aortic root is also important to rule out the possibility of dysfunctions, dilations, or calcifications. Computerized axial tomography has been shown to be the most sensitive method 333 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C).

Indication, management, and goals to be achieved with the introduction of nonpharmacological and pharmacological treatments are described in Figure 13 (grade of recommendation: II; level of evidence: A).

CAD: coronary artery disease; CV: cardiovascular; FH: familial hypercholesterolemia; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

*All children should undergo a nonpharmacological therapy. See nonpharmacological therapy section.

**In children under 8 years of age, the decision on drug therapy should be individualized, e.g. for cases of severe heterozygous or homozygous FH.

***If LDL-C > 130 mg/dL with no atherosclerotic involvement, choose nonpharmacological treatment.

****See factors related to increased cardiovascular risk section.

Lifestyle changes are a key step in the treatment of children with FH. Management of dyslipidemia should preferably be supported by an interdisciplinary team. Combating both active and passive smoking should be combined with close monitoring of hypertension and overweight or obesity in all patients, right from diagnosis.

Diet is known to have a partial effect on FH because of pathophysiological characteristics. Nonetheless, diet is recommended at diagnosis because it has a significant effect on lipoproteins and apolipoproteins, and also there is evidence that diet decreases the inflammatory pattern of these patients : the higher the intake of PUFAs, the lower the inflammation, and the higher the intake of energy and cholesterol, the higher the inflammation. 334 , 335

As is the case with all children in the general population, intake of SFAs should be reduced and intake of MUFAs and PUFAs should be increased, mostly from plants (canola oil has the best results). Other recommendations are elimination of trans fatty acids, increased intake of fruits and vegetables (maximizing fiber consumption, but preferably from food sources), and restriction of intake of added sugar 334 , 335 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B).

Even in children, initial dietary treatment should follow type I diet guidelines, with TEI calculations according to amounts of calories, macronutrients, and micronutrients required to allow adequate growth and development 334 , 335 (grade of recommendation: I; level of evidence: B).

If the response to type I diet is inadequate, a type II diet is introduced, and management by a nutrition expert (a dietitian or a physician nutrition specialist) is strongly recommended, since the risk of malnutrition (lack of macronutrients or micronutrients, especially fat-soluble vitamins) is remarkably high, especially in younger patients on ezetimibe or anion exchange resins, who are at the highest risk 336 (grade of recommendation: I; level of evidence: B).

For children aged 6 to 17 years, vigorous-intensity aerobic activity for at least 60 minutes daily is recommended. Muscle-strengthening and bone-building activities at least three times weekly are also recommended (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B). 337 , 338

Preschoolers should remain active throughout the day to have better conditions of growing and developing a repertoire of motor skills. Being active for at least 3 hours daily should be aimed (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B).

Although there is no consensus on the level of physical activity required to control the impact of dyslipidemia on children, active behavior is known to improve endothelial function and reduce IMT 339 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B).

Patients with dyslipidemia, especially FH, may need a comprehensive, interdisciplinary cardiopulmonary and metabolic rehabilitation program. In children, initial supervised physical activity is safer because this type of approach is known to provide better control of cardiovascular risk factors and regression of subclinical atherosclerosis 340 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: A).

Based on strict fulfillment of the criteria described below and after lifestyle changes, lipid-lowering therapy should be initiated at the age of 8 years. The treatment in children under 8 years of age may be indicated if the case is severe and after individual assessment. The aim is to reduce LDL-C by at least 50% and, if possible, achieve < 110 mg/dL (desired) or at least 130 mg/dL (borderline), in addition to reducing xanthomatosis and preventing the onset of CAD (grade of recommendation: I; level of evidence: A).

Statins significantly decrease total cholesterol, LDL-C, and Apo B, with no apparent significant occurrence of adverse effects related to sexual development and muscle or liver toxicity. The drugs can be used in children aged 8 years or over (in individual cases, they can be prescribed for those under 8 years of age). 59 , 341 , 342 Statins can decrease LDL-C by approximately 30% and increase HDL-C by 5% 343 - 348 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: A).

Recent publications have shown that statins, in addition to reducing total cholesterol and LDL-C in children, improved endothelial function, decreased carotid IMT, and led to regression of xanthomas (grade of recommendation: IIa; level of evidence: B). 349 The usual doses of lipid-lowering drugs for children and adolescents are described in Chart 3 .

Doses higher than those described below can be used after individual risk assessment in children and adolescents. In this group, initial use of the lowest possible statin dose is suggested (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C). When the LDL-C goal is not achieved with the maximum tolerated statin dose, ezetimibe is indicated as a second choice for combined treatment (grade of recommendation: I; level of evidence: B).

Ezetimibe monotherapy lowers LDL-C levels by approximately 28% in children with HeFH. Monotherapy is recommended for those aged 5 years or over, while combined therapy with a statin

is indicated for those over 8 years of age 342 , 350 (grade of recommendation: IIb; level of evidence: C).

