

RAUL D. SANTOS • PEDRO MATA • MARIO STOLL

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR



HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Junta diretora da Rede Ibero-americana de Hipercolesterolemia Familiar 2014-2015

Presidente

- DR. PEDRO MATA
Fundação Hipercolesterolemia Familiar, Espanha
Madri, Espanha

Vice-presidente

- DR. RAUL D. SANTOS
Instituto do Coração (Incor) do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (FMUSP)
São Paulo, Brasil

Secretário

- DR. MARIO STOLL
Diretor do programa GENYCO
Diretor do Laboratório Área Genética Molecular
Comissão Honorária para a Saúde Cardiovascular
Montevideo, Uruguai

Vocais

- DRA. MAFALDA BOURBON
Departamento de Promoção da Saúde
e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Lisboa, Portugal
- DRA. ADA CUEVAS
Departamento de Nutrição
Clínica Las Condes
Santiago, Chile
- DRA. LAURA SCHREIER
Laboratório de Lipídios e Lipoproteínas,
Hospital de Clínicas, Universidade de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina
- DRA. ALEJANDRA VÁZQUEZ
Universidade Autônoma de Guadalajara
Guadalajara, México

Produção editorial: OBÁ EDITORIAL

Supervisão editorial: DIEGO RODRIGUES
Coordenação editorial: BRUNNA PRADO, HARUMI MURAYAMA
E LEONARDO DO CARMO
Preparação: SOLANGE LEMOS, OSVALDO TAGLIAVINI FILHO
E LUÍSA MUNHOZ
Projeto gráfico: CAROL OHASHI
Diagramação: CAROL OHASHI, GLEISON PALMA E PATRICIA ISHIHARA
Revisão de texto: LUZIA LEITE RODRIGUES E ROSELI GONÇALVES

Coordenação: CONECTFARMA PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

Coordenação científica: RAUL D. SANTOS
Supervisão editorial: ALESSANDRA A. LIMA
Coordenação editorial: REGIANE DOS SANTOS
Tradução: ANDREA POLIMENO
Capa: IURI P. AUGUSTO

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Hipercolesterolemia familiar. – São Paulo:
Conectfarma Publicações Científicas, 2015.

Vários autores.
Bibliografia.

1. Colesterol no sangue 2. Hiperlipidemia
3. Hipercolesterolemia – Tratamento.

15-07632

CDD-616.3997
NLM-QU 095

Índice para catálogo sistemático:

1. Hipercolesterolemia: Prevenção, diagnóstico
e tratamento: Medicina 616.3997

ISBN 978-85-63678-13-3



© 2015 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.562, cjs. 23/24 | Chácara Santo Antônio | 04717-004
São Paulo/SP | Fone: 11 5181-2618 | www.conectfarma.net | FO 5363/15.

As opiniões emitidas nesta publicação, bem como o conteúdo das tabelas e figuras, são de inteira responsabilidade dos autores e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma Publicações Científicas Ltda. e da Genzyme.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, seja eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito dos editores.

SUMÁRIO

Prefácio	7
1 Epidemiologia e história natural da hipercolesterolemia familiar heterozigótica	9
Introdução	9
Prevalência	10
Mortalidade na hipercolesterolemia familiar	10
Doença cardiovascular	11
Fatores que influenciam a variabilidade da doença cardiovascular	12
Fatores genéticos	12
Fatores ambientais	12
Fatores metabólicos	13
Risco cardiovascular na hipercolesterolemia familiar	13
O estudo SAFEHEART (<i>Spanish familial hypercholesterolemia follow-up cohort study</i>)	13
Referências bibliográficas	15
2 Hipercolesterolemia familiar homozigótica: diagnóstico e história natural	17
Introdução	17
Prevalência da HFHo	18
Aspectos genéticos: variabilidade genética e clínica da HFHo	18
Quadro clínico	20
Valores de LDL-c	20
Histórico familiar	20
Xantomas	21
Arco corneano	22

Poliartrite	22
Sopros cardíacos	22
Crítérios diagnósticos da HFHo	23
História natural da HFHo	24
Avaliação clínica	25
Terapêutica	25
Conclusão	26
Referências bibliográficas	27

3 Diagnóstico clínico e genético da hipercolesterolemia familiar..... 29

Introdução	29
Diagnóstico clínico	30
Visão geral	30
Estratégia diagnóstica	30
Variação da expressão clínica de HF e sua influência no diagnóstico	35
Avaliação dos pacientes com HF	35
Estratificação do risco cardiovascular nos indivíduos com HF	37
Emprego dos critérios clínicos	38
Diagnóstico diferenciais	39
Diagnóstico genético	42
Genética clínica da HF	42
Antecedentes familiares	42
A indicação dos exames genômicos	45
Avaliação do <i>background</i> genético do paciente	47
Considerações éticas	48
Resumo e conclusão	48
Referências bibliográficas	49

4 Etiologia molecular da hipercolesterolemia familiar 53

O que causa HF?	53
Gene LDL-R	54
Gene APOB	55
Gene PCSK9	55
Outras causas de hipercolesterolemia	55
Gene LDLRAP1	55
Gene APOE	56
Gene LIPA	56
Gene STAP1	56
Ciclo celular do LDL-R	57
Efeito das mutações no LDL-R, no APOB, no PCSK9 e no ciclo do LDL-R	58
Estudo molecular da HF	59
Determinação da patogenicidade das alterações encontradas	60

Interpretação do resultado molecular	60
Dislipidemia monogênica <i>versus</i> dislipidemia poligênica	63
Referências bibliográficas	64
5 Aconselhamento genético em hipercolesterolemia familiar	69
Referências bibliográficas	73
6 O rastreamento em cascata na hipercolesterolemia familiar	75
O rastreamento universal (populacional) e o rastreamento em cascata	76
Rastreamento genético ou lipídico em cascata?	76
O programa de rastreamento genético em cascata no Brasil (Hipercol Brasil)	77
Referências bibliográficas	80
7 Aterosclerose subclínica na hipercolesterolemia familiar	81
Introdução	81
Qual é a importância da estratificação de risco cardiovascular na população portadora de HF?	82
Uso dos métodos de imagem na pesquisa de aterosclerose subclínica	83
Escore de cálcio coronário	84
Angiotomografia de coronárias	85
Ultrassom modo-B das artérias carótidas	87
Imagem por ressonância magnética das artérias carótidas e aorta	89
Controvérsias acerca do papel da detecção de aterosclerose subclínica na estratificação de risco cardiovascular e no tratamento de portadores de HF assintomáticos	90
Conclusão	91
Referências bibliográficas	92
8 Hipercolesterolemia familiar na infância e na adolescência	97
Introdução	97
Triagem	97
Diagnóstico	98
Exames complementares para seguimento	100
Tratamento	100
Mudança do estilo de vida	101
Terapia medicamentosa	101
Indicações cirúrgicas	104
Pacientes homozigotos ou heterozigotos graves	105
Aspectos psicológicos	105
Referências bibliográficas	106

9 Tratamento farmacológico atual da hipercolesterolemia familiar (medicamentos e aférese)	109
Estatinas	109
Estudos clínicos	110
Inibidores da absorção do colesterol	111
Mecanismo de ação	111
Estudos de eficácia	111
Estudos clínicos	112
Sequestradores de ácidos biliares	113
Ácido nicotínico (niacina)	113
Estudos de eficácia	113
Estudos clínicos	114
Aférese do LDL-c (LDL-Af)	115
Tolerância	116
Indicação de LDL-Af	116
Referências bibliográficas	118
10 Novos tratamentos farmacológicos para hipercolesterolemia familiar	123
Introdução	123
Oligonucleotídeo antissenso (Mipomerseno)	124
Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)	127
Inibidores da proteína de transferência microssomal (iMTP)	128
Inibidores CETP (iCETP)	129
Conclusão	129
Referências bibliográficas	130
11 Hipercolesterolemia familiar: uma chamada para a ação	133
Introdução	133
O injustificado atraso no diagnóstico	134
Detecção da HF: rastreamento em cascata familiar	134
Impacto dos programas de detecção: o papel crescente da atenção primária	135
Hipercolesterolemia familiar na Espanha	137
Hipercolesterolemia familiar em Portugal	137
A situação na América Latina	138
Hipercolesterolemia familiar na União Europeia	140
Recomendações e conclusão	140
Referências bibliográficas	142

PREFÁCIO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a causa genética mais frequente da doença arterial coronária (DAC) prematura e gera uma importante redução na expectativa de vida. Estima-se que entre 1,5 milhão e 2 milhões de pessoas apresentem HF na região ibero-americana. Portanto, a HF é um problema de saúde pública e seu diagnóstico e tratamento são obrigatórios. A maioria dos pacientes com HF continua sem diagnóstico ou tratamento. A falta de diagnóstico cria uma barreira para a prevenção eficaz da DAC prematura, afetando a qualidade de vida e a contribuição econômica e social das pessoas e famílias com HF, o que também causa enormes custos para a Saúde.

Este livro pretende melhorar a lacuna existente na detecção e no tratamento da HF. Para isso, trata o tema de forma monográfica, ampliando a abordagem desse transtorno, desde a sua epidemiologia e história natural até os novos tratamentos. A caracterização genética e a detecção mais eficaz por meio do rastreamento familiar em cascata, que estabelece o diagnóstico definitivo da HF e a melhor relação custo-efetividade, também têm um papel relevante nesta obra.

A detecção da HF deve ser realizada antes que se desenvolva uma doença cardiovascular, mas isso raramente ocorre na prática clínica de rotina. Por esse motivo, é importante que se realize o diagnóstico em crianças e adolescentes. Para uma melhor avaliação de risco cardiovascular, também se destaca o papel da

imagem, por meio da identificação da doença aterosclerótica subclínica. Apesar do crescente interesse na HF e na utilização de estatinas potentes em monoterapia ou combinadas com ezetimiba, a maioria dos pacientes não alcança as metas recomendadas nas taxas de colesterol das lipo-proteínas de baixa densidade (LDL-c). Por isso, são necessários novos tratamentos com maior poder de redução do LDL-c, como os que estão sendo aprovados pelas agências regulatórias de medicamentos dos Estados Unidos e da Europa.

Finalmente, analisa-se a situação social e sanitária da HF na região ibero-americana, bem como os planos de detecção em alguns países, e se propõem ações dirigidas a uma maior conscientização e melhora na detecção desse transtorno, tanto para profissionais da saúde como aos diferentes países e governos.

Esperamos que o leitor ache este livro temático útil para a sua prática clínica de rotina e que o diagnóstico e tratamento precoce das famílias com HF sejam cada vez maiores. Essa é uma obrigação que deve ser tomada pelos sistemas de saúde dos diversos países, contribuindo assim para diminuir os encargos da doença cardiovascular e reduzir as desigualdades no diagnóstico e tratamento da HF.

**Dr. Pedro Mata, Dr. Raul D. Santos
e Dr. Mario Stoll,**

*em nome da Rede Ibero-americana de
Hipercolesterolemia Familiar*

Epidemiologia e história natural da hipercolesterolemia familiar heterozigótica

Dr. Rodrigo Alonso

*Unidade de Lipídios, Departamento de Nutrição,
Clínica Las Condes. Fundação Hipercolesterolemia Familiar
Santiago, Chile*

Dr. Pedro Mata

*Fundação Hipercolesterolemia Familiar
Madri, Espanha*

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica é o transtorno monogênico mais frequente associado à doença cardiovascular (DCV) prematura, especialmente à doença arterial coronária (DAC). É causada principalmente por mutações no gene do receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-R) e se caracteriza por uma pronunciada elevação da LDL-colesterol (LDL-c)¹. A HF é transmitida de forma autossômica dominante e tem uma penetração completa, por meio da qual 50% dos descendentes de um indivíduo com HF apresentarão a hipercolesterolemia desde o nascimento.

A importância do diagnóstico precoce da HF se dá por causa da elevada incidência de DCV prematura, tanto em homens quanto em mulheres. Nesse sentido, se os pacientes não recebem tratamento farmacológico, mais de 50% dos homens com HF apresentarão um episódio coronariano antes dos 60 anos de idade^{1,2}.

PREVALÊNCIA

A prevalência da HF na população caucasiana é estimada em um caso em cada 300-500 pessoas em geral³. Recentemente, foi descrita uma prevalência maior de um caso em cada 137 pessoas, em um estudo populacional de 69 mil indivíduos na Dinamarca, em que se utilizaram os critérios clínicos da Rede de Clínicas de Lipídios da Holanda⁴. Em algumas populações, inclusive, a prevalência pode ser superior devido a um efeito fundador, como ocorre na África do Sul ou na população franco-canadense do Quebec⁵. Assim, estimando uma população na Ibero-América de pelo menos 600 milhões de pessoas, entre 1,5 milhão e 2 milhões podem apresentar HF, sendo a maioria ainda sem diagnóstico, sem tratamento e com uma elevada taxa de DCV prematura.

MORTALIDADE NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A HF se associa com uma diminuição da expectativa de vida, sendo a DCV a principal causa de mortalidade⁶⁻⁸. O primeiro relato de registro foi do inglês Simon Broome, que abrangeu o período entre 1980 e 1989 (anterior ao uso de estatinas) e incluiu 526 pacientes com diagnóstico clínico definitivo de HF⁶. A taxa padrão de mortalidade por todas as causas foi de 183, e por doença coronariana foi de 386, sendo ambas as taxas muito superiores no grupo de 20 a 39 anos de idade, tanto em homens quanto em mulheres. Posteriormente, as duas taxas diminuem significativamente e são similares à população geral nos indivíduos com mais de 60 anos de idade, explicando em parte por que eles têm menos antecedentes familiares de DAC prematura que os pacientes mais jovens⁶. Posteriormente, foram publicados resultados do seguimento de longo prazo da mesma coorte, em que se observou uma mudança significativa na mortalidade a partir de 1992, quando se introduziram as estatinas no tratamento da HF⁹. O relato mais recente

do registro de Simon Broome, com o acompanhamento de 3.382 casos de HF seguidos até o final de 2006 (26 anos de seguimento máximo), mostrou uma diminuição significativa de 37% da mortalidade por causa coronariana, especialmente naqueles indivíduos sem DAC prévia (-48%). Nesses pacientes, a redução de mortalidade total desde 1992 foi de 33% comparada com a população geral, especialmente devido a uma redução de 37% no registro de morte por câncer¹⁰. Esse resultado pode ser explicado em parte por uma maior aderência a hábitos de vida saudáveis, como melhor alimentação, prevenção da obesidade, maior atividade física e cessação do tabagismo, uma vez diagnosticados pelo médico.

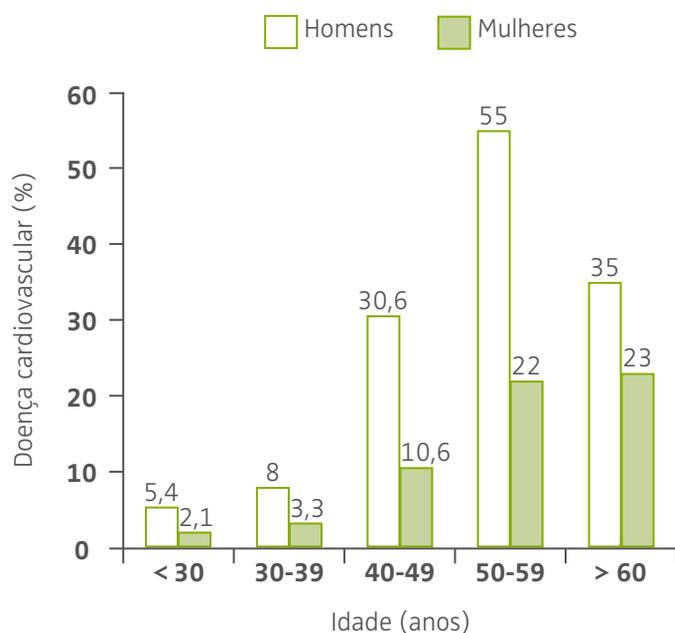
Recentemente, os dados do registro norueguês de HF, envolvendo 4.688 indivíduos com HF confirmados molecularmente entre 2001 e 2010, mostraram que a DCV foi a principal causa de mortalidade (46%), tendo sido superior em todas as faixas etárias abaixo de 70 anos de idade comparada com a população em geral, sem existir diferenças de mortalidade total ou por câncer¹¹.

A maioria dos estudos que demonstrou maior mortalidade nos pacientes com HF foi realizada em famílias que apresentaram DCV prematura, que provavelmente compartilham outros fatores de risco cardiovascular (FRCV)⁷. O estudo genealógico e molecular de uma família (250 indivíduos que viveram vinte ou mais anos) permitiu avaliar o curso natural da HF sem interferência da presença de DCV na seleção e constatou que muitos pacientes com HF não tratados (cerca de 40%) alcançam uma expectativa de vida similar à da população não afetada¹². Mesmo assim, demonstrou-se que a mortalidade é superior naqueles indivíduos, especialmente mulheres, que herdaram a HF por via materna¹³. A grande variação no tempo e entre os distintos ramos da família sugere que deva existir uma forte interação entre a mutação e alguns fatores ambientais ainda não determinados completamente.

DOENÇA CARDIOVASCULAR

A prevalência de DCV na HF varia entre 14% e 30% nos diferentes estudos, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico da HF e dos critérios e métodos utilizados para realizar o diagnóstico de DCV¹⁴⁻¹⁶. Em geral, a cardiopatia isquêmica se manifesta pelo menos dez anos antes e é mais grave no homem do que na mulher com HF. Estudos de angiografia ou perfusão coronariana demonstraram que a doença aterosclerótica aparece em torno dos 17 anos de idade nos homens e a partir dos 25 anos de idade nas mulheres^{17,18}.

No registro espanhol de HF¹⁶, 50% dos homens e 24% das mulheres com idade avançada apresentaram manifestações da doença coronariana por volta dos 50 anos de idade (Figura 1). A idade média de apresentação da DAC foi de 43 anos nos homens e 52 anos nas mulheres, confirmando que a idade de manifestação da DAC ocorre pelo menos nove anos antes em homens que em mulheres¹⁵.



Fonte: adaptada de Alonso *et al.*¹⁶.

Figura 1. Frequência da doença cardiovascular na HF. Dados do Registro Espanhol de HF. $P < 0,001$ para cada intervalo de idade.

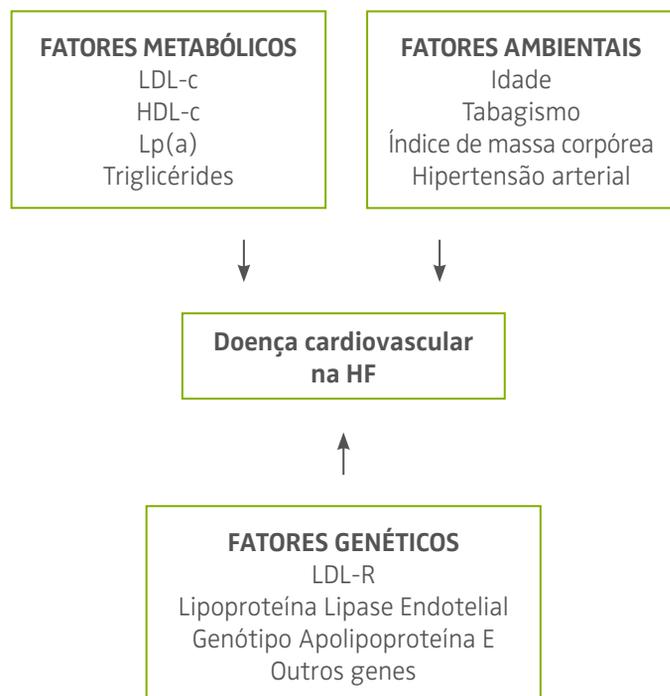
Além disso, evidenciou-se que existe uma correlação significativa na idade de manifestação do episódio cardiovascular entre os familiares diretos.

A análise da coorte holandesa com 1.950 pacientes com HF mostrou que, depois de dez anos de tratamento com estatinas, aqueles pacientes que receberam tratamento tiveram uma redução do risco de doença coronariana de 76%, alcançando um risco similar ao da população em geral. Essa redução foi discretamente superior nos homens em relação às mulheres (83% *versus* 79%, respectivamente). Observou-se ainda que o risco de doença coronariana nos indivíduos com mais de 55 anos de idade, que receberam tratamento com estatinas e não apresentavam doença coronariana prévia, foi similar ao da população em geral do mesmo grupo de idade¹⁹. Apesar desse resultado, a maioria dos pacientes com HF mantém um elevado risco cardiovascular, e a detecção da aterosclerose subclínica em pacientes assintomáticos pode contribuir para melhorar a estratificação de risco nessa população. A avaliação da aterosclerose subclínica pode ser realizada de forma não invasiva pelo teste de esforço, ecocardiografia sob estresse, angiograma isotópico, angiorressonância magnética, angiotomografia de coronárias, ecografia carotídea ou femoral e o índice tornozelo-braquial. As diferentes diretrizes internacionais recomendam avaliação a partir dos 30 e dos 40 anos de idade em homens e mulheres com HF, respectivamente – ou antes, se existir FRCV como lipoproteína (a) [Lp(a)] > 50 mg/dL, tabagismo, hipertensão arterial, valores baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL), antecedentes familiares de DAC prematura e *diabetes mellitus*^{20,21}. Na avaliação da aterosclerose subclínica, é importante analisar vários territórios vasculares e utilizar diferentes métodos como os já mencionados para detectar e caracterizar as placas de ateroma. Nesse sentido, a utilização da ressonância magnética da aorta ou da angiotomografia de coronárias demonstrou maior taxa de doença aterosclerótica subclínica em

pacientes com HF sem doença cardiovascular clínica prévia, independentemente do tratamento farmacológico, e permitiu uma melhor caracterização da mesma^{22,23}. Esse tema será tratado de forma mais extensa em um capítulo posterior.

FATORES QUE INFLUENCIAM A VARIABILIDADE DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Embora a HF seja um transtorno monogênico, a expressão fenotípica da doença é muito variável. Nesse sentido, há famílias com HF que apresentam uma elevada incidência de DCV e outras em que a frequência é muito baixa, apesar de terem a mesma mutação desencadeante da HF¹². Foi identificada uma série de fatores que parecem ser responsáveis por essa variabilidade (Figura 2). Entre eles, destacam-se os fatores genéticos (próprios da mutação causal e de outros polimorfismos envolvidos no metabolismo lipídico), os fatores ambientais e os fatores metabólicos.



Fonte: adaptada de Alonso *et al.*²⁴.

Figura 2. Fatores que influenciam na expressão fenotípica na HF.

Fatores genéticos

Mutação do LDL-R

Foram observadas diferenças importantes em relação à expressão fenotípica entre os indivíduos com HF com diferente tipo de mutação no LDL-R²⁵. Indivíduos com mutações de alelo nulo (< 3% de atividade residual do receptor) têm um risco cardiovascular mais elevado que aqueles que têm mutações consideradas defeituosas, ou seja, que apresentam maior atividade residual²⁵⁻²⁷.

Outros genes

Diversos estudos demonstraram certa interação gene-gene no desenvolvimento da doença cardiovascular na HF:

- a. As mutações no gene da lipoproteína lipase endotelial (N291S, D9N) estão associadas a um maior risco de doença cardiovascular, independentemente do efeito sobre os níveis de triglicérides e HDL²⁸.
- b. Genótipo de Apolipoproteína E (ApoE): a maioria dos estudos aponta que há maior risco cardiovascular na população HF dependendo do genótipo de ApoE^{15,29}.
- c. Por último, uma análise recente da coorte holandesa não conseguiu identificar novas variantes genéticas associadas a um maior risco coronariano utilizando um estudo de associação ampla do genoma (GWAS, do inglês), confirmando a complexidade da genética na doença coronariana na HF³⁰.

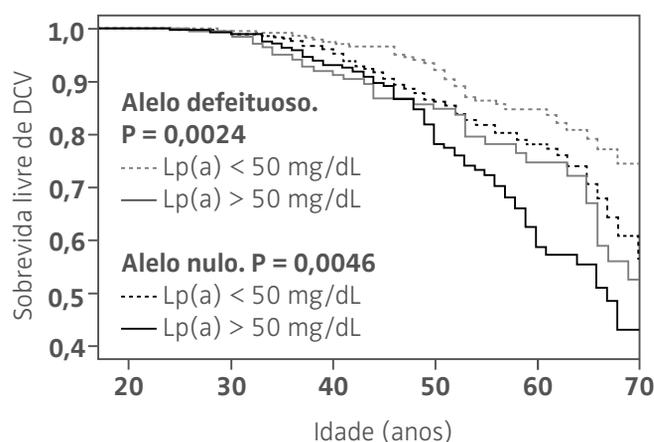
Fatores ambientais

Todos os estudos demonstraram um risco cardiovascular associado ao tabagismo elevado^{15,16,25}. No registro espanhol de HF, o tabaco, junto com a hipertensão arterial e o índice de massa corporal, foi o principal preditor de DCV. Um resultado importante é que aproximadamente 50% dos indivíduos do registro

que fumam ou fumaram em algum momento da vida apresentaram risco aumentado de DCV. A maioria dos que deixaram de fumar abandonou o cigarro depois de apresentar um evento cardiovascular¹⁶.

Fatores metabólicos

Diferentes estudos demonstraram o papel preditor de LDL-c, HDL-c e de triglicérides no risco de DAC na HF^{15,16,31}. Recentemente, a análise da coorte espanhola de HF (SAFEHEART, *Spanish familial hypercholesterolemia follow-up cohort study*) demonstrou o papel da Lp(a) como fator preditor independente de DCV na HF³². Nesse estudo, confirmou-se que os pacientes com HF, especialmente aqueles com DCV, têm níveis de Lp(a) mais elevados que seus familiares não afetados. Também foi demonstrado que, tanto em homens quanto em mulheres com HF, o tempo livre de DCV é menor que naqueles indivíduos com um nível de Lp(a) > 50 mg/dL. Além disso, evidenciou-se que o risco cardiovascular associado à Lp(a) é independente do tipo de mutação no LDL-R, ainda que aqueles indivíduos com Lp(a) > 50 mg/dL portadores de mutações mais graves (de alelo nulo) são os que apresentam pior diagnóstico (Figura 3).



Fonte: adaptada de Alonso et al.¹⁶.

Figura 3. Curva de sobrevivência livre de doença cardiovascular em pacientes com HF dependendo do tipo de mutação e dos níveis de lipoproteína (a).

RISCO CARDIOVASCULAR NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Os pacientes com HF devem ser considerados de alto risco cardiovascular^{20,21,33}. Contudo, o risco pode variar entre os indivíduos dependendo da presença de outros FRCV, como o consumo de tabaco e os níveis de Lp(a), entre outros^{20,21}. Nesses pacientes, especialmente nos mais jovens, não se deve utilizar a estratificação do escore de risco de Framingham ou o SCORE europeu, uma vez que subestimam o risco³³. Recentemente, no consenso espanhol de HF, estratificou-se o risco cardiovascular em três grupos (moderado, alto e muito alto risco), dependendo da idade, do sexo, da presença de outros FRCV e da presença de aterosclerose subclínica (Figura 4)²⁰. O importante dessa estratificação é que, se na avaliação periódica aparecerem FRCV, uma pessoa pode passar de uma categoria a outra superior.

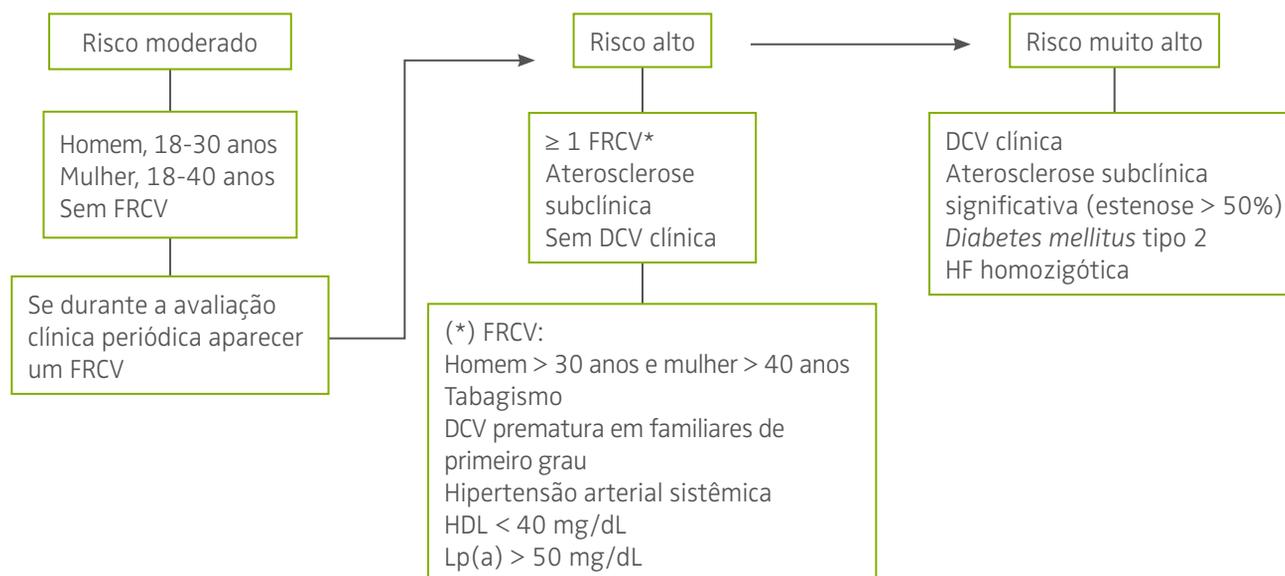
O ESTUDO SAFEHEART (SPANISH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA FOLLOW-UP COHORT STUDY)

O estudo SAFEHEART foi desenhado com os objetivos de conhecer fatores prognósticos e os mecanismos que contribuem para maior morbidade e mortalidade cardiovascular na HF na Espanha³⁴.

O SAFEHEART começou em 2004 e tem como característica fundamental o fato de todos os casos terem sido analisados geneticamente, incluindo-se os casos com HF (aproximadamente 70%) e seus familiares não afetados, que serão a população controle (cerca de 30%). O seguimento é realizado anualmente mediante pesquisa telefônica padronizada. O primeiro relatório do SAFEHEART, em 2011, mostrou que a DCV é quatro vezes mais frequente nos pacientes com HF comparados com seus familiares não afetados (14% versus 3,2%) e mais frequente naqueles casos com mutações do alelo nulo. Apesar do conhecido risco cardiovascular maior, 28% dos pacientes continuavam fumando. Por outro lado, mais de 80% estavam em tratamento

farmacológico hipolipemiante; contudo, apenas 50% recebiam um tratamento para obter uma redução de LDL-c maior que 50%, enquanto 14% estavam com máximo tratamento hipolipemiante combinado. A obtenção de um LDL-c < 100 mg/dL, para inclusão no

estudo, foi de 3,4%. Esses dados indicam que ainda existe uma margem de melhora no tratamento desses pacientes e que o seguimento de longo prazo permitirá obter informações importantes do risco cardiovascular dessa população³³.



Fonte: adaptada de Mata *et al.*²¹.

Figura 4. Avaliação e estratificação de risco cardiovascular na HF heterozigótica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler RW, et al., editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.
3. Lansberg PJ, Tuzgöl S, van de Ree MA, Defesche JC, Kastelein JJ. Higher prevalence of familial hypercholesterolemia than expected in adult patients of four family practices in Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2000;144(30):1437-40.
4. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
5. Leitersdorf E, Tobin EJ, Davignon J, Hobbs HH. Common low-density lipoprotein receptor mutations in the French Canadian population. *J Clin Invest*. 1990;85(4):1014-23.
6. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 1991;303(6807):893-6.
7. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Lombardi MP, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):421-5.
8. Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Takegoshi T, Wakasugi T, et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1986;61(1):1-6.
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):105-12.
10. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell L, Durrington P, 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.
11. Mundal L, Sarancic M, Ose I, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001236.
12. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322(7923):1019-23.
13. Versmissen J, Botden IP, Huijgen R, Oosterveer DM, Defesche JC, Heil TC, et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):690-3.
14. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1982;44(2):201-10.
15. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Protchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(2):290-7.
16. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocoví M, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):487-92.
17. Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, Ash JM, Cullen-Dean G, McIntyre S, et al. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol*. 1992;70(13):1109-12.
18. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Science*. 1992;83(6):717-21.

19. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
20. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-25.
21. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
22. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernández-Friera L, Jiménez-Borreguero JL, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):468-72.
23. Miname MH, Ribeiro MS II, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):486-91.
24. Alonso R, Mata P. Hiperlipemias familiares y enfermedad cardiovascular. In: Egido J, Tuñón J, López Bescós L, editors. *Aterotrombosis: De la disfunción endotelial a la regeneración miocárdica*. Madrid: Línea de Comunicación Editores; 2004. Capítulo 11; p. 143-52.
25. Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolemia: an update. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(2):165-71.
26. Gaudet D, Vohl MC, Couture P, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, et al. Contribution of receptor negative versus receptor defective mutations in the LDL-receptor gene to angiographically assessed coronary artery disease among young (25-49 years) versus middle-aged (50-64 years) men. *Atherosclerosis*. 1999;143(1):153-61.
27. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
28. Wittekoek ME, Pimstone SN, Reymer PW, Feuth L, Botman GJ, Defesche JC, et al. A common mutation in the lipoprotein lipase gene (N219S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;97(8):729-35.
29. Berglund L, Wiklund O, Eggertsen G, Oloffson SO, Eriksson M, Lindén T, et al. Apolipoprotein E phenotypes in familial hypercholesterolemia: importance for expression of disease and response to therapy. *J Intern Med*. 1993;233(2):173-8.
30. Versmissen J, Oosterveer D, Yazdanpanah M, Dehghan A, Holm H, Erdman J, et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(3):381-7.
31. Real JT, Chaves FJ, Martínez-Usó I, García-García AB, Ascaso JF, Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/ HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2001;22(6):465-71.
32. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hipercholesterolaemia: an important predictor for cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1982-9.
33. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.
34. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011;10:94.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica: diagnóstico e história natural

Dra. Ana Paula M. Chacra

*Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
São Paulo, Brasil*

Prof. Dr. Raul D. Santos

*Unidade Clínica de Lípidos do Incor do Hospital das Clínicas da FMUSP
São Paulo, Brasil*

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária, caracterizada por valores elevados de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), xantomas e risco elevado de doença cardiovascular precoce¹. Descrita como uma doença de pele (em referência aos xantomas), essas alterações cutâneas foram associadas à morte prematura², pois no interior dos xantomas foram identificados conglomerados de células espumosas, além de ateromas nas artérias coronárias. Esses achados foram posteriormente descritos em grupamentos familiares, identificando-se o caráter hereditário da doença. O entendimento da genética da HF foi elucidado por Khachadurian, que delineou as diferenças entre heterozigóticos e homozigóticos, possibilitando de forma inequívoca a evidência de uma doença com herança monogênica^{3,4}.

Inicialmente pensada como uma doença rara, a HF é hoje considerada a doença genética hereditária mais prevalente no mundo, com cerca de 10 milhões de portadores⁵. É causalmente associada a mutações no gene do receptor da LDL (LDL-R), da apolipoproteína B (ApoB) e da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) – gene que codifica uma protease que degrada os LDL-R, além de mutações com efeitos poligênicos.

Um outro defeito genético, na proteína adaptadora do receptor das LDL 1 (LDLRAP1) – responsável pela entrada do complexo LDL e LDL-R no hepatócito –, causa uma forma rara de HF com fenótipo similar à forma homozigótica de defeitos no LDL-R, denominada hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH). Essas alterações podem resultar em transtornos na remoção do LDL-c da circulação, elevando seus níveis plasmáticos de duas a cinco vezes. É categorizada em forma heterozigótica (HFHe) ou homozigótica (HFHo) – referente à herança de um ou ambos alelos patogênicos.

O objetivo deste capítulo é apresentar uma visão geral sobre a HFHo, enfatizando tópicos como prevalência, aspectos genéticos, variabilidade de apresentação, critérios diagnósticos e história natural.

PREVALÊNCIA DA HFHo

Historicamente, a prevalência da HFHo é muito baixa, estimada em 1/1.000.000 na população mundial e na ausência de efeitos fundadores⁶. Atualmente, são registradas prevalências maiores que as inferidas em uma população geral, pois são considerados fatores geográficos, culturais e escores diagnósticos que ajudam a diagnosticar essa doença com mais frequência. Como exemplo citam-se as prevalências bem mais elevadas (1/30.00 para 1/100.000) em populações específicas como as encontradas em Quebec, no Canadá, Líbano e África do Sul, pelo efeito fundador do gene e elevada consanguinidade local⁶. Em relação aos critérios diagnósticos, um estudo feito na Holanda em populações não selecionadas, utilizando-se o critério holandês (*Dutch Lipid Clinic Network*) que engloba o diagnóstico clínico e/ou diagnóstico molecular, a prevalência de HFHe foi bem elevada: 1 em 200 para o critério clínico e 1 em 244 para o critério molecular^{7,8}. A partir desses dados, estimou-se a prevalência de HFHo em 1 em 160.000-300.000, bem acima da prevalência de 1 em 1 milhão.

De fato, Sjouke *et al.* encontraram uma prevalência de 1/300.000 quando avaliaram indivíduos com defeitos moleculares bem específicos na população holandesa⁷.

ASPECTOS GENÉTICOS: VARIABILIDADE GENÉTICA E CLÍNICA DA HFHo

A despeito da clássica herança autossômica dominante com dois alelos afetados, que levaria a aumentos de quatro a cinco vezes do valor normal de LDL-c e, conseqüentemente, aparecimento de xantomas antes dos dez anos de idade e doença coronária nas primeira e segunda décadas de vida, existe variabilidade na apresentação e evolução clínicas da HFHo⁸. Estas dependem de modificadores genéticos e ambientais⁹. Algumas das variabilidades clínicas resultam da própria natureza das mutações que envolvem o LDL-R. Nos homozigóticos, mutações que preservam alguma função residual do receptor (2%-25%) irão determinar valores menores de LDL-c e doença aterosclerótica menos agressiva. Pacientes com mutações nos dois alelos com ausência de função residual do receptor (< 2% de função), apresentam valores mais elevados de LDL-c e aterosclerose mais agressiva¹⁰. Em geral, as manifestações clínicas se associam com a atividade do receptor LDL-R, avaliada por cultura de fibroblastos.

Outra causa de variabilidade clínica decorre da presença de mutações em outros genes, além do LDL-R^{8,11,12}. A HFHo é caracterizada pela presença de dois alelos mutantes no gene que codifica o LDL-R, sendo que cada alelo é herdado de um dos pais, que devem ser heterozigóticos. A presença de mutações com perda de função do gene que codifica o receptor da LDL pode resultar nas seguintes alterações:

- Incapacidade de sintetizar o receptor.
- Incapacidade de transportar o receptor para a superfície celular, após ser sintetizado.
- Incapacidade de remoção das partículas de LDL, uma vez expresso na superfície da célula.

Essas três classes de mutação resultam em elevação dos valores de LDL-c e são as mais frequentemente identificadas na HFHo¹².

Mutações em alelos de três outros genes foram identificadas como causais de fenótipos graves, característicos da HFHo, são elas: mutações nos alelos que codificam os genes da APOB, da PCSK9 e do LDLRAP1⁹. Mutações nos genes que codificam a ApoB, resultam na incapacidade da LDL de ligar-se ao LDL-R pela região da ApoB mutante, com consequente redução da remoção da LDL e elevação dos seus níveis plasmáticos⁹.

A PCSK9, descrita recentemente, tem como função degradar o receptor da LDL, impedindo que este seja reciclado e expresso novamente nas membranas celulares. São descritas mutações que aumentam ou diminuem a função dessa proteína. Quando há ganho de função, a proteína mutante PCSK9 aumenta a degradação dos LDL-R, reduzindo o número dos mesmos, que serão reciclados e expressos na superfície das células, o que resulta em acúmulo de LDL-c na circulação⁶.

A LDLRAP1 facilita a interação entre o LDL-R e o maquinário envolvido no processo de endocitose do complexo formado pelo LDL-R e pela lipoproteína LDL (LDLR-LDL). Na presença de mutações com perda de função dessa proteína, o complexo (LDLR-LDL-c) não é internalizado, não é reciclado e não é expresso novamente na superfície das células, com consequente acúmulo de LDL-c na circulação. A forma de transmissão é recessiva, e os pais têm colesterol com valores normais ou levemente elevados.

As combinações de mutações nesses alelos condicionam a fenótipos diversos:

- São denominados verdadeiros homozigóticos quando as mesmas mutações estão presentes nos dois alelos.
- Na presença de diferentes mutações em cada alelo do mesmo gene LDL-R, denominam-se heterozigotos compostos (mutações com função residual em um alelo + mutação nula no outro

alelo), o que condiciona a um fenótipo mais brando em relação aos verdadeiros homozigóticos.

- Duplo heterozigoto é definido pela ocorrência de mutações em dois diferentes genes que afetam a função do LDL-R (LDL-R + PCSK9 com ganho de função ou mutação APOB).

Outra causa de variabilidade fenotípica é a presença de polimorfismos que afetam as concentrações do LDL-c sem, contudo, apresentarem a mesma patogenicidade das mutações encontradas em pacientes com fenótipo em concordância com o genótipo. Esses casos ocorrem nos quadros clínicos de pacientes homozigóticos, mas sem a herdabilidade dominante característica da HFHo, além de não se determinar a mutação¹¹. Os polimorfismos poderiam explicar a penetrância variável dessa doença em uma mesma família, onde um caso índice apresentaria níveis bem mais elevados de LDL-c que seus descendentes afetados, já que os polimorfismos não seriam transmitidos para seus descendentes, da mesma forma como são transmitidos os genes mutantes. A triagem em cascata familiar seria menos efetiva nos pacientes com herança poligênica, pois a chance de se herdar esses polimorfismos é bem menor que 50%^{12,13}.

Na presença dessas variabilidades genéticas que resultam em variabilidade fenotípica e discordância do genótipo e fenótipo, novas tecnologias permitiram avanços científicos surpreendentes, como o sequenciamento de nova geração (NGS)¹², que identificou mutações em genes já descritos como causadores de HF, que não haviam sido descritas pelos métodos convencionais de análise genética. O NGS vem sendo empregado em núcleos familiares de HF com clara herança autossômica dominante, mas sem diagnóstico molecular definido. Um escore com seis polimorfismos incluiu variáveis nos genes : CELSR2 (*cadherin EGF LAG seven pass G-type receptor 2*); ABCG5/8 (*ATP-binding cassette, sub-family G, member 5 e 8*); APOB; LDL-R e

APOE (apolipoproteína E), que foi validado em seis diferentes populações de pacientes HF negativos para mutação¹⁴. Em pacientes HF com fenótipo presente e sem mutação detectada (HF/M-), a frequência de distribuição do escore foi maior quando comparada à frequência desses alelos na população normal, sendo tal achado confirmado em outra população de HF/M-. Pelo menos 20% dos pacientes sem mutação identificada (HF/M-) teriam uma herança poligênica, na qual o fenótipo de hipercolesterolemia resultaria da soma de vários alelos determinantes dos níveis de LDL-c, e não de uma única mutação não identificada. Mesmo na população HF com mutação identificada (HF/M+), a frequência do escore genético foi intermediária entre a população HF/M- e a população normal¹³.

Estabelecer o diagnóstico genético é importante, mas não é primordial para o rastreamento familiar e o tratamento, pois a avaliação clínica é o primeiro passo para o diagnóstico desses pacientes.

QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico da HFHo é basicamente clínico, pois os achados são precoces e exuberantes.

Valores de LDL-c

Os valores elevados de LDL-c estão presentes desde o nascimento do indivíduo e persistem durante toda a vida. Os valores de LDL-c são um importante critério diagnóstico, que irá discriminar entre homozigóticos, heterozigóticos e não afetados. Os homozigóticos apresentam valores de LDL-c de duas a três vezes mais elevados em relação aos familiares heterozigóticos, e quatro a cinco vezes em comparação aos não afetados. Portanto, via de regra, esses pacientes têm LDL-c acima de 500 mg/dL quando não utilizam medicamentos hipolipemiantes. Em caso de tratamento com hipolipemiantes, normalmente esses valores são acima de 300 mg/dL⁹. Entretanto, a termo populacional, algumas variações são observadas onde os valores de

corde do LDL-c perdem sua capacidade discriminatória, como nos casos de pacientes com diagnóstico genético de homozigose, mas com valores de LDL-c menores que 500 mg/dL antes do tratamento; crianças homozigóticas com valores de LDL-c menores que 300 mg/dL, o que resulta, em ambos os casos, em uma sobreposição dos fenótipos heterozigoto grave e homozigoto. De fato, Sjouke *et al.* descobriram que 50% dos pacientes com diagnóstico molecular de HFHo apresentavam LDL-c menor que 500 mg/dL na ausência de tratamento farmacológico⁷. Essa variabilidade fenotípica decorre da variabilidade genética transmitida, além de outros fatores a considerar, como o uso de medicação hipolipemiante na época do diagnóstico, o “status” hormonal (puberdade), e outros possíveis fatores que afetam a expressão dos receptores de LDL-c (dieta, medicações, atividade física etc.).

