ROF 105 Nov/Dez 2012

Boletim do cim
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALERGIA *VERSUS* INTOLERÂNCIA ALIMENTAR

A alergia é a resposta excessiva do sistema imunológico aos alergénios, partículas estranhas ao organismo, mas habitualmente inócuas. Esta resposta ocorre nos indivíduos atópicos, ou seja, aqueles que herdam a capacidade de desenvolver alergia. Quando expostos aos alergénios, os atópicos sensibilizam-se e, consequentemente, passam a manifestar sintomas sempre que contactam com aqueles. A alergia alimentar é frequentemente a primeira manifestação de doença alérgica. Na infância, a sensibilização desenvolve-se progressivamente, de acordo com a exposição, sendo os alimentos as primeiras substâncias estranhas às quais a criança poderá desenvolver alergia na denominada "marcha alérgica". O diagnóstico precoce afigura-se, portanto, fundamental no prognóstico da doença, sendo a alergia alimentar encarada, frequentemente, como um marcador de predisposição atópica. Embora mais frequente na infância, a alergia alimentar pode surgir em qualquer idade.[1]

A maioria das reacções alérgicas a alimentos desencadeia-se, habitualmente, poucos minutos após a ingestão. Estas reacções, designadas como imediatas, podem atingir a pele e/ou mucosas, as vias respiratórias e os sistemas gastrointestinal e cardiovascular, de uma forma isolada ou combinada. As manifestações clínicas de tipo imediato mais frequentes são a urticária, angioedema e síndrome de alergia oral. As reacções anafilácticas caracterizam-se pela ocorrência de sintomas envolvendo dois ou mais órgãos ou sistemas. Para além dos sintomas muco-cutâneos, surgem associadas manifestações respiratórias e/ou gastrointestinais e/ou cardiovasculares.[2]

Estas reacções de tipo imediato ou de hipersensibilidade mediada por IgE resultam da produção excessiva de imunoglobulina E específica para determinado alimento. Quando em contacto com o alergénio alimentar, a IgE específica fixada na superfície das células vai promover a desgranulação de mastócitos e basófilos, desencadeando toda a resposta inflamatória alérgica.

Qualquer alimento poderá ser responsável por uma alergia alimentar. Contudo, determinados alimentos, como o leite de vaca, os ovos ou o trigo são implicados mais frequentemente nas alergias alimentares da infância. Também a ocorrência de reacções mais graves se associa, com maior frequência, a determinado tipo de alimentos.[2] Em alguns países, a ingestão de amendoim é a causa mais comum de reacções anafilácticas. Quantidades mínimas deste alimento podem ser suficientes para induzir reacções anafilácticas em indivíduos sensibilizados. A ingestão acidental inadvertida pode ocorrer, particularmente por contaminação durante o processamento industrial de outros alimentos.[3]

Outras manifestações de alergia alimentar incluem reacções retardadas, não mediadas pela IgE e que resultam de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por células, particularmente linfócitos e eosinófilos. Estas manifestações ocorrem mais frequentemente na pele e no tubo digestivo, em doenças como a dermatite herpetiforme e a enteropatia ao glúten. A fisiopatologia da alergia alimentar pode ser mista, envolvendo simultaneamente mecanismos mediados pela IgE e por células, tal como sucede na dermatite atópica e na esofagite eosinofílica.[2,4,5]

Para se falar de intolerância tem obrigatoriamente de se abordar o fenómeno da **tolerância** – o qual é um **fenómeno normal e desejável** (silêncio imunológico). A perda da tolerância (?) deixa espaço para o desenvolvimento de reacções imunológicas indesejáveis, ficando o diagnóstico de uma "intolerância alimentar" só após a "exclusão" de outras patologias responsáveis por essa perda de tolerância.

Algumas causas:

Na criança – fenómenos de epigenética, maturidade da flora, introdução dos alimentos sólidos, alérgenos alimentares pelo leite materno, défices em sIgA, etc.