Bile acid sequestrants can be used at any age. Sequestrants used as monotherapy lower LDL-C levels by approximately 10 to 15%. They can also be combined with statins or ezetimibe, but at different times of administration. Because of the risk of malnutrition related to fat-soluble vitamins, nutritional monitoring and supplementation according to objective deficiency criteria are recommended. 351 To improve palatability and increase children's tolerance, apple juice can be given together with the sequestrant (grade of recommendation: I; level of evidence: B).

Supplementation with 1.2 to 1.5 g of phytosterols can lower total cholesterol and LDL-C levels in HeFH children by approximately 10% 352 (grade of recommendation: IIb; level of evidence: B). Importantly, omega-3 supplements, such as those found in fish oil products, are not recommended for FH children because they may increase LDL-C levels 329 (grade of recommendation: III; level of evidence: B).

This group consists of medications such as lomitapide, mipomersen, and PCSK9 inhibitors (alirocumab and evolocumab). Evolocumab 420 mg SC every 4 weeks was studied in a pediatric population with HeFH (n = 170) aged 10 to 17 years, not controlled for standard treatment including statin and/or ezetimibe. Patients were randomly allocated to receive evolocumab (n = 104) or placebo (n = 53). Evolocumab reduced LDL-C at week 24 by 44.5%, with an absolute reduction of 77.5 mg/dL. There were reductions in other lipid variables. 353 Alirocumab was evaluated in the Odissey Kids dose-finding study, 354 but the study data are yet to be completed.

Although some of these drugs have been approved for the adult population, their use in the pediatric population should be considered on a case-by-case basis 59 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C). To date, however, published long-term safety data are based on adult samples (age of 18 years or over), with limited evidence on children with FH. 355 - 357

The subgroup representing the greatest management challenge and also with the greatest impact on treatment during childhood consists of children and adolescents with HoFH. Because they have a homozygous mutation in the LDLR gene or additional genetic defects, phenotypically characterized by very high LDL-C concentrations, intervention is needed at diagnosis, regardless of age, to prevent atherosclerotic manifestations, which sometimes appear in the first decade. Because of pathophysiological characteristics, anion exchange resins are often ineffective, especially in homozygous patients with LDLR-null mutations in both alleles. 351 Figure 14 shows the algorithm used to manage such children and adolescents 358 (grade of recommendation: IIa; level of evidence: C). These patients should be referred to a lipid specialist.

In adolescents with severe, clinically manifest atherosclerosis, coronary artery bypass graft is indicated. 359 , 360 In case of aortic disease due to severe dyslipidemia, pulmonary autograft (Ross-Konno procedure) 361 may be an interesting substitute in adolescents because of its durability (grade of recommendation: IIb; level of evidence: C).

Continuous use of single or combined drugs is recommended 362 (grade of recommendation: I; level of evidence: C). A large systematic review of randomized controlled trials evaluating the use of statins in children and adolescents demonstrated that the risk of adverse events in this group was similar to that in adults treated with statins, at least in the short term. The reviewed studies analyzed the effect of statin therapy on sexual development, growth, nutrition, and liver or kidney toxicity. In most parameters, there was no statistically significant difference between the treatment and placebo groups. No severe adverse events were reported. Elevations in liver transaminases and creatine phosphokinase (CPK), which are of particular concern in adults, did not differ in the study groups. 362

Baseline assessment of CPK, transaminases (TGO, TGP), and HbA1C (for the risk of diabetes associated with statins) is recommended. Laboratory monitoring should be conducted every 4 to 8 weeks, until the measurements have stabilized, and then every 6 months 59 , 329 (grade of recommendation: I; level of evidence: C). For patients with symptoms possibly related to statins, laboratory monitoring is recommended while symptoms are present, which can help the pediatrician decide whether there is indeed a relationship with the medication. Also, adolescents should be oriented about contraceptive methods because of the potential teratogenicity of statins 331 (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

If laboratory abnormalities (transaminase levels > 3-fold higher; and/or CPK levels > 3- to 10-fold higher in asymptomatic patients; or CPK levels > 10-fold higher in asymptomatic patients) are detected, statin therapy should be discontinued, and a new test should be done after 2 weeks. With normal laboratory levels, statin therapy can be resumed with proper monitoring 331 (grade of recommendation: I; level of evidence: C).

Pharmacological treatment does not seem to impact quality of life or anxiety in children with FH. Approximately 40% of children suffer because they have the condition, but lipid-lowering drugs provide greater safety in around 60%. Over 50% are on a diet, and 79% of parents suffer because their children have FH 363 (grade of recommendation: IIb; level of evidence: B).