Histórico familiar

O histórico familiar é a base diagnóstica e prognóstica da HF, principalmente da HFHo, sendo de fundamental importância para pacientes com níveis muito elevados de LDL-c, pois indica, de forma precisa, a herdabilidade dos caracteres fenotípicos da HFHo, determinando o tipo de herança.

O histórico familiar deve incluir, na avaliação inicial, pelo menos os seguintes pontos:

- Histórico de dislipidemia nos pais (em casos homozigóticos, insistir no diagnóstico de dislipidemia no pai e na mãe, bem como em irmãos, avós e tios).
- Histórico de morte cardiovascular ou doença coronariana precoce (antes dos 55 anos de idade nos homens e antes dos 65 anos nas mulheres), tanto do lado materno quanto do lado paterno.
- Histórico de consanguinidade entre os pais.
- Mesmo na presença de consanguinidade, histórico geográfico dos ancestrais: se os pais nasceram e se conheceram na mesma cidade;

se a cidade é pequena; se os ascendentes eram imigrantes; se os ascendentes eram provenientes de regiões com prevalência elevada da doença (Líbano, Itália, Canadá, África do Sul, entre outros).

Portanto, o histórico familiar fornece as seguintes informações e suas correlações genótipo-fenótipo:

- Forma de transmissão dos caracteres fenotípicos da doença, conseguindo diferenciar, por exemplo, a HoHF da HF recessiva, em que os pais têm colesterol normal e a forma de transmissão é recessiva.
- Penetrância do gene mutante: informa a presença ou ausência de uma característica determinada por um gene. A HoHF possui penetrância de 100%. Como existe uma grande variabilidade genética, os pacientes com a forma heterozigótica podem ter penetrância incompleta ou reduzida. Alguns portadores podem não expressar o fenótipo, e a transmissão parece pular uma geração, mas na verdade o indivíduo é heterozigoto com baixa penetrância do gene¹³.
- Identifica subclasses de fenótipos.
- Identifica o espectro fenotípico da doença, seu curso clínico, complicações e prognóstico.
- Indica a presença de modificadores genéticos e/ou ambientais que interferem no curso clínico da doença.
- Pode informar o tipo de resposta terapêutica prévia (resposta dos familiares afetados a uma determinada medicação), indicando o *status* funcional da mutação.

Portanto, o histórico familiar é fundamental para o aprofundamento do fenótipo e suas correlações com o genótipo. Essa metodologia de observação contribui para o entendimento da história pregressa de cada paciente, podendo-se identificar possíveis fatores prognósticos.

Xantomas

Os xantomas são geralmente o primeiro achado de exame clínico, fazendo com que as crianças com HFHo sejam encaminhadas para serviços especializados. Normalmente ocorrem antes dos dez anos de idade. Esses sinais podem estar presentes desde o nascimento, no formato planar com discreta elevação, alaranjados, localizados nas extremidades e na região das nádegas e das mãos (especialmente no sulco digital entre o primeiro e segundo dedos), ou até mesmo na mucosa bucal e na língua¹⁵⁻¹⁷. A maior prevalência dos xantomas ocorre a partir dos quatro anos de idade, quando adquirem uma forma mais tuberosa, localizados nos tendões (principalmente no tendão de Aquiles e no tendão extensor das mãos), subcutâneos (sobre os cotovelos) e subperiosteais (abaixo dos joelhos e sobre o olecrano)¹⁵⁻¹⁷. Xantelasma são raros em pacientes homozigóticos e não têm correlação com hipercolesterolemia.

Os xantomas são depósitos de colesterol derivados do LDL-c em vários tecidos, especialmente na pele, nos tendões e até mesmo nas placas de ateromas. A severidade dos xantomas é proporcional ao tempo de exposição a elevados níveis de LDL-c, mas fatores como trauma local e predisposição genética podem influenciar o desenvolvimento dos mesmos¹⁸. As figuras de 1 a 4 mostram alguns xantomas e arco corneano na HFHo.

É importante enfatizar que os xantomas não são patognomônicos de HF. A xantomatose cerebrotendínea, uma condição rara autossômica recessiva, pode apresentar xantomas nos tendões de Aquiles indistinguíveis da HFHo. A presença de retardo mental, catarata e níveis normais de LDL-c estabelecem o diagnóstico diferencial. A sitosterolemia, doença autossômica recessiva rara, também pode ter uma apresentação clínica muito semelhante à HFHo¹⁹. É uma doença de depósito de esteróis, caracterizada por xantomas tuberosos tendíneos e uma forte predisposição à doença aterosclerótica prematura. Aumentos de fitosteróis (esteróis das plantas), como o sitosterol e campesterol, são encontrados no plasma e

em diferentes tecidos. Também são observados valores elevados de colesterol e colestanol no plasma. A sitosterolemia pode ser similar à ARH, pois ambas possuem herança recessiva, já que os pais apresentam valores normais de colesterol. O diagnóstico diferencial com a HFHo é feito pela presença de aumento de esteróis das plantas (sitosterol) na ordem de 30 vezes ou mais no plasma, além da herança recessiva. A sitosterolemia pode ser confirmada por diagnóstico genético, pois são mutações identificadas nos genes que codificam os transportadores ABCG5 e ABCG8¹⁹. Outras dislipidemias podem apresentar xantomas, como a hiperlipidemia familiar combinada e a disbetalipoproteinemia.

Os xantomas já foram descritos na superfície endocárdica dos folhetos da válvula mitral, o que produz achados de insuficiência ou estenose mitral. Como os pacientes homozigóticos podem ter dor articular e elevação de velocidade de hemossedimentação (VHS), na presença de sopro mitral deve-se fazer diagnóstico diferencial com febre reumática aguda^{17,20}.

Arco corneano

Nos pacientes homozigóticos, o arco corneano pode estar presente antes dos dez anos de idade.



Fonte: arquivo fotográfico dos pacientes do ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do Incor, Hospital das Clínicas da FMUSP.

Figura 1. Xantoma em face dorsal das mãos.

Não é exclusivo da HFHo e é descrito frequentemente na população afrodescendente e em indivíduos com perfil lipídico normal²¹.

Poliartrite

Os pacientes homozigóticos e heterozigóticos podem ter ataques recorrentes de poliartrite e tenosinovite, principalmente nos punhos, tornozelos e joelhos. Alguns pacientes homozigóticos podem até evoluir com deformidades articulares^{17, 22}.

Sopros cardíacos

A HFHo é caracterizada por depósitos de colesterol nas válvulas aórtica, mitral (esta mais rara) e região supra-aórtica⁸. Essa característica condiciona



Fonte: arquivo fotográfico dos pacientes do ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do Incor, Hospital das Clínicas da FMUSP.

Figura 2. Xantoma em tendão de Aquiles.

ao aparecimento de alterações anatômicas identificadas por estenoses aórtica e supra-aórtica, que irão resultar em presença do sopro sistólico ejetivo característico. A doença da valva aórtica pode se manifestar inicialmente como insuficiência valvar levando a sopro diastólico^{8,23}.



Fonte: arquivo fotográfico dos pacientes do ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do Incor, Hospital das Clínicas da FMUSP.

Figura 3. Xantoma em olecrano.



Fonte: arquivo fotográfico dos pacientes do ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do Incor, Hospital das Clínicas da FMUSP.

Figura 4. Arco corneano.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA HFHo

Em 2012, Raal e Santos revisaram os critérios da literatura para a HFHo⁹, que foram levemente modificados pela Sociedade Europeia de Aterosclerose em 2014⁸. Embora o diagnóstico molecular seja importante, não é essencial, pois além de a mutação não ser determinada em aproximadamente 50% dos casos, a maioria dos serviços especializados em dislipidemias não possuem tal tecnologia.

Os critérios diagnósticos da HFHo estão demonstrados no quadro 1.

É importante enfatizar novamente a probabilidade de variação fenotípica, pois existem pacientes comprovadamente heterozigóticos que compartilham o fenótipo com homozigóticos e vice-versa.

QUADRO 1. Critérios diagnósticos da HFHo

1. Confirmação genética de dois genes mutantes alelos LDL-R, APOB, PCSK9, ou no *locus* do gene LDLRAP1.

OU

2. LDL-c sem tratamento > 500 mg/dL ou LDL-c tratado > 300 mg/dL, mais alguns dos seguintes critérios:

- Xantomas cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos de idade.

OU

- Pais com LDL-c elevados consistente com HF heterozigótica em ambos os pais*.

Os valores de LDL-c citados são apenas indicativos de HFHo, mas deve-se considerar valores menores para o diagnóstico de homozigóticos na presença de outros critérios.

* Exceto no caso de ARH.

Fonte: adaptado de Raal et al.⁹.

HISTÓRIA NATURAL DA HFHo

A HFHo é caracterizada por níveis muito elevados de LDL-c e de aterosclerose presentes na primeira infância, que envolve arco aórtico, válvula supra-aórtica, válvula aórtica e óstio de coronárias. Isso resulta em pacientes com angina *pectoris*, infarto do miocárdio e morte súbita antes dos 30 anos de idade²³⁻²⁵.

A gravidade da apresentação clínica é determinada pela intensidade e pela duração da hipercolesterolemia, que são mensuradas pelo escore de colesterol-ano, medida que avalia o tempo de exposição a níveis muito elevados de colesterol e está diretamente associada à deposição de colesterol no compartimento vascular e extravascular. Isso reforça o conceito de que a hipercolesterolemia grave, desde o nascimento, afeta a seriedade do fenótipo cardiovascular. Os pacientes com diagnóstico clínico de HFHo evoluem com eventos cardiovasculares na adolescência, mas nos casos mais dramáticos há relatos de pacientes homozigóticos que apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 18 meses de idade e morte súbita aos três anos, consequente à aterosclerose coronariana difusa²⁴. A aterosclerose grave também ocorre na aorta torácica e na artéria pulmonar, na aorta abdominal e em seus ramos mesentéricos, na artéria ilíaca, na artéria femoral e nas artérias renais. Curiosamente, porém, no território cerebral é pouco afetado²⁶.

A frequência de mortes atribuídas à doença coronária é inversamente proporcional à função dos receptores da LDL, mensurados em culturas de fibroblastos. Pacientes com função nula do receptor (<2% de função) e que não são tratados raramente sobrevivem até a segunda década de vida. Pacientes que apresentam função residual do receptor (2%-25% de atividade) têm prognóstico melhor, com sobrevida maior. Pacientes com diagnóstico genético de HFHo, mas sem a gravidade do fenótipo homozigótico, com sobreposição de fenótipos heterozigoto e homozigoto, a chamada zona cinzenta, apresentam sobrevida

maior, mas há necessidade de estudos a longo prazo para caracterizar essa população²⁷.

A característica fisiopatológica da aterosclerose acelerada na população homozigótica é a calcificação dos grandes vasos. Portanto, esse processo se inicia no arco aórtico e se prolonga para as valvas aórtica e mitral, indo até os óstios coronários. O acometimento inicial é quase sempre dos grandes vasos e proximal. A exposição precoce a elevadas concentrações de colesterol plasmático facilita a deposição do colesterol nos grandes vasos, dando início ao acúmulo de colesterol na parede da aorta, nos óstios coronários e nas valvas cardíacas, com inflamação, fibrose e evolução para estenose valvar e supra-avalvar aórtica, e, menos frequentemente, regurgitação até estenose mitral⁸. Os pacientes passam anos assintomáticos, e o exame físico revela a presença dos xantomas e do sopro cardíaco na área da valva aórtica. Dependendo da gravidade do fenótipo (avaliada pelos valores de colesterol iniciais) e do quão precoce é a redução do colesterol, os pacientes podem desenvolver sintomas de dispneia compatíveis com insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica, angina de peito, tontura, síncope ao esforço, sonolência e cansaço para as atividades físicas habituais, entre outros. Mau desempenho escolar, curva de crescimento com retardo e falta de ganho de peso podem aparecer na primeira infância. Portanto, a avaliação clínica deve ser detalhada na procura de algum sintoma indicativo de acometimento cardiovascular precoce^{28,29}.

Mesmo com a redução do colesterol, as alterações valvares e supra-avalvares continuam a progredir, provavelmente por um efeito mecânico.

O tratamento hipolipemiante é essencial para maior sobrevida e melhor qualidade de vida dos portadores de HFHo. Raal *et al.*³⁰ mostraram, em um estudo retrospectivo que comparou coortes históricas sul-africanas antes e após os anos 1990, cujo tratamento hipolipemiante, principalmente com estatinas,

reduz o risco de eventos ateroscleróticos maiores em 66% (razão de chance de 0,34; intervalo de confiança 95%: 0,14-0,86). Isso ocorreu apesar de uma redução do LDL-c de apenas 26,5% de 620 mg/dL para 456 mg/dL em média. A sobrevida livre de eventos com o tratamento foi em média de 15 anos de idade, sendo que o primeiro evento cardiovascular maior foi postergado dos 13 anos para os 28 anos de idade. Medicamentos modernos, como o mipomerseno, a lomitapida e os inibidores da PCSK9, como o evolucumabe, acrescentam reduções de LDL-c que variam entre 25% e 50% nos HFHo, estas reduções somadas àquelas da aférese de lipoproteínas, que chegam até a 60%, podem acrescentar benefícios adicionais aos pacientes³¹⁻³⁴. A redução da lipoproteína (a) [Lp(a)], frequentemente elevada na HFHo⁶, se associa a maior risco cardiovascular; o medicamento mipomerseno reduziu em média 25% da Lp(a), o que pode resultar em benefícios na sobrevida desses pacientes.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes com HFHo devem ser submetidos à avaliação cardiovascular desde o momento do diagnóstico⁸. A família do caso índice deverá ser avaliada para a presença de HF, por meio da triagem em cascata, inicialmente em familiares de primeiro grau, seguidos dos familiares de segundo grau e assim por diante. A avaliação de irmãos é de extrema importância, em razão de a doença ter transmissão autossômica dominante.

O exame físico completo deve ser realizado visando ao diagnóstico de lesões arteriais obstrutivas e à detecção de sopros cardíacos.

Além do perfil lipídico, deve ser realizada a determinação das concentrações de Lp(a), que quando elevada pode indicar maior risco cardiovascular³⁵.

Os testes de imagem devem incluir a visualização do arco aórtico e das regiões supraavalar e valvar aórtica, além da avaliação anatômica e funcional do coração.

O exame inicial deve ser o ecocardiograma transtorácico, com repetição anual para monitoramento das lesões calcificadas valvares, e das alterações de motilidade da parede do ventrículo esquerdo⁸. A angiotomografia de coronárias deve ser realizada a cada cinco anos ou de acordo com a demanda do paciente, em *scanners* preferencialmente com 320 detectores, o que evita exposição a um excesso de radiação. Esse exame pode evidenciar placas obstrutivas ou não, geralmente na região ostial coronária, com e sem calcificação³⁶. A aorta torácica pode ser avaliada por ressonância nuclear magnética ou ecocardiograma transesofágico, no caso da aorta proximal. A aorta abdominal pode ser avaliada no seu diâmetro pelo ultrassom abdominal ou ressonância nuclear magnética. A avaliação funcional de insuficiência coronária é feita por teste ergométrico, medicina nuclear ou ecocardiografia de estresse, dependendo da idade.

Pela limitação da avaliação funcional coronariana com teste ergométrico, somada à elevada prevalência de lesão ostial e risco de morte súbita, no caso das crianças com fenótipo grave da doença, está indicada a cinecoronariografia ou a angiogramografia de coronárias⁹.

TERAPÊUTICA

A terapia farmacológica é a base para o tratamento da HFHo. As estatinas são os medicamentos de primeira escolha e reduzem, em média, os valores de LDL-c entre 10% e 25%, com diminuição dos eventos cardiovasculares e aumento de sobrevida dessa população³⁰. A associação com ezetimibe pode elevar a redução dos valores de LDL-c em 40%. Outros hipolipemiantes, como resinas de troca e ácido nicotínico⁸, podem ser associados para reduções adicionais desses valores. Nos EUA, o mipomerseno e a lomitapida foram aprovados para tratamento da HFHo como terapia adjuvante aos medicamentos clássicos. A aférese de lipoproteínas tem indicação para os casos refratários. Em 2015, os medicamentos evolucumabe e

alirocumabe, anticorpos monoclonais contra a PCSK9, foram aprovados para tratamento da HF e podem ser usados em homozigotos.

A terapêutica cirúrgica será estabelecida conforme o acometimento cardíaco. A cirurgia de revascularização miocárdica está indicada na presença de doença arterial coronária (DAC) grave, bem como a correção de estenose aórtica com troca valvar por prótese biológica ou metálica. O arco aórtico pode apresentar placas ateroscleróticas difusas e calcificadas, além de presença de estenose supra-aórtica, e cirurgias como reconstrução do arco aórtico e troca valvar podem ser necessárias³⁷. Após a cirurgia, a otimização terapêutica, incluindo hipolipemiantes e antiplaquetários, e a prevenção de endocardite, no caso de próteses valvares, devem ser priorizadas.

A avaliação cardiovascular é sempre necessária mesmo após as cirurgias de correção previamente citadas, pois outras intervenções ou reintervenções não são descartadas no futuro.

CONCLUSÃO

A HFHo é uma doença rara, porém de extrema gravidade. Ela deve ser diagnosticada precocemente e tratada agressivamente. Embora o diagnóstico genético seja importante, o fenótipo clínico é quem deve ditar o diagnóstico e a conduta médica. A presença da doença aterosclerótica subclínica deve ser exaustivamente procurada. Apesar da gravidade, houve grande avanço terapêutico nas últimas décadas, fato que melhorou a sobrevida e a qualidade de vida. Novos medicamentos poderão mudar a história natural da HFHo!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand.* 1938;89:75.
2. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med.* 1939;305:318.
3. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al., editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* 6.ed. McGraw-Hill: NewYork; 1989. v 1. p. 1215.
5. Khachadurian AK. A general review of clinical and laboratory features of familial hypercholesterolemia (type II hyperbetalipoproteinemia). *Protides Biol Fluids.* 1971;19:315.
6. Santos RD. What are we able to achieve today for our patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, and what are the unmet needs? *Atheroscler Suppl.* 2014;15(2):19-25.
7. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(9):560-5.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57.
9. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-8.
10. Sprecher DL, Hoeg JM, Schaefer EJ, Zech LA, Gregg RE, Lakatos E, et al. The association of LDL receptor activity, LDL cholesterol level, and clinical course in homozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 1985;34(3):294-9.
11. Talmud PJ, Futema M, Humphries SE. The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(4):274-81.
12. Futema M, Plagnol V, Li K, Whittall RA, Neil HA, Seed M, et al.; UK10K Consortium. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet.* 2014;51(8):537-44.
13. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, 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.
14. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, 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.
15. Khachadurian AK. A general review of clinical and laboratory features of familial hypercholesterolemia (type II hyperbetalipoproteinemia). *Protides Biol Fluids.* 1971;19:315-8.
16. Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinemia. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* 3.ed. McGraw-Hill: New York; 1972. p. 545.
17. Khachadurian AK, Uthman SM. Experiences with homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients. *Nutr Metab.* 1973;15(1):132-40.
18. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M, Knoblauch H, Aydin A, Bähring S, et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(5):315-23.

19. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(4):491.
20. Khachadurian AK, Demirjian ZN. Persistent elevation of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in familial hypercholesterolemia. With a preliminary report on the effect of plasma beta-lipoproteins on ESR. *J Med Liban.* 1967;20(1):31-43.
21. Macaraeg PV Jr, Lasagna L, Snyderb. Arcus not so senilis. *Ann Intern Med.* 1968;68(2):345-54.
22. Khachadurian AK. Migratory polyarthritits in familial hypercholesterolemia (type II hyperlipoproteinemia). *Arthritis Rheum.* 1968;11(3):385-93.
23. Goldstein JL. The cardiac manifestations of the homozygous and heterozygous forms of familial type II hyperbetalipoproteinemia. *Birth Defects.* 1972;8:202.
24. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol.* 1984;54(1):20-30.
25. Rose V, Wilson G, Steiner G. Familial hypercholesterolemia: report of coronary death at age 3 in a homozygous child and prenatal diagnosis in a heterozygous sibling. *J Pediatr.* 1982;100(5):757-9.
26. Postiglione A, Nappi A, Brunetti A, Soricelli A, Rubba P, Gnasso A, et al. Relative protection from cerebral atherosclerosis of young patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1991;90(1):23-30.
27. Sprecher DL, Hoeg JM, Schaefer EJ, Zech LA, Gregg RE, Lakatos E, et al. The association of LDL receptor activity, LDL cholesterol level, and clinical course in homozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 1985;34(3):294-9.
28. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1996;77(8):575-0.
29. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1967;36(1):77-82.
30. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7.
31. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9719):998-1006.
32. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Bolm DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
33. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al.; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):341-50.
34. Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein apheresis. *Cardiol Clin.* 2015;33(2):197-208.
35. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. 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.
36. Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakare ER, 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.
37. Hendry WG, Seed M. Homozygous familial hypercholesterolaemia with supraavalvar aortic stenosis treated by surgery. *J R Soc Med.* 1985;78(4):334-5.

Diagnóstico clínico e genético da hipercolesterolemia familiar

Dr. Gerardo Elikir

Médico especialista em Clínica Médica e certificado em hipertensão arterial. Docente e pesquisador em Lipídios e Aterosclerose. Secretário de Relações Institucionais e ex-presidente da Sociedade Argentina de Lipídios. Assessor e ex-diretor do Conselho de Aterosclerose e Trombose da Sociedade Argentina de Cardiologia Buenos Aires, Argentina

Dr. Mario Stoll

Médico geneticista, especializado em genômica. Diretor do programa GENYCO. Laboratório de genética cardiovascular. Comissão Honorária para a Saúde Cardiovascular (Uruguai) Montevideo, Uruguai

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma desordem genética do metabolismo das lipoproteínas, que se associa a uma elevada concentração no sangue de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e com a presença de sinais característicos como xantomas tendinosos e risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) prematura¹.

A HF é herdada de maneira autossômica dominante com uma penetrância próxima aos 100%. Isso significa que a metade dos descendentes em primeiro grau de um indivíduo afetado terão o defeito genético e, assim, apresentarão níveis elevados de LDL-c desde o nascimento². Na maioria dos casos, essa enfermidade surge como consequência de mutações em algum dos genes que determinam a estrutura e a função do receptor da LDL (LDL-R).

Como se descreverá no capítulo 4, as mutações podem afetar diretamente os genes que codificam o LDL-R (OMIM #143890) ou, com menor frequência, a sua ligação natural, a apolipoproteína B100 (APOB) (OMIM #144010), ou a pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9) (OMIM #603776), a qual modifica a degradação do LDL-R e seu reciclado³.

Suspeita-se do diagnóstico de HF nos indivíduos que apresentam hipercolesterolemia grave e que pode ser confirmada clinicamente, considerando de forma conjunta os sinais encontrados no exame físico, os estudos bioquímicos, a história familiar, e também mediante a detecção das mutações responsáveis⁴⁻⁸. Atualmente, redobram-se os esforços para o desenvolvimento de melhores métodos de rastreamento (*screening*) que apresentem a relação custo-efetividade mais favorável para a identificação desses pacientes.

Apesar de haver casos de HF muito evidentes, existem situações que apresentam algumas dificuldades para o diagnóstico, em parte por causa da variação fenotípica e genotípica da doença. Isso dá vazão a uma situação de subdiagnóstico na maioria dos países do mundo⁹. Infelizmente, esses indivíduos sem identificação não receberão o tratamento apropriado e sofrerão DCVA de forma prematura.

Neste capítulo, mostraremos quando suspeitar da presença de uma dislipidemia genética, a forma como contatar os familiares em busca de outras pessoas que necessitem ser examinadas, além de descrever como fazer o diagnóstico de HF tanto em um contexto de atenção primária quanto especializada.

Com essa finalidade, faremos um breve resumo das características clínicas e genéticas da doença, que servirá de base para conhecer as vantagens e limitações dos métodos diagnósticos. Após a leitura, estaremos em condições de identificar os indivíduos com HF e de determinar seu nível de risco para garantir uma terapêutica eficaz.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Visão geral

A HF reúne todos os critérios requeridos para a implementação de um programa de grande escala de busca sistemática de condições que afetam a saúde¹⁰. Trata-se de identificar o mais precocemente possível os indivíduos com a doença para lhes oferecer o tratamento adequado com o objetivo de prevenir a aparição prematura de DCVA. Apesar de ser evidente a necessidade de um diagnóstico precoce, a proporção de médicos generalistas e cardiologistas que buscam ativamente a presença de dislipidemias hereditárias entre seus pacientes não excede 30%¹⁰. Isso leva a uma situação de subdiagnóstico, e a principal razão poderia ser o desconhecimento da doença e dos métodos disponíveis para seu reconhecimento. A detecção da HF se baseia, antes de tudo, na determinação dos níveis de colesterol, e se suspeita quando esses níveis superam certo limite, o qual cairia segundo a idade do indivíduo. Depois, deve-se confirmar a presença da enfermidade, utilizando critérios diagnósticos, que são tabelas que agrupam determinados sinais clínicos e estabelecem o diagnóstico de HF com relativo grau de certeza. Uma vez confirmado o caso índice (CI), denominado assim o primeiro membro da família no qual se detectou a presença de HF, a busca se dirigirá aos familiares do CI com a finalidade de encontrar outros membros afetados pela doença. Dessa maneira, consegue-se otimizar esforços dedicados à detecção e se abre uma janela de oportunidade para prevenir a aparição prematura de DCVA, por meio do tratamento adequado da HF.

Estratégia diagnóstica

Como se mencionou previamente, a implementação de uma estratégia diagnóstica com o objetivo de otimizar a identificação, o tratamento e o seguimento dos indivíduos com HF começa com dois passos simples: a identificação do CI portador de HF e o contato

com seus familiares em busca de outras pessoas que necessitem de diagnóstico e tratamento da HF.

A abordagem integral da HF engloba outras dimensões, as quais serão tratadas ao longo dos capítulos deste livro, e pode ser resumida nesses passos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁰:

- Criação de um registro de pacientes com HF e seus médicos.
- Educação de pacientes e médicos sobre a doença.
- Conexão dos especialistas em dislipidemias com os médicos de atenção primária e pacientes.
- Seguimento para promover controle e aderência otimizados.
- Organização de associações de pacientes.
- Envolvimento e apoio das agências sanitárias e das seguradoras de saúde.
- Coordenação e promoção de pesquisa, em questões relacionadas com os transtornos lipídicos.

Rastreamento universal e rastreamento seletivo

A investigação da HF deve ser realizada de forma sistemática e o rastreamento universal constitui a estratégia diagnóstica preferencial. O rastreamento universal consiste na medição do colesterol em toda pessoa com mais de 10 anos de idade^{5,8,11}. Na prática, recomenda-se que a primeira medida de colesterol para todas as crianças seja realizada entre os nove e 11 anos e se repita entre os 17 e 21 anos de idade para confirmar os níveis lipídicos^{12,13}. Essa medida deve ser tomada a partir dos dois anos de idade se o indivíduo apresentar sinais clínicos característicos de HF, como xantomas, xantelasma, arco senil e doença arterial prematura, ou haja na família antecedentes de dislipidemia e/ou aterosclerose prematura. Nesses casos, fala-se de rastreamento seletivo. Nos casos de indivíduos do qual se desconhecem os valores prévios de colesterol, deve-se realizar a medição no momento em que se der o contato com ele (rastreamento oportunista).

Suspeita da presença de hipercolesterolemia familiar

Deve-se suspeitar de presença de HF nos indivíduos que apresentarem colesterol elevado. Níveis de colesterol total (CT) acima de 230 mg/dL (ou LDL-c maior do que 160 mg/dL) em indivíduos entre dois e 20 anos de idade e acima de 260 mg/dL (ou LDL-c maior do que 190 mg/dL) em pessoas com mais de 20 anos de idade alertam sobre a presença de HF⁴. Essa suspeita aumenta, ainda, se sinais clínicos característicos de HF forem encontrados e exista DCVA prematura no indivíduo ou em seus familiares (Quadro 1). Apesar de ser pouco frequente, alguns indivíduos com HF podem ter elevação concomitante de triglicérides (TG), e a presença de hipertrigliceridemia moderada não descarta o diagnóstico¹⁴.

QUADRO 1. Suspeita clínica de HF

- Hipercolesterolemia grave.
- Estigmas cutâneos.
- Doença cardiovascular precoce, grave e difusa.
- Ausência de causas secundárias.

Fonte: adaptado de Elikir *et al.*⁷.

Diante da suspeita de HF, deve-se elaborar um histórico clínico detalhado e orientado especialmente à investigação de sinais específicos de HF e de DCVA e solicitar os dados da história familiar de dislipidemia e de doença cardiovascular, com o objetivo de estabelecer o diagnóstico com maior índice de certeza possível. Esses dados clínicos também serão de utilidade para planejar o rastreamento familiar em cascata a partir do CI.

Estabelecer o diagnóstico de HF mediante os critérios clínicos

Apesar de haver casos de HF muito evidentes, existem situações que geram dificuldades para o diagnóstico, em parte por causa da variação fenotípica e genotípica

da doença (ver mais adiante). Para aumentar as probabilidades de fazer um diagnóstico exato, desenvolveram-se diferentes métodos baseados em tabelas que reúnem variados critérios e estabelecem o diagnóstico mediante um sistema de pontos. As tabelas se baseiam na presença de sinais clínicos, nos níveis de colesterol, na história familiar e, quando estão disponíveis, nos resultados dos exames genéticos. As mais utilizadas para o diagnóstico de HF no CI são a tabela das Clínicas de Lipídios da Holanda (*Dutch Lipid Clinic Network*), do Registro de Simon Broome e da norte-americana MEDPED (Tabelas 1 a 3). A tabela norte-americana MEDPED tem a utilidade adicional de ser uma ferramenta para o diagnóstico de HF nos familiares do CI.

O desempenho dessas tabelas foi avaliado em diferentes populações europeias e, nessa região, os critérios holandeses foram considerados os que têm maior precisão⁵. Contudo, na maioria dos países da América Latina essa verificação ainda não foi realizada e não está demonstrado com validade universal qual dos critérios é o mais conveniente. Para efeito prático, nessa região está recomendada por consenso a utilização preferencial dos critérios holandeses^{6,7}.

Às vezes, os sinais da doença não são claros, especialmente em crianças e jovens em quem a enfermidade não teve tempo suficiente de se manifestar em plenitude. Nesses casos, os estudos genéticos podem contribuir para o diagnóstico (ver tópico sobre diagnóstico genético).

Diagnóstico clínico da forma homocigótica de HF

Como se descreverá com mais detalhes no capítulo seguinte, os heterocigotos têm um alelo mutante e um alelo normal, pelo qual suas células são capazes de remover as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) a uma taxa de aproximadamente metade do normal, alcançando níveis de colesterol entre 250 e 450 mg/dL. Por sua vez, os homocigotos têm ambos os alelos mutados e suas células são quase totalmente incapazes de

TABELA 1. Critérios da Rede Holandesa de Clínicas Lipídicas para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Instruções: some a pontuação mais alta dentro de cada grupo para obter o resultado final.	
História familiar	
Familiar de primeiro grau com doença coronariana prematura (homens < 55 anos de idade, mulheres < 65 anos) e/ou familiar de primeiro grau com hipercolesterolemia > percentil 95 para idade e gênero no país de origem.	1
Familiar de primeiro grau com xantomas tendinosos ou arco senil antes dos 45 anos de idade e/ou familiar < 18 anos com níveis de LDL-c > percentil 95 para idade e gênero no país de origem.	2
Antecedentes pessoais	
Paciente com doença coronariana prematura (homens < 55 anos, mulheres < 60 anos).	2
Paciente com doença arterial cerebral ou periférica prematura (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos).	1
Exame físico	
Xantomas tendinosos.	6
Arco senil antes dos 45 anos.	4
Exames bioquímicos	
LDL-c > 330 mg/dL.	8
LDL-c 250-329 mg/dL.	5
LDL-c 190-249 mg/dL.	3
LDL-c 155-189 mg/dL.	1
Estudos genéticos	
Mutação casual nos genes LDL-R, ApoB ou PCSK9.	8
TOTAL:	
Interpretação	
> 8 pontos: diagnóstico definitivo. 6 a 8 pontos: diagnóstico provável. 3 a 5 pontos: diagnóstico possível. Entre 0 e 2 pontos: diagnóstico improvável.	

Fonte: adaptado de Nordestgaard *et al.*⁹.

TABELA 2. Critérios do Registro de Simon Broome para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

- A.** Hipercolesterolemia > 290 mg/dL (> 260 mg/dL se o paciente tem menos de 16 anos de idade) ou LDL-c > 190 mg/dL, mais um dos seguintes itens:
- B.** Xantomias (no paciente ou em seus familiares de primeiro e de segundo grau).
- C.** Genética (evidência genética de mutação em algum gene relacionado com HF).
- D.** História familiar de infarto agudo de miocárdio em familiar de primeiro grau antes dos 60 anos ou em familiar de segundo grau antes dos 50 anos.
- E.** História familiar de colesterol maior do que 290 mg/dL em familiar de primeiro ou de segundo grau.

Interpretação

Critério A + critério B ou C: diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Critério A + critério D ou E: diagnóstico provável de hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Fonte: adaptada de Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia¹⁵.

TABELA 3. Pontos de corte de colesterol e de LDL-c em mg/dL para prever com 80% de probabilidade a presença de hipercolesterolemia familiar em um indivíduo (MEDPED)

Idade	Familiar mais próximo com HF			Geral	100%
	Primeiro grau	Segundo grau	Terceiro grau		
Menos de 20 anos	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	(240)
20-29 anos	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	(260)
30-39 anos	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	(280)
40 anos ou mais	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	(300)

Fonte: adaptada de Williams *et al.*¹⁶.

Primeiro grau: pais, irmãos, filhos; **Segundo grau:** avós, netos, tios; **Terceiro grau:** primos-irmãos.

remover as LDL circulantes, seus níveis de colesterol serão até quatro vezes maiores do que os da população e, sem tratamento, alcançarão valores entre 350 e 1.000 mg/dL. Essas diferenças determinam que na forma homozigótica da doença o surgimento dos eventos cardiovasculares costuma ocorrer antes dos 50 anos de idade, entre a primeira e a segunda década de vida. Assim, esses indivíduos terão uma evolução mais grave

e precoce, além de desenvolverem placas ateroscleróticas em locais incomuns, como na raiz aórtica que leva ao comprometimento supra-avalvular e ostial¹⁷.

Os critérios diagnósticos para identificar o indivíduo homozigoto não são uniformes, mas em geral se baseiam no nível de elevação do colesterol, a presença de xantomias em uma idade muito precoce, a falta de resposta à terapia hipolipemiante e ao

surgimento prematuro de DCVA (Quadro 2)¹⁸. A detecção da mesma mutação em ambos os alelos compõe o diagnóstico de certeza.

Até o momento, identificaram-se mais de 1.700 das mutações existentes no gene LDL-R. Denomina-se homocigoto verdadeiro o indivíduo que tem a mesma mutação em ambos os alelos. Essa combinação é pouco frequente, dada à grande quantidade de possíveis mutações diferentes, e se observa geralmente em famílias cujos descendentes apresentam consanguinidade¹⁹. É mais frequente serem encontradas mutações diferentes em cada alelo do *locus* do LDL-R (heterocigotos compostos) ou haver recebido de cada progenitor mutações que afetam diferentes *loci* (heterocigotos duplos), originando formas de hipercolesterolemia grave clinicamente indistinguíveis dos verdadeiros homocigotos.

QUADRO 2. Critérios diagnósticos da HFHo

1. Confirmação genética de dois genes mutantes alelos LDL-R, APOB, PCSK9, ou no *locus* do gene LDLRAP1.

OU

2. LDL-c sem tratamento > 500 mg/dL ou LDL-c tratado > 300 mg/dL, mais alguns dos seguintes critérios:

- Xantomas cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos de idade.

OU

- Pais com LDL-c elevados consistente com HF heterocigótica em ambos os pais*.

Os valores de LDL-c citados são apenas indicativos de HFHo, mas deve-se considerar valores menores para o diagnóstico de homocigóticos na presença de outros critérios.

* Exceto no caso de ARH.

Rastreamento familiar (*Cascade screening*)

Considera-se o diagnóstico em cascata como a estratégia de melhor relação custo-efetividade para a identificação de novos casos de HF⁵. Além disso, essa estratégia favorece a possibilidade de detecção de novos casos em idades precoces, antes que surja a DCVA²⁰.

A cadeia lógica de acontecimentos do diagnóstico em cascata seria:

Diagnóstico do CI ► rastreamento familiar
► tratamento ► prevenção

Após a detecção do CI deve-se realizar esforços para identificar todos os possíveis casos de HF dentro da família. O diagnóstico em cascata consiste na investigação sistemática da doença nos parentes do indivíduo CI. O primeiro passo é o contato com os familiares de primeiro grau para determinar os níveis de colesterol e, em seguida, ampliar o rastreamento para o restante da família⁵.

A presença de um integrante com HF aumenta a probabilidade de que a família desse indivíduo também apresente a doença. Por esse motivo, os níveis de corte de colesterol requeridos para fazer diagnóstico de HF nos familiares são mais baixos que os que se requerem para realizar o diagnóstico no CI (ver tabela 3). Para fazer o diagnóstico de HF nos familiares não se devem utilizar os critérios holandeses nem os de Simon Broome.

Pela mesma razão de sua gênese, os filhos de um indivíduo com a forma homocigótica portarão indefectivelmente um alelo defeituoso e terão HF.

Existe a possibilidade de se detectar casos isolados de HF quando ocorre uma mutação de novo²¹, quando se desconhecem os antecedentes dos familiares biológicos e nas formas raras de hipercolesterolemia de herança recessiva, como são as mutações

na proteína adaptadora do LDL-R (LDLRAP1), a deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase (CYP7A1) e os defeitos nos transportadores ABCG5/G8, como ocorre na sitosterolemia⁶.

Variação da expressão clínica de HF e sua influência no diagnóstico

Embora a patogenia fundamental da HF seja a mutação em algum dos genes responsáveis pela estrutura e função do LDL-R, a expressão clínica da enfermidade é variável. Por um lado, a variação dos níveis de colesterol que se observa nos indivíduos com HF é ampla. Por outro lado, a expressão clínica das manifestações ateroscleróticas também se vê afetada pela presença de fatores de risco coexistentes, sejam lipídicos ou não.

Essa variabilidade clínica da enfermidade e seu tratamento prévio podem adiar a aparição dos sinais clínicos utilizados para realizar o diagnóstico no indivíduo e nos familiares e devem ser levados em conta no momento de avaliar uma pessoa com suspeita de HF.

Fatores que influenciam os níveis de colesterol em indivíduos com HF

Existe uma ampla variação nos níveis de colesterol dos indivíduos com HF, influenciada tanto por fatores genéticos quanto por ambientais e, até mesmo, pela interação entre tais fatores. O principal determinante genético é a dosagem gênica (homozigotos > heterozigotos).

O tipo de mutação presente no gene LDL-R também exerce influência e existe variação fenotípica até mesmo nos indivíduos com HF homozigótica²². Assim, os pacientes com mutações que codificam um LDL-R negativo (com atividade receptorial < 2%) terão níveis de colesterol mais elevados, maior carga aterosclerótica²³ e menor resposta à terapêutica²⁴ do que os indivíduos com alelos que codificam um receptor

defeituoso (atividade receptorial residual 2%-25%). Os indivíduos com mutações que afetam outros genes (PCSK9, ApoB, LDLRAP1 [ARH]) têm, em geral, níveis mais baixos de colesterol e respondem melhor à terapêutica. Por último, os níveis de colesterol em indivíduos, portadores ou não de HF, podem ser afetados por interações do tipo gene-gene e gene-ambiente (dieta, polimorfismos genéticos etc.)²⁵.

Fatores que influenciam o surgimento da doença aterosclerótica em indivíduos com HF

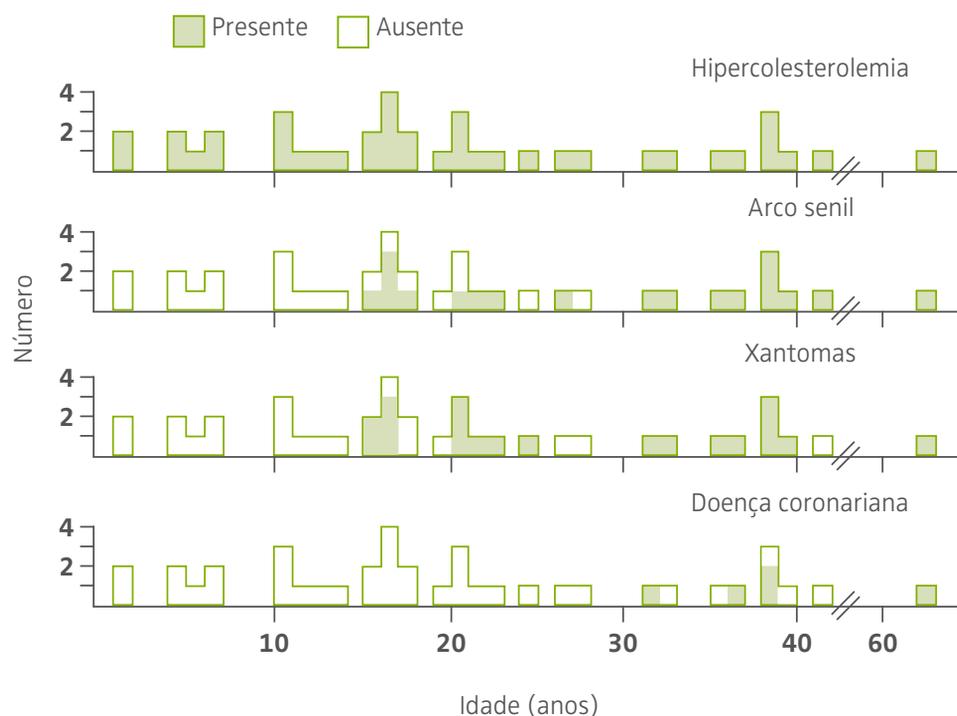
Além dos valores de LDL-c, outros fatores influenciam o surgimento de DVCA em indivíduos com HF, de forma independente dos níveis de LDL-c (ver mais adiante “Estratificação do risco cardiovascular”). Em síntese, da combinação desses fatores de risco, assim como da constituição genética particular do indivíduo e das modulações epigenéticas, surgirá o ambiente específico que determinará a presença e a severidade da DVCA ao longo da vida do indivíduo com HF²⁶.

Avaliação dos pacientes com HF

Sinais físicos associados à HF

A descrição clássica da enfermidade inclui a presença de hipercolesterolemia, doença coronariana prematura e xantomas, daí a sua antiga denominação: hipercolesterolemia xantomatosa. O achado mais precoce é a hipercolesterolemia e, às vezes, é o único sinal de que está presente durante os primeiros anos de vida (Figura 1). Os xantomas e o arco senil aparecem depois, e na terceira ou quarta década de vida se apresentam os sintomas da doença coronariana.

O surgimento dos sinais físicos nos indivíduos com HF depende fundamentalmente da extensão e da localização dos depósitos de colesterol que a doença produz. O colesterol derivado das LDL pode se depositar em diferentes órgãos, especialmente na pele, nos tendões e nas artérias. A extensão desses depósitos



Fonte: adaptada de Goldstein *et al.*²¹.

Figura 1. Idade de surgimento das manifestações de HF.

depende do grau de exposição (severidade e duração), assim como de alguns fatores como traumas locais, fluxo sanguíneo e suscetibilidade gerada por fatores desconhecidos²¹. Os sinais encontrados no paciente com HF no momento da consulta estarão de acordo com a severidade e a duração da hipercolesterolemia e de outros fatores que influenciam na expressão clínica da doença.

Os indivíduos com xantomas tendinosos apresentam um risco cardiovascular elevado e, quanto maior a extensão dos xantomas, maior é o risco associado²⁷. A relação entre a longitude do arco senil e a severidade de DVCA em HF é mais controversa²⁸.