Nos adultos – toma de medicamentos como anti-inflamatórios não esteróides, corticóides ou imunossupressores, alterações da permeabilidade intestinal, etc.

Seja como for, as reacções de intolerância alimentar podem manifestar-se clinicamente da mesma forma que as alergias alimentares. Contudo, estas reacções são desencadeadas por outros mecanismos que não implicam directamente o envolvimento do sistema imunológico.[2] Nas reacções adversas a aditivos alimentares existe um elevado grau de suspeição quando os doentes referem sintomas associados a alimentos não relacionados, confeccionados habitualmente fora de casa, e muitas vezes também em associação a medicamentos.[2,6] Na intolerância à lactose, por exemplo, a ausência de enzimas necessárias à digestão de lactose origina sintomas digestivos, como vómitos e diarreia, quando o doente ingere leite e derivados, outros alimentos ou medicamentos contendo lactose.[7]

O diagnóstico de alergia alimentar inicia-se pela colheita da história clínica detalhada do doente que evidencie a relação da ingestão de determinado (s) alimento (s) com a ocorrência dos sintomas. Serão investigados factores como o estado em que

TABELA I: INTOLERÂNCIA *VERSUS* ALERGIA	
Intolerância alimentar	**Definição: é uma reacção adversa consequente de** Deficiência enzimática (lactose) ou outra Reacção farmacológica (sensibilidade à cafeína) Anormalidade estrutural (hérnia do hiato) Outras patologias, etc.
Intolerância alimentar	**Sintomas normalmente relacionados:** Cefaleias, acidez, vómitos, irritabilidade, aerocolia, distensão abdominal
Alergia alimentar	**Sintomas normalmente relacionados:** Urticária, angioedema, prurido generalizado, cólicas, diarreias e, nalguns casos mais graves, falta de ar e choque anafiláctico
Alergia alimentar	**Temporalmente os sintomas podem ser:** **Sintomas imediatos:** respiratórios, cutâneos e sistémicos **Sintomas retardados:** cutâneos e digestivos

o alimento é ingerido, a ingestão concomitante de outros produtos e a realização de exercício físico, após a refeição. Pode ser relevante descrever se a reacção ocorreu com o alimento fresco, congelado, cozinhado ou processado industrialmente. Porém, se existem casos em que a relação causal com a ingestão de determinado alimento é evidente, noutras situações esta relação não é clara. O preenchimento pelo doente de um diário alimentar, bem como a descrição das actividades diárias, durante um período de tempo relativamente longo, pode ser essencial para evidenciar qual ou quais os alimentos suspeitos.[8] Em certos casos, por exemplo, determinados alimentos só originam a ocorrência de sintomas quando o doente realiza esforço físico, após a ingestão dos mesmos.[9]

Após a identificação dos alimentos suspeitos, são efectuados testes cutâneos de alergia e/ou determinações de IgE específicas no sangue. Os doseamentos de IgE específica serão os exames a efectuar se existir contra-indicação aos testes cutâneos, por exemplo, história de anafilaxia grave ao alimento suspeito, ou dermatose cutânea extensa que impossibilite a realização dos testes cutâneos por picada. Tratando-se de um método mais dispendioso, o doseamento de IgE específicas para os diversos alimentos suspeitos será habitualmente efectuado como um exame alternativo, já que apresenta menor sensibilidade que os testes cutâneos e os resultados não são imediatos.[2,8] É fundamental que o diagnóstico de alergia alimentar seja estabelecido por um imunoalergologista. A interpretação dos resultados dos testes exige experiência e perícia. Um teste cutâneo positivo a um determinado alimento não implica, necessariamente, a ocorrência de alergia. Crianças com história de alergia a um determinado alimento podem manter reactividade cutânea a esse alimento após terem atingido o estado de tolerância, isto é, ingerirem o alimento já sem qualquer tipo de sintomas. Por outro lado, um teste cutâneo negativo não permite excluir, imediatamente, o diagnóstico de alergia alimentar. Alguns alergénios alimentares podem ser destruídos durante a preparação dos extractos comerciais utilizados nos testes cutâneos, conduzindo a resultados falsamente negativos. Isto é particularmente comum na alergia a alguns frutos e vegetais. Torna-se, assim, também necessária a realização de testes por picada utilizando o alimento fresco.[10]