During pregnancy and lactation, the therapeutic options for FH are quite limited, since statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, and nicotinic acid should not be prescribed in order to prevent the potential adverse fetal effects which have been associated with these agents (categories X, C, B, and C, respectively). This may be a cause for concern because plasma lipid levels are usually increased during pregnancy (increases of 25 to 50% in cholesterol and 150 to 300% in triglycerides), in addition to quite high baseline cholesterol concentrations due to FH. 364

Other lipid-lowering medications, specifically resins, may be used when there is a clear need to maintain drug therapy because of their potential benefits. Resins, such as colestevlam and cholestyramine, are category B agents in pregnancy and lactation and, therefore, can be considered for the treatment of FH in these situations, provided they are used under medical supervision. 365 LDL-A is a treatment modality which can also be used in special cases, when the patient's cardiovascular risk, in the absence of treatment, is very high, such as in patients with HoFH or HeFH and severe atherosclerotic disease. 366

Women with FH of childbearing potential who wish to become pregnant should receive pre-pregnancy counseling and discontinue statins, ezetimibe, and nicotinic acid for at least four weeks before stopping the contraceptive method. Importantly, oral contraceptives are generally not contraindicated for most women with FH 367 and do not affect statin efficacy. 368 Women at increased risk of cardiovascular events should discuss about contraceptive methods other than oral contraceptives. 367

In the case of unplanned pregnancy, patients should discontinue lipid-lowering drugs immediately and search for obstetric care. Few studies have evaluated women with FH who became pregnant while on statin therapy, with controversial results regarding the incidence of fetal malformations. In a case series reported by the Food and Drug Administration (FDA) in 2004, 52 selected cases of gestational exposure to statins were evaluated, and 20 consisted of structural birth defects, especially neurological and skeletal defects. 369

The relative lack of safe and effective treatments to reduce plasma cholesterol levels in these pregnant patients is associated with concerns about adverse effects caused by hyperlipidemia itself. Indeed, some studies suggest that pregnant women with high cholesterol levels are at increased risk of preterm birth. 370 , 371 A recent Norwegian study evaluating 2,319 births of 1,093 women with FH detected no differences in preterm births between women genetically diagnosed with FH and women in the general population. 364 Concerning low birth weight, there also seems to

be no significant difference between newborns of women with or without FH. The frequency of congenital malformations in newborns of women with FH does not seem to be higher compared with that of women in the general population (3.3 and 3.2%, respectively). Toleikyte et al. 364 also found no differences in preterm birth, low birth weight, and malformations according to different types of genetic mutation.

Although most available studies do not demonstrate significant associations between adverse fetal events and FH, pregnant women with the disease should be monitored jointly by a lipid specialist and an obstetrician. Attention should be given to possible valve diseases, particularly aortic stenosis, and early coronary heart disease in these patients. 372 From an obstetric point of view, the investigation of uteroplacental vascular insufficiency is also important. 373 , 374

Lipid-lowering medications in pregnant women with FH including statins, ezetimibe, nicotinic acid, fibrates, and PCSK9 inhibitors are not recommended (grade of recommendation: III; level of evidence: B). Resins (grade of recommendation: IIB; level of evidence: B) and apheresis (grade of recommendation: IIB; level of evidence: B) can be used during pregnancy.

Category A: adequate, well-controlled studies have shown no risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in the following trimesters).

Category B: animal studies have shown no risk to the fetus, and there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women.

Category C: animal studies have shown adverse effects on the fetus, but there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women.

Category D: there is evidence of risk to the fetus based on adverse reaction data from human studies or marketing or investigative experience. The benefits of using the drug in pregnant women may outweigh the risks in some situations.

Category X: studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities, and/or there is evidence of fetal risk based on adverse effect data from marketing or investigative experience. The risks of using the drug in pregnant women clearly outweigh the potential benefits.

FH is a difficult-to-treat condition that causes cardiovascular events at an early age. There are two possible presentations: HeFH and HoFH.

The LDL-C goal recommended in guidelines is generally not achieved with conventional therapies, despite the maximum doses of high-potency statins, requiring then the introduction of adjuvant therapy. Conversely, a 50% reduction in LDL-C, another recommended goal, can be achieved with high-potency statins. 9 Individualized goals for HeFH and HoFH according to the respective risk categories were discussed in sections 7 and 9.

Lipid-lowering drugs added to statins are generally required in the treatment of FH. Despite their adverse effects, they are used to reduce LDL-C and, especially, robust cardiovascular outcomes, such as fatal or nonfatal AMI, fatal or nonfatal stroke, and cardiovascular death. These drugs include:

In classical Mendelian genetic studies, researchers found a region on chromosome 1 that was linked to the presence of FH, responsible for the transcription of the PCSK9 gene, whose polymorphism transmits the autosomal codominant form of the disease. 16 , 375 Subsequent mechanistic studies demonstrated that PCSK9 acts as a chaperone for the LDLR and that, once bound to the receptor, it blocks the conformational change required to prevent its degradation in the lysosome. 376 Consequently, the LDLR, which can recirculate approximately 100 times, is degraded early, and this reduces LDL removal from the bloodstream. Consistently, PCSK9

gain-of-function mutations are associated with increased LDL-C and cardiovascular risk, while loss-of-function mutations are associated with reduced LDL-C and cardiovascular risk. 377 , 378