Os sinais físicos da doença incluem:

- Opacidades corneanas: arco senil e anel (arco corneal completo).
- Xantomas: tendinosos, tuberosos, secundários e planos (xantelasma ou xantomas palpebrais).

- Xantomas eruptivos: embora sua manifestação seja mais frequente nas hipertrigliceridemias, esse tipo de xantoma cutâneo pode se apresentar nos indivíduos com HF.
- Enfermidade coronariana: precoce, extensa e grave.
- Estenose aórtica supravalvular.
- Ateromatose carotídea.

Estudos bioquímicos

Com a finalidade de realizar o rastreamento da HF, o parâmetro bioquímico que se deve medir é o LDL-c pela análise química da amostra de sangue⁷. Se o LDL-c estiver aumentado, deve-se realizar outro exame com o intervalo de duas semanas para confirmar a elevação.

O LDL-c pode ser calculado com a fórmula de Friedewald [$c\text{-LDL} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + c\text{-HDL})$], a qual requer medir também o CT, o HDL-c e o TG em amostra de sangue depois de jejum de 12 horas. A alternativa

para realizar o rastreamento sem a necessidade de jejum é medir o CT e o HDL-c e calcular o colesterol das lipoproteínas não HDL (não-HDL-c).

Uma vez realizados os exames bioquímicos que estabelecem o diagnóstico de suspeita de HF, deve-se fazer um diagnóstico bioquímico completo, com a determinação dos níveis de TG, de colesterol, de HDL-c e, se possível, de ApoB, em busca de outras dislipidemias primárias (ver mais adiante “Diferenciar de dislipidemias primárias”). Um aumento de TG importante (maior que 500 mg/dL), somado ao LDL-c elevado, indicaria a presença de hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada ou disbetalipoproteinemia.

Deve-se, ainda, descartar possíveis causas secundárias de dislipidemia, por meio da determinação da bilirrubina e fosfatase alcalina, TSH, proteinúria, glicemia e creatinina⁷. Por último, para avaliar o risco do paciente com HF, deve-se determinar os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)]²⁹.

Nos casos em que houver suspeita da presença de sitosterolemia, a verificação dos níveis plasmáticos de esteróis vegetais (campesterol, sitosterol) pode contribuir com o diagnóstico (ver mais adiante “Hipercolesterolemias recessivas”).

Detecção de dano vascular

A presença de aterosclerose subclínica, detectada na medição da espessura do complexo médio-intimal da artéria carótida³⁰ e da presença de placas ateroscleróticas, a análise do índice de calcificação coronariana³¹ e a angiotomografia de artérias coronárias³² podem indicar a necessidade de um tratamento mais agressivo, ainda que essa afirmação não tenha validação experimental definitiva.

Nos indivíduos com HF homozigótica e naqueles com elevações pronunciadas de Lp(a), a ecografia cardíaca pode ser útil para detectar a existência de uma estenose aórtica⁸.

Finalmente, a utilização de um teste de provocação de isquemia miocárdica, como o teste ergométrico de esforço e/ou o exame de perfusão miocárdica são de grande utilidade para a avaliação do leito vascular coronariano e deveriam ser realizados em todo paciente adulto com diagnóstico de HF em algum momento do seguimento (após os 20 anos de idade, em indivíduos de mais alto risco, e após os 30 anos, naqueles de menor risco), a fim de descobrir a presença de arteriopatía coronariana significativa⁶.

Estratificação de risco cardiovascular nos indivíduos com HF

Por causa da variabilidade clínica da HF é razoável realizar uma estratificação de risco com o objetivo de determinar a intensidade do tratamento médico⁸. Em princípio, os pacientes com HF devem ser considerados de alto risco cardiovascular⁵. O risco elevado dos pacientes com HF não se vê refletido de fato pelos métodos clássicos para estratificar o risco, como a pontuação de Framingham e o SCORE, entre outros.

Esses métodos não foram desenhados para essa população e devem ser utilizados métodos específicos de estratificação de risco que considerem tanto os fatores clássicos quanto outros componentes de risco. Embora não haja uniformidade entre os diferentes guias sobre quais desses fatores específicos considerar, nem sobre seus valores de corte, o quadro $\Sigma^{31,33}$ reúne os mais utilizados.

Os fatores de risco clássicos (tabagismo, diabetes, HDL-c baixo, história familiar de doença prematura) influenciam o prognóstico dos pacientes e contribuem para elevar ainda mais o risco coronariano, além de exigir um tratamento específico³⁴. Sabe-se há algum tempo que o nível de Lp(a) é um importante preditor de risco coronariano em pacientes com HF³⁵. Essa capacidade preditiva da Lp(a) parece ser independente da mutação genética responsável pela HF²⁹.

A presença de níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dL indica os pacientes de mais elevado risco, que deveriam receber um tratamento mais intensivo^{5,36}. Por último, os pacientes com formas mais graves de HF (homozigotos verdadeiros e heterozigotos compostos e duplos) devem ser considerados de mais alto risco e ser encaminhados a um centro com experiência no manejo desse perfil, que, sem dúvida, requer medidas terapêuticas excepcionais.

Estabelecimento de metas terapêuticas

Uma vez determinado o risco do indivíduo com HF, podem-se estabelecer metas terapêuticas de LDL-c diferenciadas, de acordo com o risco e a idade^{5,8}. Os objetivos terapêuticos e as metas serão discutidos no capítulo sobre tratamento.

Emprego dos critérios clínicos

Atualmente, o diagnóstico da doença é clínico e são utilizados os critérios clínicos mencionados (Tabelas 1 a 3) para realizá-lo. Como o fenótipo é variável mesmo em indivíduos com a mesma mutação genética, a variação da expressão clínica da enfermidade deve ser considerada no momento de avaliar um indivíduo com suspeita de HF, uma vez que tal variabilidade pode afetar o emprego dos critérios clínicos e a precisão diagnóstica.

Existe uma proporção considerável de falhas na aplicação dos critérios clínicos, que varia segundo a população analisada. Essas falhas podem ser tanto para falsos negativos (um indivíduo com HF em que os critérios não confirmam o diagnóstico) como falsos positivos (um indivíduo sem HF que obtém pontuação alta nos critérios clínicos). As razões para explicar essas falhas são diversas.

Em princípio, para realizar o diagnóstico, deve-se reconhecer que os sinais clínicos apresentados pelas tabelas requerem um certo grau de exposição a níveis elevados de colesterol para se manifestarem.

QUADRO 3. Fatores de risco a serem considerados nos pacientes com hipercolesterolemia familiar

<p>Idade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens > 30 anos. • Mulheres > 45 anos ou menopáusicas.
<p>Tabagismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumantes ativos.
<p>História familiar de cardiopatia isquêmica precoce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiar homem de primeiro grau com cardiopatia isquêmica antes dos 55 anos. • Familiar mulher de primeiro grau com cardiopatia isquêmica antes dos 65 anos.
<p>LDL-c muito alto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superior a 250 - 330 mg/dL.
<p>LDL-c baixo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inferior a 40 mg/dL em homens. • Inferior a 50 mg/dL em mulheres.
<p>Hipertensão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superior ou igual a 140/90 mm Hg ou em tratamento farmacológico.
<p><i>Diabetes mellitus</i></p> <p>Lp(a) alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superior a 50 mg/dL.
<p>Exame físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de xantomas tendinosos.
<p>Mutação LDL-R</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 (alelo negativo).

Fonte: adaptado de Santos *et al.*³¹ e Masana *et al.*³³.

Essa exposição surge da combinação da intensidade (determinada pelo grau de elevação) e do tempo durante o qual o indivíduo esteve exposto, determinado por sua idade.

Isso se expressa, resumidamente, na seguinte fórmula:

$$\text{Exposição} = \text{intensidade} \times \text{tempo}$$

Algumas manifestações podem ser evitadas, inclusive prevenidas, com o tratamento realizado pelos indivíduos antes do diagnóstico. Se um indivíduo com HF não esteve exposto por tempo suficiente a níveis elevados de colesterol, pode não ter desenvolvido xantomas ou doença coronariana até o diagnóstico. E, finalmente, como o tempo de exposição é determinado pela idade, um indivíduo jovem com HF poderia obter uma pontuação baixa por não ter tido tempo suficiente de exposição a níveis elevados de colesterol.

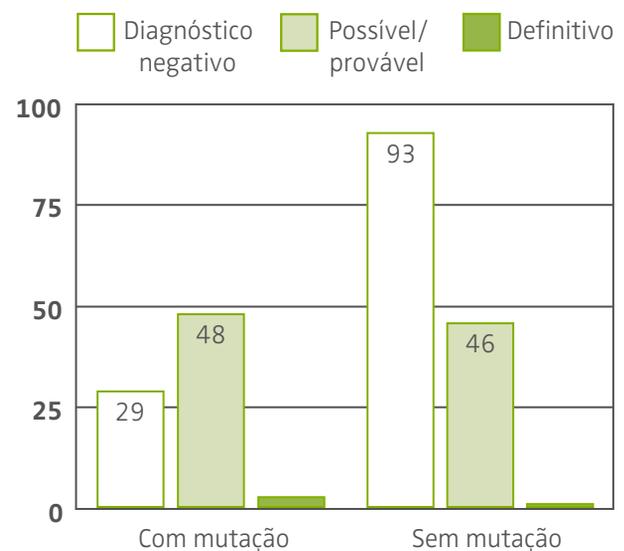
Outra fonte de erro que leva a falsos negativos está no fato de que os critérios clínicos utilizam dados da história familiar que podem ser desconhecidos no momento do diagnóstico, seja por falta de detecção no familiar, seja por se desconhecer os dados dos pais biológicos. Além disso, se os familiares do indivíduo forem jovens, os sinais clínicos podem estar ausentes, por não ter havido tempo de se desenvolverem os típicos depósitos de colesterol que dão origem aos sinais.

Os exames genéticos também têm sua margem de erro. Por exemplo, no momento de implementar o diagnóstico genético deve ser levado em conta que, apesar de se conhecer muitas das mutações responsáveis pela HF, nem todas são conhecidas e muitas não podem ser investigadas³⁷.

Um indivíduo cuja causa de HF seja uma mutação não conhecida até o momento, ou que não se investiga rotineiramente por sua complexidade técnica (gene PCSK9), obterá uma pontuação elevada nos itens clínicos das tabelas (porque é, de fato, portador de HF), mas o exame genético será negativo (Figura 2³⁸). Do contrário, se o indivíduo com HF co-herda um polimorfismo genético que determina um nível mais baixo de colesterol que “compense”, o defeito primário,

terá um genótipo de HF sem os sinais clínicos correspondentes.

Por último, existem casos falsos positivos, isto é, sujeitos sem HF que recebem uma pontuação elevada nas tabelas de diagnóstico. Esses casos podem acontecer por causa da presença de outras determinantes genéticas de hipercolesterolemia diferentes das mutações responsáveis pela HF²⁵ ou, também, serem diagnósticos equivocados (por exemplo, dislipidemias secundárias). Em conclusão, embora os critérios clínicos de diagnóstico de HF sejam de grande utilidade, deve-se reconhecer as situações que propiciam o surgimento de resultados errôneos e que explicam certa discrepância entre os critérios clínicos e genéticos.



Fonte: adaptada de Medeiros et al.³⁸.

Figura 2. Desempenho dos critérios clínicos.

Diagnósticos diferenciais

Diferenciar de dislipidemias secundárias

A presença de uma dislipidemia secundária deve ser descartada nas visitas iniciais (Figura 3). É importante reconhecer se nos encontramos diante de uma dislipidemia secundária, devido ao fato de seu controle

dependem do tratamento da doença de base. As causas secundárias mais frequentes de dislipidemia que podem apresentar um perfil lipídico compatível com HF são: hipotireoidismo, colestase, síndrome nefrótica e diabetes. A presença de alguma dessas causas pode ser descoberta com uma exploração simples que consiste em:

- Anamnese: medicamentos, nutrição, exercício, tabagismo.
- Exame físico: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura.
- Estudos bioquímicos: glicemia, hormônio estimulante da tireoide (TSH), creatinina, proteinúria (determinada por química seca), hepatograma.

Existem outras causas de dislipidemias secundárias de muito menor prevalência e sua investigação é

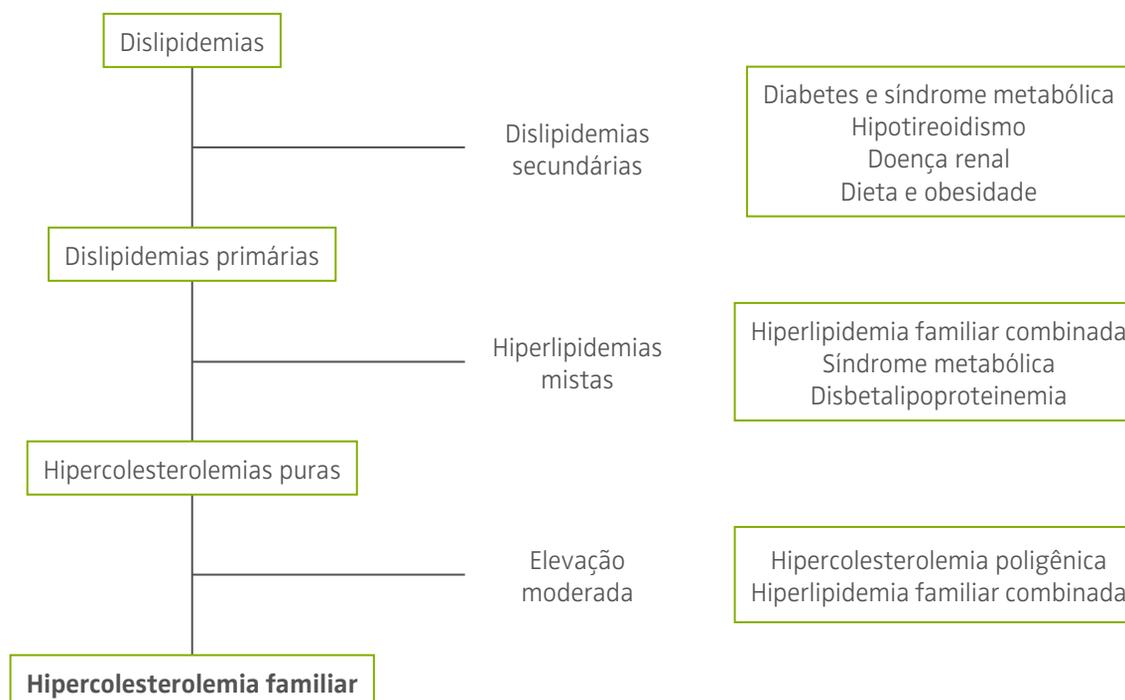
recomendada a indivíduos com alta suspeita clínica. Para uma descrição detalhada dessas causas, recomenda-se a consulta de textos especializados³⁹.

Diferenciar de outras dislipidemias primárias

É importante conhecer as características clínicas de outras dislipidemias primárias e diferenciá-las da HF⁴⁰. Essas dislipidemias também devem ser tratadas apropriadamente, ainda que em geral sejam menos graves, menos precoces e respondam melhor ao tratamento hipolipemiante. Por sua prevalência, as mais frequentes que se devem considerar são:

Hipercolesterolemia poligênica

É a causa genética mais comum de hipercolesterolemia. Vários são os genes envolvidos em sua produção, atuando junto à presença de fatores ambientais e, embora a fisiopatogenia seja pouco clara,



Fonte: elaborada pelo Dr. Gerardo Elikir.

Figura 3. Diagnósticos diferenciais da hipercolesterolemia familiar.

levam à superprodução ou à diminuição do *clearance* das LDL. A elevação de colesterol aparece mais tardiamente (entre os 30 e 40 anos de idade) e os indivíduos portadores da doença podem ter níveis de LDL-c um pouco menores que os observados na HF. Apesar de o tratamento das duas enfermidades ser o mesmo, os pacientes com hipercolesterolemia poligênica costumam normalizar os níveis de LDL-c com monoterapia farmacológica, diferentemente da HF, que normalmente requer terapia farmacológica combinada.

Hiperlipidemia familiar combinada

É uma das dislipidemias mais frequentes e afeta entre 1% e 2% da população. Os pacientes se apresentam com níveis de CT entre 250 e 350 mg/dL, muitas vezes acompanhados de hipertrigliceridemia moderada, dependendo da presença de fatores como a dieta e o sobrepeso. Essa hiperlipidemia também se associa com obesidade, síndrome metabólica, hipertensão, diabetes e gota, e pode apresentar-se com padrões lipídicos variados em diferentes membros de uma família. Na fisiopatogenia, uma superprodução de ApoB hepática e outros defeitos associados interferem, embora as mutações responsáveis pela doença sejam pouco conhecidas. Apesar de esse transtorno não se manifestar na infância e não apresentar xantomas, o tratamento deve ser precoce, pois está associado ao risco elevado de doença coronariana na tenra idade.

Disbetalipoproteinemia

A doença primária se deve à expressão das isoformas E2/E2 da ApoE, que apresentam afinidade pelo LDL-R muito baixa, determinando o acúmulo de lipoproteínas intermediárias e remanescentes de lipoproteínas de densidade muito baixa, expressadas bioquimicamente como uma banda larga de precipitação na região beta do lipidograma eletroforético (doença por acúmulo de remanescentes ou banda beta larga). Os níveis de colesterol e de TG apresentam-se

elevados, alcançando valores entre 300-600 mg/dL e 300-800 mg/dL, respectivamente. As alterações bioquímicas costumam aparecer depois dos 20 anos de idade e a doença requer a presença concomitante de alguma outra alteração metabólica, como *diabetes mellitus*, obesidade ou hipotireoidismo, para se expressar.

Associa-se com doença coronariana prematura e afeta tipicamente as artérias periféricas. É uma das dislipidemias mais sensíveis à dieta, o que significa que uma alimentação adequada em calorias e gorduras pode normalizar os níveis lipídicos em alguns casos.

Hipercolesterolemias recessivas

As raras formas recessivas de hipercolesterolemias autossômicas (ARH, na sigla em inglês) podem ser em decorrência de mutações em diferentes genes e, para sua manifestação, requerem a presença das mutações responsáveis em ambos os alelos do *locus* genético afetado. A herança recessiva determina que a transmissão ocorra em 25% da descendência e que ambos os progenitores não estejam afetados, como se fosse um transtorno esporádico.

Existem diferentes mutações responsáveis por ARH. As que afetam o gene que codifica a proteína adaptadora do receptor de LDL (LDLRAP1) determinam o surgimento de uma hipercolesterolemia grave muito rara (1:1.000.000), que se apresenta especialmente em população proveniente da ilha da Sardenha. Outra forma rara de ARH é a sitosterolemia, que ocorre devido a mutações nos genes que codificam as proteínas de transporte intestinal da família ABC (*ATP-binding cassette*) e afeta a regulação da absorção intestinal de esteróis. Os indivíduos afetados por essa doença apresentam depósitos titulares de fitoesteróis, que se manifestam como xantomas e doença coronariana precoce, e o diagnóstico pode ser realizado por meio da identificação de níveis de esteróis vegetais em plasma. Finalmente, a deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase é devida a mutações no gene CYP7A1 e

determina a diminuição da expressão de um LDL-R estruturalmente normal, o qual ocasiona uma hipercolesterolemia grave, ainda que de menor resposta ao tratamento⁶.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Genética clínica da HF

A HF é causada por mutações maiores, capazes de gerar a perda de função nos genes do LDL-R e ApoB, e com menor frequência, de ganho da função no gene da PCSK9, todos vinculados aos sistemas de captação e reciclado celular do LDL-c. As formas recessivas de HF, de baixa frequência nas populações, são o resultado da homozigose ou heterozigose composta em outros genes também envolvidos no metabolismo do colesterol.

Na forma clássica e mais frequente, provocada por mutações no gene LDL-R, com uma penetrância de quase 100%, a presença do gene mutado em dosagem simples (heterozigose) gera o fenótipo característico. A herança familiar determina, assim, um padrão de tipo dominante em que 50% da descendência de um afetado podem apresentar o transtorno identificável como um fenótipo primário de alta concentração plasmática de LDL-c que leva à aceleração de aterosclerose vascular, especialmente coronária. Uma mutação nesses genes é altamente preditiva de doença coronária potencial e, por isso, a identificação de portadores familiares é um instrumento extraordinário para a prevenção da enfermidade.

Como a mutação no heterozigoto é compatível com uma vida normal, e as complicações coronárias aparecem geralmente mais adiante da idade reprodutiva, a expansão da mutação nas irmandades é a regra. A “agregação” familiar de casos e o número de casos novos por índice é então muito alto e ideal para a identificação de portadores por meio do procedimento conhecido como “cascata familiar”.

Antecedentes familiares

Os métodos de classificação em grupos de risco genético estão baseados na hipótese central de uma maior concordância de eventos clínicos entre familiares com um parentesco biológico mais próximo. Quanto maior for o número de genes compartilhados, maior será a probabilidade de ocorrência da doença, tempo de começo e semelhança na apresentação e evolução. Isso hierarquiza a coleta de antecedentes familiares como um elemento central do diagnóstico e seguimento dessa doença, em que cada paciente portador é um transmissor potencial de risco de adoecer. A percepção da família como paciente, além do CI, está na base dos registros modernos de HF como doença crônica transmissível.

Valor clínico dos antecedentes familiares

Reconstruir uma boa história familiar é um processo médico que utiliza a memória familiar e a revisão de registros clínicos e que gera várias instâncias de participação médica e da família do paciente.

Esse instrumento clássico e subutilizado de anamnese potencializou-se na prática clínica por novos conhecimentos das relações clínico-moleculares e por uma maior sistematização do questionário sobre doenças monogênicas e poligênicas, como as que definem a maior parte das hiperlipidemias aterogênicas.

A experiência internacional nos registros de HF demonstra que a memória familiar é um método válido e confiável para investigar antecedentes em relação a eventos precoces, morte súbita e morte precoce de origem cardíaca, assim como os dados referidos de colesterol alto^{41,42}. Contudo, a revisão de registros médicos, resumos de alta, relatórios de exames complementares etc., assim como o questionário cuidadosamente dirigido, são passos essenciais para confirmar a veracidade dos dados fornecidos.

Em 2002, o departamento de saúde pública em genômica *Office of Public Health Genomics* (OPHG),

do centro de controle de doenças norte-americano, *Center for Disease Control* (CDC), estabeleceu a iniciativa pública sobre história familiar para aumentar a consciência e coletar dados familiares, como fatores de risco importantes para doenças crônicas. Em 2004, como parte da mesma iniciativa, o Cirurgião-Geral dos Estados Unidos declarou o Dia de Ação de Graças (*Thanksgiving Day*) como Dia Nacional da História Familiar, uma oportunidade de as famílias reunidas compartilharem os problemas de saúde e doenças⁴³.

Coletar a informação familiar é um processo

A obtenção de uma genealogia médica, como a “árvore familiar”, é um procedimento simples realizado em forma de diagrama ou como uma lista dos membros da família e as afecções médicas que tiveram. Esquematize rapidamente a estrutura de parentesco e a constituição das irmandades, com a idade atual e a idade dos eventos cardiovasculares ou identificação de hiperlipidemia. Para a obtenção dos dados, deve-se recorrer à memória familiar de um ou mais membros da família, solicitando-lhes que investiguem os antecedentes com seus familiares mais longevos.

- A instrução ao paciente para a coleta sistemática da história médica de seus familiares é importante como motora do reconhecimento da doença como familiar, hereditária e crônica.
- O benefício do histórico médico familiar é que o paciente o conserva e o atualiza compartilhando-o com outros membros da família e com os médicos que os assistem.
- O médico deve estimular os pacientes a documentar sua história familiar e assegurar o monitoramento permanente da informação, que é importante tanto para o diagnóstico inicial quanto para o seguimento em cascata e controle preventivo e terapêutico.
- A história familiar e sua representação gráfica como genealogia médica tornam-se uma ajuda

a presumir o diagnóstico pré-clínico e o diagnóstico em si, e encaminha as estratégias de prevenção tanto de mudança de hábitos quanto farmacológica, identificando ainda a população familiar de risco.

Dados a serem coletados

Os dados mais importantes a se determinar dos familiares em questão são:

- Gerais
 - Estabelecer o parentesco em forma de diagrama ou descrição do laço familiar. Data de elaboração da genealogia.
 - Procedência étnica dos sobrenomes.
 - Nome, sexo.
- Particulares
 - Idade. Idade de falecimento no evento ou idade atual no momento da elaboração da genealogia.
 - Níveis de colesterol. A referência de níveis de colesterol alto com ou sem tratamento.
 - Eventos cardiovasculares (CV). A existência de sintomas, eventos ou intervenções cardiovasculares precoces.
 - Xantomas, arco senil. Esses elementos clínicos extravasculares são retidos na memória familiar e podem conduzir o diagnóstico presuntivo por seu valor clínico.
 - Outras doenças crônicas. Deve-se explorar a presença de outras patologias crônicas, especialmente, hipertensão, diabetes tipo 2, obesidade e tabagismo, que influenciarão na categorização de risco e influem na evolução da aterosclerose.
 - A irmandade do paciente. Deve-se sempre determinar a irmandade do CI, na qual há mais genes compartilhados e teremos 50% de chance de encontrar um novo caso.

Com frequência, encontram-se aí casos de alto risco, sem diagnóstico nem tratamento. Número de irmãos, idades e filhos. Será aos filhos dessa geração a que se transmitirá a doença e aparecerão novos casos.

A falta de dados familiares afeta a pontuação nos escores de critérios diagnósticos como o de OPS MEDPED, o que resulta em uma complicação frequente de atraso no diagnóstico, gerando dúvidas sobre a necessidade do exame molecular.

A presença de elementos de insuficiência coronária, desde a menção de dor precordial até o infarto comprovado, incluindo a menção a exames funcionais cardíacos e procedimentos de intervenção coronariana ou vascular (exame de imagem vascular positivo, angioplastia vascular, cirurgia de revascularização etc.) devem ser questionados, buscando remediar a falta de informação, incumbindo o paciente de arrecadar novos dados para a próxima consulta ou enviá-los por qualquer meio.

A representação gráfica de cinco gerações permite estabelecer os núcleos que constituem a família, o número de falecidos por eventos CVs, a população em risco e o número de afetados presumíveis e os níveis de prevenção (ver Figura 1).

É incontestável que a informação obtida, clinicamente significativa, depende, entre outras coisas, da idade, do sexo, do tipo de atividade etc., de forma que quando analisamos famílias jovens ou quando a transmissão tenha ocorrido por mulheres, podem não ser encontrados elementos clínicos de insuficiência coronariana e apenas restam os valores de colesterol.

A procedência étnica

A procedência étnica da família pode ser um indicativo imediato da presença de mutações características. Se o sobrenome familiar pertence à comunidade de ascendência árabe, é possível presumir a presença da mutação patogênica C660X (alelo

libanês) e ir diretamente ao diagnóstico molecular orientado ao éxon 14, eliminando os protocolos de sequenciamento completo utilizados quando a mutação é desconhecida.

Essa situação já foi descrita no Brasil⁴⁴, na Argentina, no México e no Uruguai, onde a comunidade árabe, especialmente libanesa, contribuiu para a miscigenação populacional com uma importante imigração proveniente do Oriente Médio.

A mutação 652delGGT, deleção de três pares de base no éxon 14 do LDL-R (mutação lituana), é a causa mais prevalente de HF na população de ascendência judaica Ashkenazi, proveniente da Europa Central⁴⁵.

Na hipercolesterolemia tipo B, por causa da ApoB defeituosa, com uma clínica indistinguível da HF – mesmo com valores menores de LDL-c – a mutação mais frequente é a transição G > A, que conduz à alteração aminoacídica R3500Q. Esta apresenta frequências mais altas em populações europeias no norte dos Alpes, especialmente suíças (1:250), e mais baixas em populações mediterrâneas. Também é mais frequente na população galega, etnicamente relacionada com populações de Sueve, pelas invasões do século V⁴⁶. A simplicidade e o baixo custo da determinação dessa mutação podem ser incluídos como o primeiro passo do algoritmo diagnóstico na análise molecular das dislipidemias monogênicas quando se suspeitar dessa procedência.

O padrão de transmissão e o aconselhamento genético

As hipercolesterolemias dominantes geram um padrão vertical de transmissão que permite, na maior parte das vezes, o seguimento do carácter (alto colesterol ou doença coronariana prematura) por várias gerações. Isso permite suspeitar da afetação do gene do receptor de LDL, como de algumas das proteínas que atuam diretamente com ele, como a ApoB ou a PCSK9, que podem gerar fenótipos muito parecidos.

O padrão recessivo, tipicamente com uma irmandade isolada afetada, em que dois sujeitos têm 25% de probabilidade de homozigose, pode ser orientador no diagnóstico diferencial em relação a outras dislipidemias primárias. Nos pacientes jovens em situação pré-clínica, com um diagnóstico de HF presumível, os perfis lipídicos na faixa de normalidade nos pais podem orientar para as dislipidemias recessivas.

O padrão de apresentação dominante *versus* agregação familiar pode ajudar na orientação clínica, especialmente quando existe um solapamento entre o fenótipo lipídico da HF e da hipercolesterolemia familiar combinada (HFC), por exemplo, em casos com aumento de LDL-c e de triglicérides. Nesses casos, o diagnóstico diferencial pode requerer a investigação sistemática de vários perfis espaçados no tempo e, paralelamente, a análise dos perfis de familiares de diferentes idades e condições físicas, para estabelecer um diagnóstico presuntivo que nos permita decidir a necessidade do exame molecular.

Avaliação do risco nas famílias

O diagnóstico de HF gera no paciente e na família um desafio psicológico importante pelo seu caráter genético e hereditário. Saber-se portador de uma enfermidade crônica e transmissível gera no paciente e em sua família o desafio da percepção do risco e a necessidade de mudanças de longo prazo, tanto no estilo de vida quanto na farmacoterapia, que deverá incorporar de forma crônica.

A prevenção nos filhos é o primeiro motivo de preocupação e o melhor argumento para o reconhecimento da cronicidade e gravidade.

É também um desafio para o médico, que deverá conduzir, tão rápido quanto possível, essas mudanças e iniciar o tratamento com o objetivo central de diminuir a carga do LDL-c elevado para prevenir as complicações vasculares.

O aconselhamento genético nessa etapa é um dos pilares da informação ao paciente e à família e

marcará uma nova etapa na percepção dos riscos da enfermidade. O médico de qualquer especialidade e colaboradores devidamente treinados podem realizar o aconselhamento genético ao paciente sobre a existência de um componente hereditário da enfermidade e as possibilidades de sua transmissão familiar.

A memória familiar é um método válido de aproximação ao diagnóstico.

A equipe médica deve buscar o melhor informante familiar e avaliar sua confiabilidade, conduzindo-o a um rol de prevenção.

Deve-se enfatizar a necessidade de notificação da investigação diagnóstica a outros membros da família e seus núcleos familiares mesmo antes do diagnóstico molecular.

É imperativa a advertência do caráter genético, transmissível, constitucional e crônico da doença, sua progressão e as alternativas de controle e tratamento.

A percepção do paciente e de seu grupo familiar sobre a gravidade e curabilidade da HF, isto é, do risco que ela impõe, mudará a partir do questionário genealógico. A aceitação da causa genética do alto colesterol ajuda a explicar a necessidade do tratamento com hipolipemiantes e de sua indicação pela vida toda, assim como os controles crônicos necessários para uma doença crônica.

Devemos ressaltar que a compreensão da enfermidade e da necessidade diagnóstica são pontos-chave, tanto para o consentimento sobre a realização de exames quanto para o comportamento crônico que desejamos incorporar no paciente e seu grupo.

O médico deve enfatizar a necessidade de notificação do diagnóstico a outros membros da família e seus núcleos familiares.

A indicação dos exames genômicos

Os testes genéticos para a determinação de mutações patogênicas foram incorporados no diagnóstico de HF desde o descobrimento da participação do

gene do receptor de LDL em sua etiologia⁴⁷. Os métodos de diagnóstico baseados na análise dos genes do receptor de LDL, APOB e outros relacionados são agora altamente específicos e são recomendados pelo programa internacional OMS MEDPED e consensos recentes^{9,5}.

A evolução recente das tecnologias de amplificação e sequenciamento de DNA, com simplificação, maior acessibilidade e baixos custos, transformou o teste genético no padrão-ouro diagnóstico, com a vantagem da detecção direta de variantes com efeito patogênico, que facilita o rastreamento em cascata familiar e estabelece o diagnóstico inequívoco de HF.

O resultado positivo no estudo genético estabelece o diagnóstico definitivo da HF. Utilizar apenas os níveis de LDL-c para o diagnóstico pode manter até 20% dos familiares com um LDL-c inferior ao percentil 90 sem diagnóstico, mas com a mutação positiva no LDL-R⁴⁸. Esse ponto cego nas concentrações de LDL-c tem explicação em situações fisiológicas ou genéticas, mas está claro na expressão do fenótipo: concentração plasmática de LDL-c varia entre indivíduos com a mesma mutação, como interação com variantes de outros genes vinculados ao metabolismo de LDL-c e que formam parte do *background* genético do paciente.

Critérios de seleção para a análise genética

Os critérios de seleção de pacientes suscetíveis à análise genética são o produto da categorização de “certo” pelos critérios OMS MEDPED, que se aplicam ao CI com mais de 18 anos de idade. Essa avaliação é imprescindível para conseguir maior efetividade e eficiência dos exames genéticos e diminuir o tempo e custo dos exames.

Consentimento informado

Em todos os programas de HF é necessário incorporar a assinatura do paciente ao que chamamos de “consentimento informado”. A assinatura desse documento deve se realizar em um contexto de

informação pré-teste, com a comunicação, a linguagem e o tempo adequados, verificando se a informação e o alcance do consentimento foram compreendidos. O documento deve explicitar o propósito do programa, mencionar que foi oferecida a informação, que se compreenderam as possibilidades e características da investigação a ser realizada e os inconvenientes que podem surgir no processo, assim como o grau de certeza diagnóstica que os procedimentos atuais podem oferecer.

É necessário enfatizar que as mostras coletadas serão utilizadas para a extração de material genético, análise dos genes relacionados com a doença e, eventualmente, em programas de pesquisa previamente autorizados e que serão armazenadas em um banco, exclusivamente para a utilização no programa. O consentimento deve informar que os dados serão mantidos sob estrita confidencialidade, utilizados exclusivamente para o aconselhamento genético do paciente e seus familiares e que estarão à disposição quando solicitado por alguém autorizado ou por seu médico. Eventualmente, o consentimento pode incorporar a autorização para investigar antecedentes genealógicos e contatar ou informar a seus familiares quando houver necessidade de cuidado da saúde cardiovascular.

Deverá garantir o anonimato mesmo se os resultados, tanto clínicos como biológicos, forem compartilhados com outros registros para estudos estatísticos ou populacionais dedicados a combater a enfermidade. A assinatura deverá estar datada pelo paciente, pais ou responsáveis identificados, e deverá ser acompanhada da assinatura do médico ou do técnico autorizado. O consentimento e a informação prévia são importantes para dar segurança ao paciente e seu núcleo familiar sobre o uso adequado da informação que será gerada e da mostra armazenada.

Coleta da amostra

As condições de coleta de uma amostra para o exame genético devem ser preestabelecidas no protocolo

geral do laboratório, determinando o tipo e as condições de manipulação e conservação até seu ingresso no laboratório. Atualmente, a coleta da amostra de saliva evoluiu para condições que permitem sua conservação em temperatura ambiente por semanas.

Análise genética

O diagnóstico molecular se realiza por métodos combinados adaptados ao algoritmo diagnóstico escolhido, que se analisam no outro lado (ver capítulo 4). O desenho recente de novas plataformas de análise genética com tecnologia de sequenciamento em massa *next generation sequence* (NGS), para o diagnóstico molecular das hipercolesterolemias dominantes, provê maior sensibilidade na identificação de variantes patogênicas e uma marcada abreviação do tempo de laboratório. Essa mudança qualitativa permite a detecção de qualquer variante presente nos genes de LDL-R, PCSK9, LDLRAP e APOB, nas regiões codificadoras e de *splicing* em um só evento analítico.

O uso das bases de dados internacionais, como as da *British Heart Foundation*⁴⁹, permite a confirmação se a variante encontrada corresponde a uma mutação já reportada, caracterizada funcionalmente por cossegregação em famílias.

A análise de cossegregação familiar da mutação nos pacientes com mutação + com elevação dos níveis de LDL-c, em comparação com os de mutação -, assim como a ausência da variante de população não-HF, é uma parte importante do trabalho de interpretação de resultados, que deve ser realizada por uma equipe treinada com a informação provida pelo laboratório de análise, especialmente frente a novas mutações não relatadas pelas bases de dados ou sem estudos funcionais, para informar a patogenicidade.

Avaliação do *background* genético do paciente

A identificação de variantes genéticas em outros genes, capazes de modificar a evolução da doença

aterosclerótica ou o manejo terapêutico é cada vez mais factível. O desenho de indicadores genéticos com variantes mais gerais de risco cardiovascular e resposta à medicação está em estudo atualmente e explicará melhor a evolução possível da doença coronariana fazendo pesar o componente genético individual.

Em todos os registros de HF, encontrou-se uma substancial proporção de pacientes que se encaixam nos critérios clínicos de HF mas são negativos a mutações maiores nos três genes mais frequentes. Essa hipercolesterolemia pode ser explicada pelo acúmulo de alelos comuns de pequeno efeito que influenciam os níveis de LDL-c²³. Essas hipercolesterolemias puras, poligênicas, podem representar até 50% das hipercolesterolemias em HF de mutação negativa. Melhorando a seleção de polimorfismos e replicando os resultados em outras mostras de população, Futema *et al.* demonstraram que com um escore de 6 polimorfismos simples associados a níveis de LDL-c, distingue-se consistentemente pacientes HF de mutação negativa de indivíduos sãos. Mais de 80% dos pacientes HF negativos se encontravam no escore de risco alto, mostrando uma hipercolesterolemia poligênica⁵⁰.

Além disso, esse *background* genético poligênico pode contribuir para a variação de expressão da enfermidade nos portadores de mutação, segundo o número de variantes menores que tenham herdado de forma independente da mutação maior.

Utilizando o mesmo conceito de escore genético de risco como somatória de efeito de 27 variantes alélicas em genes diversos, Mega *et al.*⁵¹ demonstraram que um escore genético de risco identificava indivíduos em risco aumentado tanto em eventos coronarianos incidentes quanto recorrentes e que o grupo de indivíduos com o maior escore genético eram os que tinham maior redução relativa e absoluta de eventos coronarianos tratados com estatinas.

Seguramente, tais variantes polimórficas serão incluídas entre os indicadores diagnósticos da nova

geração de sequenciamento em massa, o que por um lado serão úteis para o diagnóstico diferencial entre HF familiar e poligênica ou para caracterizar melhor o risco de progressão para a doença coronariana e à resposta terapêutica, nos grupos familiares com HF.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Embora sejam benéficos em alguns aspectos, deve-se considerar que os programas de rastreamento universal podem gerar problemas¹⁰. A interpretação equivocada dos resultados pode afetar os falsos positivos e submetê-los a uma estigmatização injustificada.

Deve-se assegurar que a participação seja voluntária e consentida, além de tomar todas as precauções necessárias para que a detecção da doença não influencie negativamente o emprego e a cobertura de saúde.

O rastreamento em massa aumenta a utilização de recursos e pode ser insustentável para o sistema de seguro social⁵². Finalmente, deve-se considerar que os exames genéticos são onerosos e podem comprometer as medidas de custo-efetividade.

RESUMO E CONCLUSÃO

Em todo indivíduo com mais de 10 anos de idade deve se determinar o perfil lipídico. Nas crianças com xantomas, xantelasmas, arco senil e enfermidade arterial prematura ou com familiares que apresentem dislipidemia e/ou aterosclerose prematura, essa determinação deve ser realizada a partir dos dois anos de idade.

Nos indivíduos com hipercolesterolemia, deve-se realizar os seguintes passos com o objetivo de estabelecer a presença de HF:

- Confirmar a hipercolesterolemia: repetir a verificação do colesterol (em nova verificação com intervalo de 14 dias).
- Descartar causas de dislipidemias secundárias: determinar TSH, bilirrubina e fosfatase alcalina, proteinúria e glicemia. Também se

deverá considerar as dislipidemias por fármacos como retinoides e alguns imunossupressores.

- Descartar outras dislipidemias primárias: deve-se realizar um perfil lipídico completo, com a determinação dos níveis de triglicérides, colesterol, HDL-c e ApoB e a realização de um lipidograma eletroforético para descartar outras dislipidemias primárias (hipercolesterolemia poligênica, hipertrigliceridemias, hiperlipidemia familiar combinada e disbetalipoproteinemia) cujas características estão detalhadas no tópico sobre diagnósticos diferenciais neste capítulo.
- Estabelecer o diagnóstico de HF: deve-se estabelecer o grau de certeza da presença de HF mediante a utilização dos critérios diagnósticos (utilizando preferencialmente os critérios holandeses), o qual em alguns casos pode incluir a realização de estudo genético. Nos casos em que isso se faz necessário, deverá ser determinada a presença de HF homozigótica.
- Estratificar o risco cardiovascular e estabelecer metas terapêuticas.
- Contatar os parentes do CI a fim de encontrar no grupo familiar outras pessoas com HF. Os critérios utilizados para fazer o diagnóstico clínico são os MEDPED norte-americanos.

Em conclusão, os transtornos do metabolismo lipídico são as enfermidades genéticas mais comuns e a hipercolesterolemia familiar é uma doença frequente e grave, que está subdiagnosticada no mundo todo, privando os indivíduos que dela padecem dos tratamentos preventivos que poderiam ter seu prognóstico melhorado. Deve-se realizar a investigação sistemática da doença e começar o tratamento o mais precocemente possível. As estratégias de detecção de novos casos justificam a extensão do rastreio em torno (diagnóstico em cascata) e os casos mais severos devem ser encaminhados a um centro especializado na atenção a esse tipo de paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kimzler RW, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8.ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. Marks D, Thorogood M, Neil H A, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
3. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):407-20.
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, 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):S1-8.
5. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
6. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras de Cardiol*. 2012;99(2 Supl 2):1-28.
7. Elikir G, Cuneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al.; Sociedade Argentina de Lípidos. Consenso da Sociedade Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia familiar. 2013 [citado em 24 ago. 2015]. Disponível em: www.lipidos.org.ar.
8. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(4):368-74.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia 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. World Health Organization. *Familial Hypercholesterolemia: Report of the second WHO consultation*. Geneva: World Health Organization; 1998 Sep. 4. WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2.
11. Elikir G, Araujo MB. Dislipemia en niños y adolescentes. In: Vilariño JO, Lorenzatti A, editors. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. p. 192-224.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128:S213.
13. Comité de Nutrición. Consensus on management of dyslipidemia in pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(2):177-86.
14. Kolovou GD, Kostakou PM, Anagnostopoulou KK. Familial hypercholesterolemia and triglyceride metabolism. *Int J Cardiol* 2011;147(3):349-58.
15. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303:893-6.
16. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171-6.
17. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(6):509-18.
18. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.

19. Cefalu AB, Barraco G, Noto D, Valenti V, Barbagallo CM, Elikir GD, et al. Six novel mutations of the LDL receptor gene in FH kindred of Sicilian and Paraguayan descent. *Int J Mol Med*. 2006;17(3):539-46.
20. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2000;321(7275):1-5.
21. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease*. 7.ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1981-2030.
22. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
23. Ten Kate GJ, Neefjes LA, Dedic A, Nieman K, Langendonk JG, Galema-Boers AJ, et al. The effect of LDLR-negative genotype on CT coronary atherosclerosis in asymptomatic statin treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):334-41.
24. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013;128(19):2113-20.
25. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, 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.
26. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al.; Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
27. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):311-17.
28. Corral P. Arco corneal: ¿signo del paso del tiempo o de riesgo cardiovascular?. *Rev Fed Argent Cardiol*. 2015;44 [citado em 5 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.fac.org.ar/2/revista/15v44n2/revision/revision01/corral.php>.
29. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in Familial Hypercholesterolaemia: an important predictor for cardiovascular disease independent of LDL-receptor gene mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1982-9.
30. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577-81.
31. Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2004;90(1):92-4.
32. Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):486-91.
33. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(4):182-93.
34. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, 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.

