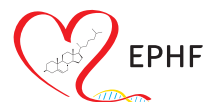


Protocolo de investigação do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar



1. COMO REFERENCIAR UMA PESSOA COM SUSPEITA CLÍNICA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Perante uma pessoa com suspeita clínica de Hipercolesterolemia Familiar (FH), e para confirmação genética do diagnóstico, o médico assistente pode referenciá-lo ao Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF).

Para tal, é necessário:

- a) suspeita clínica de FH ser confirmada pelos critérios de *Simon Broome* ("confirmada" ou "possível") ou da Dutch Lipid Clinic/WHO (score ≥ 6) (ver PDF "Critérios de inclusão e de exclusão EPHF");
- b) esclarecer a pessoa, ou os seus representantes legais, sobre o estudo e obter o devido consentimento informado no formulário disponibilizado (casos index e familiares);
- c) preencher um questionário clínico para cada caso-index e para cada familiar a estudar;
- d) enviar as amostras requeridas para a morada indicada (ver PDF "Condições de colheita e envio das amostras EPHF").

2. NECESSIDADE DE ENVIO DE FAMILIARES DO CASO-ÍNDEX

Quando a FH é confirmada no caso-index, deve ser realizado o rastreio dos seus familiares, tal como recomendado nas *guidelines* conjuntas da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Aterosclerose (nível de evidência 1C) (2019 ESC/EAS *Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*).

No EPHF solicitamos que, sempre que possível, juntamente com as amostras do caso-index sejam enviadas amostras de familiares, com e sem suspeita de FH, para confirmação/validação do resultado genético através da observação da co-segregação da variante com a hipercolesterolemia na família. A observação da co-segregação da variante com o fenótipo é de grande importância para a classificação da variante encontrada e para a interpretação do resultado encontrado. **Só após a confirmação/validação do resultado genético nos familiares será enviado o respetivo relatório.**

3. ESTUDO BIOQUÍMICO E MOLECULAR

Para cada participante será realizado um perfil bioquímico alargado que inclui a determinação de colesterol total, c-LDL direto, c-HDL, triglicéridos e, quando possível, apolipoproteína B, apolipoproteína A1 e lipoproteína (a).

De momento, o estudo molecular é realizado por NGS (*Next Generation Sequencing*) e inclui a análise de um painel de 8 genes associados ao fenótipo de FH (ver PDF "Workflow EPHF").

4. TEMPOS DE RESPOSTA

Após a chegada das amostras ao laboratório, entre **7 a 14 dias** o médico assistente receberá o resultado das análises bioquímicas. O estudo genético poderá demorar entre **4 meses** até a um prazo máximo de **12 meses**, dependendo das condições laboratoriais do momento, do financiamento existente e da disponibilidade ou não de familiares para confirmação do diagnóstico.

Nos casos-index, para os quais não for possível o envio de amostras de familiares, deverá ser enviada, quando solicitado, uma nova amostra, para confirmação do resultado obtido e posterior emissão do relatório. Em alguns casos terão de ser realizados estudos funcionais para validação da patogenicidade da variante, o que poderá aumentar o tempo de resposta, por ser um procedimento de investigação moroso devido à necessidade de realização de ensaios *in vitro*.

Todo o processo laboratorial pode ser consultado no PDF "Workflow EPHF".

5. CUSTOS PARA OS PARTICIPANTES

O EPHF é um estudo de investigação complexo, mas gratuito para os casos-index e familiares a estudar e para a unidade de saúde que referencia. O EPHF depende fortemente de financiamento externo, razão pela qual os resultados podem demorar mais tempo do que o desejado (máximo 12 meses).

6. PARTICIPAÇÃO DO MÉDICO ASSISTENTE COMO INVESTIGADOR NESTE ESTUDO

O médico assistente deverá fornecer toda a informação clínica necessária ao estudo, através do preenchimento do inquérito clínico relativo ao caso-index. Deverá, ainda, para além do caso-index, referenciar familiares do mesmo, para se poder estabelecer a patogenicidade da variante encontrada e, paralelamente, se identificar o maior número de pessoas com FH. Todas as publicações gerais do EPHF serão realizadas em nome dos investigadores do EPHF e todos serão listados nos artigos. Em todas as publicações científicas relativas ao EPHF será agradecido aos médicos assistentes a colaboração no estudo. Caso algum centro queira publicar os dados dos seus doentes, desde que sejam cumpridos os devidos requisitos éticos e legais, a coordenação do EPHF facilitará o acesso aos dados genéticos correspondentes que tiverem sido obtidos, mediante pedido escrito à coordenadora.

7. EQUIPA DE COORDENAÇÃO DO EPHF

O EPHF é da responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), sendo coordenadora do estudo a Doutora Mafalda Bourbon, responsável laboratorial a Dra. Ana Margarida Medeiros, responsável dos estudos funcionais a Doutora Ana Catarina Alves e consultora clínica a Dra. Quitéria Rato.