Monoclonal antibodies were developed to reduce the bioavailability of PCSK9, thus preventing it from binding to the LDLR. Evolocumab and alirocumab have been approved for clinical use. Both are fully human monoclonal antibodies administered SC. Evolocumab can be administered at a dose of 140 mg every two weeks or 420 mg once monthly. In both dosing regimens, evolocumab reduces LDL-C by approximately 60%, when administered alone or combined with other lipid-lowering drugs. 377 , 379

A similar reduction was observed in HeFH patients; 283 , 284 however, the reduction achieved in HoFH patients was 38%. 286 The degree of response will naturally depend on the type and number of mutations. In those with two defective (mutant) alleles (LDL uptake: 2 to 25%), the treatment can reduce LDL-C by up to 47%. 286 In those with one defective allele and one negative allele, ie, with no LDLR production (LDL uptake < 2%), the maximum expected effect is 25%. 286 Finally, in those with two negative alleles (no LDL uptake), no response is obtained with treatment. 286 Data from the TESLA B study were expanded by an interim analysis of the TAUSSIG study, which included 106 patients with HoFH. 380 In this open study, after 12 weeks of monthly use of evolocumab 420 mg, the mean reduction in LDL-C was 21% (standard deviation: 24%). Similar to the TESLA B study, response variability was partially dependent on the genetic defect causing the FH phenotype. Homozygotes with defects in the APOB or LDLRAP1 genes (causing autosomal recessive hypercholesterolemia with a phenotype similar to that of HoFH) had mean reductions of 47 and 15%, respectively. Responses were sustained for up to 4 years of treatment, and the most frequent adverse events were symptoms of nasopharyngitis and common flu.

Therefore, evolocumab therapy should be attempted in HoFH patients, except in those homozygous for LDLR-null alleles. However, they will likely require additional therapies.

Alirocumab was tested at the doses of 75 mg and 150 mg every two weeks. The expected LDL-C reductions are 45 to 50% with the lowest dose and 60% with the highest dose. 284 , 381 , 382 With the 300-mg monthly regimen, alirocumab reduces LDL-C by 55 to 60%. 383 Similar to evolocumab, alirocumab reduces LDL-C in HeFH patients by approximately 40 to 60%. 384 Equally consistent, LDL-C reductions in HoFH patients are genotype-dependent and range from 7 to 64%. 385 Alirocumab is approved for use in HoFH by the FDA, and needs approval for use in the European Medicine Agencies (EMA) and Brazil (ANVISA).

Three randomized, double-blind, placebo-controlled cardiovascular trials evaluated the efficacy of PCSK9 inhibitor therapy for the risk of cardiovascular events. Although none of these trials targeted FH patients, their results can be extrapolated to this population. In the FOURIER trial, evolocumab was compared with placebo in 27,564 patients with clinically manifest atherosclerotic CVD and LDL-C $\geq$ 70 mg/dL despite optimized lipid-lowering therapy. 386 From a baseline LDL-C level of 92 mg/dL, patients receiving evolocumab had a reduction to a mean level of 30 mg/dL, which was maintained over time (median follow-up: 2.2 years). 287 Evolocumab therapy reduced the risk of the composite outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, or unstable angina requiring hospitalization by 15% (HR 0.85; 95% CI 0.79 to 0.92). The main secondary outcome, a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, was reduced by 20% (HR 0.80; 95% CI 0.73 to 0.88). 287 Similar to studies of statin therapy, clinical benefits progressively increased with time of treatment. 287 In a neurocognitive substudy, 1,974 patients from the FOURIER study were evaluated before and after the intervention to assess safety for cognitive function. 387 No differences were observed in cognitive function between groups, and there was no association between LDL-C levels and cognitive changes.

In the SPIRE-1 and SPIRE-2 studies, 388 bococizumab was administered to 27,438 patients with a previous cardiovascular event or a history of diabetes, chronic kidney disease, or peripheral vascular disease. The study was terminated prematurely after the investigators found that the effect of bococizumab was not sustained because of the development of neutralizing antibodies. 389 The

baseline LDL-C level was 109 mg/dL, and 85% of participants were receiving high-intensity statin therapy. Bococizumab lowered LDL-C by 59% at 14 weeks, but this effect reduced to 38% at 2 years. 389 In the SPIRE-2 study, which had a longer follow-up, bococizumab reduced by 21% (HR 0.79; 95% CI 0.65 to 0.97; $p = 0.02$) the risk of the primary composite outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization. 390 A SPIRE substudy showed that the reduction in cardiovascular risk among participants with and without FH was not heterogeneous with the use of bococizumab. 390

Finally, the ODYSSEY Outcomes study enrolled 18,924 patients 1 to 12 months after myocardial infarction or unstable angina for alirocumab treatment or placebo. 391 Alirocumab dose was up-titrated to provide an LDL-C level of 25 to 50 mg/dL, and the drug was discontinued if LDL-C level was persistently lower than 15 mg/dL. Alirocumab lowered LDL-C by 57% within 4 weeks, but this effect progressively reduced to 36% by the end of the study, presumably because of the drug titration regimen. 288 The primary composite outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization was reduced by 15% (HR 0.85; 95% CI 0.78 to 0.93; $p = 0.003$). 288 A 15% reduction was observed (HR 0.85; 95% CI 0.73 to 0.98) in all-cause mortality with alirocumab treatment compared with placebo. 288 However, as there was no significant reduction in two hierarchically important outcomes in this analysis, ie, death from cardiovascular causes and death from coronary heart disease, the results were found to be of exploratory value, not evidence.