35. Schick BA, Holmes DT, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem.* 2005;51(11): 2067-73.
36. Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68.
37. Bañares VG, Araujo MB, Elikir G, Pucci M, Corral P, Schreier LE. Primera descripción de variantes en los genes RLDL y ApoB presentes en una muestra de pacientes de Argentina con Hipercolesterolemia familiar. *Med Bue Air.* 2014;74(Supl III):171 (abstract).
38. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, Bourbon M; Investigators of the Portuguese FH Study. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):553-8.
39. Stone NJ. Clinical evaluation for genetic and secondary causes of dyslipidemia. In: Ballantyne CM, editor. *Clinical Lipidology. A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 144-57.
40. Lozada AF, Elikir GD. Dislipemias genéticas. Programa de actualización continúa da Sociedade Argentina de Cardiología (ProSAC). 2014 [citado em 18 ago. 2015]. Disponible em: www.sac.org.ar.
41. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol.* 2001;87(2):129-35.
42. Hunt SC, Gwinn M, Adams TD. Family history assessment: strategies for prevention of cardiovascular disease. *Am J Prev Med.* 2003;24(2):136-42.
43. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history – more important than ever. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2333-6.
44. Figueiredo MS, Dos Santos JE, Alberto FL, Zago MA. High frequency of the Lebanese allele of the LDLr gene among Brazilian patients with familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet.* 1992;29(11):813-5.
45. Durst R, Colombo R, Shpitzen S, Avi LB, Friedlander Y, Wexler R, et al. Recent Origin and Spread of a Common Lithuanian Mutation, G197del LDLR, Causing Familial Hypercholesterolemia: Positive Selection Is Not Always Necessary to Account for Disease Incidence among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1172-88.
46. Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, et al. The apolipoprotein B R3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002;165(1):127-35.
47. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.
48. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis.* 2005;180(1):155-60.
49. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 4):485-98.
50. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, 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.
51. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.* 2015;385(9984):2264-71.
52. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención de las enfermedades cardiovasculares [Internet]. Argentina: Ministério da Saúde; 2009 [citado em 18 ago. 2015]. Disponible em: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000075cnt-2012-11-27_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf.

Etiologia molecular da hipercolesterolemia familiar

Mafalda Bourbon, Ph.D

Investigadora auxiliar. Coordenadora da Unidade de I&D, responsável pelo Grupo de Investigação Cardiovascular, Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. BioISI – Biosystems & Integrative Sciences Institute, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa Lisboa, Portugal

Ana Catarina Alves, Ph.D

Bolsista de Pós-doutorado. Grupo de Investigação Cardiovascular, Unidade de I&D, Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. BioISI – Biosystems & Integrative Sciences Institute, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa Lisboa, Portugal

O diagnóstico molecular da hipercolesterolemia familiar (HF) permite o diagnóstico correto e precoce da doença 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 morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos e crianças¹⁻³. No entanto, é importante conhecer o que na verdade causa a HF, ou seja, a sua etiologia.

O QUE CAUSA HF?

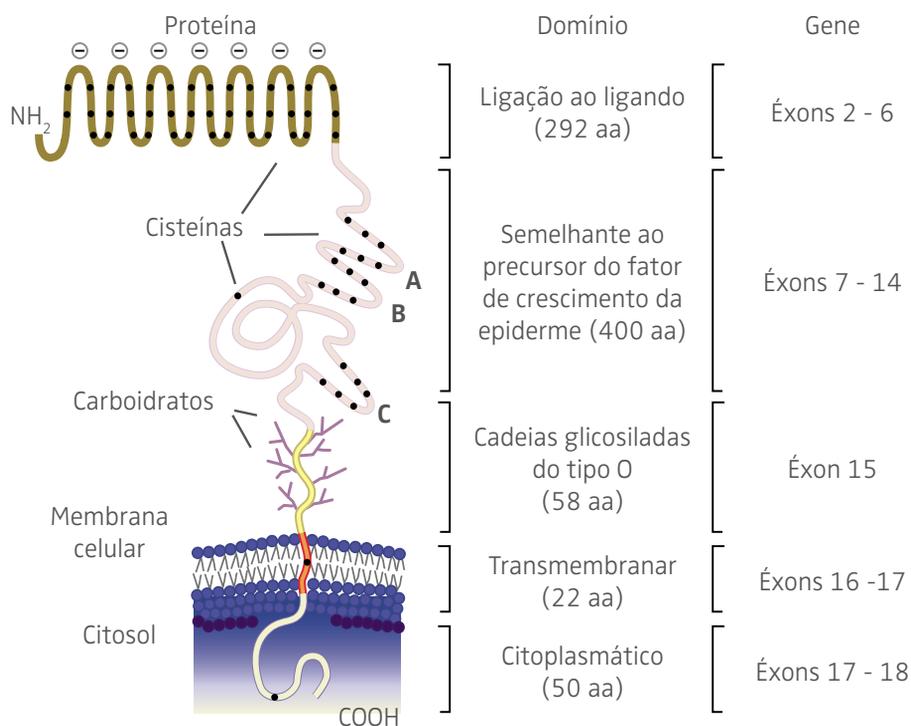
Até a presente data, foram descritas mutações em três genes como sendo responsáveis pela HF: gene do receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-R), gene da apolipoproteína B (APOB) e gene da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Mutações no gene LDL-R são a causa mais comum de HF: mais de 90% dos pacientes têm uma mutação nesse gene⁴. Mutações no

gene APOB são descritas em cerca de 2% a 10% dos pacientes, dependendo das populações⁵, e mutações no gene PCSK9 são uma causa rara de HF – só cerca de 1% dos pacientes com HF tem mutações nesse gene⁶.

Gene LDL-R

O gene LDL-R está localizado no braço curto do cromossomo 19 (p13.1-p13.3), tem 45 kb, e é compreendido por 18 éxons e 17 íntrons. O ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) tem 5,3kb de comprimento e aproximadamente metade dessa área é a região não transcrita do éxon 18. Esse gene codifica uma glicoproteína da superfície celular (receptor das LDL) constituída por 839 aminoácidos na forma madura, em que o terminal carboxila se encontra no citoplasma, e o terminal amina, no exterior, e é principalmente expresso no fígado⁷. Esta proteína tem como principal função a remoção das partículas de LDL da corrente sanguínea através do seu ligante, a ApoB. Uma vez

que estão descritas mutações ao longo de todo o gene LDL-R, o estudo molecular abarca a sequenciação completa dos 18 éxons, incluindo as zonas intrônicas adjacentes, e do promotor desse gene. O éxon 1 possui uma pequena região 5' não traduzida e codifica os 21 aminoácidos da sequência de péptido sinal, clivada após a tradução. Os éxons 2 a 6 codificam o domínio de ligação ao ligante. Os éxons 7 a 14 codificam o domínio semelhante ao precursor do fator de crescimento da epiderme (EGF, *Epidermal Growth Factor*), ao éxon 15 corresponde o domínio de cadeias glicosiladas do tipo O. O éxon 16 e a região 5' do éxon 17 codificam para o domínio transmembranar da proteína. O restante éxon 17 e a região 5' do éxon 18 traduzem o domínio citoplasmático do receptor. A maior parte do éxon 18 codifica uma região não traduzida que compreende 2,6 kb do mRNA⁷ (Figura 1⁸). Dependendo do local onde se situa a mutação, esta afetará diferentes funcionalidades da proteína.



Fonte: adaptada de Al-Allaf *et al.*⁸

Figura 1. Representação esquemática da proteína do LDL-R.

Gene APOB

O gene APOB encontra-se no braço curto do cromossomo 2, na localização 2p24-p23. Esse gene codifica para as duas isoformas da apolipoproteína B: a apolipoproteína B48, expressa no intestino, e a apolipoproteína B100 (ApoB100 ou somente ApoB), expressa no fígado. A ApoB é a única ligante das LDL, pela qual a partícula de LDL se liga ao receptor das LDL. O gene que codifica para a ApoB100 tem 43 kb e 29 éxons, sendo o éxon 26 o maior com 7572 pb, codificando mais da metade da proteína total que apresenta 4.563 aminoácidos^{9,10}. A ligação do receptor à ApoB depende essencialmente da interação entre os aminoácidos que se situam no local de ligação ao receptor (no éxon 26) e os aminoácidos situados na zona terminal da proteína (éxon 29), sendo também estas as zonas essenciais para o correto enrolamento da ApoB na partícula de LDL¹¹. Deste modo, o estudo molecular desse gene envolvia, até há pouco, apenas a sequenciação de 2 fragmentos contendo parte dos éxons 26 e 29, que codificam para a zona de ligação ao LDL-R.

Recentemente, foram descobertas e caracterizadas funcionalmente novas mutações no gene APOB como causadoras de HF. Estas alterações encontram-se nos éxons 3 e 22, bem como em fragmentos do éxon 26 e 29 não estudados habitualmente¹²⁻¹⁴. Por esse motivo, a pesquisa de alterações em todo o gene APOB deveria ser incluída no diagnóstico genético.

Gene PCSK9

O PCSK9 situa-se no braço curto do cromossomo 1 (1p34.1-p32), contém 3.617 pb ao longo de 12 éxons e codifica para uma glicoproteína de 692 aminoácidos¹⁵. Esse gene codifica uma proteína que pertence a uma subfamília das pró-proteínas convertases, a subtilisina/kexina tipo 9¹⁵, que em determinadas circunstâncias degrada os receptores de LDL no fígado, controlando deste modo os níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) no plasma¹⁶. As mutações que

aumentam a atividade da PCSK9 causam uma hipercolesterolemia grave, que se associa na maioria dos casos à doença cardiovascular (DCV) prematura, enquanto as mutações que inativam essa proteína produzem o efeito contrário, baixando os níveis de LDL e reduzindo a DCV¹⁷. O estudo molecular do referido gene pode envolver a análise total ou apenas da sequenciação completa dos éxons, incluindo as zonas intrônicas adjacentes, onde estão descritas as mutações associadas ao fenótipo de HF (éxons 2, 4, 5 e 7), dependente do laboratório, mas o mais correto é que seja feita a sequenciação global do gene.

OUTRAS CAUSAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA

Ao longo dos anos têm sido descritas mutações ou variantes potencialmente patogênicas em outros genes, em grande parte, importantes do metabolismo lipídico, que levam ao desenvolvimento de um fenótipo similar à HF, podendo por vezes levar a um falso diagnóstico de HF. Na maioria das ocorrências, essas mutações causam doenças distintas da HF.

Gene LDLRAP1

O gene da proteína adaptadora do receptor das LDL 1 (LDLRAP1) é o responsável pela hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH)¹⁸. Pacientes com ARH apresentam um fenótipo semelhante à HF homocigótica. O gene LDLRAP1 codifica para uma proteína adaptadora (AP, *adaptor protein*) que está localizado no cromossomo 1 (1p35) e é constituído por 12 éxons; o DNA complementar (cDNA) tem 3.617 pares de bases de comprimento e codifica uma proteína de 308 aminoácidos¹⁸. Estudos funcionais revelaram que nesses indivíduos a taxa de ligação do LDL-R ao LDL-c é normal, ou até aumentada, mas a internalização posterior do receptor é consideravelmente reduzida, indicando que a LDLRAP1 é necessária na internalização do LDL-R⁶. Contudo, nem todos os tipos de células necessitam da LDLRAP1 para a internalização do receptor; vários estudos indicam

que o ciclo do LDL-R é normal nos fibroblastos desses pacientes, mas que é deficiente nos seus linfoblastos, nos quais se observa que quase todos os LDL-R ficam na superfície e não são internalizados¹⁹. Esta pode ser a causa de esses pacientes apresentarem um fenótipo menos grave que os com HF homozigótica²⁰. Pacientes com ARH também respondem melhor à medicação hipolipemiante²¹. A ARH é uma doença rara; habitualmente os pais dos indivíduos afetados são heterozigóticos e têm valores normais de colesterol, mas são necessários mais estudos de investigação para determinar o risco a longo prazo dessa população.

Até o momento, foram descritas dez mutações no gene LDLRAP1, todas elas do tipo *nonsense*^{6,22}.

Gene APOE

Recentemente foi descrita uma deleção no gene apolipoproteína E (APOE) em indivíduos com diagnóstico clínico de HF^{23,24}. A ApoE é uma proteína glicosilada multifuncional, sendo um ligante importante de todas as lipoproteínas, mas principalmente de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons e quilomícrons remanescentes), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), participando no seu catabolismo por meio da interação com os LDL-R²³.

O referido gene encontra-se no cromossomo 19q32.2 e sua proteína apresenta um peso molecular de 34kDa²⁵ e 4 éxons. Estão descritas variantes alélicas que se agrupam para formar genótipos bem conhecidos – E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4. O gene ApoE codifica para uma proteína de 299 polipeptídeos, sendo o ligante para o receptor das quilomícrons remanescentes e para o LDL-R.

A deleção p.Leu167del no gene APOE origina uma desestabilização estrutural ao nível do domínio de ligação, diminuindo os níveis de ApoE nas LDL e, conseqüentemente, gerando uma diminuição no catabolismo da LDL²⁵. Grande parte dos pacientes que tem

essa deleção apresentam um fenótipo de dislipidemia mista com valores elevados de colesterol e triglicerídeos²³⁻²⁵. A pesquisa de alterações nesse gene deveria ser incluída no diagnóstico genético da HF, para um melhor diagnóstico diferencial.

Gene LIPA

A lipase ácida é uma enzima lisossomal, que, quando se encontra alterada, origina a redução de hidrólise de ésteres de colesterol e triglicerídeos, levando à acumulação progressiva de ésteres de colesterol nos lisossomos, originando depósitos em diversos órgãos, principalmente no fígado²⁶. Provoca na maioria dos casos dislipidemia (hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia), alterações nas transaminases e hepatomegalia. No entanto, muitos pacientes com deficiência da enzima lipase ácida lisossomal (LALD) apresentam um fenótipo similar ao da HF.

O gene da lipase ácida lisossomal (LIPA) localiza-se no braço longo do cromossomo 10 (10q23.2-q23.3), contém 45 kb e 10 éxons, codificando uma proteína de 399 aminoácidos²⁷. Mutações nesse gene estão associadas à LALD (também conhecida como CESD, *Cholesterol Éster Storage Disease*), apresentando uma forma autossômica recessiva.

A primeira mutação identificada no gene LIPA foi uma mutação de *splicing* c.894G>A, que leva à expressão de somente 3-5% de transcritos funcionais²⁸ e que foi descrita como causadora da doença de depósito de ésteres de colesterol (CESD, *Cholesterol Éster Storage Disease*). No entanto, tal alteração também foi encontrada em pacientes com diagnóstico clínico de HF²⁹; por essa razão, esse gene deve ser incluído no diagnóstico molecular da HF, mais uma vez para um melhor diagnóstico diferencial.

Gene STAP1

Recentemente, por meio de um estudo de sequenciação de exoma, foram descritas quatro variantes no gene STAP1 em pacientes com fenótipo clínico de HF³⁰.

O gene STAP1 localiza-se no cromossomo 4 (4q13.2), tem um peso molecular de 34kDa, abrange 1.511 pares de bases ao longo de 9 éxons e codifica para uma proteína com 295 aminoácidos³⁰.

A função do gene STAP1, também conhecido como BRDG1 (BCR proteína de sinalização jusante 1) ou proteína adaptadora de célula estaminal 1, é praticamente desconhecida. A proteína STAP1 contém um domínio de homologia de Pleckstrin, um domínio de homologia de Src 2 (SH2) e a fosforilação da tirosina em vários locais³¹. Pensa-se que o domínio de homologia de Pleckstrin tem uma função no STAP1 de ligação fosfoinositídeo que facilita a associação do STAP1 com membranas e controla os níveis de colesterol sistêmico^{30,31}. Isto levanta a possibilidade de que o STAP1, como outros genes a jusante de vias de sinalização, tenha efeito sobre os níveis de colesterol circulante³⁰.

A pesquisa de alterações no gene STAP1 poderá ser incluída no diagnóstico genético da HF, embora ainda não haja grande evidência de que alterações nesse gene causem hipercolesterolemia autossômica dominante.

CICLO CELULAR DO LDL-R

A HF é caracterizada por uma disrupção do ciclo do LDL-R, sendo por isso importante conhecer a dinâmica desse ciclo. O LDL-R é uma glicoproteína de superfície celular, sintetizado como uma proteína imatura e sendo posteriormente processado no Complexo de Golgi, produzindo uma proteína madura, que é posteriormente transportada até a superfície celular. Na membrana celular, os LDL-R localizam-se preferencialmente em *coated pits*, regiões especializadas da membrana cobertas por clatrina na superfície interior. Quando uma partícula de LDL se liga ao receptor, por reconhecimento da ApoB100 na sua superfície (Figura 2[A]), a clatrina polimeriza e forma invaginações na membrana que, posteriormente, se libertam e originam

vesículas revestidas de clatrina com os complexos gene receptor LDL:LDL no seu interior⁷. Outras vezes, esses complexos são internalizados com a PCSK9, que se liga à região extracelular do LDL-R (Figura 2[B]). Para que ocorra a internalização do LDL-R é necessário, na maioria dos tecidos, uma proteína adaptadora que se liga à cauda citoplasmática do receptor, a LDLRAP1¹⁹. As vesículas de clatrina que transportam os complexos LDL-R:ligante fundem-se no citoplasma e formam endossomos (Figura 2[C]) onde, por diminuição do pH para 6,5 e pela ação das bombas de prótons (H⁺-ATPases), o receptor vai dissociar-se das partículas de LDL³² (Figura 2[D]). O receptor é então direcionado para vesículas de reciclagem (Figura 2[E]), que fazem o seu retorno à membrana celular para realizar novo ciclo, as partículas de LDL são degradadas a nível dos lisossomos e a ApoB100 é degradada em péptidos pequenos e aminoácidos. Os ésteres de colesterol existentes no núcleo das partículas das LDL são também hidrolisados, liberando colesterol livre, que é utilizado na síntese de membranas celulares, na produção de hormônios esteroides em tecidos específicos e ácidos biliares³³ (Figura 2[F]).

No caso dos pacientes com mutações GOF (ganho de função) no gene PCSK9, essa proteína liga-se ao receptor extracelularmente e internaliza com ele. No lisossomo, esta ligação impede a reciclagem do receptor, pois, quando há redução do pH, a ligação PCSK9:LDL-R torna-se mais forte, impossibilitando a dissociação do LDL-R e do PCSK9 e a consequente reciclagem do LDL-R (Figura 2[D]).

Cada ciclo de atividade do LDL-R tem a duração aproximada de 10 minutos, ocorrendo internalização e reciclagem mesmo na ausência de ligação das partículas de LDL⁷.

A maioria das células tem a capacidade de regular o seu conteúdo em colesterol pois o número de LDL-R é regulado pelo seu colesterol livre. A libertação de colesterol livre nos lisossomos leva à/ao:

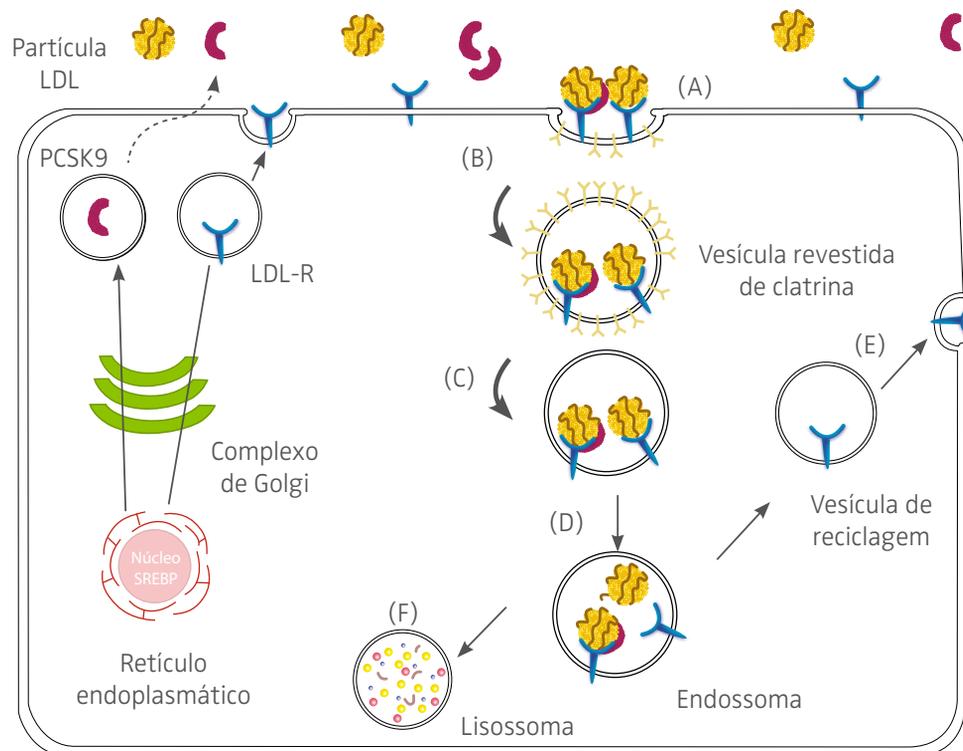
1. Diminuição da síntese endógena de colesterol por inibição da HMG-CoA redutase, enzima limitante na biossíntese de colesterol.
2. Aumento da taxa de esterificação de colesterol a nível intracelular, reação catalisada pela enzima Acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT).
3. Inibição da expressão do gene que codifica o LDL-R por elementos de resposta a esteróis (SRE, *Sterol Regulatory Element*) localizados a montante do gene e que são especificamente reconhecidos pelas SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins*)^{7,34} um fator de transcrição que conduz a expressão dos genes das

enzimas envolvidas na síntese do colesterol e do LDL-R.

Desta forma, a via do LDL-R contribui para manter a homeostase intracelular de colesterol.

Efeito das mutações no LDL-R, no APOB, no PCSK9 e no ciclo do LDL-R

Mutações no gene LDL-R podem afetar diferentes fases desse ciclo, dependendo do éxon em que se encontram. Por exemplo, mutações na região promotora impedem a síntese do receptor, enquanto mutações no éxon 1 afetam o encaminhamento do LDL-R para o retículo endoplasmático, onde ocorre a maturação da proteína; mutações nos



Fonte: adaptada de Alves³⁵.

O receptor reconhece as partículas de LDL devido à presença de apolipoproteína B-100 na sua superfície (A) e a internaliza na célula em uma vesícula de clatrina (B). As vesículas de clatrina fundem-se de maneira a formarem endossomos (C). Por diminuição do pH dentro do endossomo, ocorre a dissociação dos receptores (D), que são reciclados para a superfície celular (E). As partículas de LDL migram para um lisossoma (F), onde a ApoB100 é degradada em aminoácidos e o éster de colesterol é convertido em colesterol livre, usado pela própria célula no seu metabolismo. Quando a proteína PCSK9 tem uma mutação GOF e se liga ao LDL-R na sua superfície celular, os complexos LDLR:LDL:PCSK9 são internalizados em vesículas de clatrina, mas já no endossoma, e mesmo com a diminuição do pH, a ligação LDLR:LDL:PCSK9 aumenta, impedindo a dissociação do complexo e reciclagem dos LDL-R.

Figura 2. Ciclo celular do LDL-R.

éxons 2 a 6 impedem a ligação do receptor à partícula de LDL, mais especificamente à ApoB, que é o único ligante desta partícula; mutações nos éxons 7 a 14 podem impedir a ligação ao ligante, bem como a reciclagem do mesmo. Alterações funcionais nos éxons 16 e parte do éxon 17 perturbam o posicionamento do receptor na superfície celular, e nos éxons 17 e 18 restantes, afetam a internalização do receptor. Por outro lado, não se conhece qual o efeito de mutações no éxon 15⁷. O único efeito que se conhece das mutações no gene ApoB é que afetam a ligação da partícula LDL ao receptor³⁶.

Enquanto as mutações nos genes LDL-R e ApoB são mutações que geram uma perda de função, as no gene PCSK9, associadas à HF, levam a um ganho de função. A proteína PCSK9 intervém na degradação do LDL-R nos endossomos, impedindo a sua reciclagem e diminuindo assim o nível de receptores à superfície³⁷. Um aumento da atividade desta proteína leva à diminuição do número de receptores das LDL, com a subsequente diminuição na depuração do colesterol plasmático.

ESTUDO MOLECULAR DA HF

Até o momento, a detecção de mutações nos genes descritos tem sido realizada de modo muito semelhante para cada gene. Em primeiro lugar, a sequência do fragmento do éxon do gene de interesse é amplificada pela técnica de biologia molecular, denominada PCR (*Polimerase Chain Reaction*). Cada fragmento contendo a zona de interesse é posteriormente sequenciado por meio de um método automático, e a sequência de DNA de cada participante, contendo o fragmento do éxon, é comparada com uma de referência (ApoB: NM_000384.2; LDL-R: NM_000527.4; PCSK9: NM_174936.3)³⁸. Adicionalmente, no gene LDL-R é realizada a pesquisa de grandes rearranjos (deleções ou duplicações de um ou mais éxons deste gene), pela técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)³⁹.

No entanto, o avanço das novas tecnologias de sequenciação (NGS, *Next Generation Sequencing*) tem revolucionado, cada vez mais, o diagnóstico genético, principalmente em doenças monogênicas. Por causa da grande capacidade de sequenciação, simultaneamente, de milhares ou até milhões de fragmentos de DNA, o custo e o tempo necessários diminuíram drasticamente. Atualmente existem, no mercado, diferentes plataformas de sequenciação por NGS, e, embora difiram entre si na tecnologia subjacente envolvida, os processos globais são muito semelhantes: fragmentação do DNA, ligação do adaptador, imobilização, amplificação, reação de sequenciação e análise dos dados. As aplicações dessa tecnologia são inúmeras, e incluem sequenciação de genomas, de exomas, ou de painéis de genes associados a determinadas doenças⁴⁰.

As metodologias de NGS, quando comparadas com a sequenciação convencional (Sanger), permitem uma diminuição do custo do diagnóstico, associado a uma resposta mais rápida, o que poderá, a longo prazo, aumentar a atratividade dos clínicos para a identificação de indivíduos com HF⁴¹⁻⁴³. Algumas empresas já começam a oferecer esse serviço de diagnóstico da HF por painéis de sequenciação (*target sequencing*). O uso dessa tecnologia já provou ser útil no esclarecimento da causa genética da hipercolesterolemia de alguns casos índices, nos quais não foi possível encontrar uma alteração funcional nos estudos por sequenciação de Sanger para os genes LDL-R, APOB (apenas dois fragmentos dos éxons 26 e 29) e PCSK9^{12,41,44,45}. Novas alterações em regiões do gene APOB não estudadas no protocolo de rotina para o diagnóstico molecular da HF a nível internacional foram encontradas com recurso a estas novas tecnologias¹⁴.

Com base neste estudo¹⁴ estima-se que cerca de 10% dos pacientes com diagnóstico clínico de HF, nos quais não tenham sido encontradas alterações funcionais pela metodologia de rotina, possam ter uma

alteração funcional no gene APOB. Recentemente, também foram identificadas mutações no gene APOE em pacientes com fenótipo de HF^{23,24}, bem como no gene LIPA e STAP1^{30,46}, motivo pelo qual esses genes começaram a ser introduzidos nos protocolos de diagnóstico da HF. No futuro, todos os laboratórios de diagnóstico genético irão desenvolver ou utilizar painéis desenvolvidos comercialmente para o estudo de doenças genéticas por NGS contendo pelo menos a sequenciação completa dos genes LDL-R, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE e LIPA. Como já discutido, estes são os genes que causam HF ou nos quais já foram encontradas variantes patogênicas responsáveis pela hipercolesterolemia apresentada por pacientes com fenótipo característico de HF e que ajudam no diagnóstico diferencial da doença, fundamentando a introdução de terapias específicas para cada doença.

Determinação da patogenicidade das alterações encontradas

A identificação de uma alteração implica sempre a consulta das bases de dados internacionais que contêm grande parte das mutações identificadas nas diferentes populações^{47,48}. Estas bases de dados possuem informações sobre a patogenicidade das alterações, estabelecidas por meio de estudos funcionais *in vitro* ou *in silico*, que determinam a atividade da proteína mutada e conseqüentemente revelam de que forma a função foi afetada. Infelizmente, a maioria das alterações encontradas não foi confirmada por estudos *in vitro* como mutações causadoras de doença. Nesses casos em que não existem estudos funcionais descritos, deve-se verificar se os seguintes critérios⁴⁹ são cumpridos: a alteração de aminoácido deve afetar um domínio conservado da proteína, ser significativa e, o aminoácido em questão, deve estar conservado na proteína de diferentes espécies; a mutação deve co-segregar com o fenótipo de hipercolesterolemia na família e não pode estar presente num elevado

número (mais de 100) de indivíduos normolipidêmicos. No entanto, o mesmo autor refere que, para ser possível afirmar que determinada mutação é patogênica, estudos funcionais *in vitro* devem ser realizados⁵⁰⁻⁵². Enquanto os estudos *in vitro* não são realizados, pode-se fazer o estudo funcional *in silico*, através de *softwares* que pretendem predizer a patogenicidade da mutação⁵³⁻⁶⁰, mas esses *softwares* são ainda bastante falíveis^{51,52}.

Como referido anteriormente, sempre que possível, estudos funcionais deverão ser feitos. Estes podem ser realizados utilizando-se amostras dos pacientes, no caso de mutações no gene da APOB¹⁴, ou modelos celulares, como tem-se feito para provar que alterações no gene do LDL-R^{51,53,61-63} ou PCSK9^{37,64,65} são mutações causadoras de doença.

Interpretação do resultado molecular

A HF é, na maior parte dos casos, originada por mutações no LDL-R, sendo menos frequente a apresentação de mutações nos genes ApoB e PCSK9. Existem mais de 1.600 mutações descritas até o momento no gene LDL-R, dispersas por todo o gene⁶⁶, o que resulta em uma grande heterogeneidade de fenótipos entre os diversos indivíduos com HF. As diferentes mutações que foram identificadas em pacientes com HF incluem substituições de apenas um aminoácido (mutações *missense*), códons de parada prematuros, grandes rearranjos, mutações na região promotora do gene, que afetam a sua transcrição, e mutações nas zonas intrônicas adjacentes aos éxons, que afetam o correto processamento (*splicing*) do pré-RNA-mensageiro (pré-mRNA). Todos esses tipos de mutação estão descritos em seguida com mais detalhes.

As mutações *missense* (Figura 3[A]) resultam da substituição de um nucleotídeo por outro, levando à formação de um códon que codifica um aminoácido diferente do original. A proteína obtida se difere da original e poderá ter uma função alterada, conforme a diferença de propriedade (estrutural e

química) entre o aminoácido novo e o original. Apenas a expressão da mutação em células *in vitro* e a atividade da proteína mutada determinada por comparação com a atividade da proteína normal poderão confirmar se a proteína obtida terá ou não a sua função alterada.

As mutações *nonsense* (Figura 3[B]) resultam da substituição de um nucleotídeo por outro, o que leva à formação de um códon de parada prematuro. Existe uma terminação prematura da cadeia polipeptídica, e a respectiva proteína (truncada) normalmente não é funcional e pode ser degradada na célula por um mecanismo de *nonsense mediated decay*.

As mutações *frameshift* (Figura 3[C]) resultam da adição ou eliminação de pares de bases que provocam uma alteração (desfasamento) do quadro de leitura, obtendo-se uma sequência de aminoácidos diferente da original a partir do local em que se deu a alteração. A não ser que as adições ou eliminações ocorram com três, ou múltiplos de três, nucleotídeos (*in frame*), geralmente originam-se proteínas não funcionais por causa da formação de um códon de parada prematuro.

Os grandes rearranjos, que resultam da eliminação ou duplicação de um ou mais éxons do gene, e que podem incluir a região promotora, originam igualmente proteínas não funcionais.

As mutações na região promotora do gene afetam a transcrição e, conseqüentemente, a proteína correspondente não é sintetizada.

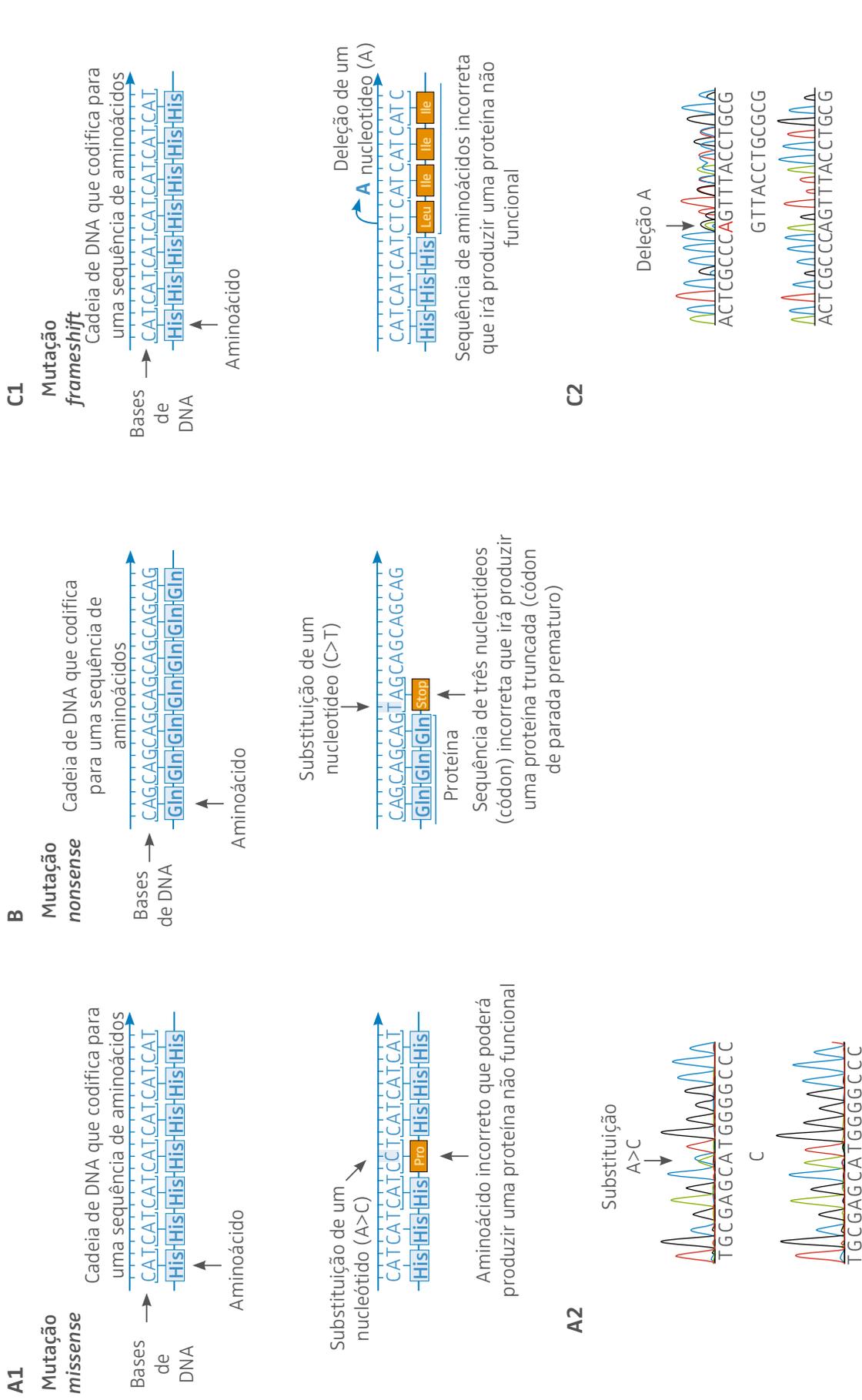
As mutações ocorridas nas zonas intrônicas adjacentes aos éxons, e que afetam o processamento (*splicing*) do pré-mRNA, podem levar à eliminação de determinadas zonas codificantes (éxons) ou à introdução de zonas não codificantes (íntrons) do gene no DNA complementar (cDNA), que introduzirá uma alteração (desfasamento) do quadro de leitura, obtendo-se uma sequência de aminoácidos diferente da original e conseqüentemente produzindo uma proteína não funcional. Apenas a análise do cDNA, transcrito do mRNA obtido por meio dos linfócitos

do indivíduo afetado, poderá confirmar se a alteração identificada em determinado gene irá afetar o processo normal de *splicing*, e se essa alteração é significativa na síntese da respectiva proteína e conseqüentemente na sua função⁶⁷.

Os diferentes tipos de mutação descritos estão associados a diferentes fenótipos. As mutações que levam a uma ausência completa de proteína, denominadas mutações nulas (*null allele*), provocam um fenótipo mais grave da doença, como são o caso das mutações *nonsense*, *frameshift*, grandes rearranjos, mutações na região promotora do gene, ou até mesmo as mutações ocorridas nas zonas intrônicas adjacentes aos éxons, desde que comprovado que o processamento (*splicing*) do pré-mRNA é afetado na maioria dos transcritos. As mutações que levam apenas a defeitos estruturais na proteína (*defective allele*) originam uma proteína alterada, mas que ainda mantém alguma atividade, produzindo um fenótipo menos grave.

Um indivíduo heterozigoto para a HF possui um alelo normal e um mutado no *locus* do gene LDL-R. No caso de o heterozigoto possuir uma mutação nula neste gene, significa que só um dos alelos irá expressar o gene LDL-R normal e, conseqüentemente, os seus receptores terão apenas 50% de atividade em comparação com a normal. No caso de um homozigoto, se as duas mutações herdadas forem desse tipo, significa que existe uma total ausência de LDL-R nos seus hepatócitos. Se for uma alteração estrutural na proteína, que resulta, por exemplo, de uma mutação *missense*, apesar de existirem receptores na superfície do hepatócito, estes terão uma atividade inferior a 100% em comparação com um receptor normal⁷.

A correta interpretação do resultado molecular em pacientes com HF é, deste modo, imprescindível para a determinação do seu risco cardiovascular, pois a patogenicidade das diferentes mutações irá influenciar a capacidade dos receptores presentes nos seus hepatócitos, e em outras células, de realizar o seu ciclo



Fonte: adaptada de Genetics Home Reference⁶⁸.

Figura 3. (A) Esquema ilustrativo de uma mutação *missense*. (A1) A substituição de um nucleotídeo (A>C) leva à formação de um códon que codifica um aminoácido diferente do original (His>Pro), que poderá produzir uma proteína não funcional. (A2) Exemplo de uma mutação *missense* numa sequência de um fragmento do gene LDLR. (B) Esquema ilustrativo de uma mutação *nonsense*. A substituição de um nucleotídeo (C>T) leva à formação de um códon de parada. (C1) A substituição de um nucleotídeo (A) provoca uma alteração (desfasamento) no quadro de leitura obtendo-se uma sequência de aminoácidos incorreta que irá produzir uma proteína não funcional. (C2) Exemplo de uma mutação *frameshift* numa sequência de um fragmento do gene LDLR.

celular nomeadamente, de se ligar e internalizar corretamente a partícula de LDL.

DISLIPIDEMIA MONOGÊNICA VERSUS DISLIPIDEMIA POLIGÊNICA

Em cerca de 30% a 60% dos casos com diagnóstico clínico de HF não é possível encontrar uma alteração causadora da doença. A maioria desses indivíduos não tem uma dislipidemia monogênica, mas sim uma poligênica fortemente modelada pelo ambiente. Recentemente foi proposto por Talmud *et al.*⁶⁷ um resultado baseado em alterações, também chamadas de *single nucleotide polymorphism* (SNP), associadas a níveis elevados de LDL-c. Nesse estudo, publicado em 2013, verificaram

se a presença, ou ausência, dessas alterações tinham efeito nos valores de LDL-c. O objetivo era a aplicação do resultado a indivíduos com diagnóstico clínico de HF, mas sem uma alteração detectada, de forma a explicar o fenótipo apresentado pelos indivíduos. Os SNPs considerados no referido trabalho encontram-se distribuídos pelos genes: PCSK9, CELSR2, APOB, ABCG8, SLC22A1, HFE, MYLIP, ST3GAL4, NYRNRIN e LDLR. Recentemente, esse resultado foi refinado, contendo atualmente só seis SNP, que demonstraram ter o mesmo valor preditivo que os anteriores, e os resultados foram replicados em outras seis populações, demonstrando que a maioria dos HF negativos tem uma dislipidemia poligênica^{69,70}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson GR. A handbook of Hyperlipidaemia. London: Current Science Ltd; 1989.
2. 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.
3. Naoumova RP, Neuwirth C, Pottinger B, Whittall R, Humphries SE, Soutar AK. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a mutation and a rare non-pathogenic amino acid variant in the same family. *Atherosclerosis.* 2004;174(1):67-71.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia 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.
5. Varret M, Abifadel M, Rabès J-P, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2008;73(1):1-13.
6. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(4):214-25.
7. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler RW, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 7.ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p 1981-2030.
8. Al-Allaf FA, Coutelle C, Waddington SN, David AL, Harbottle R, Themis M. LDLR-Gene therapy for familial hypercholesterolaemia: problems, progress, and perspectives. *Int Arch Med.* 2010;3:36.
9. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(19):6919-23.
10. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 1993;104(1-2):1-18.
11. Borén J, Ekström U, Agren B, Nilsson-Ehle P, Innerarity TL. The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9214-8.
12. Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, Gabriel S, Peter J, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2012;33(11):1360-6.
13. Thomas ERA, Atanur SS, Norsworthy PJ, Encheva V, Snijders AP, Game L, et al. Identification and biochemical analysis of a novel APOB mutation that causes autosomal dominant hypercholesterolemia. *Mol Genet Genomic Med.* 2013;1(3):155-61.
14. Alves AC, Etzebarria A, Soutar AK, Martin C, Bourbon M. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet.* 2014;23(7):1817-28.
15. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
16. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci.* 2007;32(2):71-7.
17. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37(2):161-5.
18. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292(5520):1394-8.

19. Norman D, Sun XM, Bourbon M, Knight BL, Naoumova RP, Soutar AK. Characterization of a novel cellular defect in patients with phenotypic homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1999;104(5):619-28.
20. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet.* 2002;359(9309):841-7.
21. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Apr;4(4):214-25.
22. Soutar AK, Naoumova RP. Autosomal recessive hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4(3):241-8.
23. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, Ruel I, Bamimore MA, Husa R, et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):218-22.
24. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cofán M, Plana N, Puzo J, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2012;222(2):449-55.
25. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Erik Berge K, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat.* 2013;34(1):83-7.
26. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-43.
27. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle DS, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID.* 8.ed. McGraw Hill: New York; 2013.
28. Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics.* 1996;33(1):85-93.
29. Bourbon et al. LAL D – Portugal. Molecular study of LIPA gene in patients with unexplained severe dyslipidaemia. Dados não publicados.
30. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, Zelcer N, Kastelein JJP, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;115(6):552-5.
31. Masuhara M, Nagao K, Nishikawa M, Sasaki M, Yoshimura A, Osawa M. Molecular cloning of murine STAP-1, the stem-cell-specific adaptor protein containing PH and SH2 domains. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(3):697-703.
32. Davis CG, Lehrman MA, Russell DW, Anderson RG, Brown MS, Goldstein JL. The J.D. mutation in familial hypercholesterolemia: amino acid substitution in cytoplasmic domain impedes internalization of LDL receptors. *Cell.* 1986;45(1):15-24.
33. Gillian-Daniel DL, Bates PW, Tebon A, Attie AD. Endoplasmic reticulum localization of the low density lipoprotein receptor mediates presecretory degradation of apolipoprotein B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(7):4337-42.
34. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins. In: Burtis Ashwood, E. CA, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 3.ed. Philadelphia: WB Saunders & Co.; 1999. p 809-61.
35. Alves AC. Bases genéticas da Hipercolesterolemia Familiar [tese de doutoramento]. Lisboa: Faculdade de Ciências/Universidade de Lisboa; 2014.
36. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(2):587-91.