Não existe, actualmente, nenhuma evidência científica que suporte a utilidade da determinação dos níveis de IgG ou IgG4 específicas a alimentos no diagnóstico de alergia ou intolerância alimentar. A produção de IgG ou IgG4 específicas é uma ocorrência normal para alimentos comuns na dieta. A presença de IgG4 específica a alimentos é frequentemente utilizada como um indicador de tolerância imunológica, não devendo a sua determinação ser utilizada como indicador de hipersensibilidade.[11]

O teste de provocação oral que consiste, basicamente, na ingestão de quantidades crescentes do alimento suspeito poderá ser necessário para o estabelecimento do diagnóstico definitivo de alergia alimentar.[12] Nas intolerâncias alimentares, este é o único método actualmente disponível que permite confirmar o seu diagnóstico.[13] A execução deste teste não é isenta de riscos, devendo ser sempre efectuado por especialista experiente, em ambiente hospitalar, e sujeita a uma vigilância de pelo menos 2 horas após a sua realização. Nos casos em que se verifique o risco da ocorrência de reacção grave, a prova deverá ser realizada em regime de internamento, permitindo uma vigilância mais prolongada em condições de segurança para o doente. É útil programar uma reavaliação ao fim de alguns dias, para avaliar o eventual aparecimento de sintomas tardios.[12,14] O teste de provocação oral pode também ser utilizado na avaliação do desenvolvimento de tolerância, durante o acompanhamento dos doentes com alergia alimentar, a longo prazo.[2]

The doctor of the future will give no medicine, but will interest his patient in care of the human body, in diet and in the cause and prevention of disease.
Thomas Edison

Isabel Carrapatoso
Imunoalergologista
Hospitais da Universidade de Coimbra-
-Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Pedro Lopes da Mata
Imunoalergologista
Instituto Clínico de Alergologia, Lisboa

Referências bibliográficas

1. Sampson HA. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. Allergy. 2005; 60(Suppl. 79): 19-24.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, *et al*. ICON: Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(4): 906-20.
3. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112(1): 183-9.
4. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, *et al*. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2004; 34(5): 817-24.
5. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010; 10: 231-7.
6. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 95: 499-507.
7. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol. 2012; 5: 113-21.
8. Dupont C. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Diagnosis. Ann Nutr Metab. 2011; 59(suppl 1): 8-18.
9. Morita E, Kohno K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Dermatol Sci. 2007; 47: 109-17.
10. Carrapatoso I, Falcão H, Cunha L, Jordão F, Sampaio G, Costa AC, *et al*. Testes cutâneos por picada. Alergia alimentar. Rev Port Imunoalergologia. 2009; 17 (Supl 1): 11-20
11. Stapel S, Asero R, Ballmer -Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, *et al*. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Allergy. 2008; 63: 793-6.
12. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, *et al*. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2004, 59: 690-7.
13. Carrapatoso I, Pereira C, Faria E, Geraldes L, Loureiro C, Chieira C. Valor diagnóstico das provas de provocação com cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel. Rev Port Imunoalergologia. 2008; 16(3): 263-84
14. Prates S. Provas de provocação alimentar. Recomendações adaptadas à realidade nacional. Rev Port Imunoalergologia. 2009; 17(Supl 1): 30-2.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E MOLECULAR DE DOENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

ENQUADRAMENTO

A hipercolesterolemia familiar (FH) é a patologia monogénica mais comum associada ao aumento do risco cardiovascular, tendo sido a primeira patologia genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada molecularmente.[1]