MTP is a lipid transfer protein found in the endoplasmic reticulum of hepatocytes and enterocytes which acts on the assembly of lipoproteins containing Apo B. 392

Lomitapide is a small molecule that inhibits MTP, thus reducing the formation of chylomicrons in the intestine and VLDL in the liver. It is used in combination with statin therapy to reduce LDL-C concentrations, especially in FH patients.

Because VLDL is the metabolic precursor of LDL, plasma LDL concentrations are reduced. 393 In the absence or dysfunction of MTP, similar to what occurs in recessive hypobetalipoproteinemia or abetalipoproteinemia, there is no production of VLDL and, consequently, of other lipoproteins containing Apo B, such as LDL, IDL, and Lp(a). Lomitapide is currently approved by the FDA and the European Medicines Agency (EMA) for use as an adjuvant therapy in adults with HoFH; however, use in children has been documented. 394 Recently, lomitapide was approved in Brazil in 2020 by the National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) for use in adults with HoFH.

Lomitapide is administered orally at an initial dose of 5 mg/day and may reach 60 mg/day. The dose should be individualized according to therapeutic goals and individual response and tolerance to treatment. A phase 3 study of HoFH patients treated at initial doses of 5 mg/day and up-titrated to 60 mg/day, combined with the current therapy, showed additional reductions of 50% in LDL-C and 49% in Apo B. 395 Changes in HDL-C and Lp(a) concentrations have not been described with maintenance of lomitapide treatment after 78 weeks, except for slight variations in HDL-C. 396

A phase 3 study consisting of 26 weeks of lomitapide treatment evaluated the achievement of European Atherosclerosis Society goals and the occurrence of major adverse cardiovascular events. The LDL-C goals < 100 mg/dL and < 70 mg/dL were achieved by 51% and 28% of participants, respectively, within 26 weeks. 397 In the extension study of patients who remained on lomitapide after 176 weeks ($N = 19$), 74% achieved LDL-C < 100 mg/dL and 58% achieved LDL-C < 70 mg/dL in at least one measurement. The LDL-C level achieved with lomitapide treatment was 166 mg/dL. There were two cardiovascular events, ie, one cardiac death and one coronary artery bypass graft, equivalent to 1.7 events per 1,000 patient-months of treatment. These numbers are much lower than those observed in the cohorts of FH patients before the use of new therapies. 398

A real-world study of 18 patients with HoFH undergoing adjuvant lomitapide treatment at a mean dose of 19 mg/day in a follow-up of 32.3 ± 29.7 months showed an LDL-C reduction of $68.2 \pm 24.8\%$. At the final visit, 60% of patients achieved LDL-C < 100 mg/dL and 46.6% achieved LDL-C < 70 mg/dL; 80% of patients no longer needed LDL-A because of their achievements. LDL-C reduction varied considerably (13-95%), regardless of genotype. 392 During follow-up, 53.3% of patients had adverse events, but none were severe. There was no increase in transaminases > 5 times the ULN, and no patient discontinued the medication because of adverse events. Five patients underwent liver ultrasound and fibroscan or nuclear magnetic resonance imaging with spectroscopy, and none had evidence of liver damage. 399

Five-year registry data on HoFH patients receiving lomitapide (N = 187) were consistent for efficacy and safety in phase 3 studies, despite the use of a lower dose (10 mg vs 40 mg) in phase 3 studies. There were no new safety findings, and the incidence of adverse events, serious adverse events, and alanine aminotransferase elevations was lower than that in phase 3 studies, which is probably related to the lower dose used. 400

The most common adverse effects involved the gastrointestinal tract, such as nausea, flatulence, and diarrhea. They can be minimized by reducing fat intake or by using drug titration. 398 Increased transaminase levels have been described in some patients, but they are generally reversible with drug reduction or discontinuation, or even transient with maintenance of treatment.