37. Wang Y, Huang Y, Hobbs HH, Cohen JC. Molecular characterization of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-mediated degradation of the LDLR. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1932-43.
38. 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.
39. Taylor A, Martin B, Wang D, Patel K, Humphries SE, Norbury G. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet.* 2009;76(1):69-75.
40. Nguyen L, Burnett L. Automation of molecular-based analyses: a primer on massively parallel sequencing. *Clin Biochem Rev.* 2014;35(3):169-76.
41. Futema M, Plagnol V, Whittall RA, Neil HAW; Simon Broome Register Group, Humphries SE; UK10K. Use of targeted exome sequencing as a diagnostic tool for Familial Hypercholesterolaemia. *J Med Genet.* 2012;49(10):644-9.
42. Johansen CT, Dube JB, Loyzer MN, Macdonald A, Carter DE, McIntyre AD, et al. LipidSeq: a next-generation clinical resequencing panel for monogenic dyslipidemias. *J Lipid Res.* 2014;55(4):765-72.
43. Norsworthy PJ, Vandrovцова J, Thomas ERA, Campbell A, Kerr SM, Biggs J, et al. Targeted genetic testing for familial hypercholesterolaemia using next generation sequencing: a population-based study. *BMC Med Genet.* 2014;15:70. doi: 10.1186/1471-2350-15-70.
44. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
45. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):342-8.
46. Stitzziel NO, Fouchier SW, Sjouke B, Peloso GM, Moscoso AM, Auer PL, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(12):2909-14.
47. LOVD – Select Database [Internet]. Leiden (Holanda): Leiden University Medical Center. 2004-2006 [citado em 10 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/>.
48. LOVD – Leiden Open Variation Database [Internet]. Leiden (Holanda): Leiden University Medical Center. 2004-2014 [citado em 10 jul. 2015]. Disponível em: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/UCL-Heart/home.php>.
49. Cotton RG, Scriver CR. Proof of “disease causing” mutation. *Hum Mutat.* 1998;12(1):1-3.
50. Etxebarria A, Palacios L, Stef M, Tejedor D, Uribe KB, Oleaga A, et al. Functional characterization of splicing and ligand-binding domain variants in the LDL receptor. *Hum Mutat.* 2012;33(1):232-43.
51. Silva S, Alves AC, Patel D, Malhó R, Soutar AK, Bourbon M. In vitro functional characterization of missense mutations in the LDLR gene. *Atherosclerosis.* 2012;225(1):128-34.
52. Benito-Vicente A, Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, Martin C, Bourbon M. The importance of an integrated analysis of clinical, molecular, and functional data for the genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med.* 2015. doi: 10.1038/gim.2015.14. [Epub ahead of print]
53. Hebsgaard SM, Korning PG, Tolstrup N, Engelbrecht J, Rouzé P, Brunak S. Splice site prediction in *Arabidopsis thaliana* pre-mRNA by combining local and global sequence information. *Nucleic Acids Res.* 1996;24(17):3439-52.
54. Reese MG, Eeckman HF, Kulp D, Haussler D. Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol.* 1997;4(3):311-23.
55. Ng PC, Henikoff S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(13):3812-4.

56. Dogan RI, Getoor L, Wilbur WJ, Mount SM. SplicePort – an interactive splice-site analysis tool. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(Web Server issue):W285-91.
57. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248-9.
58. Pollard KS, Hubisz MJ, Rosenbloom KR, Siepel A. Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Res.* 2010;20(1):110-21.
59. González-Pérez A, López-Bigas N. Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, *Condel.* *Am J Hum Genet.* 2011;88(4):440-9.
60. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.* 2014;11(4):361-2.
61. Jensen HK, Jensen TG, Jensen LG, Hansen PS, Kjeldsen M, Andresen BS, et al. Characterization of a disease-causing Glu119-Lys mutation in the low-density lipoprotein receptor gene in two Danish families with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1994;4(2):102-13.
62. Ekström U, Abrahamson M, Sveger T, Sun XM, Soutar AK, Nilsson-Ehle P. Expression of an LDL receptor allele with two different mutations (E256K and I402T). *Mol Pathol.* 2000;53(1):31-6.
63. Etxebarria A, Benito-Vicente A, Palacios L, Stef M, Cenarro A, Civeira F, et al. Functional Characterization and classification of frequent LDL receptor variants. *Hum Mutat.* 2015;36(1):129-41.
64. Fasano T, Sun XM, Patel DD, Soutar AK. Degradation of LDLR protein mediated by “gain of function” PCSK9 mutants in normal and ARH cells. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):166-71.
65. Abifadel M, Guerin M, Benjannet S, Rabès JP, Le Goff W, Julia Z, et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):394-400.
66. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet.* 2012;76(5):387-401.
67. Bourbon M, Duarte MA, Alves AC, Medeiros AM, Marques L, Soutar AK. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia: the importance of functional analysis of potential splice-site mutations. *J Med Genet.* 2009;46(5):352-7.
68. Genetics Home Reference. Handbook Illustrations. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2015 [citado em 18 ago. 2015]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>.
69. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, 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.
70. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, 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.

Aconselhamento genético em hipercolesterolemia familiar

Dra. Alejandra Vázquez

*Médica especialista em Genética Humana.
Professora investigadora na Faculdade de Medicina
da Universidade Autônoma de Guadalajara
Guadalajara, México*

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética com um padrão de herança autossômica dominante, ou seja, afeta igualmente homens e mulheres, herdada com 50% de probabilidade de pais para filhos, de geração em geração. É necessária apenas uma mutação patogênica em um dos alelos de qualquer um dos genes envolvidos na doença para que o indivíduo seja afetado. Dado este padrão de herança, a doença pode estar presente na forma heterozigótica ou homozigótica, isto é, os pacientes podem ter uma mutação ou dupla mutação, respectivamente.

Classicamente, com base nas características clínicas e bioquímicas, os pacientes foram divididos em heterozigóticos e homozigóticos, de tal maneira que os pacientes homozigóticos apresentam o fenótipo muito mais severo e as complicações se apresentam em idade mais precoce¹. Contudo, em alguns casos os fenótipos são encobertos, tornando complicada essa classificação, o que também dificulta o aconselhamento genético.

Por esse motivo, os avanços no conhecimento das bases moleculares da doença têm permitido definir com maior precisão se o indivíduo é heterozigótico ou homozigótico, facilitando o aconselhamento genético. Por isso, atualmente, esse conhecimento continua sendo o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico definitivo e o respectivo aconselhamento².

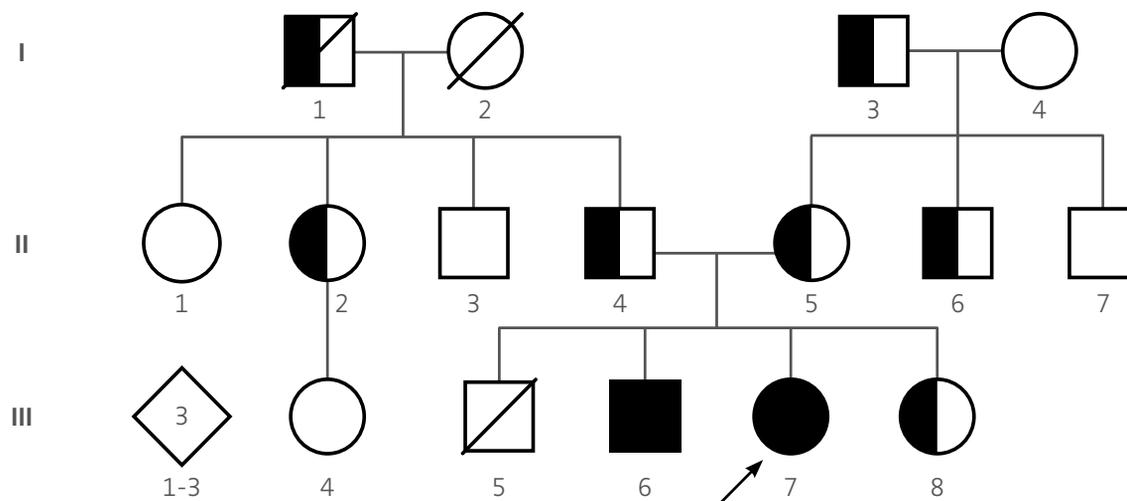
Com base nos resultados fornecidos pelo estudo molecular, agora se sabe que o fenótipo dos pacientes homocigóticos pode se dever a qualquer uma das seguintes causas^{3,4}:

- Apresentar a mesma mutação em cada um dos alelos do mesmo gene, caracterizando os homocigóticos verdadeiros.
- Apresentar uma mutação em um alelo e outra diferente no outro alelo do mesmo gene, o que se conhece como heterocigótico composto.
- Na minoria dos casos, pode ser em decorrência de uma mutação em um alelo de um gene e outra mutação em um alelo de outro gene diferente do primeiro. Esses pacientes são chamados de duplos heterocigóticos, no qual quase sempre uma das mutações é identificada no gene receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-R) e a outra, em qualquer um dos outros dois *loci*.

Assim, a HF é uma doença que apresenta heterogeneidade genética, isto é, na qual pode existir um grande número de possibilidades, em nível molecular, para que a enfermidade se apresente⁴.

Além disso, foi descrita uma quarta causa para a HF homocigótica, de herança autossômica recessiva, devido a mutações no gene da proteína adaptadora do receptor das LDL 1 (LDLRAP1), na qual ambos os alelos sofrem mutação, o que na maioria dos casos ocorre quando cada um dos pais é portador de uma mutação sem que eles apresentem hipercolesterolemia. Esse diagnóstico deve ser considerado sempre que o paciente preencha os critérios clínicos e bioquímicos para HF homocigótica e se comprove que nenhum dos pais foi afetado pela doença⁵.

Considerando o que foi exposto até aqui, é necessário construir a árvore genealógica de um paciente afetado, o que permitirá corroborar o modo de transmissão da enfermidade, autossômica dominante (Figura 1) ou autossômica recessiva. Se, durante a entrevista,



Fonte: elaborada pela Dra. Alejandra Vázquez.

Os quadrados representam os homens; os círculos, as mulheres; o losango, sexo indeterminado; a diagonal representa que esse indivíduo já morreu e a seta indica o caso índice. Neste exemplo, em particular, o caso índice (III-7) tem HF homocigótica. O estudo familiar permitiu comprovar que cada um dos pais também apresentava HF, mas heterocigótica (II-4 e II-5), o irmão (III-6) é igualmente homocigótico e a irmã menor com HF heterocigótica (III-8). Outros familiares, tanto do lado paterno quanto materno, com HF heterocigótica.

■ Homem com HF heterocigótica, ● mulher com HF heterocigótica, ■ homem com HF homocigótica e ● mulher com HF homocigótica.

Figura 1. Exemplo de uma árvore genealógica de HF de herança autossômica dominante que permite ver a transmissão vertical da doença.

o paciente desconhecer os dados familiares, será fundamental explicar-lhe (caso índice [CI]) sobre a necessidade de perguntar à família ou estudá-la, a começar pelos parentes em primeiro grau (pais, irmãos e filhos), com a finalidade de reunir mais dados que permitam esclarecer a transmissão vertical da doença, para facilitar o aconselhamento genético. Ao mesmo tempo, o estudo dos familiares permitirá iniciar uma análise em cascata, para a detecção oportuna de novos casos afetados.

Com base nos resultados do estudo clínico, bioquímico e molecular, durante o aconselhamento genético, deverá ser explicada uma das seguintes informações:

- a. A forma mais frequente da HF é heterozigótica, o que significa que o CI em cada gestação tem 50% de probabilidade de transmitir o gene afetado e, com isso, há a possibilidade de ter filhos igualmente afetados, sempre e quando o companheiro é são. Este mesmo risco se aplica para todos os demais familiares em primeiro grau (pais e irmãos).

Isso é mais bem compreendido ao se elaborar uma tabela clássica de Punnett, na qual o alelo mutado pode ser representado pela letra “A” e o alelo normal, pela letra “a”. Assim, o genótipo esperado de um paciente com HF heterozigótica é “Aa”, ao passo que o de um indivíduo são é “aa”.

Com a elaboração da tabela, podem-se observar as possíveis combinações dos alelos entre os pais e determinar a probabilidade de que um produto (filho) tenha um genótipo em particular e estar afetado ou são. A tabela 1 apresenta um exemplo de união entre um homem com HF (Aa) e uma mulher são (aa).

TABELA 1. Combinação gênica da combinação de um homem com HF heterozigótica com uma mulher são

	Mulher: aa	
Homem: Aa	Aa	Aa
	aa	aa

Fonte: elaborada pela Dra. Alejandra Vázquez.

A combinação dos alelos indica que esse casal tem 50% de probabilidade de ter filhos afetados (Aa) e os outros 50% de probabilidade de ter filhos são (aa), pois cada quadrinho equivale a 25% da unidade total (100%).

- b. Se os dois membros do casal têm HF heterozigótica (Aa), a probabilidade de terem filhos afetados é de 75% e apenas 25% de possibilidade de filhos são. No entanto, é importante explicar que entre os afetados existe o risco de que os filhos nasçam com a forma mais grave da doença, ou seja, HF homozigótica (AA), com 25% de possibilidade para cada gravidez (Tabela 2).

TABELA 2. Combinação gênica da combinação de um homem com HF heterozigótica com uma mulher HF heterozigótica

	Mulher: Aa	
Homem: Aa	AA	Aa
	aA	aa

Fonte: elaborada pela Dra. Alejandra Vázquez.

Assim, 25% de probabilidade de filhos homozigóticos (AA), 50% de filhos heterozigóticos como qualquer um dos pais (Aa/aA) e 25% de probabilidade de que os filhos sejam são (aa).

- c. Se o CI é homozigótico verdadeiro (AA), cada um dos pais teoricamente deverá ser heterozigótico para a mesma mutação (Aa), seja para o gene LDL-R, para ApoB, seja para PCSK9. Daí a importância de que, quando houver suspeita clínica e bioquímica em um CI HF homozigótico, também se estudem os pais.
- d. Teoricamente, todos os filhos (100%) de um paciente homozigótico verdadeiro (AA) serão afetados e serão heterozigóticos afetados (Aa),

sempre e quando o companheiro não tenha HF (aa). Na tabela 3, apresenta-se um exemplo da união entre um homem homocigótico verdadeiro (AA) com uma mulher sã (aa).

Tabela 3. Combinação gênica da combinação de um homem com HF homocigótico verdadeiro com uma mulher sã

	Mulher: aa	
Homem: AA	Aa	Aa
	Aa	Aa

Fonte: elaborada pela Dra. Alejandra Vázquez.

- e. No caso de o companheiro de um homocigótico verdadeiro (AA) ser heterocigótico (Aa), o casal terá 50% de probabilidade de os filhos serem homocigóticos, como o CI (AA), e 50% de probabilidade de que os filhos sejam heterocigóticos (Aa) (Tabela 4).

Tabela 4. Combinação gênica da combinação de um homem com HF homocigótico verdadeiro com uma mulher com HF heterocigótica

	Mulher: Aa	
Homem: AA	AA	Aa
	AA	Aa

Fonte: elaborada pela Dra. Alejandra Vázquez.

- f. Para os CI com HF homocigótica, mas cujo genótipo revela que são duplos heterocigóticos (Aa Bb), o aconselhamento genético resulta um pouco mais complexo, pois se deverá explicar que, se o companheiro é sã (aa bb), cada filho teria a possibilidade de 25%

de estar completamente sã (aa bb), 50% de probabilidade de ter apenas um alelo afetado e ser heterocigótico, seja para o alelo "A", seja para o alelo "B" (Aa bb/aa Bb), mas qualquer uma das duas formas apresentaria o fenótipo de HF heterocigótica e, por último, 25% de probabilidade de resultar duplo heterocigótico, como no pai afetado (Aa Bb), e ter o fenótipo de HF homocigótico.

- g. Se não se dispõe do diagnóstico molecular, mas há uma grande quantidade de dados clínicos e bioquímicos de diferentes familiares do CI, que permitem diferenciar um indivíduo sã de um doente, poderá ser estabelecido um aconselhamento genético e identificar precocemente outros membros da família igualmente afetados.
- h. Quando não se dispõe do diagnóstico molecular e os dados clínicos e bioquímicos não são conclusivos por si só, o aconselhamento genético fica comprometido.

Tudo isso ressalta a importância de contar com um estudo molecular que permita proporcionar a melhor informação a um indivíduo afetado e sua família.

Por último, é importante enfatizar que, ainda que a HF seja uma doença de etiologia genética, os pacientes não necessariamente deverão procurar um médico especializado em genética para receber o aconselhamento; todo médico de primeiro contato, de qualquer especialidade, ou outro profissional que trabalhe na área da saúde e conheça a doença, poderá estabelecer-lo. Somente assim os pacientes afetados estarão informados sobre a importância e a necessidade da detecção da doença em seus familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8.ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia 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.
3. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
5. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292(5520):1394-8.

O rastreamento em cascata na hipercolesterolemia familiar

Dra. Cinthia Elim Jannes

Coordenadora do programa de rastreamento genético de Hipercolesterolemia Familiar (HipercolBrasil) do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Hospital das Clínicas da Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

São Paulo, Brasil

Dr. Alexandre da Costa Pereira

Cardiologista e médico investigador no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Incor do Hospital das Clínicas da FMUSP

São Paulo, Brasil

Como retratado nos capítulos anteriores, a hipercolesterolemia familiar (HF) não é somente uma doença altamente subdiagnosticada (<1% no Brasil), como também representa uma das doenças genéticas mais frequentes na população (1:200/1:500)¹. O não tratamento precoce desses doentes, que possuem um risco aumentado de doença arterial coronária (DAC) em relação à população normal, torna a HF um importante problema de saúde pública, não só no Brasil como no mundo². Apesar de subdiagnosticada, o tratamento da HF com medicamentos hipolipemiantes tem se mostrado eficaz e a um custo relativamente barato.

O método de *screening* (triagem ou rastreamento, em português) não é algo recente e foi discutido em 1968 por Wilson e Jungner³. Para estes autores, dez princípios devem ser seguidos na detecção precoce da doença para que o rastreamento seja bem-sucedido:

1. A doença a ser procurada deve representar um importante problema de saúde.
2. Deve existir um tratamento estabelecido.
3. O diagnóstico e o tratamento devem estar disponíveis.
4. Deve haver um estágio sintomático precoce ou latente reconhecível.
5. Deve haver um teste ou exame adequado.
6. O teste deve ser aceitável para a população.

7. A história natural da doença, incluindo o seu desenvolvimento, deve ser adequadamente compreendida.
8. Deve haver uma política acordada de tratamento dos pacientes.
9. O custo da detecção de casos (incluindo diagnóstico e tratamento de pacientes diagnosticados) deve ser economicamente equilibrado em relação às possíveis despesas com assistência médica como um todo.
10. A detecção de casos índices deve ser um processo contínuo.

A Holanda possui um programa de rastreamento em cascata desde 1994⁴, sendo a pioneira no estudo de uma coorte de pacientes com HF, entretanto, outros países, como Noruega⁵, Islândia⁶, Espanha⁷, Portugal⁸ e Austrália⁹, têm se utilizado do rastreamento em cascata para a identificação de pessoas com HF.

O RASTREAMENTO UNIVERSAL (POPULACIONAL) E O RASTREAMENTO EM CASCATA

No rastreamento universal, todos os indivíduos de uma população são testados, enquanto no rastreamento em cascata parte-se de um caso índice, ou seja, um paciente já identificado com a doença. Tendo-se em vista que a HF é uma doença autossômica dominante, existe uma probabilidade de 50% dos familiares em primeiro grau terem a doença também, portanto, por se tratar de uma doença familiar, buscar pessoas com HF dentro dessas famílias se mostra condizente com a doença.

O rastreamento populacional, entre os tipos de *screening*, se mostra o menos custo-efetivo¹⁰. Um estudo feito em Utah¹¹ mostrou que a busca de pessoas com HF a partir da medição dos índices de colesterol, em larga escala, custaria US\$ 5 mil para cada caso novo identificado. Entretanto, se o rastreamento for em cascata, ou seja,

realizado nos familiares de pessoas já identificadas com HF, o custo se reduz para US\$ 400 a cada novo caso.

Marks *et al.*¹² também analisaram o custo-efetividade do rastreamento na população em geral e em parentes de indivíduos com HF e verificaram que o rastreamento em cascata não foi somente mais custo-efetivo, como também identificou o custo incrementado por ano de vida adquirida em £ 3.300. Outro estudo, realizado na Holanda¹³, mostrou que o programa de rastreamento em cascata foi o mais custo-efetivo, e o custo por vida/ano foi de U\$ 8.700. Ambos os estudos mostram uma estimativa de custos menor que o gasto com prevenção secundária em indivíduos sem HF. Portanto, o rastreamento em cascata para indivíduos com HF pode ser considerado como altamente custo-eficaz.

O rastreamento em cascata também é a orientação defendida pelo último consenso da Sociedade Europeia de Aterosclerose².

RASTREAMENTO GENÉTICO OU LIPÍDICO EM CASCATA?

Se, por um lado, há um consenso de que o rastreamento em cascata é o mais custo-efetivo, essa certeza não era clara nos primeiros estudos de custo-efetividade quando se pensava se a cascata deveria seguir o teste genético ou bioquímico. Marks *et al.*¹², fizeram uma análise de custo-efetividade de diferentes abordagens no rastreamento para HF e mostraram que o custo do rastreamento em cascata por ano de vida ganho seria de £ 3.097 no rastreamento clínico e £ 4.914 caso o rastreamento fosse genético. Embora o custo no rastreamento clínico tenha sido menor, é importante ressaltar que o estudo foi realizado em 2002, quando as técnicas de sequenciamento tinham um custo mais elevado. Atualmente, o custo do sequenciamento dos genes receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-R), apolipoproteína B (ApoB) e pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é 50% menor que há dez anos, e o teste nos

familiares custa menos do que um teste de colesterol fracionado. Outra vantagem do teste genético, com relação ao teste lipídico, é que ele é definitivo.

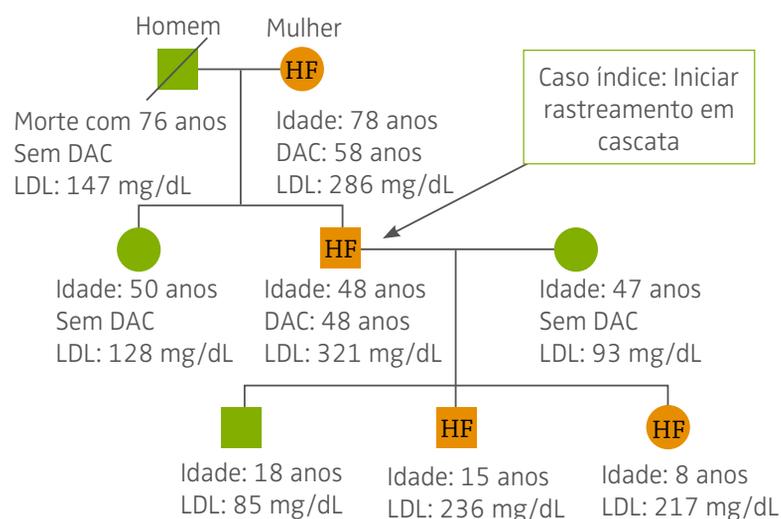
Entretanto, os dados de rastreamento genético mostram que, entre os pacientes com HF clínico, é encontrada uma mutação causadora da HF em 50% a 40% deles^{8,14,15}. As diretrizes mais atuais sugerem, então, que seja feito o teste genético nos pacientes com HF clínico e o rastreamento da família dos pacientes nos quais foi encontrada alguma mutação (Figura 1). Nos pacientes sem mutação causadora da HF deve ser realizada o rastreamento bioquímico na família (Figura 2).

O PROGRAMA DE RASTREAMENTO GENÉTICO EM CASCATA NO BRASIL (HIPERCOL BRASIL)

Existente desde 2011, o Hipercol Brasil é um programa de rastreamento genético em cascata desenvolvido no Instituto do Coração, na cidade de São Paulo. Nos primeiros anos, os pacientes atendidos eram principalmente da capital paulistana, mas, em razão do crescimento dos rastreamentos e da parceria

desenvolvida com outros centros de dislipidemia, hoje o programa atende a pacientes de todo o Brasil. Na América Latina, somente o Uruguai possui também um programa organizado de rastreamento, o GENYCO¹⁷, que foi regulamentado pelo governo em novembro de 2013. No caso brasileiro, o programa é mantido por uma parceria entre o Hospital Samaritano e o Ministério da Saúde, via o programa Proadi-SUS.

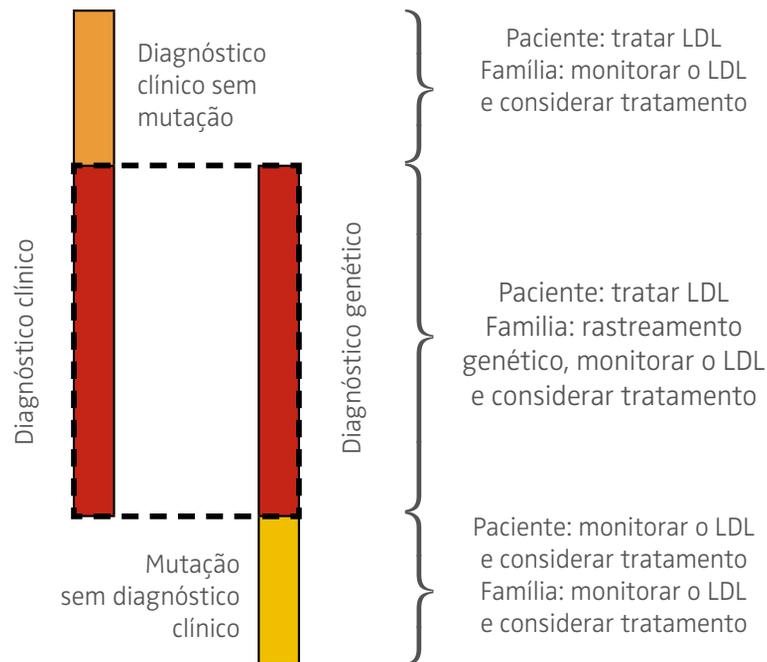
Para a realização do teste genético, são selecionados indivíduos com LDL \geq 210 mg/dL, (ou 170 mg/dL nos < de 18 anos de idade) de ambos os sexos e de todas as idades. Estes pacientes, chamados de CI, uma vez incluídos no programa, seguem o fluxograma descrito na figura 3. Após o sequenciamento dos genes LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP1, se não for encontrada nenhuma mutação relacionada com a HF, é realizado o teste MLPA (*Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*) para a identificação de alguma deleção ou duplicação. Se for encontrado no CI alguma alteração, esse paciente é convocado e, caso concorde, toda a sua família em primeiro grau é rastreada



Fonte: traduzida de Williams et al.¹¹.

Laranja e verde indicam membros da família com e sem HF. **DAC**: doença arterial coronária; **LDL**: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; **HF**: hipercolesterolemia familiar.

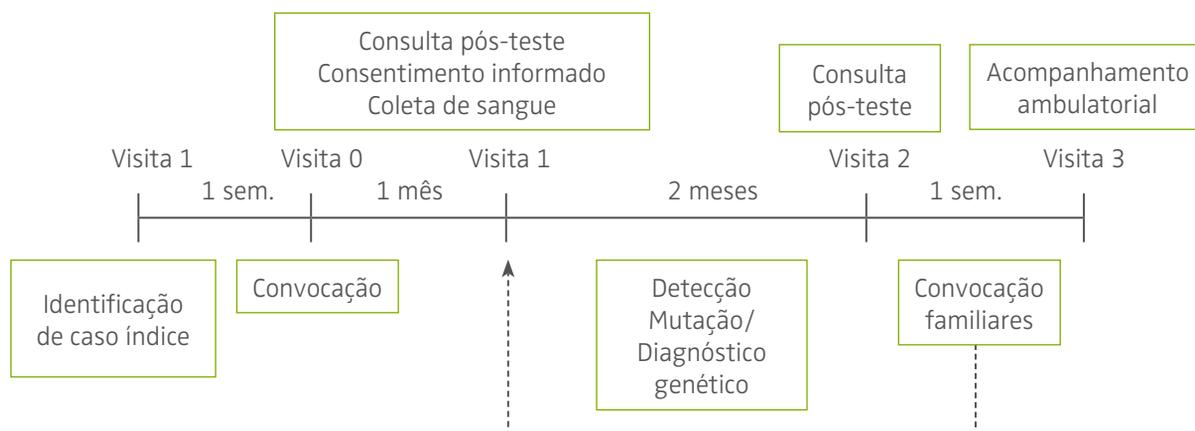
Figura 1. Heredograma de família com HF.



Fonte: traduzida de Nordestgaard *et al.*².

Esta figura ilustra as frações de três cenários clínicos diferentes em um estudo realizado na Espanha¹⁶, e, portanto, não necessariamente as proporções são exatas para esses três grupos em outros países. Mutaçao sem diagnóstico clínico significa HF definitiva, provável ou possível com uma mutaçao relacionada à HF, mas com a LDL-colesterol menos severamente elevado (ou seja, abaixo do limiar de diagnóstico). **LDL**: colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Figura 2. Sobreposiçao do diagnóstico clínico e genético de HF heterozigótica.



Fonte: elaborada pela Dra. Cinthia Elim Jannes.

Figura 3. Fluxograma de atendimento do paciente após a inclusao no programa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
2. Nordestgaard BGC, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia 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.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers.* 1968;34:1-163.
4. Umans-eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165-8.
5. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004;66(6):483-7.
6. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):335-8.
7. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Semergen.* 2015;41(1):24-33.
8. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, Silva S, Soutar AK. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):633-42.
9. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, Van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):93-100.
10. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(Pt 6):441-56.
11. Williams RR, Schumacher MC, Barlow GK, Hunt SC, Ware JL, Pratt M, et al. Documented need for more effective diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia according to data from 502 heterozygotes in Utah. *Am J Cardiol.* 1993;72(10):18D-24D.
12. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil H. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2000;4(29):1-123.
13. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):97-104.
14. Jannes CE, Santos RD, Souza Silva PR de, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis.* 2015;238(1):101-7.
15. Van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, Defesche JC, Trip MD, Lansberg PJ, et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J.* 2006;27(18):2240-6.
16. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):137-42.
17. Comision Honoraria para la Salud Cardiovascular. GENYCO [website]. Montevideo, Uruguay; 2014 [citado em 26 ago. 2015]. Disponível em: <http://cardiosalud.org/informacion-para-equipo-de-salud/genetica/genyco>.
18. Dos Santos JE, Zago MA. Familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atheroscler Suppl.* 2003;4(3):1-2.

Aterosclerose subclínica na hipercolesterolemia familiar

Dr. Marcio Hiroshi Miname

Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP) São Paulo, Brasil

Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giradez

Unidade Clínica de Lípidos do Incor do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutora em Ciências pela USP São Paulo, Brasil

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é a principal causa de morbimortalidade no mundo. Trata-se de uma doença inflamatória da parede da artéria que pode iniciar em idade muito precoce¹. A precocidade de seu surgimento e a velocidade de sua progressão estão intimamente relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares: dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, *diabetes mellitus*, entre outros. Quanto maior a magnitude desses fatores, mais prováveis serão o surgimento e a rápida progressão da doença. A aterosclerose surge de maneira silenciosa e assintomática (subclínica), podendo manter-se assim ou evoluir de forma crônica e progressiva ou de forma instável, e gerar quadro clínico de apresentação abrupta e muitas vezes de maior gravidade clínica².

Classicamente, a avaliação do risco de eventos cardiovasculares é baseada em escores que procuram predizer o risco de evento em médio (Escore de risco de Framingham) ou longo prazo (*Life Time Risk*)³. As diretrizes atuais

de prevenção cardiovascular orientam o cálculo desse risco, definindo a intensidade do tratamento hipolipemiante de acordo com o risco calculado de eventos. Entretanto, a avaliação de risco com base em escores clínicos apresenta algumas limitações. Primeiro, são escores populacionais utilizados para prever o risco individual. Segundo, baseiam-se muito na idade cronológica, ou seja, indivíduos jovens em geral são classificados como baixo risco, e os mais velhos, como alto risco, independentemente dos demais fatores. Terceiro, a avaliação nas mulheres pode ser subestimada, pois geralmente são classificadas como de baixo risco. Quarto, um importante fator como o tabagismo é classificado apenas de forma categórica (sim ou não), desconsiderando-se o tempo e a intensidade. Finalmente, a população de pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar (HF) não pode ter seu risco avaliado pelos escores clínicos clássicos, como o escore de Framingham, pois são pacientes expostos a níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) desde crianças e, dessa maneira, seu risco é frequentemente subestimado com o uso dessas ferramentas. A detecção de aterosclerose subclínica por meio de métodos de imagem pode ajudar a cobrir algumas lacunas deixadas pelos escores clínicos e otimizar a estratificação de risco da população geral e dos portadores de HF.

QUAL É A IMPORTÂNCIA DA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR NA POPULAÇÃO PORTADORA DE HF?

A associação entre HF heterozigótica e doença arterial coronária (DAC) está bem estabelecida⁴. Existe um risco cumulativo na ausência de terapia hipolipemiante de doença coronária fatal e não fatal na proporção de 50% em homens de 50 anos e de 30% em mulheres de 60 anos de idade^{5,6}. No estudo do *Simon Broome Register Group*⁷, realizado no período de 1980 a 1995, registrou-se um aumento do risco relativo de

morte por doença coronária de 50 vezes para homens (intervalo de confiança 95% [IC 95%]: 17-105) e de 125 vezes para mulheres (IC 95%: 15-140) na faixa etária de 20 a 39 anos de idade.

É importante enfatizar que, mesmo com o advento das estatinas para diminuição do LDL-c, as taxas de eventos cardiovasculares em homens e mulheres portadores de HF permanecem superiores às da população geral. Essa observação foi bem demonstrada no estudo de registro norueguês que analisou taxas de mortalidade geral e cardiovascular de 4.688 portadores de HF com diagnóstico molecular na era das estatinas, de 1992 a 2010⁸. Os autores verificaram que a taxa de mortalidade cardiovascular padronizada da população com HF com menos de 70 anos de idade, para ambos os sexos, foi de 2,29 (IC 95%: 1,65-3,19), sendo de 2,00 (IC 95%: 1,32-3,04) para homens, e de 3,03 (IC 95%: 1,76-5,21) para mulheres⁸. Apesar disso, o tratamento com estatinas em HF apresenta claros benefícios, como demonstra a coorte estudada por Versmissen *et al.*⁹, em que o grupo tratado com estatina apresentou uma redução de 76% do risco de doença coronária, comparado ao grupo sem estatina (*hazard ratio* [HR] 0,24, $p < 0,001$).

Convém frisar, contudo, que, a despeito dos níveis elevados de colesterol e elevado risco relativo de DAC, o comportamento clínico da aterosclerose nos pacientes com HF é variável, e muitos indivíduos desenvolvem eventos clínicos tardiamente em sua vida¹⁰. Tal fato foi bem demonstrado na coorte de 526 pacientes com HF do *Simon Broome Register Group*, com 2.234 pessoas-anos de seguimento. Nessa coorte foram encontradas taxas ajustadas mais altas de mortalidade por doença isquêmica cardíaca na faixa etária de 20 a 29 anos de idade, em comparação com indivíduos mais velhos. O estudo norueguês também mostra que os indivíduos com HF mais idosos (acima de 70 anos de idade) não apresentam aumento de mortalidade cardiovascular em relação à população geral⁸.

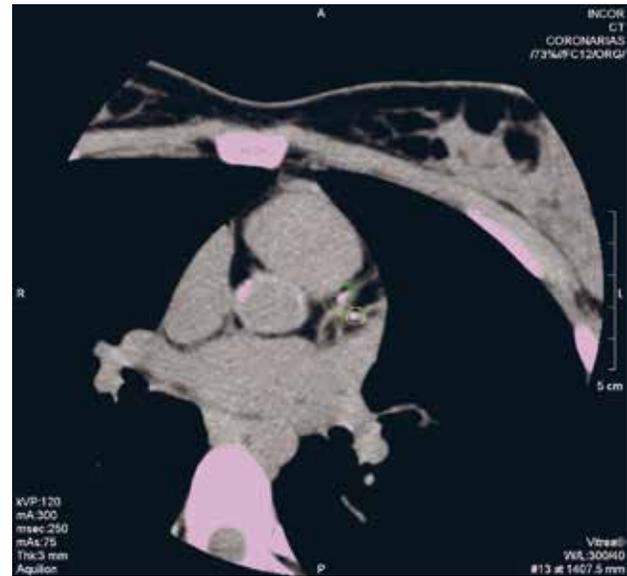
Dessa maneira, alguns portadores de HF irão apresentar um primeiro evento bem precocemente, enquanto outros vão desenvolvê-lo muito tarde ou não desenvolverão doença cardiovascular.

Uma das justificativas para a heterogeneidade de apresentação clínica é a presença de fatores de risco adicionais. Os fatores de risco para a DAC em indivíduos com HF são semelhantes àqueles que se verificam para a população em geral¹¹. No entanto, no contexto de níveis elevados de colesterol, o efeito de cada um dos fatores é amplificado, resultando em maior aumento do risco absoluto em comparação às situações de níveis mais baixos de colesterol.

Assim, apesar do risco aumentado da população de portadores de HF em relação à população geral, a estratificação de risco pode individualizar o risco desses pacientes, com prováveis implicações relacionadas a custo-efetividade e segurança do tratamento. A disponibilidade de novas terapias hipolipemiantes – como a lomitapida e o mipomerseno, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da HF homozigótica, e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), em fase de aprovação para uso clínico como terapia adjuvante às estatinas, à ezetimiba e ao ácido nicotínico – aumenta a importância da discussão sobre custo-efetividade, considerando-se o elevado custo dessas medicações.

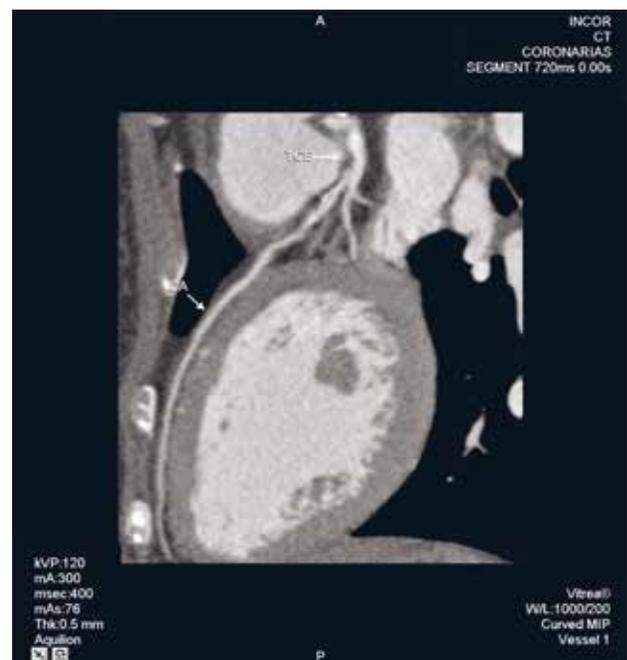
USO DOS MÉTODOS DE IMAGEM NA PESQUISA DE ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA

A avaliação da aterosclerose subclínica por meio de exames de imagem pode auxiliar a identificar a HF de maior risco cardiovascular. Entre as modalidades de imagem, podem-se destacar a tomografia de coronárias para avaliar o escore de cálcio (Figura 1), a angiogramografia de coronárias (Figura 2), a espessura íntima-média carotídea e a avaliação de carótidas e aorta com ressonância nuclear magnética.



Fonte: Instituto do Coração (Incor)/FMUSP.

Figura 1. Escore de cálcio de paciente portadora de hipercolesterolemia familiar (as imagens delimitadas representam calcificação coronária).



Fonte: Instituto do Coração (Incor)/FMUSP.

DA: artéria descendente anterior; TCE: tronco de coronária esquerda.

Figura 2. Angiotomografia de coronárias de paciente portadora de hipercolesterolemia familiar, demonstrando placas ateroscleróticas em porção proximal de artéria descendente anterior.

Escore de cálcio coronário

Vários estudos prospectivos têm demonstrado a associação entre calcificação coronária (CAC) e risco de evento coronariano em indivíduos. Kondos *et al.*, em 2003¹², demonstraram em seguimento de 37 ± 12 meses, com 8.855 pacientes assintomáticos, que a CAC foi marcadora de eventos cardíacos e sua presença fornecia informação adicional à idade e a outros fatores de risco. Existem evidências de que a CAC poderia agregar informação aos fatores de risco tradicionais e mesmo ao escore de Framingham na estratificação de risco dos pacientes de prevenção primária. Arad *et al.* avaliaram o escore de cálcio em 4.613 pacientes assintomáticos, na faixa etária de 50 a 70 anos de idade, e seguiram essa população por 4,3 anos¹³. Nesse período, ocorreram 119 eventos cardiovasculares. Os autores demonstraram que a CAC foi preditora de risco, independentemente dos fatores de risco tradicionais, e teve melhor desempenho que o escore de Framingham na predição de eventos (área sob a curva ROC [receiver operator characteristic curve] de 0,79 versus 0,69, $p = 0,0006$). Uma metanálise publicada em 2004 por Pletcher *et al.* demonstra uma relação linear entre valor de CAC e evento coronário¹⁴. Aqueles com CAC > 400 unidades Agatston apresentaram maior risco de evento¹⁴.

O estudo MESA e o estudo *Heinz-Nixdorf Recall*¹⁵ demonstraram que a CAC é um marcador independente de morte e infarto do miocárdio. A CAC agregou poder discriminativo e de reclassificação de risco, além dos fatores de risco clássicos para doença arterial coronária. O estudo MESA foi uma coorte prospectiva de 6.814 pacientes, acompanhados por uma média de 3,8 anos, e o risco relativo de evento coronário foi de 7,73 para aqueles com CAC de 101-300 e de 9,67 para CAC ≥ 300 ($p < 0,001$), em comparação com CAC ausente¹⁶. A CAC melhorou a reclassificação de risco (NRI [net reclassification improvement] = 0,25; IC 95%, 0,16-0,34; $P < 0,001$) acima dos fatores de risco clássicos. A melhor reclassificação foi obtida entre aqueles

considerados em um nível intermediário de risco (5%-20% o risco de DAC em dez anos, NRI = 0,55)¹⁶. O estudo *Heinz-Nixdorf Recall* incluiu 4.487 indivíduos sem doença cardiovascular prévia, seguidos por cinco anos¹⁵. A adição da CAC sobre as categorias de risco da ATP III melhorou a discriminação de risco, representada por uma melhora da área sob a curva ROC de 0,602 para 0,727 em homens e de 0,660 para 0,723 nas mulheres¹⁵. A CAC levou a uma reclassificação de risco de 77,1% nos indivíduos de risco intermediário (reclassificação de 62,9% em indivíduos de baixo risco e de 14,1% em grupo de alto risco)¹⁵.

Além de identificar indivíduos com maior risco de eventos, a CAC também pode identificar, por sua ausência, indivíduos assintomáticos com uma probabilidade muito baixa de eventos cardiovasculares. Uma metanálise de Sarwar *et al.* abrangeu 71.595 indivíduos assintomáticos seguidos por cerca de quatro anos. Ocorreram 154 eventos cardiovasculares de 29.312 pacientes sem CAC (0,47%), em comparação a 1.749 eventos de 42.283 (4,14%) pacientes com CAC¹⁷. A ausência de calcificação coronária determina, assim, baixo risco de eventos em indivíduos assintomáticos, pelo menos a curto-médio prazo.

Pacientes portadores de HF apresentam maior escore de cálcio quando comparados a normolipidêmicos¹⁸⁻²⁰. A calcificação coronária em HF pode ocorrer desde a adolescência e em adultos jovens¹⁸. Um estudo com 29 jovens com HF, na faixa de 11 a 23 anos de idade, mostrou que o cálcio coronário foi identificado em 24% dos indivíduos. Santos *et al.* demonstraram que as mulheres com HF também têm mais calcificação coronária, se comparadas aos controles¹⁹. Martinez *et al.* também mostraram maior prevalência e gravidade da CAC em indivíduos com HF quando comparados a controles normolipidêmicos²⁰. Os autores incluíram 89 pacientes com HF (39 ± 14 anos, com média de LDL-c = 279 mg/dL) e 31 indivíduos normais. Indivíduos com HF apresentaram quase três vezes maior

prevalência de CAC que os normais (34% *versus* 12%, $p = 0,024$), e mais indivíduos com HF apresentaram CAC acima do percentil 75 para idade e sexo (23% *versus* 4%, $p = 0,041$), com maior média de CAC ($p = 0,026$)²⁰.

O escore de cálcio, além de auxiliar na estratificação de risco dos pacientes, poderia servir de ferramenta para determinar qual paciente se beneficiaria do tratamento com estatinas. O estudo *St. Francis Heart Study* avaliou tratamento com 20 mg de atorvastatina *versus* placebo em pacientes assintomáticos com escore de cálcio acima do percentil 80 para sexo e idade²¹. Não houve impacto sobre a progressão do cálcio e não houve diferença em relação ao desfecho de eventos cardiovasculares gerais. Porém, em uma análise não pré-especificada, houve redução de eventos de 42% (8,7% *versus* 15 %, $p = 0,046$) para pacientes com escore de cálcio acima de 400²¹. Trata-se de uma análise sujeita a críticas, porém, esses resultados sugerem que a terapia com estatina pode ser mais benéfica em indivíduos com maior carga de aterosclerose subclínica.