A FH é caracterizada clinicamente por um aumento dos níveis de colesterol no plasma, conduzindo à sua acumulação principalmente nos tendões (xantomas tendinosos) e nas artérias (ateromas). Devido à acumulação de lípidos nas artérias, estes indivíduos desenvolvem aterosclerose muito cedo, tendo eventos cardiovasculares prematuramente.[1] A FH tem uma frequência de 1/500 na maioria das populações europeias.[2] Em Portugal, estima-se que existam cerca de 20 000 casos de FH.[2]

Em 1999, quando o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) deu os seus primeiros passos, muito pouco ou nada se sabia sobre a FH em Portugal. O EPHF tem como objetivos a realização de um estudo epidemiológico para a determinação da prevalência e distribuição da FH em Portugal, tendo implementado o estudo molecular desta patologia, e pretende contribuir para a melhor compreensão da fisiopatologia da doença cardiovascular nestes indivíduos, com o intuito de melhorar o seu prognóstico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A principal característica da patologia é o nível elevado de colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), acima do percentil 95% para o sexo e a idade, encontrando-se os valores de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e dos triglicéridos geralmente dentro da normalidade.[1] Assim, um colesterol total acima de 260 mg/dL identifica 95% das crianças heterozigotas e apenas 2,5% das crianças não afetadas.[3] O doseamento da colesterolemia nos filhos de pais afetados deve ser efetuado o mais cedo possível, pois a probabilidade de ocorrência da condição é de um em dois.

O colesterol total na forma heterozigótica em adultos varia entre 290 e 500 mg/dL e, na forma homozigótica, pode ultrapassar os 1000 mg/dL.[1] Os níveis elevados de colesterol plasmático resultam em depósitos de colesterol nos tecidos extravasculares, que por vezes podem ser facilmente identificados: xantomas, xantelasmas, arco córneo em indivíduos ainda jovens (abaixo dos 45 anos).[1,4] A presença de xantomas tendinosos é geralmente considerada patognomónica de FH. Na população portuguesa, a presença de xantomas tendinosos parece ser menos frequente do que a referida em outras populações.[5,6] Os xantelasmas podem encontrar-se em pessoas normolipidémicas e não são incomuns nos idosos; o arco senil encontra-se frequentemente em indivíduos acima dos 60 anos.[4]

É estimado que entre 5 e 10% dos doentes que sofrem um enfarte do miocárdio antes dos 55 anos de idade possam ter FH,[7,8] o que demonstra a importância do diagnóstico e terapêutica adequada desta patologia para a prevenção cardiovascular.

No EPHF foram adotados os critérios clínicos de FH do registo "Simon Broome Heart Research Trust" (tabela 1.).[9]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Até à data, três genes foram associados ao fenótipo de FH: *LDLR, APOB e PCSK9*. Mutações no gene LDLR são a causa mais comum de FH: cerca de 60-80% dos doentes têm uma mutação neste gene.[10] Mutações no gene APOB têm sido descritas em cerca de 2 a 10%, dependendo das populações,[11] e mutações no gene PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) são uma causa rara de FH, só cerca de 1% dos doentes com FH tem mutações neste gene.[12]

Existem mais de 1200 mutações descritas até à data no gene LDLR, dispersas por todo o gene,[13] o que resulta numa grande heterogeneidade de fenótipos entre os diferentes indivíduos com FH. As diferentes mutações que foram identificadas em doentes com FH incluem substituições de apenas um aminoácido (mutações *missense*), codões stop prematuros, grandes rearranjos, mutações na região promotora do gene que afetam a sua transcrição e mutações nas zonas intrónicas adjacentes aos exões, que afetam o correto processamento (*splicing*) do pré-RNA mensageiro (pré-mRNA).