In most cases, concomitant elevation of bilirubin and alkaline phosphatase and onset of symptoms have not been described. However, the most concerning adverse effect of lomitapide, because of its mechanism of action, is hepatic steatosis, which is dose-dependent and attenuates with a reduction in daily dose. It can be detected especially by magnetic resonance imaging. Another relevant adverse effect is steatorrhea. 397 - 401

Studies using magnetic resonance imaging in HoFH patients have shown accumulation of liver fat. However, this may vary individually and is increased by alcohol consumption. The long-term effects of this accumulation of fat in the liver resulting from drug intervention could be deleterious and even cause liver cirrhosis. 399

Because MTP inhibition leads to reductions not only in hepatic VLDL synthesis but also in intestinal chylomicron production, lomitapide could cause reduced absorption of essential fatty acids and fat-soluble vitamins, especially vitamin E, which is transported primarily by LDL. However, this finding has not been confirmed in FH patients after use of lomitapide. 402

Furthermore, research has not shown any significant effect of lomitapide treatment on plasma levels of vitamins A and D. 399 However, to prevent nutritional deficiencies, essential fatty acids and fat-soluble vitamins may be supplemented.

Because lomitapide is extensively metabolized by CYP3A4, caution is required for coadministration with CYP3A4 inhibitors (antifungals, diltiazem, verapamil, antibiotics such as ciprofloxacin, clarithromycin, and erythromycin, and protease inhibitors). The combined use of lomitapide 60 mg/day with simvastatin 40 mg/day increased the exposure to simvastatin by 1.7 times compared with simvastatin alone, increasing the risk of adverse effects from simvastatin. 403 However, studies of other lipid-lowering drugs showed no significant interactions. Another possible adverse event caused by sudden discontinuation is elevation of LDL-C concentrations because of the rebound effect on VLDL secretion.

Lomitapide is contraindicated during pregnancy, and currently there is no evidence of safety. Undoubtedly, this issue should be addressed before indication for high-risk cases. Finally, the lipid-lowering efficacy of lomitapide was demonstrated in previous studies showing a dose-response effect on LDL-C, in which 10, 25, and 50 mg daily reduced LDL-C by 30, 55, and 70%, respectively. 392

Antisense oligonucleotide technology can be used to block the synthesis of a particular protein target. Mipomersen is a second-generation antisense oligonucleotide that binds to the mRNA encoding Apo B-100, thus leading to its degradation by the action of Rnase and reducing the production of Apo B-100. 404 Hence, mipomersen inhibits the hepatic synthesis of Apo B-100 and then reduces the plasma concentrations of VLDL, IDL, LDL, and Lp(a). 405 - 407 A subcutaneous injection of 200 mg is administered once weekly. 406

In clinical trials of patients with severe HoFH or HeFH, mipomersen reduced LDL-C by 25 and 28%, respectively. Adverse events include myalgia, fatigue, injection-site reactions, flu-like symptoms, and liver fat deposition (steatosis).

The high cost of this technology and its adverse effects prevented wider use; a possible therapeutic indication is for an extremely severe and rare condition of genetic dyslipidemia, such as HoFH.

Mipomersen was evaluated in a randomized phase 3 trial of HoFH patients. The mean LDL-C reduction was significantly greater in the mipomersen group (-24.7%; 95% CI 31.6 to 17.7%) than in the placebo group (-3.3%; 95% CI 12.1 to 5.5%; $p = 0.0003$). Injection-site reactions were the most common adverse effects (76% in the mipomersen group vs 24% in the placebo group). 406

In 2013, the FDA approved mipomersen for the treatment of HoFH in adults, but data on children were lacking. 408 However, marketing was discontinued in 2018.

Phase 3 studies showed that the efficacy of the drug varies considerably, with mean reductions of 25 to 37%, depending on the characteristics of the populations of interest (homozygous or heterozygous forms of FH, severe hypercholesterolemias, or patients at high cardiovascular risk).

Another method to inhibit the action of PCSK9 is to reduce its production in tissue. Small interfering RNAs (siRNAs) block the translation of messenger RNA. 409 Inclisiran is a synthetic siRNA inhibiting hepatic PCSK9 synthesis. The drug was administered SC as first in class in the ORION program, which evaluated its efficacy and safety in reducing LDL-C. Phase 2 and phase 3 studies have shown LDL-C reductions of approximately 50% with an infrequent dose, one administration every six months, in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease or at high cardiovascular risk, including FH patients. Ongoing phase 3 studies will provide evidence of long-term safety and efficacy in HoFH patients. Also, the ORION-4 study will evaluate the impact of inclisiran on cardiovascular events. Inclisiran efficacy was demonstrated in a phase 1 study and then confirmed in a phase 2 study, with a 52.6% reduction in LDL-C. 410 In the ORION-9 study, a phase 3 study of HeFH patients, inclisiran at a dose of 300 mg reduced LDL-C concentrations by 39.7% on day 510 (vs. 8.2% increase in the placebo group), and between days 90 and 540, there was a 38.1% reduction. The reductions were robust across all genotypes. 411 The medication has not yet been approved for use.

Another promising therapy, especially for refractory forms of FH and for HoFH, is based on angiopoietin-like 3 peptide (ANGPTL3) inhibition with evinacumab, an anti-ANGPTL3 monoclonal antibody. In HoFH patients, evinacumab reduced LDL-C by 47% when administered intravenously at a dose of 15 mg/kg body weight every 4 weeks. 412 Evinacumab was effective in patients with LDLR -null mutations (43.4% reduction in LDL-C) and in those with other variants (49.1% reduction in LDL-C).