De fato, uma subanálise do estudo MESA, considerando apenas pacientes que apresentaram os critérios de inclusão do estudo JUPITER, projetou valores de NNT (*number needed to treat*, ou número necessário para tratar para se evitar um evento) mais baixos para níveis mais elevados de escore de cálcio, ou seja, um maior benefício da estatina entre aqueles com CAC mais elevada. Por exemplo, em relação à prevenção de doença coronária, o NNT predito em cinco anos foi de 549 para escore de cálcio 0; 94, para escore de cálcio 1-100, e 24, para escore de cálcio acima de 100²². Achado semelhante foi obtido em outro estudo da população do MESA, em que se avaliou o NNT do benefício do uso da polipílula para prevenção cardiovascular, com base em quatro estudos prévios sobre a polipílula²³. Os autores também encontraram valores mais baixos de NNT para o estrato da população com escore de cálcio mais elevado. Um estudo de custo-efetividade do tratamento com estatina em pacientes de risco intermediário do estudo

MESA mostrou que o escore de cálcio pode auxiliar a selecionar melhor os pacientes candidatos a tratamento, quando comparado a tratar todo mundo ou baseado nas diretrizes do ATP (*Adult Treatment Panel*) III²⁴.

Observa-se, assim, que talvez o escore de cálcio também possa ser uma ferramenta para auxiliar na identificação de pacientes com HF que apresentem melhor custo-efetividade para receber tratamento agressivo, incluindo os novos fármacos hipolipemiantes, considerando-se o alto custo dessas medicações.

Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia de coronárias requer a infusão de contraste endovenoso e permite visualizar a doença da parede da artéria e se a mesma gera acometimento da luz do vaso, além de fornecer informação indireta sobre a composição da placa (calcificada, não calcificada e mista).

O papel da angiotomografia de coronárias na avaliação de indivíduos sintomáticos e com baixa a intermediária probabilidade de DAC já está embasado por seus altos valores preditivos negativos em descartar DAC obstrutiva²⁵. Numerosos estudos clínicos têm documentado alta acurácia diagnóstica da atual geração de tomógrafos. Para a detecção de DAC obstrutiva, as áreas sob a curva ROC são em média de 0,98 para estudos unicêntricos e variam entre 0,93 e 0,96 para estudos multicêntricos²⁶.

A dúvida que surge refere-se à comparação entre a angiotomografia e o escore de cálcio: qual seria melhor na estratificação de risco cardiovascular de indivíduos assintomáticos? Existe evidência de que a detecção de DAC obstrutiva em indivíduos assintomáticos pela angiotomografia é um marcador independente de eventos cardiovasculares. Um subestudo do registro CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry*) investigou quanto a angiotomografia de coronárias poderia agregar aos fatores de risco tradicionais e

escore de cálcio²⁷. Trata-se de um estudo aberto, observacional, multicêntrico, com 27.125 pacientes consecutivos submetidos a angiotomografia de coronárias e escore de cálcio, incluindo 7.590 indivíduos assintomáticos. Os desfechos avaliados foram morte por todas as causas e o composto de morte por todas as causas e infarto não fatal. A taxa de mortalidade global cumulativa em 2,5 anos foi de 2,3% (IC 1,9%-2,7%). A taxa de mortalidade em 2,5 anos de indivíduos com DAC obstrutiva (4,1%; IC, 3,2%-5,2%) foi mais elevada que a daqueles sem DAC obstrutiva (1,7%; CI, 1,3%-2,1%), $p < 0,001$.

O escore de cálcio e a angiotomografia de coronárias melhoraram significativamente a discriminação de risco fornecida pelo modelo apenas com fatores de risco tradicionais (área sob a curva ROC para o modelo apenas com fatores de risco foi 0,71; para os fatores de risco mais escore de cálcio foi de 0,75; para os fatores de risco mais escore de cálcio e angiotomografia de coronárias foi de 0,77). Entretanto, a melhoria na reclassificação líquida resultante da adição da angiotomografia de coronárias sobre o modelo com fatores de risco tradicionais e escore de cálcio foi negligenciável. Dessa forma, esse estudo sugere que o escore de cálcio por si só seria suficiente para melhorar a estratificação de risco em indivíduos assintomáticos.

A angiotomografia poderia ser utilizada para guiar tratamento em indivíduos assintomáticos? Essa hipótese foi testada no estudo FACTOR 64, o qual avaliou se a angiotomografia de coronárias em diabéticos tipo 1 ou 2, assintomáticos, poderia contribuir para reduzir eventos clínicos²⁸. Os pacientes foram randomizados para realizar angiotomografia de coronárias ou não, sendo que o resultado era utilizado na condução clínica do paciente. Os pacientes com estenose grave eram submetidos a angiografia coronária invasiva, e a decisão sobre revascularização ficava a critério do médico assistente. No total, foram randomizados 900 pacientes, sendo 452 para o grupo

angiotomografia, e o tempo médio de seguimento foi de quatro anos. A taxa de eventos do desfecho primário (mortalidade total, infarto não fatal ou angina instável) não foi diferente entre os dois grupos, sendo de 6,2% (28 eventos) no grupo angiotomografia *versus* 7,6% (34 eventos) no grupo controle, HR: 0,80 (IC 95%: 0,49-1,32), $p = 0,38$ ²⁸. Não houve também diferença em relação ao desfecho secundário (eventos isquêmicos cardíacos maiores). Assim, também não há ainda evidências de que o tratamento guiado pela angiotomografia de coronárias seja superior à não utilização dessa tecnologia.

A população de HF apresenta maior grau de aterosclerose subclínica detectada pela angiotomografia de coronárias. Miname *et al.* descreveram pela primeira vez o padrão de aterosclerose subclínica em HF utilizando a angiotomografia de coronárias²⁹. Os autores estudaram 102 HF assintomáticos (36% do sexo masculino, idade média 45 ± 13 anos de idade, média de LDL-c 280 mg/dL) e 35 controles normolipidêmicos pareados para sexo e idade (média de LDL-c 103 mg/dL)²⁹. O grupo HF apresentou maior carga de placa aterosclerótica representada por um número maior de pacientes com: placas (48% *versus* 14%, $p = 0,0005$), estenose coronária (19% *versus* 3%, $p = 0,015$), segmentos com placas ($2,05 \pm 2,85$ *versus* $0,43 \pm 1,33$, $p = 0,0016$) e escore de cálcio (55 ± 129 *versus* 38 ± 140 , $p = 0,0028$). Após análise multivariada, fatores determinantes da presença de placa foram: idade (OR = 2,06, para cada 10 anos, IC 95%: 1,38-3,07, $p < 0,001$) e níveis de colesterol total (OR = 1,86, para cada 1 desvio-padrão de colesterol total, IC 95%: 1,09-3,15, $p = 0,027$). O escore de cálcio coronário foi associado com a presença de estenose (OR = 1,54; IC 95%: 1,27-1,86, $p < 0,001$, para cada duplicação do escore de cálcio). O sexo masculino foi positivamente associado à presença de placas não calcificadas (OR = 15,45, IC 95%: 1,72-138,23, $p = 0,014$) e, inversamente, com placas calcificadas (OR = 0,21, 95% CI: 0,05-0,84,

$p = 0,027$). História familiar de doença coronariana precoce foi associada com a presença de placas mistas (OR = 4,90, IC 95%: 1,32-18,21, $p = 0,018$).

Esse estudo sugere que os fatores de risco clínicos associados a um maior risco de eventos cardiovasculares foram também marcadores de placas, em teoria, mais propensas a complicações. Neefjes *et al.* também demonstraram maior presença e carga de placa coronariana detectada pela angiotomografia em HF³⁰. Os autores incluíram 101 HF assintomáticos (idade média de 53 ± 7 anos de idade; 62% homens) e 126 não HF com dor torácica não anginosa. O escore de cálcio foi significativamente maior em pacientes com HF (Agatson = 87 *versus* 7, $p < 0,001$). A gravidade e extensão da doença obstrutiva na análise por paciente e por segmento foi significativamente maior no grupo HF. O número de segmentos coronarianos com doença não obstrutiva ou obstrutiva foi maior no grupo HF em todas as faixas etárias e aumentou com maior idade.

Um estudo japonês avaliou a relação dos achados da angiotomografia coronária com eventos cardíacos maiores em 101 HF, seguidos por uma mediana de 941 dias³¹. Ocorreram 21 eventos. A DAC foi analisada de acordo com escore previamente publicado que varia de 0 a 5, de acordo com a gravidade da obstrução, para cada um dos 17 segmentos coronários. Os autores encontraram na análise multivariada de regressão de Cox que a hipertensão arterial e o escore de placa acima da mediana foram as variáveis associadas a eventos cardíacos maiores³¹.

Esses estudos mostram claramente um aumento da prevalência de aterosclerose coronariana subclínica em HF assintomáticos. A carga da placa foi associada com fatores de risco que predizem um maior risco de eventos cardiovasculares. No entanto, ainda faltam evidências mais robustas do papel da angiotomografia coronária na estratificação de risco de HF assintomáticos e de como essa ferramenta pode ser utilizada no tratamento desses pacientes. O estudo FACTOR 64

não demonstrou benefício da angiotomografia de coronárias no tratamento da população de diabéticos; em HF, porém, seria diferente²⁸? Pacientes HF com maior carga de placa aterosclerótica detectada na angiotomografia deveriam ser candidatos a terapia mais intensiva, que incluísse as novas medicações hipolipemiantes? Ainda não há respostas definitivas para essas questões.

Ultrassom modo-B das artérias carótidas

A medida da espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) por ultrassom modo-B é definida como a distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia³². A EMIC está associada aos fatores de risco cardiovascular, à prevalência e incidência de doenças cardiovasculares e ao grau de aterosclerose em diferentes sítios arteriais. A progressão da EMIC pode ser revertida ou atenuada por meio da intervenção em fatores de risco cardiovascular^{33,34}. Esses resultados tornam a EMIC um potencial marcador substituto de aterosclerose. Além da EMIC, o ultrassom modo-B também permite a identificação de placas carotídeas³².

Os resultados de ensaios clínicos envolvendo o ultrassom carotídeo modo-B para avaliação de risco cardiovascular são frequentemente contraditórios. Algumas das potenciais razões para essa heterogeneidade incluem: aferição da EMIC em diferentes segmentos carotídeos, dependência do operador e a existência de várias definições de placa de carótida³⁵⁻³⁷. Para ser utilizado de forma adequada e reprodutível, há necessidade de padronização das técnicas de medição carotídea por ultrassom modo-B, como recentemente recomendado³².

Vários estudos já avaliaram o papel da EMIC como marcador de aterosclerose subclínica e preditor de risco cardiovascular. Uma metanálise recente avaliou a EMIC e sua progressão como marcadores de início da doença cardiovascular em 36.984 indivíduos assintomáticos, em um seguimento de sete anos, em média.

Nesse estudo registraram-se 1.519 infartos do miocárdio (IAM), 1.339 acidentes vasculares cerebrais (AVC) e 2.028 eventos combinados (IAM, AVC e morte vascular). A razão de chances (*hazard ratio*) de desfechos combinados para a diferença de 1 desvio-padrão na EMIC média foi de 1,16 (1,10-1,22) após ajuste para fatores cardiovasculares e progressão da EMIC. Não houve associação independente da progressão da EMIC com eventos cardiovasculares³⁸.

No estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), a EMIC foi avaliada em mais de 13 mil indivíduos assintomáticos, com seguimento médio de 15,1 anos³⁵. Houve a ocorrência de 1.812 eventos cardiovasculares. A EMIC foi medida em três segmentos diferentes da carótida: a carótida comum distal, a bifurcação da artéria carótida e artérias carótidas internas proximais. A EMIC aumentada (valores > percentil 75 para idade e gênero) melhorou o poder de discriminação em relação aos fatores de risco convencionais, associando-se também à reclassificação do risco cardiovascular, em particular nos indivíduos de risco intermediário (risco entre 5%-20% em dez anos). No estudo ARIC, a presença de placa carotídea (definida como EMIC > 1,5 mm, formato anormal e textura de parede anormal) foi aditiva à EMIC na reclassificação do risco em mulheres, mas não em homens.

No entanto, outra metanálise recente de dados individuais, que reuniu 14 estudos prospectivos e 45.828 indivíduos, questionou o papel da EMIC na predição do risco cardiovascular na população geral³⁷. Com um seguimento médio de 11 anos e 4.007 eventos (primeiro IAM ou AVC), esse estudo demonstrou ausência de mudança no poder de discriminação com a adição da medida da EMIC, em comparação ao score de Framingham isolado. Além disso, a melhora da reclassificação foi de apenas 3,6% (IC 95%: 2,7%-4,6%). Em comparação com a quantificação do cálcio coronário, a EMIC não demonstrou poder de

discriminação ou de reclassificação para eventos cardiovasculares em indivíduos de risco intermediário, seguidos em média por 7,6 anos no estudo MESA³⁶.

Assim, valores aumentados de EMIC e a presença de placa carotídea estão associados a risco cardiovascular aumentado, mas dados recentes questionam a utilidade clínica dessa técnica na estratificação de risco cardiovascular na população geral.

Em adultos portadores de HF, a EMIC apresenta valores aumentados em relação a controles pareados normolipidêmicos, como demonstrado por Wendelhag *et al.*³⁹. Nesse estudo, a diferença entre os grupos foi de 0,13 mm na espessura média ($p < 0,001$, IC 95%: 0,07-0,18 mm) e 0,20 mm na espessura máxima ($p < 0,001$, IC 95%: 0,09-0,23). De fato, existe evidência de que indivíduos portadores de HF heterozigótica apresentem valores aumentados de EMIC desde a infância. Wiegman *et al.* avaliaram a EMIC em 201 crianças com HF heterozigótica e 80 irmãos não afetados (idade entre oito e 18 anos), e observaram que a EMIC foi significativamente maior entre indivíduos com HF, em comparação aos controles ($0,494 \pm 0,051$ mm *versus* $0,472 \pm 0,049$ mm, $p = 0,002$)⁴⁰. Martinez *et al.* avaliaram doença vascular subclínica em coronárias, carótidas e aorta de indivíduos com HF e controles pareados (idade média de 40 anos)²⁰. Também observaram EMIC maior entre indivíduos com HF, comparados aos controles, além de cálcio coronário mais elevado e aorta mais rígida (determinada por velocidade de onda de pulso). Entretanto, a severidade da doença carotídea subclínica não foi preditora da severidade da calcificação coronária, sugerindo-se que a EMIC talvez não seja um bom substituto da carga de placa coronária. De fato, o estudo MESA, em indivíduos não portadores de HF, revelou a superioridade da CAC em relação à EMIC na predição de eventos coronários na população geral³⁶.

Alguns estudos também avaliaram a evolução da EMIC como um desfecho substituto, mediante terapêutica hipolipemiante, em indivíduos com HF.

Em um estudo randomizado e duplo-cego com 214 crianças portadoras de HF heterozigótica, entre oito e 18 anos de idade, o tratamento com pravastatina associou-se a significativa regressão da EMIC, em comparação a placebo, após dois anos⁴¹. Depois desse estudo inicial, todas as crianças passaram a receber pravastatina (20-40 mg/dia) e foram seguidas por cerca de dez anos (até março de 2011), juntamente com 95 irmãos não afetados. Durante o seguimento, diversos pacientes passaram a usar outras estatinas. As características basais e pós-seguimento dos participantes foram semelhantes, com exceção do perfil lipídico. Após dez anos, a EMIC média ainda era significativamente maior em pacientes com HF, em comparação aos irmãos não afetados (0,480 mm *versus* 0,469 mm, respectivamente; $p = 0,02$)⁴². No entanto, a progressão da EMIC a partir do basal foi similar em ambos os grupos (em pacientes com HF, 0,039 mm, *versus* 0,037 mm em irmãos; $p = 0,52$)⁴². Assim, em crianças e adolescentes com HF, o ultrassom de carótidas associado à medida da EMIC pode representar ferramenta útil e segura para avaliação de aterosclerose subclínica e do risco de futuros eventos.

Imagem por ressonância magnética das artérias carótidas e aorta

A imagem por ressonância magnética (RM) é outra modalidade de imagem não invasiva para a caracterização de aterosclerose⁴³. A RM não envolve radiações ionizantes e pode fornecer imagens de alta resolução de múltiplos territórios vasculares. A imagem por RM é baseada no sinal de radiofrequência, tipicamente de prótons de água, em seguida à administração de um pulso de radiofrequência, enquanto o indivíduo é posicionado em um campo magnético forte. O sinal emitido varia de acordo com a concentração de água e os tempos de relaxamento (T1 e T2). Usando a análise combinada de diferentes intensidades de sinal de tecidos geradas pela aplicação de imagens ponderadas em

T1, T2, e densidade de prótons, é possível determinar tanto a anatomia quanto a composição da placa aterosclerótica.

A RM pode diferenciar os componentes da placa com base nos parâmetros biofísicos e bioquímicos. A avaliação da anatomia e composição das placas ateroscleróticas por RM foi inicialmente validada em modelos experimentais, como porcos e coelhos submetidos a dieta rica em gorduras, e a seguir em estudos patológicos em humanos. Atualmente, a RM é utilizada amplamente para avaliar doença carotídea e aórtica na prática clínica, como estenoses de carótida e aneurismas de aorta.

Diferentemente da tomografia computadorizada de múltiplos detectores e do ultrassom de carótidas, a RM ainda não foi testada amplamente em estudos populacionais desenhados para prever o início da doença cardiovascular. No entanto, algumas características da placa aterosclerótica avaliadas por RM foram associadas a eventos cardiovasculares. Sinais de alta intensidade observados em placas carotídeas por meio de uma técnica denominada MPRAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo*) mostraram-se associados a eventos cerebrovasculares isquêmicos recentes e relacionados a placas complexas⁴⁴. Noguchi *et al.* estudaram placas carotídeas de alta intensidade (HIP) em pacientes com doença arterial coronária clinicamente estável⁴⁴. Os autores examinaram 217 pacientes por meio de MPRAGE com RM e da medida de EMIC com ultrassom. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de HIP, e o seguimento se estendeu por até 72 meses. A presença de HIP foi significativamente associada a eventos cardíacos (*log-rank* $p < 0,0001$) e mostrou-se o mais forte preditor independente de eventos cardíacos pela análise de regressão multivariada de Cox (HR: 3,15; IC 95%: 1,93-5,58, $p < 0,0001$), comparado com a EMIC

(HR: 1,62, IC 95%: 0,97-2,44, $p = 0,055$) e outros fatores de risco coronários⁴⁴.

A RM também pode ser usada para detectar a presença de placas aórticas que são fator de risco para AVC isquêmico embólico⁴⁵. Entretanto, não existe evidência de que esse procedimento adicione informação além dos fatores de risco para aterosclerose. Em conclusão, mais estudos são necessários para avaliar a caracterização da aterosclerose pela RM como ferramenta para melhorar a estratificação do risco cardiovascular em indivíduos assintomáticos.

A avaliação da aterosclerose subclínica por RM também foi estudada em indivíduos com HF. Schmitz *et al.* estudaram a aorta descendente de 11 indivíduos com HF heterozigótica (44 ± 10 anos de idade) e 26 controles pareados com RM 3 Tesla⁴⁶. A análise quantitativa demonstrou que a área da parede do vaso aórtico foi significativamente maior nos indivíduos com HF que nos controles ($123 \pm 23 \text{ mm}^2$ versus $102 \pm 18 \text{ mm}^2$, $p < 0,007$), assim como a espessura da parede do vaso ($1,63 \pm 0,28 \text{ mm}$ versus $1,37 \pm 0,16 \text{ mm}$, $p < 0,001$)⁴⁶.

Caballero *et al.* avaliaram a carga aterosclerótica de 36 pacientes com HF heterozigótica (18 do sexo masculino, $45,7 \pm 10,9$ anos de idade), sem evidência de doença cardiovascular e recebendo tratamento hipolipemiante, e 19 controles pareados⁴⁷. O volume médio de parede aórtica e a EMIC foram maiores em casos de HF. A RM de aorta detectou placas em 94% dos pacientes com HF, enquanto o ultrassom de carótidas encontrou placas em 14% dos casos. Da mesma forma que o estudo de Martinez *et al.*, um baixo grau de concordância entre a gravidade das doenças aórtica e carotídea foi encontrado. Conjuntamente, esses estudos sugerem que, apesar de carga de aterosclerose precoce e mais grave em HF, não existe boa concordância do grau de gravidade da aterosclerose em diferentes leitos vasculares.

CONTROVÉRSIAS ACERCA DO PAPEL DA DETECÇÃO DE ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR E NO TRATAMENTO DE PORTADORES DE HF ASSINTOMÁTICOS

Como anteriormente mencionado, a HF se associa a risco cardiovascular aumentado e apresenta também carga aumentada de aterosclerose subclínica de coronárias, carótidas³⁹ e aórtica⁴⁷, em comparação a indivíduos normolipidêmicos. Entretanto, a prevalência de doença subclínica e a incidência de eventos coronários variam entre indivíduos portadores de HF. Isso pode ser parcialmente explicado pela variabilidade quanto aos níveis de LDL-c⁴⁸, assim como pela presença variável de fatores de risco adicionais, como tabagismo⁴⁹ ou níveis elevados de lipoproteína (a)⁵⁰.

A pergunta ainda não respondida se refere à utilidade clínica do *screening* de aterosclerose subclínica nos pacientes com HF, e se essas modalidades de imagem modificariam o manejo clínico de tais pacientes. A redução precoce e sustentada do LDL-c e o controle agressivo de outros fatores de risco são estratégias imperativas na prevenção de doença cardiovascular em indivíduos com HF. De fato, Versmissen *et al.* mostraram que a redução em 44% nos níveis de LDL-c com estatinas reduziu o risco de infarto do miocárdio para níveis semelhantes aos da população de normolipidêmicos (HR: 0,24, IC 95%: 0,18-0,30, $p < 0,001$ versus controles históricos – pacientes HF não tratados)⁹. Apesar das recomendações para tratamento intensivo, Huijgen *et al.*⁵¹ observaram que apenas 1 em cada 5 pacientes com HF heterozigótica atingiram valores de LDL-c $< 100 \text{ mg/dL}$ ($2,5 \text{ mmol/L}$), sugeridos, em diretrizes, para indivíduos de alto risco.

A questão que se coloca é o que fazer com os indivíduos assintomáticos, com doença subclínica avançada – como, por exemplo, escores de cálcio mais altos (CAC > 300 ou 400 unidades Agatston) ou presença de placas obstrutivas detectadas por

angiotomografia, ou até mesmo placas carotídeas. Seriam esses pacientes candidatos a tratamento semelhante ao daqueles indivíduos que já apresentaram evento coronário? Seriam eles candidatos à redução ainda mais agressiva de LDL-c? Certamente, para tal, muitos pacientes necessitarão de procedimentos mais complexos e caros, como a LDL-aférese, ou de novos fármacos hipolipemiantes, como mipomerseno⁵² e lomitapida⁵³, ou anticorpos contra PCSK9⁵⁴, para alcançar reduções mais robustas de LDL-c. Além disso, seriam esses pacientes candidatos a receber terapia antiplaquetária? Por outro lado, seria a ausência de CAC indicativa de menor risco entre indivíduos de HF e, assim, menor redução de LDL-c estaria permitida?

Outro ponto a ser discutido é se os exames de imagem para avaliar os efeitos do tratamento em indivíduos com HF devem ser repetidos. O ASAP, bem como estudos feitos em crianças, mostraram que a redução mais intensa e precoce de LDL-c reduziu a progressão ou induziu a regressão da EMIC. Em relação ao cálculo coronário, a progressão da CAC se associou a risco de infarto de 17,2 vezes (IC 95%: 4,1-71,2, $p < 0,001$)

em um determinado estudo⁵⁵. Considerando-se observações como essas, seriam tais pacientes também candidatos a tratamento mais agressivo?

Estudos prospectivos e robustos são necessários e, neste campo, muitas perguntas ainda terão de ser respondidas pelo bom senso, de forma individual e por consenso de especialistas, até que evidência definitiva esteja disponível.

CONCLUSÃO

A aterosclerose subclínica, principalmente nas artérias coronárias, está associada a risco elevado de eventos cardiovasculares na população em geral e é frequentemente encontrada em indivíduos com HF. No entanto, a evidência disponível até o momento não justifica sua pesquisa rotineira, sugerindo-se o uso da imagem de acordo com avaliação caso a caso. É possível que a detecção sistemática de doença subclínica em indivíduos com HF identifique aqueles com maior risco cardiovascular e candidatos a estratégias mais agressivas de redução de LDL-c e antiplaquetários, mas para uma resposta definitiva ainda são necessários novos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
5. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974;49(3):476-88.
6. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.
7. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):105-12.
8. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001236.
9. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
10. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893-6.
11. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2001;87(5):547-53.
12. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003;107(20):2571-6.
13. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):158-65.
14. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1285-92.
15. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, 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.
16. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, 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.
17. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2009;2(6):675-88.

18. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(23):2580-3.
19. Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2004;90(1):92-4.
20. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;200(1):83-8.
21. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. 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.
22. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet*. 2011;378(9792):684-92.
23. Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff M, Vargas JD, Blumenthal RS, et al. Polypill therapy, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events-implications for the use of preventive pharmacotherapy: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):434-43.
24. Roberts ET, Horne A, Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Cost-effectiveness of coronary artery calcium testing for coronary heart and cardiovascular disease risk prediction to guide statin allocation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLOS One*. 2015;10(3):e0116377.
25. Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(1):68-75.
26. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
27. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, 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.
28. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, 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.
29. Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):486-91.
30. Neefjes LA, Ten Kate GJ, Rossi A, Galema-Boers AJ, Langendonk JG, Weustink AC, et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2011;97(14):1151-7.
31. Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):724-9.
32. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.

33. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577-81.
34. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*. 2008;299(14):1678-89.
35. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
36. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
37. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803.
38. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
39. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(1):70-7.
40. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363(9406):369-70.
41. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
42. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
43. Corti R, Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1709-19b.
44. Noguchi T, Yamada N, Higashi M, Goto Y, Naito H. High-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):416-22.
45. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke*. 2010;41(6):1145-50.
46. Schmitz SA, O'Regan DP, Fitzpatrick J, Neuwirth C, Potter E, Tosi I, et al. Quantitative 3T MR imaging of the descending thoracic aorta: patients with familial hypercholesterolemia have an increased aortic plaque burden despite long-term lipid-lowering therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(10):1403-8.
47. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernandez-Friera L, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):468-72.
48. Umans-Eckenhuis MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8.

49. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muniz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
50. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1990;322(21):1494-9.
51. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLOS One*. 2010;5(2):e9220.
52. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):998-1006.
53. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6.
54. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):29-36.
55. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1272-7.

Hipercolesterolemia familiar na infância e na adolescência

Dra. Isabela de Carlos Back

*Professora de Pediatria e do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Florianópolis, Brasil*

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) na infância e na adolescência ainda é um dilema para a maioria dos médicos, pediatras ou não, pela complexidade de se tratar um corpo em crescimento e desenvolvimento, pelo pouco tempo de observação do uso dos fármacos hipolipemiantes e pelo alto risco cardiovascular da doença. Há a necessidade de mais estudos na referida faixa etária, pois o controle da doença nesse grupo pode ser fundamental para o aumento da sobrevida sem sequelas e da qualidade de vida dos portadores.

TRIAGEM

Entre nove e 11 anos de idade, toda criança deve ter dosado, ao menos uma vez, o perfil lipídico em jejum – ou não colesterol das lipoproteínas de alta densidade (n-HDL-c), sem necessidade de jejum – independentemente da presença de fatores de risco cardiovasculares. Se os níveis de n-HDL-c estiverem ≥ 145 mg/dL, o perfil lipídico em jejum deve ser realizado¹.

A dosagem sérica do perfil lipídico de crianças deve ocorrer preferencialmente a partir dos dois anos de idade, pois até esta idade há a necessidade de maior ingestão de gorduras para a mielinização do sistema nervoso central. Antes disso, a decisão da dosagem deve ser analisada individualmente,

segundo doenças concomitantes, terapêuticas e história familiar².

Deve-se triar o perfil lipídico em crianças entre dois e dez anos de idade quando²:

- Tenham pais ou avós com história de doença arterial isquêmica em homens com menos de 55 anos de idade e mulheres com menos de 65 anos.
- Tenham pais com colesterol total superior a 240 mg/dL.
- Apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, tabagismo, *diabetes mellitus*, nascidos pequenos para a idade gestacional.
- Sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (síndrome da imunodeficiência humana, colestases crônicas, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, obesidade, doenças inflamatórias crônicas).
- Utilizem medicamentos que alteram o perfil lipídico (ácido valproico, betabloqueador, tabagismo, anticoncepcionais, corticoesteroides, nutrição parenteral, amiodarona).
- Possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatite).

Em nível populacional, uma metanálise demonstrou que a forma mais eficiente e custo-efetiva de

identificar pacientes com HF é pesquisar o perfil lipídico em crianças entre um e nove anos de idade; os que apresentarem colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) de jejum acima de 160 mg/dL devem ser investigados se são portadores de HF; caso isso seja confirmado, deve ser feita a avaliação em cascata de seus parentes de 1º grau³.

No caso de diagnóstico de dislipidemia na infância e na adolescência, as dosagens devem ser repetidas, pela variabilidade dos níveis lipídicos. Há a necessidade de afastar também – por meio de história familiar, exames físico e específico – dislipidemias secundárias, como síndrome nefrótica, doenças hepáticas e hipotireoidismo¹.

DIAGNÓSTICO

Sempre deve-se suspeitar de HF quando crianças, adolescentes ou adultos jovens – com menos de 20 anos de idade – tiverem LDL-c \geq 160 mg/dL ou n-HDL-c \geq 190 mg/dL¹.

Para que o médico de família ou o pediatra estratifique o risco de crianças ou adolescentes apresentarem HF, devem ser levadas em conta três variáveis: se os pais usam hipolipemiantes e também como estão seus níveis de LDL-c, antes e após seis meses de dieta pobre em gorduras saturadas. Nas tabelas 1 e 2 estão apontados os riscos estimados de o menor ser portador de HF.

TABELA 1. Risco estimado de ser portador de hipercolesterolemia familiar em crianças e adolescentes, cujos pais utilizam hipolipemiantes, segundo LDL-c no diagnóstico e após seis meses

		LDL-c após a dieta			
mg/dL		< 140	140-169	170-229	> 230
LDL-c no diagnóstico	130-169	7%	14%	29%	49%
	170-209	27%	48%	68%	84%
	210-259	67%	83%	92%	97%
	\geq 260	92%	96%	98%	99%

Fonte: adaptada de Benlian et al.⁴.

Nas crianças e nos adolescentes com heterozigose, geralmente o único dado positivo quando se leva em conta sua história é a presença de parentes com insuficiência coronariana precoce ou dislipidemia, e seu exame físico é frequentemente normal. Já nos pacientes homozigotos, além do histórico, há o aparecimento de xantomas desde a infância – em sua maioria, planos no lactente e pré-escolar, e tendinosos nos escolares e adolescentes, como demonstrado na figura 1⁵.

Os valores de referência para lípides e lipoproteínas em crianças e adolescentes estão descritos na tabela 3⁵.

A partir do diagnóstico de HF, deve-se realizar a investigação e o controle de qualquer outro fator de risco cardiovascular, inclusive a lipoproteína (a). A associação de outros fatores de risco à HF determina rápida progressão da aterosclerose, identificada por meio da análise da espessura médio-intimal¹.



Fonte: imagem cedida pela Dra. Isabela de Carlos Back.

Figura 1. Xantomas tendinosos em adolescente heterozigoto de difícil controle, que foram tratados por algum tempo como calos. Divulgação autorizada.

TABELA 2. Risco estimado de ser portador de hipercolesterolemia familiar em crianças e adolescentes, cujos pais não utilizam hipolipemiantes, segundo LDL-c no diagnóstico e após seis meses

	LDL-c após a dieta				
	mg/dL	< 140	140-169	170-229	> 230
LDL-c no diagnóstico	130-169	1%	3%	7%	15%
	170-209	7%	14%	29%	49%
	210-259	28%	48%	69%	84%
	≥ 260	67%	83%	92%	97%

Fonte: adaptada de Benlian *et al.*⁴.

TABELA 3. Valores de referência para lípides e lipoproteínas em crianças e adolescentes

Parâmetro	Aceitável	Limítrofe	Alto (p95)	Baixo (p5)
CT	< 170	170-199	> 200	
LDL-c	< 110	110-129	> 130	
n-HDL-c	123	123-143	> 144	
TG (0-9a)	< 75	75-99	> 100	
TG (10-19a)	< 90	90-129	> 130	
HDL-c	> 45	35-45		< 35
Apo A1	> 120	110-120		< 110
Apo B	< 90	90-109	> 110	

Fonte: adaptada de Mellerio *et al.*⁶.

ApoA1: apolipoproteína A1; **ApoB:** apolipoproteína B; **CT:** colesterol total; **HDL-C:** colesterol das lipoproteínas de alta densidade; **LDL-c:** colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; **n-HDL-c:** não colesterol das lipoproteínas de alta densidade; **TG:** triglicérides.

Exames complementares para seguimento

Não há consenso se no manejo ambulatorial de crianças e adolescentes com HF é necessário o monitoramento da aceleração da progressão da aterosclerose, mas estudos demonstram que crianças com HF já apresentam aumento da espessura médio-intimal carotídea desde o início da idade escolar⁷. Ainda não há evidências suficientes para propor prevenção secundária nesses pacientes, baseada nos achados de marcadores substitutos da aterosclerose.

Outro marcador de injúria endotelial, as células endoteliais circulantes também são encontradas em crianças com HF, corroborando os achados com marcadores de ativação e de lesão endotelial previamente descritos⁸.

Também não há consenso sobre a avaliação da calcificação valvar aórtica em crianças, outra complicação grave e potencialmente cirúrgica da doença nos pacientes de difícil controle. Mesmo em pacientes homozigotos, essa lesão pode ser observada, na maioria das vezes na vida adulta, por meio de tomografia computadorizada⁹.

Em pacientes homozigotos, recomenda-se realizar ecocardiograma de estresse ou teste de estresse com radionuclídeos. Em alguns casos, é necessário realizar angiocoronariografia por cateter com estudo

ultrassonográfico. Porém, aqui também não há consenso quanto aos critérios para indicação desses exames ou sua periodicidade. Do mesmo modo, há a necessidade de monitoração de aterosclerose em outros sítios, como artérias renais e coronarianas¹.

TRATAMENTO

Em que pese a triagem ser realizada pelo médico generalista, o tratamento de crianças com HF deve ser feito por especialista – endocrinologista ou cardiologista pediátricos, ou outro profissional treinado no manejo de dislipidemias em crianças. Isto é ainda mais importante nos pacientes homozigotos, pela complexidade do tratamento, pelos riscos de complicações precoces e pela necessidade de monitoração criteriosa de seu crescimento e desenvolvimento¹.

No caso da hipercolesterolemia determinada pela HF, estudos têm demonstrado que, quanto mais cedo for iniciado o tratamento, menor a aceleração da progressão da aterosclerose, avaliado por espessura médio-intimal carotídea. Foi demonstrado, em coorte de 214 crianças e adolescentes com HF, que esta é menos espessa quanto mais precoce o tratamento instituído¹⁰. Além disto, seguimento de dez anos mostra normalização da

espessura médio-intimal, quando crianças e adolescentes são tratados adequadamente^{11,12}.

Preferencialmente, o tratamento deve iniciar após os dois anos de vida, como descrito anteriormente. Mas, assim como na triagem, quando a história familiar é muito forte, esse tratamento pode ser feito mais precocemente, principalmente nos pacientes homocigotos. Apesar de não ser um consenso¹³, consideram-se ideais os níveis de LDL-c abaixo de 110 mg/dL, ou no mínimo 130 mg/dL. O tratamento visa a reduzir a xantomatose e a prevenir a aceleração da progressão da aterosclerose¹⁴.

Mudança do estilo de vida

A prevenção primordial – não fumar, adotar dieta pobre em gorduras saturadas e rica em fibras, além de atividade física e controle do peso – é importante componente do tratamento da HF¹.

A dieta saudável, em qualidade e quantidade para a idade, é a base da prevenção da dislipidemia na infância, mesmo nos casos de HF, que necessitam de abordagem específica. Em que pese menor impacto da dieta no perfil lipídico dessas crianças e adolescentes do que nas portadoras de outros tipos de dislipidemias, ela é fundamental em associação com o tratamento medicamentoso, pelo descontrole do perfil lipídico nas vias intrínsecas e extrínsecas de produção das lipoproteínas quando da alta ingestão de gorduras saturadas, principalmente nos pacientes de alta absorção¹⁵.

A alimentação deve ser a mais variada possível e equilibrada quanto às quantidades de proteínas, carboidratos e gorduras. Deve-se dar preferência às gorduras de origem vegetal naturais, monoinsaturadas ou poli-insaturadas (óleos vegetais e amêndoas); recomenda-se evitar frituras, alimentos industrializados ricos em gorduras *trans* e gorduras visíveis das carnes ou pele de aves. Também é muito importante dar preferência a alimentos ricos em fibras insolúveis (frutas, verduras, legumes e cereais integrais) e solúveis

(leguminosas, frutas ricas em pectina e cereais integrais). Para orientar mais facilmente a população, sugere-se indicar, sempre que possível, cereais integrais e cinco porções diárias de frutas ou verduras¹⁵.

No tratamento da dislipidemia, há duas fases da dieta, segundo concentração de lípidos e lipoproteínas no sangue:

- Dieta tipo I: até 30% de calorias advindas de gorduras, até 10% de gorduras saturadas, e até 100 mg/1.000 calorias de colesterol (máximo 300 mg/d).
- Dieta tipo II: até 20% de calorias advindas de gorduras, até 7% de gorduras saturadas, e até 60 mg/1.000 calorias de colesterol (máximo de 200 mg/d)¹⁵.

Quando há a necessidade de prescrição dessa dieta, a criança ou o adolescente deve idealmente ser acompanhado por um nutricionista, pelo risco de se ter o crescimento ou o desenvolvimento comprometido. Estudos recentes mostram benefícios da alimentação vegetariana em qualquer idade, desde que balanceada, como indutora de adequado crescimento e desenvolvimento e menor risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis, entre elas a aterosclerose¹⁶.

A atividade física deve ser estimulada, tanto buscando um dia a dia ativo quanto com atividades programadas ou supervisionadas. Toda criança ou adolescente deve praticar ao menos 30 minutos diários de atividade moderada, mas o ideal é a prática de 90 minutos de atividade moderada por dia na idade pré-escolar, e 60 minutos pelo escolar e pelo adolescente¹⁷. Quanto mais variada e lúdica é a atividade física, maior é a chance de que essa prática prossiga durante a adolescência e a vida adulta¹⁵.

Terapia medicamentosa

A figura 2 ilustra o fluxo ideal de conduta na triagem do perfil lipídico, e a figura 3, o algoritmo do

tratamento, em caso de necessidade de terapia medicamentosa com estatinas^{2,18,19}.

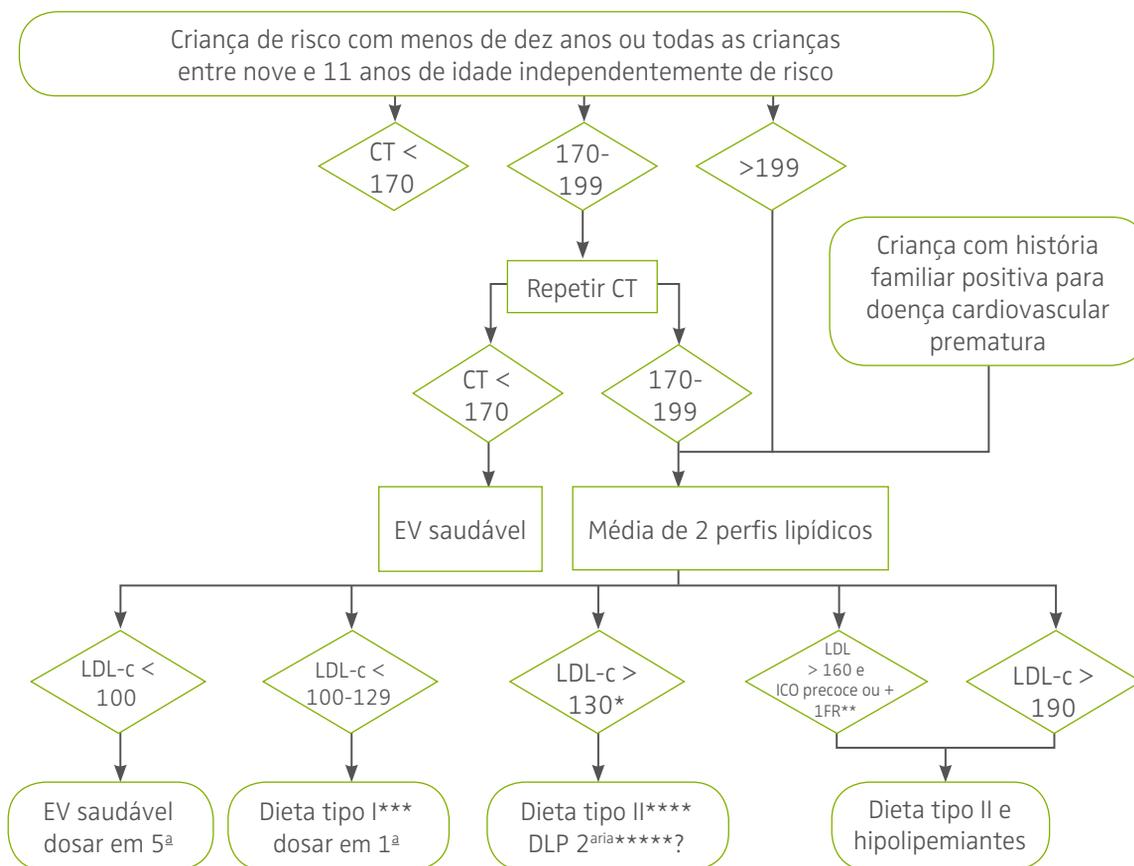
Os medicamentos mais utilizados são²⁰:

- **Estatinas:** é o medicamento mais frequentemente utilizado, com evidências robustas de segurança e eficácia a partir dos oito anos de idade²¹. Não há evidência suficiente para consenso de qual é a meta em crianças e adolescentes, quando considerados os níveis de LDL-c, mas atualmente tem sido considerada ideal quando abaixo de 130 mg/dL ou, nos casos de difícil tratamento, ao menos 50% de redução dos níveis iniciais dessa lipoproteína. Crianças e adolescentes com associação de outros fatores de risco ou de outras doenças devem ter como metas valores ainda menores, assim como devem iniciar seu tratamento com níveis de LDL-c ainda mais baixos que 190 mg/dL, critério para quando há somente a presença da doença, como descrito na figura 3¹³. As doses usualmente utilizadas dos hipolipemiantes em crianças e adolescentes são descritas na tabela 4. Prefere-se estatinas de alta potência, como atorvastatina – que determina uma redução de cerca de 40% dos níveis de LDL-c e aumento de cerca de 5% dos níveis de HDL-c em crianças, sem efeitos adversos maiores²² – e rosuvastatina – que determina uma redução de até 50% dos níveis nessa mesma faixa etária, apresentando a mesma segurança²³. Em que pese essa preferência, há estudos demonstrando bons resultados com estatinas de menor potência na infância, como sinvastatina e pravastatina, especialmente quando associadas a ezetimiba¹⁰. Nessa faixa etária, sugere-se a utilização inicial das menores doses possíveis de estatinas, preferencialmente associadas a inibidores da absorção do colesterol, com aumento escalonado das doses de estatinas, pelo maior risco de lesões musculares¹⁴.

- **Inibidores da absorção do colesterol (ezetimiba):** recomenda-se seu uso como monoterapia a partir dos cinco anos e, em associação com estatinas, acima de oito anos de idade²⁴. Como monoterapia, diminui cerca de 25% dos níveis de LDL-c, sem efeitos adversos maiores descritos nessa idade²⁵.
- **Sequestrantes dos ácidos biliares:** podem ser utilizados em qualquer idade e de forma associada com estatinas, em horários diferentes. Diminui entre 10% e 15% dos níveis de LDL-c. Pelo risco de desnutrição relacionado às vitaminas lipossolúveis, recomenda-se monitoração nutricional e suplementação segundo critérios objetivos de deficiência, preferencialmente sob supervisão de nutricionista ou nutrólogo pediátrico¹⁴.
- **Suplementos:** a suplementação de 1,2g a 1,5 g de fitosteróis pode diminuir os níveis de colesterol total e LDL-c em cerca de 10% nas crianças e adolescentes heterozigotos^{26,27}.
- **Novos fármacos:**
 - **Oligonucleotídeo antissenso:** esta classe de medicamentos tem-se mostrado promissora no tratamento de pacientes homozigotos ou heterozigotos graves, mesmo na infância, com uma redução de cerca de 40% dos níveis de LDL-c, mesmo nos pacientes sem receptores para o LDL. Como efeitos colaterais, são descritos os mesmos que nos adultos: cefaleia, reações locais, esteatose hepática (de caráter reversivo e sem fibrose) e sintomas gripe-símile²⁸.
 - **Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9):** o aumento da função desta enzima determina aumento dos níveis de LDL-c no sangue, pois ela é responsável

pela degradação intracelular do receptor da lipoproteína. Há estudos promissores, fase III, em adultos e em crianças, sendo desenvolvidos. Não há descrição de efeitos colaterais graves nesta faixa etária. Pode ser útil, especialmente em pacientes heterozigotos de difícil controle, já que seu efeito depende da presença de receptores para o LDL-c²⁹.