O diagnóstico de certeza só pode ser obtido através do estudo molecular.[12] O diagnóstico molecular da FH permite o

TABELA 1. CRITÉRIOS DO REGISTO DE DOENTES COM HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR *SIMON BROOME* PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGÓTICA (heFH).9

CRITÉRIOS heFH	
Determinações bioquímicas	**A.** CT>290 mg/dL (>7.5 mmol/L) ou c-LDL>190 mg/dL (>4.9 mmol/L) num adulto ou CT>260 mg/dL (>4.0 mmol/L) ou c-LDL>155 mg/dL (>4.0 mmol/L) numa criança menor de 16 anos
Sinais físicos	**B.** Xantomas tendinosos no caso-índex ou em algum familiar em primeiro* ou segundo grau**
História familiar	**C.** Enfarte agudo do miocárdio em familiar em primeiro* ou segundo grau** com menos de 50 anos ou em familiar em primeiro grau* com menos de 60 anos
	D. CT>290 mg/dL (>7.5 mmol/L) num familiar em primeiro* ou segundo grau**
Estudo molecular	**E.** Evidência genética de mutação no gene *LDLR* ou no gene *APOB*
Diagnóstico: **HeFH confirmada (*Definite HeFH*) → A+B ou E** **HeFH provável (*Probable HeFH*) → A+C ou A+D**	

* Familiar em primeiro grau: pais, filhos, irmãos; **familiar em segundo grau: avós, netos, sobrinhos, sobrinhas, tios, tias, meios-irmãos. Abreviaturas: c-LDL, colesterol associado às lipoproteínas de baixa densidade; CT, colesterol total; HeFH, hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

diagnóstico correto/atempado da patologia e tem elevada importância na prevenção da doença cardiovascular, pois fundamenta a introdução de medidas terapêuticas mais precoces e/ou agressivas, que se têm mostrado efetivas na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular em adultos e crianças.[14-16]

ESTUDO PORTUGUÊS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR – RESULTADOS DE 13 ANOS DE EXISTÊNCIA

Entre 1999 e 2012, foram recrutados 679 casos índex com o diagnóstico clínico de FH para EPHF; foram também referenciados ao EPHF 1389 familiares. Todos os casos índex e familiares foram referenciados ao EPHF por 64 médicos de diversas especialidades, como cardiologia, medicina interna, pediatria, genética, endocrinologia, nefrologia, clínica geral, de todo o país. Apesar do número crescente de clínicos a colaborarem no EPHF, existem ainda regiões de Portugal continental e ilhas onde o número de participantes é muito reduzido, como é o caso do Algarve e do interior de Portugal continental.

Dos 629 casos índex já estudados na totalidade, 12 apresentavam diagnóstico clínico definitivo de FH (apresentam xantomas tendinosos), sendo que os restantes tinham diagnóstico clínico provável de FH. O estudo molecular dos genes LDLR, APOB e PSCK9 de 629 indivíduos permitiu identificar 234 casos índex (90 crianças e 144 adultos) e 316 familiares com FH (81 crianças e 235 adultos), perfazendo um total de 550 indivíduos identificados com FH. Segundo a OMS,[2] estima-se que existam em Portugal aproximadamente 20 000 indivíduos com FH; dado que até ao momento foram apenas identificados 2,75% dos casos, presume-se que a maioria dos indivíduos ainda está por diagnosticar e com um risco elevado de sofrer um evento cardiovascular prematuro.

Nos 550 indivíduos identificados com FH, foram encontradas 88 mutações diferentes no gene LDLR, 30 das quais exclusivas da nossa população,[5,6] sendo que 7 destas mutações ainda aguardam publicação. Identificaram-se 3 casos índex homozigotos e 5 heterozigotos compostos, ou seja, com duas mutações diferentes em alelos diferentes, e ainda um familiar heterozigoto composto. Nenhum destes homozigotos apresenta o fenótipo característico de indivíduos com FH homozigótica, o que parece indicar uma modulação positiva por fatores ambientais ou genéticos. Foram também detetados 12 casos índex com uma mutação no gene APOB. O estudo molecular do gene PCSK9 permitiu identificar mais 2 casos índex e 1 familiar; curiosamente, todos apresentam a mesma alteração p.Asp374His.[5,6]

TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM FH

O primeiro passo na orientação terapêutica é sempre a mudança do estilo de vida, devendo dar-se a maior ênfase às medidas não farmacológicas (evicção tabágica, mudanças dietéticas, atividade física e redução do peso). O risco elevado justifica a introdução de terapêutica farmacológica mesmo em indivíduos jovens assintomáticos.[17,18]

A introdução de terapêutica farmacológica deve ter por base a avaliação do risco cardiovascular global. Deve ter-se em atenção que os indivíduos com hipercolesterolemia familiar têm sempre alto risco para doenças cardiovasculares, não só por apresentarem níveis de colesterol plasmático muito elevados, mas também porque estão expostos a níveis elevados desde a infância.[19,20]

Na HeFH, é recomendada uma estatina em alta dose e, sempre que necessário, em combinação terapêutica com inibidores da absorção do colesterol e/ou sequestradores dos ácidos biliares.[21] Nas crianças, estão recomendadas principalmente as resinas, desde os 2 anos de idade, e as estatinas, a partir dos 8 anos, sempre que o risco global o justifique. Estas crianças devem ser seguidas em consulta especializada.

CONCLUSÃO

A identificação de indivíduos com hipercolesterolemia familiar é da responsabilidade de todos os profissionais de saúde. Os benefícios da deteção precoce destes indivíduos estão largamente comprovados, sabendo-se que indivíduos com FH corretamente identificados e tratados podem ver a sua esperança de vida aumentada em 20-30 anos.

Mafalda Bourbon
Departamento de Promoção da Saúde
e Prevenção de Doenças não Transmissíveis
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Referências bibliográficas

1. Goldstein JL, Hobbs H, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. 1981-2030.
2. OMS, Organização Mundial de Saúde. Report of a second WHO consultation Familial Hypercholesterolaemia (FH). Geneva. World Health Organization. Human Genetics Programme; 1998.
3. Durrington P, Sniderman A. Hyperlipidemia. Fast Facts 2nd ed. Oxford: Health Press Ltd; 2002. 34-47.
4. Betteridge DJ. Lipids and Vascular Disease. Current Issues. Martin Dunitz Ltd, London; 2000. 65-75.
5. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, Silva S, Soutar AK. Investigators of Portuguese FH Study. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. Atherosclerosis. 2008; 196(2): 633-42.
6. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, Bourbon M. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study. Atherosclerosis. 2010; 212(2): 553-8.
7. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000; 4(29): 1-123.
8. Neil HA, Huxley RR, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Humphries SE. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Atherosclerosis. 2003; 170(1): 73-8.
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. BMJ. 1991; 303: 893-6.
10. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, Naoumova RP, Soutar AK. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. Atherosclerosis. 2007; 194(1): 102-111.
11. Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? Curr Opin Lipidol. 2008; 19(4): 362-368.
12. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4(4): 214-225.
13. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, Orengo CA, Martin AC, Celli J, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. Ann Hum Genet. 2012; 76(5): 387-401.
14. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. Semin Vasc Med. 2004; 4(1): 59-65.
15. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. Curr Opin Lipidol. 2004; 15: 413-22.
16. Thompson GR. A Handbook of Hyperlipidaemia. London: Current Science Ltd. 1989.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005; 366(9493): 1267-1278.
18. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ. 1991; 303(6797): 276-282.
19. Bourbon M, Rato Q. Lipoproteínas, genética e aterosclerose. RFML. 2006; série III 11(2): 67-73.
20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvänne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Atherosclerosis. 2012; 223(1): 1-68.
21. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011; 217 (Suppl 1): S1-44.

BOLETIM DO CIM - Publicação bimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; Lígia Póvoa; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rogério Gaspar; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.