In severe and refractory forms of hypercholesterolemia, evinacumab was tested subcutaneously and intravenously at different doses and dosing intervals, leading to an LDL-C reduction greater than 50%. 413 Evinacumab has been recently approved for HoFH by the FDA.

Bempedoic acid is a small molecule that reduces LDL-C by inhibiting a key enzyme in the cholesterol biosynthesis pathway, named ATP citrate lyase, which acts upstream of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A. Unlike statins, bempedoic acid has a specific action on the

liver, not affecting skeletal muscles. 414 A randomized phase 3 study enrolled 779 patients with atherosclerotic cardiovascular disease, HeFH, or both, and with treated LDL-C > 70 mg/dL. Bempedoic acid reduced LDL-C by 15.1%, in addition to lowering non-HDL-C, total cholesterol, Apo B, and high-sensitivity C-reactive protein, compared with placebo. 415 In a study using a fixed-dose combination of bempedoic acid 180 mg and ezetimibe 10 mg in patients with hypercholesterolemia receiving the maximum tolerated statin dose and at high cardiovascular risk, a 36% reduction in LDL-C was obtained, superior to ezetimibe alone (-23.2%) and bempedoic acid alone (-17.2%). 416 The reduction obtained with bempedoic acid plus ezetimibe was similar between the groups receiving high- or moderate-intensity statin and those receiving no statins. Other lipids and high-sensitivity C-reactive protein also showed a greater reduction with the combined therapy.

This drug class is associated with modest elevations in uric acid level, explained by the competition between the drug metabolite and uric acid for the same renal transporters involved in the excretion of the compounds. Data on prolonged exposure safety and cardiovascular outcomes are being evaluated in a phase 3 study whose results are yet to be published. Bempedoic acid and its combination with ezetimibe received approval of the FDA for patients with HeFH and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Health resources are currently insufficient to meet all the demands of society. Contemporary medicine is faced with an avalanche of therapies that have been proven to add clinical benefits to incorporated therapies but are usually associated with an incremental cost.

Traditionally, when different medical interventions are evaluated from both clinical and health policy perspectives, the purpose is to determine the efficacy and safety that can be achieved under ideal conditions (randomized controlled trials). Effectiveness will show the real effect of the intervention when used in usual circumstances (real-world studies). Another concept is that of intervention efficiency, which considers not only the effectiveness of each intervention but also the resources needed for implementation.

This panorama has aroused the interest of different segments of the community in the search for solutions. Health economics is a field of interdisciplinary knowledge that can help physicians, managers, and health policy-makers in the difficult task of making decisions in a resource-limited setting.

To analyze the impact of a disease or a treatment in a specific setting (eg, a country, a health care system, a hospital), knowledge of the cost of illness is needed. This type of economic study is based on a descriptive method that, combined with prevalence, incidence, morbidity, and mortality data, helps measure the impact of a specific disease on society.

A cost-of-illness study is not categorized as an economic analysis because it does not compare interventions and does not assess health outcomes. The aim is to estimate the burden or impact of a disease to prioritize the allocation of resources in public health policies, guide research funds, and identify the most expensive diseases for the health budget, in addition to providing data for economic analyses.

Economic analyses compare different options competing for the allocation of limited resources intended for use in health care. All forms of economic analysis address the use of resources and the health benefits of therapeutic or preventive interventions or even health programs. The analyses compare alternatives and facilitate the process of making decisions for the appropriate use of health resources.

Cost-effectiveness analysis (CEA) is the most widely used type of health economic evaluation and measures the cost in monetary units divided by a nonmonetary unit, named natural unit, such as life years of survival or events prevented after a given health intervention. 417

A health intervention is said to be cost-effective if it produces a clinical benefit that justifies the cost. The determination of how much the additional effectiveness justifies the extra cost is based on social values and the availability of resources. WHO recommends using an amount corresponding to 1 to 3 times the gross domestic product (GDP) per capita of the country where the analysis was performed as a justifiable cost-effectiveness threshold for that context. 418 In Brazil, an explicit cost-effectiveness threshold was not determined for the Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) or the private health insurance system, ie, the amount from which an intervention is considered to be cost-effective was not defined. The definition of this amount is context-specific and depends on local wealth, characteristics of the health system, availability and ability to pay, as well as social preferences. Furthermore, this threshold should always be used together with other value-adding criteria and has been discussed in recent years.

CVDs are the main causes of death and costs for the adult population in Brazil, and this impact will probably grow with increases in life expectancy. FH is an important risk factor for atherosclerotic disease and increases the risk of early events.