- *Inibidor da proteína de transferência microsomal*: também é um fármaco promissor, e estudos para determinação de sua segurança e eficácia em crianças ainda estão sendo desenvolvidos. Apresenta reações adversas hepáticas e gastrointestinais – estas relacionadas à má absorção²⁸.



CT: colesterol total; **DLP:** dislipidemia; **EV:** estilo de vida; **FR:** fator de risco cardiovascular; **ICO:** insuficiência coronariana na família; **LDL-c:** LDL-colesterol.

* Na presença de associação com *diabetes mellitus*, infecção pelo HIV, doença de Kawasaki, síndrome nefrótica ou lúpus eritematoso sistêmico, o tratamento medicamentoso deve ser instituído com valores de LDL-c acima de 130 mg/dL, após mudanças do estilo de vida.

** A presença de fatores de risco emergentes – valores elevados de lipoproteína(a) e proteína C reativa – é considerada determinante do uso de hipolipemiantes em crianças com níveis de LDL-c acima de 160 mg/dL, por alguns autores, assim como doenças associadas²⁸.

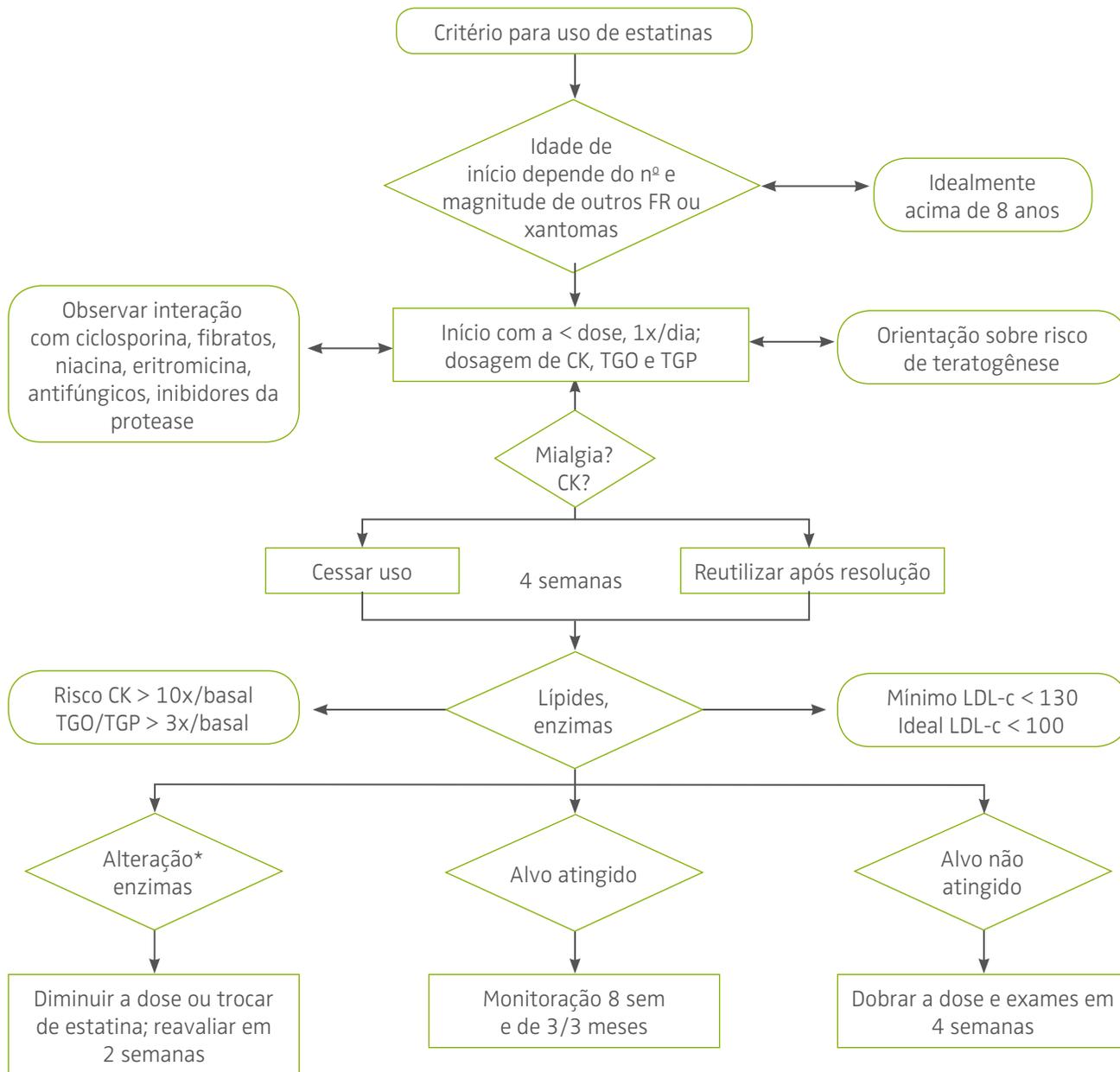
*** Dieta tipo I: até 30% de calorias de gorduras, até 10% de gorduras saturadas, até 100 mg/1.000 calorias de colesterol, no máximo 300 mg/d.

**** Dieta tipo II: até 20% de calorias de gorduras, até 7% de gorduras saturadas, até 60 mg/1.000 calorias de colesterol, no máximo 200 mg/d.

***** Para toda criança com diagnóstico de hipercolesterolemia, deve ter afastada causa secundária para a dislipidemia, como síndrome nefrótica, doença hepática e hipotireoidismo.

Fonte: adaptada de Caramelli *et al.*¹⁸.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico e conduta na dislipidemia na infância, baseado em fatores de risco e níveis de lípidos (em mg/dL).



CK: creatinoquinase; FR: fatores de risco cardiovasculares; LDL-c: LDL colesterol; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

* CK: sintomático + 3 a 10 x ou assintomático > 10 x.

Fonte: adaptada de Caramelli et al.¹⁸.

Figura 3. Algoritmo de monitoração do uso de estatinas em crianças e adolescentes.

Indicações cirúrgicas

Em adolescentes graves, com aterosclerose clinicamente manifesta, indica-se revascularização do miocárdio. Nos raros casos de doença da valva aórtica decorrente

da dislipidemia grave em adolescentes, a troca por homoenxerto pulmonar (cirurgia de Ross-Konno) pode ser uma melhor opção, por sua maior durabilidade¹⁴.

PACIENTES HOMOZIGOTOS OU HETEROZIGOTOS GRAVES

O diagnóstico precoce desses pacientes é vital, pois podem ter complicações da aterosclerose, já na primeira ou segunda décadas. O tratamento inicial pode ser feito com os hipolipemiantes tradicionalmente utilizados, mas a resposta é geralmente frustrante¹.

Muitos requerem LDL-aférese. Este procedimento deve ser feito semanal ou quinzenalmente. O transplante hepático nesta idade tem sido realizado em alguns centros, com bons resultados. Porém, é um procedimento de alto risco perioperatório, além de serem necessários monitoração e tratamento crônicos após o procedimento. Quando exitoso, determina uma queda

dramática dos níveis de LDL-c. A terapia gênica parece ser promissora, especialmente para os pacientes homozigotos¹.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

O tratamento medicamentoso não parece impactar a qualidade de vida ou os sintomas de ansiedade de crianças portadoras de HF. A doença traz sofrimento psicológico a cerca de 40% dos avaliados, mas o tratamento traz segurança a 60% deles. Mais de 50% das crianças e adolescentes com diagnóstico de HF têm motivação para fazer dieta e aproximadamente 80% dos pais sofrem porque os filhos são portadores³⁰.

TABELA 4. Doses de estatinas utilizadas em crianças e adolescentes

Fármaco	Doses (mg/d)
Lovastatina	10-40
Pravastatina	10-40
Sinvastatina	10-40
Rosuvastatina	5-40
Atorvastatina	10-40
Colestiramina	4-16*
Ezetimiba	10

Fonte: adaptada de Jellinger *et al.*¹⁵.

* Gramas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia 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.
3. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7620):599.
4. Benlian P, Turquet A, Carrat F, Amsellem S, Sanchez L, Briffaut D, et al. Diagnosis scoring for clinical identification of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):456-63.
5. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4200-9.
6. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children Aged 7 to 20 Years. *Pediatrics*. 2012;129(4).
7. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307-10.
8. Fabbri-Arrigoni FI, Clarke L, Wang G, Charakida M, Ellins E, Halliday N, et al. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia". *Pediatr Res*. 2012;72(3):299-304.
9. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, Frohlich J, et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):777-85.
10. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*. 2007;116(6):664-8.
11. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
12. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-337.
13. Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2010;95(9):673-80.
14. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Supl 2):1-28.
15. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18(Suppl 1):1-78.
16. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(7):1266-82.

17. Riddoch CJ, Leary SD, Ness AR, Blair SN, Deere K, Mattocks C, et al. Prospective associations between objective measures of physical activity and fat mass in 12-14 year old children: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *BMJ*. 2009;339:b4544.
18. Caramelli B, Giuliano I. Dislipidemia na infância e na adolescência. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;29(4):275-85.
19. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation*. 2006;114(24):2710-38.
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. 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). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
21. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD006401.
22. Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, LaBadie R, Ose L. 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.
23. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
24. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421-9.
25. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):37-42.
26. Amundsen AL, Ntanios F, Put N, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(12):1612-20.
27. Moruosi 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.
28. Brown WV, Rader DJ, Goldberg AC. JCL roundtable: drug treatment of severe forms of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):10-7.
29. 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 May 25. pii: ehv157. [Epub ahead of print].
30. de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. *Acta Paediatr*. 2003;92(9):1096-101.

Tratamento farmacológico atual da hipercolesterolemia familiar (medicamentos e aférese)

Dr. Daniel Alberto Siniawski

Consultor em Cardiologia.

Fundador e Coordenador da Clínica de Lipídios.

Serviço de Cardiologia do Hospital Italiano de Buenos Aires

Buenos Aires, Argentina

O tratamento farmacológico da hipercolesterolemia familiar (HF) se baseia fundamentalmente na redução intensiva do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c). Diversos guias para o diagnóstico e tratamento da HF sugerem diferentes metas de LDL-c, mas há consenso em relação ao objetivo mínimo, que é de alcançar uma redução de $\geq 50\%$ do LDL-c e uma meta < 100 mg/dL. Em pacientes com fatores de risco associados (antecedentes familiares de doença coronariana precoce, tabagismo, *diabetes mellitus* tipo 2, enfermidade vascular subclínica grave ou antecedentes de eventos vasculares), deve-se buscar uma meta menor que 70 mg/dL¹⁻³. A seguir, será realizada uma revisão dos fármacos clássicos para a redução de LDL-c e uma atualização da aférese de LDL-c.

ESTATINAS

Em 1994 foi publicado o 4S, primeiro estudo que demonstrou a segurança e o benefício clínico da redução do LDL-c para a prevenção de eventos cardiovasculares e mortalidade utilizando sinvastatina, um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase) em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana prévia⁴. As estatinas reduzem a síntese de colesterol hepático mediante inibição competitiva, parcial e irreversível da HMG-CoA redutase. Em resposta à redução do colesterol livre nos hepatócitos, é produzida a ativação das proteínas fixadoras do elemento regulador de esteróis (SREBP), que aumentam a transcrição

e a expressão do gene do receptor de LDL e um aumento da quantidade de receptores funcionais no hepatócito⁵.

Uma metanálise realizada pelo *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* reportou uma redução proporcional de aproximadamente um quinto da incidência de morte coronária, infarto de miocárdio não fatal, revascularizações ou acidente cerebrovascular isquêmico, sem distinção de idade, níveis basais de colesterol ou enfermidade vascular prévia⁶.

A utilização de estatinas de maior potência ou em doses mais elevadas (80 mg de atorvastatina ou 20 mg de rosuvastatina) confirmou a hipótese da existência de uma relação contínua entre níveis de LDL-c e risco vascular que os estudos observacionais sugeriam; maiores reduções do LDL-c estão associadas a menor risco de sofrer eventos cardiovasculares⁷.

Uma revisão sistemática realizada por nosso grupo sobre a relação entre redução percentual de partículas aterogênicas (LDL-c, não colesterol das lipoproteínas de alta densidade [n-HDL-c] e Apolipoproteína B [ApoB]) e alterações no volume da placa coronária, avaliada com ultrassom intravascular, demonstrou uma associação significativa e contínua entre redução dos níveis lipídicos e regressão da placa coronária. As maiores porcentagens de regressão do ateroma foram observadas com valores de LDL-c próximos a 50 mg/dL, de n-HDL-c próximos a 80 mg/dL e ApoB em torno de 60 mg/dL⁸.

A HF homozigótica (HFHo) é causada principalmente por mutações em ambos os alelos do receptor da LDL (LDL-R). Pode-se classificar em LDL-R negativo (atividade do LDL-R < 2%) ou LDL-R defeituoso (atividade do LDL-R entre 2% a 25%)⁹. Considerando o mecanismo de ação das estatinas, a variante genética é condicionante da resposta terapêutica.

Estudos clínicos

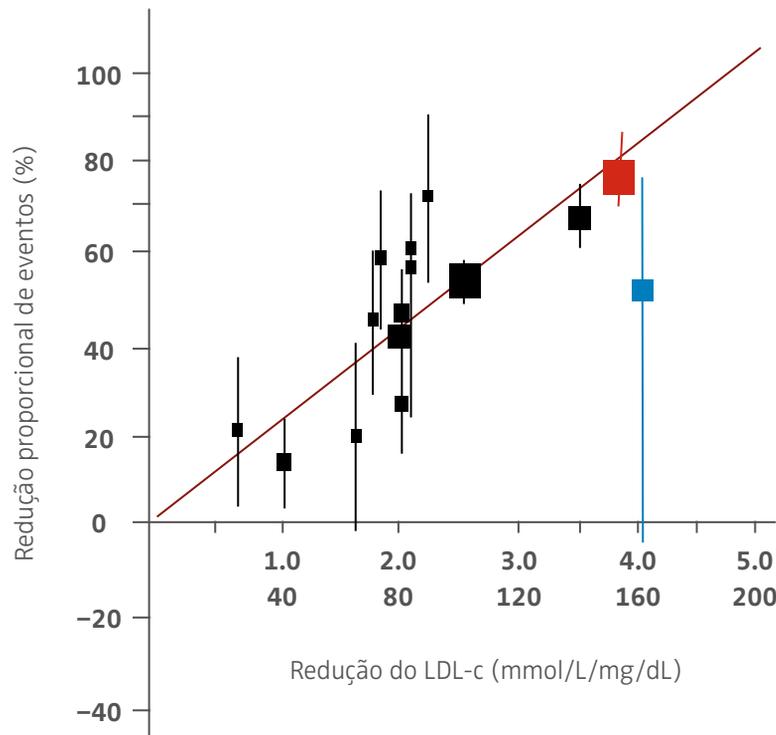
Por razões éticas, não se desenharam estudos para avaliar o impacto clínico das estatinas em pacientes com HFHo. Um estudo de coorte retrospectiva realizado

na África do Sul mostrou redução de 51% (intervalo de confiança [IC] 95%: -3% a 78%) na incidência de eventos cardiovasculares ao comparar pacientes tratados com estatinas com sujeitos não medicados¹⁰. Apesar de a redução percentual de LDL-c ter sido de apenas 26,4%, a redução absoluta foi de 162 mg/dL. Embora o benefício clínico tenha sido importante, a figura 1 mostra que o risco relativo (RR) de 0,49 (IC 95%: 0,22-1,07) foi menor que o esperado para a redução de LDL-c, de acordo com a linha de regressão inferida pelo *CTT Collaboration*. O intervalo de confiança tão amplo é coerente com a previsível variabilidade na resposta das estatinas, segundo as diferentes mutações genéticas previamente comentadas⁹.

Tampouco foram realizados estudos controlados e aleatorizados para avaliar o impacto clínico do tratamento com estatinas em pacientes com HF heterozigótica (HFHe). Contudo, estudos de coorte demonstraram redução significativa na morbimortalidade coronária e mortalidade total nos pacientes medicados^{11,12}. Na figura 1, delineou-se a redução proporcional na taxa de eventos cardiovasculares com seus respectivos intervalos de confiança (RR: 76%; IC 95%: 70% a 82%), observando-se um perfeito ajuste sobre a linha de regressão e um intervalo de confiança muito estreito. Essa inferência matemática demonstra maior previsibilidade e homogeneidade na resposta ao tratamento com estatinas dos pacientes com HFHe.

Dois estudos aleatorizados e controlados com estatinas (4S e WOSCOPS) incorporaram pacientes com essa patologia porque incluíram pacientes com níveis elevados de LDL-c^{4,13}.

Em relação ao impacto do tratamento com estatinas sobre a aterosclerose subclínica, o estudo ASAP (*Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerotic Progression*) demonstrou regressão da espessura médio-intimal das carótidas com 80 mg de atorvastatina durante dois anos, enquanto o tratamento com 40 mg de simvastatina associou-se com a progressão da aterosclerose¹⁴.



Fonte: adaptada de Baigent *et al.*⁶, Raal *et al.*¹⁰ e Versmissen *et al.*¹².

Figura 1. Delinearam-se os valores correspondentes à redução de risco relativo e IC 95% de um estudo de coorte efetuado em pacientes com HFHo (em azul) e outro que inclui pacientes com HFHe (em vermelho). A linha de regressão corresponde à inferida pela CTT *Collaboration*. As escalas de ambos os eixos deveriam ser duplicadas em relação à versão original.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DO COLESTEROL

O ezetimiba é o único fármaco disponível da família dos inibidores da absorção do colesterol (*cholesterol absorption inhibitors* [CAIs]). Trata-se de um CAI que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol biliar e dietário^{15,16}.

Mecanismo de ação

O ezetimiba interage com o transportador intestinal de esteróis Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), diminuindo a absorção intestinal de colesterol e fitoesteróis e, portanto, a carga de colesterol dos quilomícrons. Esse mecanismo induz a uma maior expressão dos receptores hepáticos de LDL-c, redução dos níveis plasmáticos de LDL-c e inibição da aterosclerose em investigação em modelos animais¹⁶⁻¹⁸.

Pesquisas mais recentes demonstraram que o ezetimiba também bloqueia o transportador NPC1L1 hepático, inibindo a reabsorção de colesterol biliar e aumentando o efeito hipolipemiante. A recirculação entero-hepática do ezetimiba e a inibição do NPC1L1 intestinal e hepático explicam a maior eficácia do ezetimiba em relação a outros CAIs não absorvíveis. O desenvolvimento desses fármacos foi interrompido devido ao fato de a eficácia hipolipemiante ter sido menor que a esperada¹⁶.

Estudos de eficácia

Uma análise agrupada, que incluiu 27 estudos e mais de 21 mil indivíduos, demonstrou de forma consistente a maior eficácia hipolipemiante da combinação ezetimiba/estatina ao compará-la com a monoterapia com estatinas. Nessa análise, oito de 21 estudos tinham

critérios de inclusão compatíveis com HFHe. A proporção de pacientes que alcançaram a meta de LDL-c, colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e ApoB foi significativamente maior nos que receberam a combinação de ambos os fármacos. O benefício terapêutico foi observado em todos os subgrupos avaliados¹⁹.

Os estudos de primeira linha compararam “frente a frente” ambos os esquemas. Nos sujeitos tratados com ezetimiba/estatina, a diferença na redução de LDL-c foi 12% maior do que nos tratados com monoterapia com estatinas.

Os estudos de segunda linha tiveram desenhos diferentes. No primeiro, todos os pacientes estavam medicados previamente com estatinas e foram comparados com a duplicação da dose ou a troca por uma estatina de maior potência em relação à adição de ezetimiba à estatina habitual. A diminuição de LDL-c foi 15,1% a favor do tratamento combinado¹⁹.

Uma publicação recente demonstrou que o tratamento combinado ezetimiba/estatina em pacientes hipercolesterolêmicos, além de ser mais eficaz, tem menor variabilidade na resposta hipolipemiante do que a observada ao duplicar a dose de estatina ou ao trocar a estatina habitual por outra de maior potência²⁰. A inibição simultânea de duas vias metabólicas geraria uma resposta hipolipemiante sinérgica e mais previsível, permitindo que uma maior proporção de pacientes obtenha as metas de LDL-c.

Estudos clínicos

Efeito do ezetimiba sobre a aterosclerose carotídea

No estudo ENHANCE, a adição de 10 mg de ezetimiba a 80 mg de sinvastatina em pacientes com HFHe induziu reduções de 16,5% no LDL-c e 25,7% nos níveis de proteína C reativa em comparação à monoterapia com 80 mg de sinvastatina. Contudo, não se observaram modificações na espessura médio-intimal da carótida²¹. Esses resultados mostraram-se

contraditórios ao serem comparados com os do estudo SAND (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study*), que, explorando o mesmo ponto final em pacientes com diabetes tipo 2, demonstrou regressão da aterosclerose carotídea com a adição de ezetimiba ao tratamento habitual com estatinas²².

A melhor explicação desses resultados díspares é que a maioria dos pacientes incluídos no ENHANCE foi tratada durante um lapso prolongado com doses elevadas de estatinas, o que fez com que a espessura médio-intimal basal se encontrasse no patamar de normalidade, diferente do observado nos estudos ASAP e SAND.

Efeito do ezetimiba sobre a redução de eventos ateroscleróticos

O estudo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) avaliou o benefício clínico da redução intensiva do LDL-c com ezetimiba/sinvastatina 20 mg em pacientes com insuficiência renal crônica comparado com placebo. Observou-se uma redução de risco relativo de 17% (IC 95%: 10%-26%) em eventos ateroscleróticos, com uma diferença de LDL-c entre grupos de 33 mg/dL (queda percentual de 32%) e um seguimento médio de 4,9 anos.

O tratamento com ezetimiba/sinvastatina reduziu em 28% os acidentes cerebrovasculares isquêmicos e 27% dos procedimentos de revascularização coronariana, com tendência a uma menor incidência de infarto não fatal²³. A redução proporcional de eventos cardiovasculares ajustou-se à linha de regressão da metanálise do CTT (6,7), o que sugere que o benefício clínico gerado ao reduzir o LDL-c com ezetimiba/sinvastatina seria comparável ao observado com a monoterapia com estatinas.

O estudo IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) incluiu 18.144 pacientes até os dez dias posteriores a terem sofrido uma síndrome coronariana aguda, que foram

aleatorizados para receber 40 mg de sinvastatina/ placebo ou 40 mg de sinvastatina combinada com 10 mg de ezetimiba²⁴. Após o seguimento de sete anos, obteve-se uma diferença no LDL-c de 15,8 mg/dL entre os grupos (69,5 mg/dL no grupo sinvastatina/placebo e 53,7 mg/dL no grupo sinvastatina/ezetimiba). Reportou-se uma redução significativa do ponto final primário de 6,6% ($p = 0,016$) e uma redução de risco relativo de 10% ($p = 0,003$) no ponto final combinado composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente cerebrovascular não fatal. No IMPROVE-IT também se observou que a redução proporcional de eventos cardiovasculares se ajustava à linha de regressão da metanálise do CTT *Collaboration*, a partir do que se deduz que os resultados deveriam ser similares em pacientes com níveis elevados de LDL-c²⁵.

Apesar de os estudos SHARP e IMPROVE-IT não terem incluído pacientes com HF, ambos os ensaios demonstraram a segurança, a eficácia e o benefício clínico da adição de ezetimiba ao tratamento com estatinas.

SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Os sequestradores de ácidos biliares (SAB) são fármacos hipolipemiantes não absorvíveis, que atuam no intestino impedindo a reabsorção dos sais biliares e aumentando sua eliminação fecal. Esse mecanismo induz a um aumento na síntese de ácidos biliares, depleção de colesterol hepático e, como mecanismo compensador, aumento na atividade dos LDL-R com a consequente redução de LDL-c.

As resinas SAB de primeira geração são a colestiramina e o colestipol²⁶. Esses fármacos requerem doses de 24 g/dia e 30 g/dia respectivamente para alcançar reduções de 18% a 25% do LDL-c. Os efeitos adversos gastrointestinais (constipação e flatulência) limitam sua utilidade clínica. Os SAB aumentam o nível plasmático de triglicérides, por isso não é conveniente utilizá-los em pacientes com níveis

plasmáticos de triglicérides > 200 mg/dL, e estão contraindicados em presença de uma hipertrigliceridemia > 400 mg/dL. O impacto clínico desses fármacos sobre a redução de eventos cardiovasculares em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo 2 foi demonstrado no *Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT), como monoterapia, e no *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS), em combinação com lovastatina ou niacina^{27,28}.

O colesevelam é um sequestrador de ácidos biliares de segunda geração de muito boa tolerância e perfil de segurança²⁹. Sua combinação com diferentes estatinas geram uma redução adicional do LDL-c de 8% a 16%. Um efeito adicional favorável do colesevelam é a redução da glicemia em pacientes com *diabetes mellitus*, o que o torna uma opção interessante para o manejo das dislipidemias do paciente com diabetes tipo 2³⁰.

ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

A niacina ou ácido nicotínico pertence à família de vitamina B. Também é denominada vitamina B3. É o único fármaco disponível que aumenta os níveis plasmáticos de HDL-c e reduz a lipoproteína (a), ou Lp(a). Contudo, sua utilidade na prática clínica é controversa, tendo em vista os resultados dos estudos recentes.

Provavelmente o mecanismo de ação mais importante do ácido nicotínico é a inibição não competitiva da diacilglicerol aciltransferase hepática (DGAT2), o que diminui a síntese de triglicérides, o agrupamento das lipoproteínas de densidade muito baixa e a lipidação da ApoB, aumentando assim sua degradação. Em consequência, a niacina diminui a secreção de VLDL e dos níveis de colesterol total, LDL-c e ApoB^{31,32}.

Estudos de eficácia

A niacina de liberação prolongada na dose de 1.000 mg/dia modifica significativamente vários componentes do perfil lipídico: reduz em média 4% do colesterol total, 6% do LDL-c, 21% da trigliceridemia,

7% da ApoB e 12% dos níveis plasmáticos de Lp(a), aumentando o HDL-c em 17%. A dose recomendada de 2.000 mg/dia reduz em média 10% do colesterol total, 15% do LDL-c, 28% da trigliceridemia, 15,7% da ApoB e 28% dos níveis plasmáticos de Lp(a), aumentando o HDL-C em 23%³³.

Estudos clínicos

Os primeiros estudos clínicos com niacina (FATS, CDP, HARP, *Stockholm Study*, UCSF-SCOR, CLAS e AFREGS) demonstraram redução de eventos cardiovasculares^{28,34-39}. Estudos mais recentes indicaram que a niacina é uma terapia adicional efetiva para evitar a progressão da aterosclerose avaliada por ultrassom carotídeo, ressonância magnética vascular ou angiografia coronariana (HATS, ARBITER-2, ARBITER-3, ARBITER-6, *Oxford Niaspan Study*)⁴⁰⁻⁴⁴. Esse conjunto de evidências foi desafiado recentemente pelos resultados dos estudos AIM-HIGH e HPS2-THRIVE^{45,46}.

O estudo AIM-HIGH aleatorizou 3.414 pacientes com enfermidade cardiovascular a receber 2 g de niacina ou placebo, sem observar diferenças na incidência de eventos cardiovasculares entre ambos os grupos. Os pacientes de ambos os grupos de tratamento foram medicados com sinvastatina com ou sem ezetimiba para manter o nível de LDL-c entre 40 e 80 mg/dL⁴⁵.

No estudo HPS2-THRIVE, o principal objetivo foi avaliar o efeito clínico da adição de 2 g de niacina de liberação prolongada associada ao laropirant (um antagonista do receptor-1 da prostaglandina D2 que reduz a incidência de *flushing*) em 25.673 pacientes com doença cardiovascular prévia e/ou *diabetes mellitus*. Os pacientes foram tratados intensivamente com 40 mg de sinvastatina com ou sem ezetimiba para alcançar um objetivo de colesterol total de 135 mg/dL. As diferenças no ponto final primário (eventos coronarianos maiores, acidente cerebrovascular ou revascularização) entre o grupo niacina-laropirant e placebo não foram estatisticamente significativas (14,5% *versus* 15%; $p = 0,29$;

hazard ratio [HR]: 0,96; IC 95%: 0,90-1,03). Contudo, observou-se uma significativa redução na taxa de revascularizações (HR: 0,89; IC 95%: 0,80-0,99). Análises de subgrupos do HPS2-THRIVE demonstraram que o tratamento com niacina esteve associado a uma redução de risco nos pacientes que ingressaram no estudo com LDL-c ≥ 77 mg/dL ou ApoB ≥ 70 mg/dL. Esse achado provavelmente está relacionado com as maiores reduções de LDL-c observadas nesses subgrupos⁴⁶.

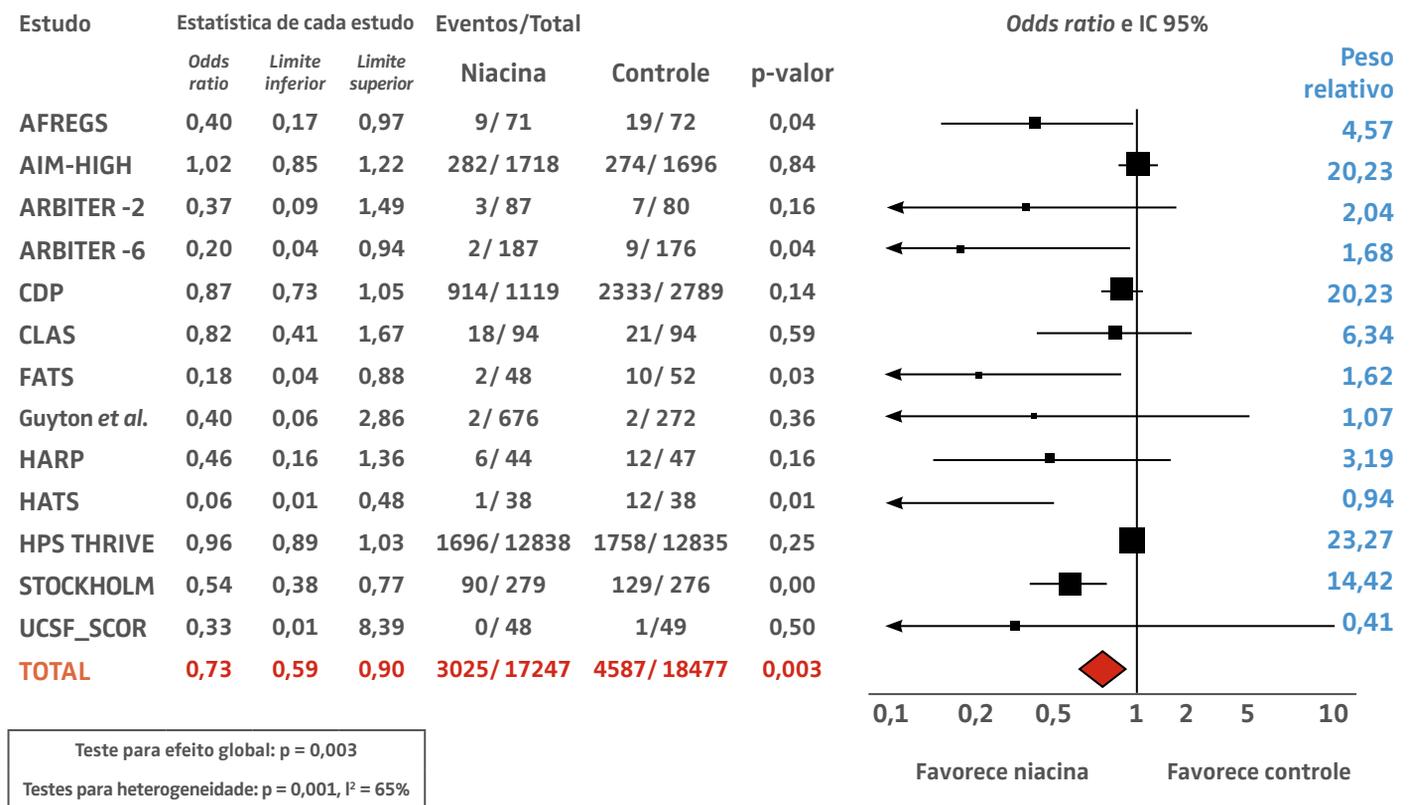
Nosso grupo apresentou recentemente uma metanálise atualizada de niacina que incluiu treze estudos de boa qualidade e 35.723 pacientes. Os resultados foram surpreendentes, demonstrando que, mesmo incluindo os resultados do AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, o tratamento com niacina esteve associado a uma redução estatisticamente significativa de 27%, 19% e 41% na incidência de eventos cardiovasculares, eventos coronarianos maiores e revascularização, respectivamente (Figura 2)⁴⁷.

Os resultados da nossa metanálise e modelos de metarregressão sugerem fortemente que o benefício cardiovascular gerado pela niacina estaria relacionado com o decréscimo de partículas aterogênicas e que o aumento dos níveis de HDL-c não seria protetor.

Vale a pena enfatizar que os pacientes incluídos nos estudos CDP, FATS e UCSF-SCOR tinham critérios diagnósticos de hipercolesterolemia^{28,34,38}.

Essa nova interpretação dos mecanismos benéficos da niacina sobre a progressão da aterosclerose muda a indicação desse fármaco. Transforma-se em uma terceira alternativa adicional de muito baixo custo para reduzir partículas com ApoB em pacientes com resposta inadequada a estatinas e ezetimiba. O mecanismo de ação descrito previamente é diferente das estatinas e ezetimiba, motivo pelo qual constitui uma opção complementar muito interessante em pacientes com HF.

Devemos ter em conta que a niacina tem múltiplos efeitos adversos potenciais: cutâneos, *flushing*, gástricos, miopatias, gota, hiperglicemia e aumento do risco de infecções. No estudo HPS2-THRIVE, foi observada



Fonte: adaptada de Siniawski et al.⁴⁷.

Figura 2. Efeito do tratamento com niacina sobre a incidência de eventos cardiovasculares. Observou-se uma redução de risco de 27%. O I² é elevado por causa da grande heterogeneidade dos resultados.

uma maior taxa de sangramento, que poderia estar relacionada com a administração de laropiranto, ao passo que no AIM-HIGH, que utilizou apenas niacina de ação prolongada, não foi reportada uma taxa aumentada de hemorragias⁴⁸.

Esse fármaco pode ser muito eficaz em pacientes com HFHe, mas requer um monitoramento muito estrito e deve ser indicado por médicos especialistas em lipídios.

AFÉRESE DO LDL-C (LDL-AF)

O procedimento consiste na eliminação seletiva das lipoproteínas do sangue que contêm ApoB (LDL, IDL, VLDL, Lp[a]), devolvendo os demais componentes. A extração extracorpórea dessas lipoproteínas

pode ser feita por vários métodos. A maioria utiliza o plasma do paciente, como a LDL-Af de filtração em cascata ou dupla filtração (DF), a LDL-Af induzida por heparina extracorpórea (HELP), a imunoabsorção (IA) e a absorção com sulfato de dextrano (DAS). O tratamento com DF, DSA, HELP ou IA requer separação prévia do plasma do sangue mediante um disco separador de plasma^{49,50}. Os tratamentos em que se utiliza sangue total incluem a absorção direta de lipoproteínas por hemoperfusão (DALI) e uma variante do método DAS com absorção de sangue total⁵⁰. A redução do LDL-c após cada sessão de tratamento depende do método utilizado, oscilando entre 55% e 70%¹.

O intervalo médio entre as sessões vai depender do objetivo da concentração de LDL-c buscada,

dependendo da velocidade e nível de rebote do colesterol após a sessão de aférese. A validação do método deve ser realizada no centro, segundo o método de aférese utilizado⁵¹. O intervalo habitual entre sessões é de duas semanas, mas em pacientes com HFHo ou HFHe severa podem ser requeridas sessões semanais.

Tolerância

Os efeitos adversos da LDL-Af são escassos e de caráter leve. Os mais frequentes são a hipertensão, parestesias, náuseas, vômitos e enjoos. Muitos dos sintomas são mediados pela liberação de bradiquinina e estão associados ao uso concomitante de inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA). Por isso, recomenda-se a substituição dos IECA por antagonistas dos receptores da angiotensina 2 antes do início do tratamento com LDL-Af⁵¹. Os métodos de LDL-Af que mais se associam a esse efeito adverso são a DALI e a DAS, e ambas utilizam superfície de absorção carregadas negativamente, o que leva a um

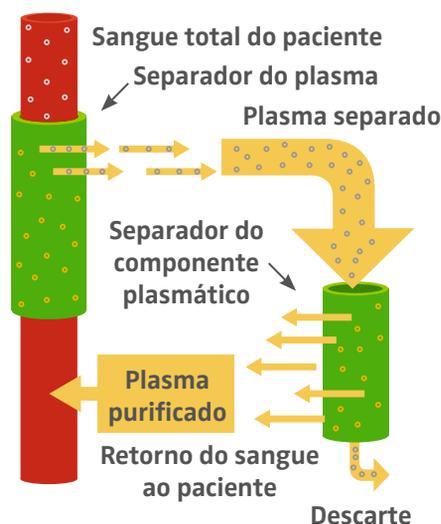
aumento da ativação da bradiquinina, que poderia contribuir para a hipotensão⁵². Há relatos de casos isolados de reação anafilática em pacientes medicados com IECA⁵³.

Recentemente, na Argentina, começamos um programa de aférese da LDL no Hospital Italiano de Buenos Aires. A técnica de aférese utilizada é de dupla filtração em cascata, e obtivemos uma excelente resposta terapêutica (Figura 3)⁵⁴.

Vários estudos clínicos demonstraram o benefício da LDL-Af sobre a progressão da doença coronariana aterosclerótica e redução na taxa de eventos cardiovasculares⁵⁵⁻⁵⁷. Recentemente se relatou a eficácia marcada da LDL-Af na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana aterosclerótica e níveis elevados de lipoproteína(a)⁵⁸.

Indicação de LDL-Af

Vários guias e recomendações sobre a indicação dessa técnica têm sido publicados. Nosso grupo adotou



Fonte: adaptada de Asahi Kasei⁵⁴.

Figura 3. LDL-Af: técnica de dupla filtração em cascata. O plasma é separado e depois fracionado de acordo com o tamanho molecular dos componentes. A segunda membrana tem um ponto de corte de aproximadamente 1 milhão de dalttons. O LDL-c tem um peso molecular de 2.300.000 dalttons e por isso é retido por essa membrana, enquanto os componentes plasmáticos menores que 1 milhão de dalttons passam através da membrana e regressam para o paciente.

os critérios do *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*, dos Estados Unidos⁵⁹, que recomenda a LDL-Af em pacientes que não alcançam um decréscimo adequado de LDL-c, apesar da dieta e do tratamento farmacológico máximo não menor a seis meses e que apresentem:

- HF homozigótica com LDL-colesterol ≥ 300 mg/dL (ou colesterol não HDL ≥ 300 mg/dL).
- HF heterozigótica com LDL-colesterol ≥ 300 mg/dL (ou colesterol não HDL ≥ 300 mg/dL) e um ou nenhum fator de risco.
- HF heterozigótica com LDL-colesterol ≥ 200 mg/dL (ou colesterol não HDL ≥ 230 mg/dL) e dois fatores de risco ou lipoproteína(a) ≥ 50 mg/dL.
- HF heterozigótica com LDL-colesterol ≥ 160 mg/dL (ou colesterol não HDL ≥ 190 mg/dL) e risco muito elevado (doença coronariana documentada ou outra doença cardiovascular ou diabetes).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146-57.
2. Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Spanish adaptation of the position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:80-96.
3. Robinson J, Goldberg AC. Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5 Suppl 3:S18-S29.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
5. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation*. 2004;110:886-92.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
8. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G, Giorgi M, Huerín M. Association between LDL-C, non HDL-C, and Apolipoprotein B Levels with coronary plaque regression. *Arq Bras Cardiol*. 2015 May 19. pii: S0066-782X2015005050050. [Epub ahead of print.]
9. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S9-17.
10. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202-7.
11. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29:2625-33.
12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
14. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
15. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterol levels: commonalities and differences. *J Lipid Res*. 2003;44:2030-8.
16. Davis HR Jr, Tershakovec AM, Tomassini JE, Musliner T. Intestinal sterol transporters and cholesterol absorption inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:467-478.

17. Davis HR Jr, Lowe RS, Neff DR. Effects of ezetimibe on atherosclerosis in preclinical models. *Atherosclerosis*. 2011;215:266-278.
18. Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*. 2008;7:508-19.
19. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223:251-61.
20. Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2015;240:482-9.
21. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
22. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, 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;52:2198-205.
23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
24. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tereshakovec AM, White JA, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014;168:205-12.
25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano R, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM*. 2015 Jun 3. [Epub ahead of print.]
26. Glueck CJ, Ford S Jr, Scheel D, Steiner P. Colestipol and cholestyramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. *JAMA*. 1972;222:676-81.
27. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
28. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289-98.
29. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med*. 1999;159:1893-900.
30. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose lowering effect of WelChol study (GLOWS): A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2007;29:74-83.
31. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008;101:20B-6B.
32. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Recent advances in niacin and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:239-45.
33. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol*. 1998;82:29U-34U.
34. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975; 231:360-81.
35. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH; Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet*. 1994;344:1182-6.

36. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405-18.
37. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA.* 1990;264:3007-12.
38. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA.* 1987;257:3233-40.
39. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med.* 2005;142:95-104.
40. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1583-92.
41. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110:3512-7.
42. Taylor A, Villines T, Stanek E, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009;361:2113-22.
43. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2243-50.
44. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1787-94.
45. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
46. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
47. Siniawski D, Masson W, Belziti C. An updated meta-analysis and meta-regression of niacin in cardiovascular prevention. *Circulation.* 2014;130:A13041.
48. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, Fleg JL, Kashyap ML, McBride R, et al. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med.* 2014;371:288-90.
49. Winters JL; American Society for Apheresis. American Society for Apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher.* 2014;29:191-3.
50. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:314283.
51. Lee WP, Datta BN, Ong BB, Rees A, Halcox J. Defining the role of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:363-70.
52. Kroon AA, Mol MJ, Stalenhoef AF. ACE inhibitors and LDL-apheresis with dextran sulphate adsorption. *Lancet.* 1992;340:1476.
53. Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K. Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *Asaio J.* 1993;39:M288-91.
54. Asahi Kasei. Modalities of therapeutic plasmapheresis [Internet]. [citado em 7 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.asahikasei.co.jp/medical/en/apheresis/product/plasma/about/cure.html>.

55. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV, et al.; LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1826-35.
56. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, 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;82:1489-95.
57. Koziolk MJ, Hennig U, Zapf A, Bramlage C, Grupp C, Armstrong VW, et al. Retrospective analysis of long-term lipid apheresis at a single center. *Ther Apher Dial*. 2010;14:143-52.
58. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*. 2013;128:2567-76.
59. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S38-45.

Novos tratamentos farmacológicos para hipercolesterolemia familiar

Dr. Pablo Corral

Especialista hierarquizado em Medicina Interna. Membro da Comissão Diretora da Sociedade Argentina de Lípidos. Docente na Faculdade Medicina Universidad FASTA Mar del Plata, Argentina

Dra. Ada Cuevas

Médica-cirurgiã. Mestre em Nutrição Clínica na Universidade do Chile. Fellow em Nutrição e Metabolismo da Universidade do Texas, Dallas Santiago, Chile

INTRODUÇÃO

As estatinas, em conjunto com a dieta e a mudança do estilo de vida, constituem o tratamento de escolha para a hipercolesterolemia (HC), tanto na forma poligênica quanto para a hipercolesterolemia familiar (HF)¹. Múltiplos estudos têm mostrado sua eficácia e segurança na redução de eventos cardiovasculares². Apesar disso, as estatinas podem ser insuficientes em pacientes HF homozigóticos (HFHo) ou heterozigóticos (HFHe) severos (formas compostas ou duplas) nas quais a atividade do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R) é disfuncional ou está praticamente ausente. Os pacientes intolerantes a estatinas são outro grupo potencialmente beneficiado pelos tratamentos surgidos recentemente e outros em vias de aprovação.