Siqueira et al. 419 estimated the costs of CVD in Brazil from a SUS perspective over 5 years, including direct costs of hospitalizations, outpatient care visits, and social security benefits, in addition to indirect costs of loss of income caused by CVD mortality. CVD accounted for 28% of all deaths in Brazil and reached 38% of deaths in the working-age population (18 to 65 years old). The estimated CVD costs were R\$37.1 billion in 2015, with a 17% increase in the years between 2010 and 2015. The estimated costs of premature death from CVD accounted for 61% of the total CVD cost; direct costs of hospitalizations and consultations were 22%, and costs of illness-related lost productivity were 15%. Estimated health expenditures in Brazil were 9.5% of GDP, and the estimated mean CVD cost was 0.7% of GDP.

Bahia et al. 420 estimated the costs of hospitalizations for CAD attributable to FH in the Brazilian adult population from a SUS perspective between 2012 and 2014. With data from the international literature on the prevalence of FH and the relative risk of events, population attributable fractions were calculated and applied to hospitalization costs in all SUS health care units with the SIH-SUS database. In total, 245,981 hospitalizations were recorded over 1 year, and 7,249 (2.9%) to 12,915 (5.2%) were attributable to FH, according to the prevalence used. The total hospitalization cost was R\$985,919,299, of which R\$29,053,500 to R\$51,764,175 were attributable to FH and could be minimized if there was a proper control of this risk factor in the population with adequate treatment.

Less than 25% of people with FH are diagnosed, according to estimates, and most are incorrectly treated. 421 The clinical and economic implications of the low number of diagnoses are significant as an important share of the population with FH which was not treated early will develop atherosclerotic CVD. Thus, an important topic of discussion refers to the cost-effectiveness of population screening for FH for early diagnosis and treatment purposes. Rosso et al. 422 conducted a systematic review of economic analyses of genetic screening for FH (cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, and cost-minimization analyses). Seven economic evaluations were conducted in Europe between 2002 and 2015 focusing on relatives of index patients with a genetic or clinical diagnosis of FH (cascade screening strategy), but this was not compared with a no-screening strategy. Only direct costs were analyzed in studies adopting a health care payer perspective, which means that estimates were conservative as they did not include indirect CVD costs (absenteeism, leaves, retirement, and early deaths). In all contexts, cascade screening was cost-effective, except in a North American study that showed no evidence of economic benefit of genetic screening compared with the currently recommended management of dyslipidemias. 423

The effectiveness and cost-effectiveness of statin treatment in FH patients has been clearly demonstrated in different secondary prevention contexts. 424 , 425 For primary prevention, cost-effectiveness will depend on cardiovascular risk and age of the population, with results supporting a more aggressive treatment in those at higher risk. 426 In Brazil, a cost-effectiveness analysis of three statin dosing regimens (low-, intermediate-, and high-intensity statins) was

performed from a SUS perspective. Based on government procurement prices, the therapeutic regimen of intermediate-intensity statins (eg, atorvastatin 10 mg and simvastatin 40 mg) was found to be the most cost-effective and was suggested as the most attractive economic approach for SUS in both primary prevention (high CV risk population) and secondary prevention. 427

New treatment approaches with PCSK-9 inhibitors require context-specific economic analyses as they are drugs that have shown additional efficacy in the treatment of high-risk patients with residual risk, but treatment costs are remarkably high. Cost-effectiveness of new therapies is important because the costs of health care services are increasing significantly, and accurate data on costs and potential benefits of different therapies are crucial for budget impact analyses.

In the US, three modeling studies demonstrated that PCSK9 inhibitor treatment in patients with established CVD exceeded generally accepted cost-effectiveness thresholds and could significantly increase health care costs. 428 - 430 The mean annual treatment cost observed in the US models ranged from \$14,000 to 15,000, and the authors suggest that cost reduction should be greater than 50% per year for the therapy to be considered cost-effective for reducing cardiovascular events.

The contribution of cost-of-illness studies and economic analyses consists of supporting physicians and managers in the decision-making process, when they analyze several aspects, including the costs (what, how much, to whom, at what cost) and the benefits, of the action being produced. This will rationally guide decision-making with the purpose of achieving the greatest collective benefit with the available resources.

Choices are frequently made between treatments that have different costs and effectiveness levels but used for the same clinical purpose. Therefore, the best evidence on the treatment of the illness in question should be obtained, and the benefits provided to the patient should be analyzed, with a preference for the intervention with the best cost-effectiveness ratio. In real-world clinical practice, where there is a lack of resources and inequality in health care access, the use of health economic studies can be of great help in decision-making.

In the case of advanced subclinical atherosclerotic disease diagnosed with a CAC score greater than 100 AU or 75th percentile for age and sex, or coronary CT angiography showing coronary obstructions greater than 50% or presence of nonobstructive plaques in more than one vessel, LDL-C should be reduced by at least 50%, with < 50 mg/dL being the ideal level.

Additional risk factors in FH are the following: 56 age > 40 years and no treatment, smoking, being male, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, hypertension, diabetes mellitus, family history of premature CAD in first-degree relatives (men aged < 55 years and women aged < 60 years), chronic kidney disease (GFR < 60 mL/min), and BMI > 30 kg/m².

These updates are for information purposes and should not replace the clinical judgment of a physician, who must ultimately determine the appropriate treatment for each patient.