Nos últimos anos, têm-se desenvolvido potentes fármacos redutores LDL-colesterol (LDL-c) com inovadores mecanismos de ação, que têm demonstrado uma grande eficácia em pacientes com hiperlipidemias graves de difícil manejo, podendo inclusive ser associados com outras terapias hipolipemiantes convencionais³. Classicamente, os três grupos de fármacos que diminuem o LDL-c (estatinas, sequestradores de ácidos biliares e inibidores da absorção intestinal do colesterol) atuam na redução do colesterol celular e no hepatócito, resultando em um aumento compensatório dos LDL-R hepáticos.

Isso explica em parte por que os pacientes com defeitos no LDL-R (ex. HF) e, principalmente, os que têm mutações em ambos os alelos (HFHo, HFHe compostos ou duplos) respondem pobremente (0% a 25%) a essas terapias clássicas.

Assim, diferentes estratégias têm sido implementadas para desenhar compostos que atuem por fora dos mecanismos clássicos que regulam o LDL-R. Isso inclui o oligonucleotídeo antissenso contra a apolipoproteína B (ApoB) (mipomerseno), os inibidores da proteína de transferência de triglicérides microsomal (lomitapida) (Figura 1), os anticorpos monoclonais inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) e os inibidores da proteína transportadora de éster de colesterol (iCETP)⁴. Diversos estudos mostraram sua grande eficácia hipolipemiante e um aceitável perfil de segurança em curto e médio prazo, especialmente em pacientes HFHo e em pacientes com HC severas. Alguns desses tratamentos também têm sido avaliados em pacientes com intolerância a estatinas. Atualmente estão em curso diversos ensaios clínicos a fim de determinar se o efeito da modificação do perfil lipídico que mostram esses compostos se traduzem em redução de eventos cardiovasculares.

A utilização de mipomerseno e lomitapida como terapêutica associada à dieta e aos tratamentos clássicos foi comprovada em pacientes com a forma homocigótica de HF, ainda que estudos tenham sido feitos em pacientes com formas severas de HFHe⁵.

A atual distinção e nomenclatura para diferenciar as formas severas da HFHe de HFHo são arbitrárias e, muitas vezes, deve prevalecer o juízo clínico na hora de decidir tratar desses pacientes complexos⁶. O objetivo do presente capítulo é descrever os fármacos atualmente aprovados (mipomerseno e lomitapida) e os que estão em fases avançadas de desenvolvimento (iPCSK9 e iCETP) para tratamento e manejo da HF.

OLIGONUCLEOTÍDEO ANTISSENSO (MIPOMERSENO)

Mipomerseno (Genzyme/ISIS 301012) é um oligonucleotídeo antissenso de segunda geração desenhado para se juntar a uma sequência específica de bases do ácido ribonucleico mensageiro (m RNA) da ApoB100,

impedindo a translação⁷. Como resultado, produz-se uma inibição na síntese hepática dessa apolipoproteína que é crucial na produção das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e, conseqüentemente, das LDL e outras lipoproteínas aterogênicas⁸. Esse mecanismo de ação inovador, que atua independentemente dos LDL-R, é interessante nos casos em que existe deficiência ou ausência de LDL-R, como ocorre na HF. A substância distribui-se amplamente pelos diferentes tecidos do organismo, com exceção do músculo esquelético, alcançando sua maior concentração no fígado e nos rins. Tem vida média de 23 a 46 dias, dependendo da dose, metaboliza-se por endo e exonucleases e sua eliminação é por via renal. Como não metaboliza nem inibe as isoenzimas do citocromo P450, não são esperadas interações significativas com outros fármacos como estatinas ou ezetimiba⁹. O medicamento foi aprovado recentemente pela FDA (*Food and Drug Administration*), como fármaco órfão para o tratamento da HFHo, em combinação com outros agentes hipolipemiantes e mudança no estilo de vida¹⁰. Seu efeito na redução do LDL-c e ApoB100 depende da dose e do tempo de exposição ao fármaco. A dose de administração é de 200 mg, uma vez por semana, e por via subcutânea¹¹. Os estudos em fase II, randomizados e duplos-cegos, realizados em pacientes com HFH e com hipercolesterolemia, com ou sem tratamento com estatinas, permitiram avaliar a segurança, a eficácia e a dosagem do mipomerseno. Em todos os estudos, observou-se uma redução dose-dependente do LDL-c, alcançando 34% na HFH, 37,5% nos hipercolesterolemicos em tratamento com estatinas e 71% quando administrado em monoterapia. Nesses estudos, também foi observada uma redução significativa dos níveis de lipoproteína (a) (Lp[a]), sendo de 17% nos pacientes com HFH na dose de 200 mg e de 42% nos pacientes com hipercolesterolemia sem tratamento com estatinas. Os principais efeitos adversos associados ao fármaco foram as reações no local da aplicação,

sintomas similares aos da gripe e uma elevação discreta das transaminases¹². A partir desses e de outros estudos em fase II, selecionou-se a dose de 200 mg semanais para as avaliações posteriores em estudos de fase III. Uma recente metanálise avaliou a eficácia e a segurança do mipomerseno *versus* placebo no tratamento da dislipidemia em adultos (Tabela 1)¹³.

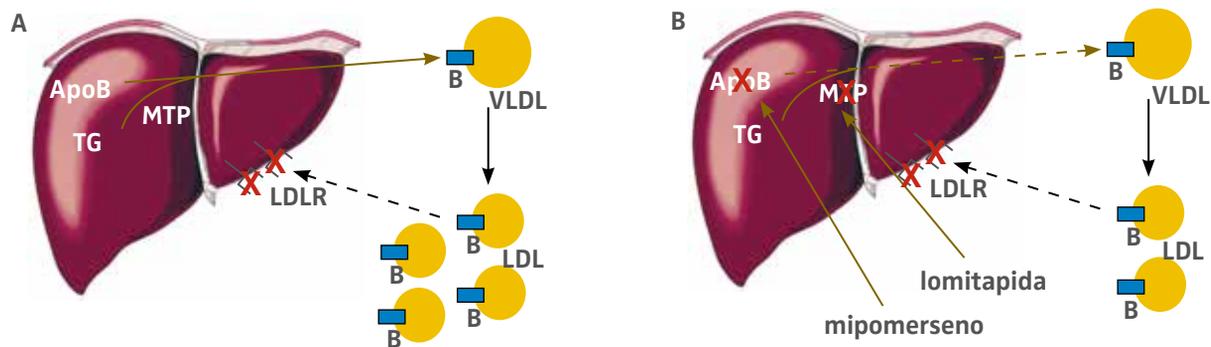
Foram analisados todos os ensaios clínicos randomizados e controlados na data da publicação, encontrando oito estudos com as características mencionadas¹⁴⁻²¹. Um total de 462 pacientes foram avaliados, revelando uma redução significativa dos seguintes parâmetros lipídicos: LDL-c 32,37%; colesterol total 24,18%; VLDL-c 21,59%; não HDL-c 30,83%;

TABELA 1. Revisão sistemática dos efeitos do mipomerseno sobre o perfil lipídico

Autor Ano	N total pacientes P/M	Duração semanas	LDL-c	CT	n-HDL-c	VLDL-c	TG	HDL-c	Lp(a)	ApoB
Akdim <i>et al.</i> , 2010 ¹⁴	P=15 M=16	5	-27,4	-15,4	-25	3		2,8		-24,4
Visser <i>et al.</i> , 2010 ¹⁵	P=11 M=10	13	-22	-16,4	-21,3	-13,2		4	-19,6	-19,9
Akdim <i>et al.</i> , 2010 ¹⁶	P=8 M=11	6	-21	-16	-21	-14		-1	-17	-23
Akdim <i>et al.</i> , 2011 ¹⁹	P=10 M=8	13								
McGowan <i>et al.</i> , 2012 ²¹	P=19 M=39	26	-35,9	-28,3	-33,9	-9,6	-8,6	5,8	-32,7	-35,9
Visser <i>et al.</i> , 2012 ¹⁸	P=12 M=21	26	-43,7	-36,9	-45,6	-27		8,1	-27,1	-46,2
Stein <i>et al.</i> , 2012 ²⁰	P=41 M=83	26	-28	-19,4	-25					-26,3
Thomas <i>et al.</i> , 2013 ¹⁷	P=52 M=105	26	-36,9	-26,4	-35,7	-25,3	-25,2	2,2		-37,5

Fonte: adaptada de Panta *et al.*¹³.

ApoB: apolipoproteína B; **CT:** colesterol total; **HDL-c:** colesterol das lipoproteínas de alta densidade; **LDL-c:** colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; **Lp(a):** lipoproteína (a); **n-HDL-c:** colesterol não-HDL; **TG:** triglicérides; **VLDL-c:** colesterol das lipoproteínas de densidade muito baixa.



Fonte: adaptada de Rader *et al.*²².

Figura 1. Mecanismo de ação do mipomerseno e da lomitapida.

triglicérides 36,26%; ApoB 32,54%; Lp(a) 25,87%. Não foram observadas variações significativas nos valores do HDL-c. Em relação à análise de segurança, encontraram-se resultados significativos no grupo de mipomerseno quanto às reações no local da injeção, sintomas similares aos da gripe e esteatose hepática, com elevação enzimática de transaminases menor a dez vezes o valor basal¹³.

As análises de segurança demonstraram que mipomerseno é, em geral, bem tolerado. Os efeitos adversos mais frequentes são as reações no local da injeção (80% a 100%), como mudança de coloração na pele, enrijecimento, prurido, entre outros, que, apesar de leves, são uma das causas frequentes de descontinuação do tratamento. A incidência deste efeito diminui a partir do sexto mês de tratamento; são reações autolimitadas e se resolvem espontaneamente em um período de três a cinco dias depois da aplicação. Os sintomas similares aos da gripe ocorrem com 30% a 50% dos pacientes e se caracterizam por fadiga, arrepios e moléstias generalizadas. A elevação das transaminases ≥ 3 vezes o valor normal varia nos diferentes estudos entre 12% nos homozigóticos e em 33% nos pacientes intolerantes às estatinas. Em nenhum dos estudos observou-se aumento da bilirrubina, fosfatase alcalina ou alteração na função da síntese do fígado. O aumento nas transaminases esteve relacionado com a redução dos níveis de ApoB, e foi motivo de descontinuação do fármaco em menos de 4% dos casos com HFHo. Por outro lado, mipomerseno esteve associado com um aumento variável e modesto do conteúdo de gordura no fígado (10%) em alguns estudos, que por sua vez foi associado ao mecanismo de ação do fármaco, à variação nas transaminases e ao tempo de exposição ao fármaco. O efeito descrito sobre o fígado é reversível ao descontinuar o tratamento, retornando a valores basais²³.

Os estudos com ressonância magnética nuclear demonstram a reversibilidade da esteatose hepática em longo prazo, tanto em diabéticos quanto em não

diabéticos, sugerindo certo grau de adaptação do fígado, também evidenciado em estudos pré-clínicos. Sugere-se o controle periódico de transaminases e função hepática, a fim de controlar esse efeito não desejado. Neste ponto, atualmente não é possível antecipar os efeitos de longo prazo do aumento da gordura hepática com mipomerseno (tampouco com lomitapida; ver o artigo sobre lomitapida) e se requerem cuidados e seguimento próximo desse efeito adverso. Os níveis de glicemia e hemoglobina glicosada permanecem inalterados durante a terapia com mipomerseno²⁴.

Recentemente se conheceram os resultados de uma análise interina sobre um estudo com 131 pacientes com HFHo e HFHe, que receberam mipomerseno 200 mg semanalmente, somado à terapia hipolipemiante máxima tolerável²³. O seguimento foi de 104 semanas, mostrando uma redução favorável das lipoproteínas aterogênicas, evidenciáveis em estudos prévios. Comparando com os valores basais, o decréscimo de LDL-c foi de 28% e ApoB de 31%. Os eventos adversos mais frequentes foram as reações no local da injeção e os sintomas similares aos da gripe, como nos estudos prévios. De forma interessante, a elevação das enzimas hepáticas e o incremento da gordura hepática, observados durante o primeiro ano, tenderam a estabilizar-se e diminuir durante o segundo ano de seguimento, voltando aos valores basais após suspender a medicação. Mais informação é esperada quando esse estudo finalizar formalmente ao cabo dos quatro anos de seguimento. Com relação à acumulação de gordura hepática nos pacientes que recebem mipomerseno, um recente estudo publicado avaliou, mediante biópsia hepática, sete pacientes sob tratamento com mipomerseno. Os resultados encontraram esteatose simples, sem inflamação significativa ou fibrose, diferenciando do quadro hepático do observado na esteato-hepatite não alcoólica²⁵.

INIBIDORES DA PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9 (PCSK9)

A PCSK9 é uma serina protease que aumenta a degradação dos LDL-R no fígado²⁶. Esses últimos, após serem internalizados no nível hepático, podem ser reciclados ou degradados nos lisossomas. A PCSK9 se une ao LDL-R na superfície do hepatócito e o dirige até os lisossomas, aumentando sua degradação e reduzindo sua reciclagem até a membrana celular²⁷.

Assim, os fármacos inibidores de PCSK9 diminuem a degradação do LDL-R e, conseqüentemente, reduzem os níveis de LDL-c²⁸. Diferentes estratégias foram desenvolvidas para inibir a PCSK9, tais como anticorpos monoclonais, RNA antissentido e peptídeos miméticos. Apesar disso, os anticorpos monoclonais têm sido os mais promissores e apresentado etapas mais avançadas de desenvolvimento²⁹.

Até agora três companhias farmacêuticas desenvolveram esses anticorpos anti-PCSK9: Amgen (evolcumabe), Sanofi/Regeneron (alirocumabe) e Pfizer (bococizumabe). Todos são administrados por via subcutânea e, nos estudos clínicos de fase II, demonstraram ser bem tolerados e altamente eficazes na redução de lipopartículas aterogênicas, com reduções de 60% a 70% no LDL-c, principalmente quando as injeções foram administradas regularmente a cada duas semanas³⁰. Em um estudo de 77 pacientes com HF, o uso de alicumabe injetável, em doses de 150 a 300 mg a cada quatro semanas, reduziu os níveis de LDL-c de 29% a 43% e em 68% ao ser administrada em dose de 150 mg a cada duas semanas. Além disso, com essa última dose, observou-se um aumento de HDL-c e de ApoA1 em 6,5% e 8,8%, respectivamente³¹.

No estudo GAUSS, que avaliou a eficácia e a segurança de evolcumabe em 160 pacientes intolerantes a estatinas, observou-se uma redução do LDL-c de 40,8% a 50,7% em comparação aos níveis basais. A combinação de evolcumabe com ezetimibe reduziu a LDL-c em 63%³².

No estudo RUTHERFORD, 167 pacientes com HF tratados com dose máxima de estatinas, mas com um mau controle de seus níveis de LDL-c, foram randomizados para evolcumabe, em doses de 350 ou 420 mg, ou placebo administrados a cada quatro semanas. O uso de evolcumabe, adicionada a dose máxima de estatinas, esteve associado a uma significativa redução adicional do nível de LDL-c de 43% e 55% com as doses de 350 e 420 mg, respectivamente³³.

Uma recente metanálise que incluiu vinte estudos de pelo menos oito semanas de duração demonstrou que os inibidores de PCSK9 reduzem significativamente os níveis de colesterol total, LDL-c e ApoB. Além disso, também se observou um aumento de HDL-c e de ApoA1, com um adequado perfil de segurança e tolerabilidade nos pacientes tratados com o inibidor PCSK9, em comparação àqueles que não o receberam³⁴.

Em um recente estudo de fase III que incluiu 4.465 pacientes que recebiam doses máximas toleradas de estatinas, evolcumabe reduziu o LDL-c em 61% (de uma média de 120 mg/dL a 48 mg/dL) em comparação ao basal. Na análise *post-hoc*, ainda, evidenciou-se uma significativa redução de eventos cardiovasculares em comparação ao placebo até aproximadamente um ano de tratamento (razão de risco [RR]: 0,47; 95% IC: 0,28-0,78; p=0,003). Os eventos adversos foram similares ao do grupo placebo, ainda que mais sintomas neurocognitivos tenham sido reportados no grupo tratado com evolcumabe, sem existir uma associação com o nível de redução do LDL-c³⁵.

Em outra recente metanálise, que incluiu 24 estudos com 10.159 pacientes, a utilização de iPCSK9 esteve associada a uma redução significativa dos níveis de LDL-c (-47,5%), da mortalidade por todas as causas de 0,31% (19/1687) e de infarto do miocárdio em 0,53% (21/3971), em comparação a pacientes que não recebiam esse tipo de fármaco (OR: 0,45, 95% IC: 0,23-0,86, P=0,015).

Por outro lado, observou-se uma redução, ainda que não significativa, de mortalidade cardiovascular nos pacientes tratados com iPCSK9 de 0,19% (12/6187) *versus* 0,33% (13/3972) (OR: 0,50, 95% IC: 0,23-1.10, P=0,084)³⁶.

INIBIDORES DA PROTEÍNA DE TRANSFERÊNCIA MICROSSOMAL (IMTP)

A MTP é uma proteína que no nível do retículo endoplasmático transfere triglicérides, fosfolipídios e colesterol esterificado à ApoB, processo essencial na síntese e secreção das VLDL de origem hepática e dos quilomícrons de origem intestinal³⁷.

Os fármacos iMTP (lomitapida, AEGR-733) induzem reduções dos níveis de LDL-c e de triglicérides plasmáticos³⁸. Sua indicação terapêutica tem sido autorizada para o tratamento da HFHo em adultos maiores de 18 anos de idade como terapia coadjuvante a uma dieta reduzida em gorduras e ao tratamento farmacológico hipolipemiante convencional e/ou LDL-aférese, se estiver disponível^{10,39}.

A eficácia da lomitapida em monoterapia foi avaliada, em um estudo fase II, em seis pacientes com HFHo com mais de 18 anos de idade, com titulação forçada de dose durante 16 semanas³⁰. Os pacientes seguiram uma dieta muito restrita (< 10% do aporte calórico como gorduras), junto a uma suplementação de vitaminas e ácidos graxos essenciais. A redução máxima em LDL-c e triglicérides foi de 51% e 65%, respectivamente. Os efeitos adversos mais frequentes ocorreram no nível gastrointestinal devido ao maior consumo de gorduras na dieta. Também se observou elevação das transaminases e aumento do conteúdo de gordura hepática, que se normalizaram quatro semanas após a suspensão do tratamento⁴⁰.

Em outro estudo, 84 pacientes hipercolesterolêmicos foram tratados com lomitapida durante 12 semanas. Foram administradas doses de 5 a 10 mg ao dia e se obteve uma redução do LDL-c de 19% a 30% ao ser utilizada

como monoterapia e de 35% a 46% ao ser combinada com ezetimibe 10 mg ao dia. Também se observou redução nos níveis de ApoB100 em 24% e 37%, e de Lp(a) em 17% e 16%, respectivamente. Não se observaram alterações nos níveis de triglicérides, mas sim um aumento discreto, embora significativo, de HDL-c e ApoAI⁴¹.

A eficácia e a segurança da lomitapida como terapia coadjuvante a outros tratamentos hipolipemiantes, incluindo a LDL-aférese, foram avaliadas em um estudo fase III, aberto, não aleatorizado, que incluiu 29 pacientes adultos com HFHo⁴². O estudo teve uma primeira fase de eficácia de 26 semanas (objetivo primário) e outra de segurança na semana 26 e na semana 78. Na fase de eficácia, o tratamento farmacológico concomitante e a LDL-aférese não se modificaram, mas foram feitas alterações na fase de segurança. Os pacientes receberam o fármaco em dose de 5 mg, com escalada progressiva até 60 mg/dia ou até a dose máxima tolerada. Dos 29 pacientes, 23 completaram as duas fases. A redução média no LDL-c na semana 26 foi de 40% nos 29 pacientes (intenção de tratamento) e de 50% nos que completaram o estudo, mantendo-se ao redor de 40% ao final da fase de segurança (semana 78). Também se observou uma redução significativa de ApoB, triglicérides e lipoproteína ao finalizar a fase de eficácia, sendo menor o efeito na semana 78, provavelmente pelas trocas produzidas na terapia concomitante durante a fase de segurança.

Os efeitos mais frequentes foram gastrointestinais (diarreia, náuseas e dispepsia, entre outros) e hepático. O aumento das transaminases ≥ 3 vezes o valor normal em ao menos uma ocasião ocorreu em dez pacientes e nenhum foi motivo para descontinuar o fármaco. Esses efeitos diminuíram com a redução de dose ou a descontinuação de lomitapida em um período de quatro semanas⁴¹. Além disso, verificou-se mediante ressonância magnética nuclear um aumento de 8,6% no conteúdo de gordura do fígado ao final da fase de eficácia que se manteve constante durante o estudo⁴².

A lomitapida se metaboliza principalmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e, portanto, o uso concomitante de moderados a potentes inibidores de CYP3A4, como antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, inibidores da protease e bloqueadores de canais de cálcio, entre outros, é contraindicado⁴³. A lomitapida pode aumentar as concentrações plasmáticas de estatinas, o que tem importância prática, uma vez que essas são de primeira escolha em pacientes com HF. Em pessoas sãs, 10 mg de lomitapida aumentam de forma clinicamente significativa os níveis de sinvastatina, mas não os de atorvastatina e rosuvastatina³⁸.

Do ponto de vista prático, recomenda-se começar com a dose de 5 mg de lomitapida uma vez ao dia (duas horas depois do jantar) e titular a dose a cada quatro semanas segundo a tolerância (máximo de 60 mg/dia). Deve-se seguir uma dieta restrita, com menos de 20% de aporte calórico e gorduras, e com suplementação de vitamina E e ácidos graxos essenciais. Não se deve utilizar sinvastatina em dose inferior a 40 mg diários. Deve-se acompanhar periodicamente as transaminases e se recomenda fazer um rastreamento de esteato-hepatite e fibrose hepática se houver evidências de aumento do conteúdo de gordura do fígado⁴⁴.

INIBIDORES CETP (ICETP)

Os inibidores iCETP foram desenvolvidos primariamente para aumentar os níveis de HDL-c e, desta forma, potencializar o processo de transporte reverso do colesterol desde a placa aterosclerótica até o fígado⁴⁵.

Contudo, as duas primeiras experiências foram negativas enquanto ao objetivo: torcetrapibe mostrou maior taxa de efeitos adversos cardiovasculares e dalcetrapibe falhou na hora de demonstrar efeito clínico⁴⁶.

Além dos efeitos evidentes sobre o HDL-c, esse grupo de compostos reduz os níveis de LDL-c entre 30% e 40%; três novos compostos se encontram em pleno desenvolvimento, com comprovada segurança quanto aos efeitos adversos anteriormente descritos⁴⁷.

Anacetrapibe (MSD, NJ, EUA) é um potente e reversível iCETP e demonstrou modificar o perfil lipídico de forma substancial: reduz o LDL-c em 39,8%; aumenta o HDL-c em 138,1% e diminui a Lp(a) em 36,4%.

O estudo DEFINE (*Determining the Efficacy and tolerability of CETP INhibition with anacEtrapib*) demonstrou sua segurança enquanto o estudo REVEAL (*Randomized EVALuation of the Effects of Anacetrapib through Lipid modification*) encontra-se em fase III, com mais de 30 mil pacientes, para avaliar os efeitos clínicos cardiovasculares dessa molécula⁴⁸.

O segundo composto que se encontra em fase III é o evacetrapibe (Eli Lilly, IN, EUA), também inibidor potente e seletivo da CETP. Demonstrou uma diminuição do LDL-c em 26% e aumento do HDL-c em 97% no estudo ACCELERATE⁴⁹.

O último composto da fila é o TA-8995 (TULIP), atualmente em fase II; baixa o LDL-c em 45,3%, aumentando o HDL-c em 179,1%, e diminui a Lp(a) em 16%, com segurança demonstrada⁵⁰.

Atualmente não existem dados desses compostos sobre a utilização em pacientes com HFHo ou HFHe; o mecanismo pelo qual se baixam os níveis de LDL-c com os iCETP parece propício e atrativo para o futuro manejo da HF.

CONCLUSÃO

Os novos e promissores tratamentos que atuam sobre os níveis de LDL-c possuem mecanismos de ação inovadores e diferentes dos previamente conhecidos. Surgiram como terapia coadjuvante ao tratamento convencional na HFHo ou na HFHe severa, inclusive naqueles casos de alto risco cardiovascular com intolerância ao uso de estatinas. Os estudos de curto prazo evidenciaram seu grande efeito hipolipemiante e um aceitável perfil de segurança; no entanto, requerem estudos adicionais para estabelecer seu benefício e segurança em longo prazo e principalmente seu impacto na redução de eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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):189-94.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
3. Pang J, Chan DC, Watts GF. Critical review of non-statin treatments for dyslipoproteinemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(3):359e71.
4. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl*. 2014;15(2):26-32.
5. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:28-34.
6. Fahed AC, Nemer GM. Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes? *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):23.
7. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, Yu RZ, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation*. 2006;114(16):1729-35.
8. Yu RZ, Kim TW, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(3):460-8.
9. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1451-8.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new orphan drug Kynamro to treat inherited cholesterol disorder [Internet]. 2013 Jan 29 [citado em 16 mai. 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm337195.htm>.
11. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*. 2012;20(2):90-5.
12. Sjouke B, Balak DM, Beuers U, Ratziu V, Stroes ES. Is mipomersen ready for clinical implementation? A transatlantic dilemma. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):301-6.
13. Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):217-25.
14. Akdim F, Visser ME, Tribble DL. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1413-9.
15. Visser ME, Akdim F, Tribble DL. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2010;51(5):1057-62.
16. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1611-8.
17. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2178-84.
18. Visser ME, Wagener G, Baker BF. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1142-9.

19. Akdim F, Tribble DL, Flaim JD. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *Eur Heart J*. 2011; 32(21):2650-9.
20. Stein EA, Dufour R, Gagne C. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012;126(19):2283-92.
21. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49006.
22. Rader DJ, Kastelein JP. 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.
23. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, Chin W, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J*. 2015;36(9):566-75.
24. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1451-8.
25. Hashemi N, Odze RD, McGowan MP, Santos RD, Stroes ES, Cohen DE. Liver histology during Mipomersen therapy for severe hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(6):606-11.
26. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Devillers M, Cruaud C, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
27. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-7.
28. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(3):345.
29. Noto D, Cefalu AB, Averna MR. Beyond statins: new lipid lowering strategies to reduce cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(6):414.
30. Gencer B, Lambert G, Mach F. PCSK9 inhibitors. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14094.
31. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236533, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):29-36.
32. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506.
33. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHEFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126(20):2408-17.
34. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/Kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6). pii:e001937.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open label study of Long Term Evaluation against Cholesterol (OSLER) Investigators. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9.
36. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, 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.
37. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:14.

38. Rizzo M. Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs*. 2010;13(2):103-11.
39. The European Atherosclerosis Society. EAS 2013 Report [Internet]. 2013 mai. 30 [citado em 24 ago. 2015]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf.
40. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148-56.
41. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(8):497-505.
42. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, 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.
43. Perry CM. Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(4):285-96.
44. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:28-34.
45. Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ES. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3143-9.
46. Li C, Zhang W, Zhou F, Chen C, Zhou L, Li Y, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors in the treatment of dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77049.
47. Rader DJ, deGoma EM. Future of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Annu Rev Med*. 2014;65:385-403.
48. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2406-15.
49. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;306(19): 2099-109.
50. Hovingh GK, Kastelein JJP, van Deventer SJH, Round P, Ford J, Saleheen D, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2015;386(9992):452-60.

Hipercolesterolemia familiar: uma chamada para a ação

Dr. Pedro Mata

*Fundação Hipercolesterolemia Familiar, Madrid
Madrid, Espanha*

Dr. Mario Stoll

*Médico geneticista, especializado em genômica.
Diretor do programa GENYCO. Laboratório de genética
cardiovascular. Comissão Honorária para a Saúde
Cardiovascular (Uruguai)
Montevideo, Uruguai*

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a quarta causa genética mais frequente de doença arterial coronária (DAC) prematura. Causada principalmente por mutações no gene do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R), esse transtorno se manifesta desde o nascimento e é transmitido à metade dos descendentes. A prevalência de HF heterozigótica é de uma a cada 300-500 pessoas na população geral^{1,2}. Nas nações ibero-americanas estima-se que 1,5 milhão a 2 milhões de pessoas apresentam a patologia. A HF acelera a doença aterosclerótica coronariana de uma a quatro décadas², o que causa uma importante redução da expectativa de vida. Dados da Espanha mostram que 55% dos homens e 24% das mulheres com HF na faixa dos 50 anos de idade apresentam manifestações de doença coronariana^{3,4}, como infarto do miocárdio e angina pectoris (Figura 1). Os pacientes com HF homozigótica (aproximadamente um em cada milhão de habitantes) revelam níveis de colesterol total > 500 mg/dL e DAC muito prematura e, se não tratados, morrem antes dos 20 anos de idade. Por isso, a HF é um problema de saúde pública e seu diagnóstico e seu tratamento são obrigatórios⁵.

O INJUSTIFICADO ATRASO NO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de HF, tanto em sua forma heterozigótica quanto homozigótica, está bem estabelecido desde 1980, e foi objeto de um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998, motivado pela atividade internacional MEDPED-HF (*Make Early Diagnosis Prevent Early Death*), um projeto humanitário para detectar e ajudar as pessoas com HF⁶. O diagnóstico se baseia no achado de concentrações elevadas de LDL-c (LDL-colesterol), história familiar de hipercolesterolemia, presença de DAC prematura e depósitos de colesterol em forma de xantomas e/ou arco senil (ver capítulo 3, *Diagnóstico clínico e genético da hipercolesterolemia familiar*).

Sabemos que o diagnóstico precoce e o tratamento têm demonstrado uma acentuada redução do risco coronariano e um prolongamento da vida⁷. Contudo, a maioria dos pacientes com HF continua sem diagnóstico ou tratamento^{1-3,8}. Existe uma série de barreiras que dificultam esses cuidados, a saber: a) os pacientes com HF mais grave costumam ser detectados na atenção especializada ou em centros de lipídios; no entanto, a maioria dos pacientes se encontra em primeiro nível assistencial ou na atenção primária; b) um grande número de pessoas e famílias com HF pode passar despercebido entre as pessoas com DAC causada por fatores de risco mais comuns e, por isso, não são diagnosticadas como portadoras de hipercolesterolemia genética; c) a maioria dos pacientes tratada tem taxas de estatinas insuficientes ou escasso tratamento combinado⁹ e, além disso, o tratamento tende a ser iniciado em idades tardias, quando já se desenvolveu a aterosclerose devido à exposição a elevados níveis de LDL-c ao longo da vida; d) não há conscientização suficiente nos sistemas de saúde e faltam programas de detecção e registros que ajudem o seguimento dos pacientes, contribuindo para o conhecimento da evolução e da adesão ao tratamento.

Lamentavelmente, os pacientes com HF ficaram relegados ao interesse sanitário em detrimento de outras dislipidemias mais recorrentes e à incidência de outros fatores de risco de doença coronariana, e, portanto, expostos ao subdiagnóstico e ao subtratamento.

DETECÇÃO DA HF: RASTREAMENTO EM CASCATA FAMILIAR

Do ponto de vista da saúde pública, a melhor estratégia para melhorar essa lacuna na identificação e no tratamento adequado é a implementação de um programa de detecção precoce em cascata familiar incorporada a um registro de grupos familiares portadores. Esse processo consiste em diagnosticar a HF nos familiares mais próximos e nos mais distantes de uma pessoa identificada com HF, que é conhecida como caso índice (CI) (ver capítulo 6, *O rastreamento em cascata na hipercolesterolemia familiar*).

A HF cumpre com os critérios da OMS para o rastreamento sistemático de uma doença: 1) é um transtorno grave; 2) pode-se detectar quando ainda não apareceram os sintomas; e 3) tem um diagnóstico de certeza e um tratamento eficaz. No entanto, a implementação de programas de nível nacional de detecção genética mediante o rastreamento em cascata familiar é restrita a um pequeno número de países. O melhor programa estabelecido é o realizado na Holanda, que teve início em 1994 e identificou geneticamente mais da metade de sua população com HF^{10,11}. Na Espanha, estabeleceu-se um programa de detecção genética, ainda que não se realize de maneira uniforme, nem em todas as comunidades autônomas.

Vários estudos mostraram que o método mais custo-efetivo para identificar novos casos de HF é o rastreamento em cascata dos familiares de um CI (comprovado), utilizando um estratagema baseado tanto nos níveis de colesterol quanto no genótipo. Deve-se fazer uma busca do CI entre as pessoas adultas com colesterol total superior a 300 mg/dL ou, então,

DAC prematura ou xantomas tendinosos, no indivíduo ou em um familiar. Recomenda-se a utilização dos critérios clínicos da Rede de Clínicas de Lipídios da Holanda (RCLH) para a identificação do CI, seguido da confirmação genética, se disponível³.

A detecção baseada no estudo genético estabelece o diagnóstico definitivo da HF, facilita o rastreamento em cascata familiar e tem uma boa relação custo-efetividade¹². Observou-se que utilizar apenas os níveis LDL-c para a detecção em cascata pode deixar sem diagnóstico até 20% dos familiares com LDL-c inferior ao percentil 90, mas com mutação positiva no LDL-R¹³. Por outro lado, ainda que a presença de xantomas seja patognomônica de HF, eles estão presentes em menos de 20% dos casos com diagnóstico genético de HF⁹. Além disso, pode haver uma relação entre o genótipo e a gravidade do fenótipo, sendo habitualmente mais grave a HF com uma mutação de alelo nulo¹⁴. Portanto, a melhor estratégia para a detecção dos familiares é uma combinação dos níveis de LDL-c e a análise genética sempre que se disponha dos recursos necessários. A obtenção de uma árvore familiar pode ser muito útil na planificação do processo de rastreamento.

A detecção da HF deve ser realizada antes que se desenvolva uma doença cardiovascular, mas raramente ocorre na prática clínica habitual. Por isso, é importante o diagnóstico entre as crianças, que se aconselha realizar a partir dos dois anos de idade e, se possível, antes dos oito anos, sempre que um dos progenitores já seja diagnosticado^{2,3}. Além disso, a infância é um período considerado ótimo para o diagnóstico diferencial em relação a outras dislipidemias na HF, com base nas concentrações de LDL-c.

IMPACTO DOS PROGRAMAS DE DETECÇÃO: O PAPEL CRESCENTE DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Apesar do crescente interesse e pesquisa em HF, o cuidado dos pacientes e de seus familiares continua sendo inadequado, o que torna necessária uma

importante melhoria nos serviços sanitários em todos os níveis assistenciais. Para que um programa de detecção familiar em cascata tenha êxito é fundamental o papel do primeiro nível assistencial, mediante o envolvimento do médico da atenção primária na detecção dos CI e, posteriormente, dos familiares em cascata. A maioria dos pacientes com HF que não apresentou uma doença coronariana pode ser identificada pelo médico da atenção primária. A informatização dos dados clínicos e analíticos do sistema de saúde proporciona um mecanismo eficiente para a busca dos pacientes não diagnosticados. A maior parte dos pacientes com menor complexidade no tratamento, estimados em 80% daqueles com HF, pode ser seguida cronicamente na atenção primária (Figura 1). Para melhorar os cuidados desses pacientes é necessária a informação dos médicos da atenção primária no diagnóstico e no tratamento crônico das hipercolesterolemias familiares. Deve-se levar em consideração que pacientes e famílias socialmente isolados, com baixo nível de educação e de alfabetização em saúde, estarão mais expostos ao subdiagnóstico e ao abandono do tratamento. Por esse motivo, o seguimento e a educação são de grande importância na prevenção da DAC.

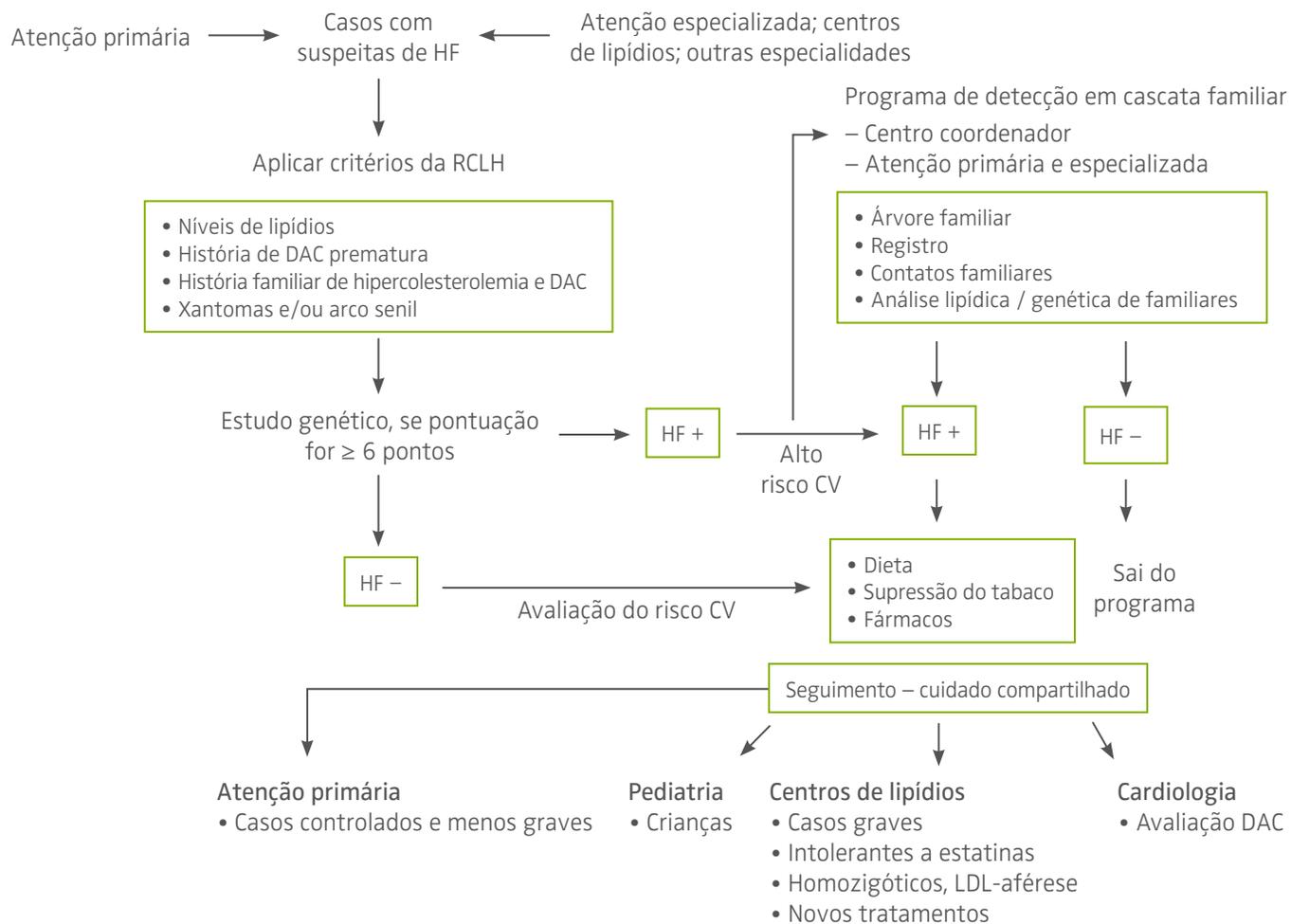
Também é necessária a participação de especialistas de centros de lipídios, mas deve-se levar em conta que na maioria dos países eles são insuficientes, sua distribuição geográfica não é uniforme e sua provisão não está estabelecida em grande parte dos sistemas de saúde. Um estudo do Reino Unido sugere que menos de 15% dos pacientes com HF são tratados por especialistas em lipídios⁸. Na investigação em nível hospitalar, o cardiologista pode ter um papel importante na detecção da HF nos pacientes menores de 60 anos de idade com doença coronariana e hipercolesterolemia. Além disso, a colaboração com um cardiologista interessado em HF pode melhorar a monitorização e a evolução da aterosclerose coronariana subclínica nos pacientes assintomáticos com HF, especialmente por

meio dos exames não invasivos por imagem e cuja utilidade necessita ser validada³.

Uma consequência da detecção familiar em cascata será a maior identificação de crianças e adolescentes. A necessidade de conselho e tratamento requererá a participação dos pediatras da atenção primária e daqueles com interesse em doenças metabólicas. Os pacientes pediátricos com HF não complicada e bem controlados podem ser tratados e seguidos até a idade adulta pelo pediatra da atenção primária.

Os estudos econômicos claramente apoiam o rastreamento sistemático da HF. A realização do diagnóstico genético dos familiares dos pacientes com

mutações identificados, combinada a uma análise de colesterol, tem boa relação custo-efetividade¹¹. Recentemente, um modelo econômico de uma estratégia de detecção da HF na Espanha estimou que a detecção e o tratamento de nove mil casos de HF ao ano poderão evitar nos próximos dez anos (nessa população): 705 episódios coronarianos, 96 mortes e perda da produtividade de mais de 200 mil dias laborais. Em resumo, e levando em conta tanto os custos diretos quanto indiretos (perspectiva social), o custo social líquido dessa estratégia seria de € 7.000.579 (dados não publicados). O estudo econômico do plano de detecção foi baseado em identificar o maior número de pessoas com HF na



Fonte: adaptada de Mata *et al.*⁵.

CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronária; HF: hipercolesterolemia familiar; RCLH: Rede Holandesa de Clínicas de Lipídes.

Figura 1. Esquema de um programa de detecção e cuidado da hipercolesterolemia familiar.

Espanha em um horizonte de dez anos. Assim, para identificar nove mil pessoas por ano com HF, seria preciso a detecção de 2.250 CI e de 6.750 familiares. Para cada CI, uma média de três familiares de primeiro grau seria identificada. Essa estimativa tem como base os dados reais do registro de famílias com HF na Espanha¹⁵.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR NA ESPANHA

Na Espanha, desde a obtenção da gratuidade para o tratamento crônico da HF, em 2004, produziu-se maior conscientização e um impulso no diagnóstico de 60% mediante critérios clínicos.

Nos últimos anos, algumas comunidades implementaram diferentes estratégias de detecção da HF, incluindo o diagnóstico genético. Isso levou a uma identificação genética de mais de sete mil pessoas com HF, a maior quantidade depois da Holanda¹¹. Contudo, não existe um programa homogêneo e a detecção em cascata familiar é muito escassa. Castela e Leão, ao noroeste da Espanha, foi a única comunidade em que os médicos da atenção primária foram incluídos no plano de detecção (<http://www.saludcastillayleon.es>). Essa comunidade, em colaboração com a Fundação Hipercolesterolemia Familiar (FHF), vem desenvolvendo desde 2009 o programa de detecção da HF que inclui a formação dos médicos. O médico da atenção primária ou especializado seleciona o CI seguindo os critérios da RCLH³. Uma vez identificado, solicita-se o estudo genético em amostra de saliva que se colhe no centro de saúde e, se confirmado o diagnóstico, procede-se a realização da detecção familiar em cascata. Até agora, foram diagnosticados geneticamente cerca de mil pacientes com HF em Castela e Leão.

Desde 2004, a FHF (www.colesterolfamiliar.org), em colaboração com os centros hospitalares especializados, realiza um programa nacional de detecção em cascata familiar da HF no contexto de um projeto de pesquisa translacional conhecido como SAFEHEART

(*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*)⁹. Quando um CI é identificado utilizando os critérios clínicos, confirma-se o diagnóstico por meio de um teste genético e se obtém o consentimento informado para se contatar os familiares. O contato telefônico é realizado pela FHF, que facilita o encontro dos familiares com os centros hospitalares. Até hoje, foram recrutadas 4.155 pessoas pertencentes a 771 famílias com uma média de mais de cinco pessoas por família (<http://safeheart.colesterolfamiliar.org>). Cerca de três mil pessoas nesse estudo têm diagnóstico genético positivo. Um achado importante desse trabalho é que, apesar de ser um transtorno hereditário, aproximadamente 25% dos familiares detectados desconheciam que tinham HF e 20% não recebiam tratamento hipolipemiante.

Esse programa de rastreamento familiar em nível nacional dispõe de um registro de dados e um reservatório de amostras biológicas centralizados. São colhidos dados basais analíticos e de seguimento anual sobre características demográficas, de tratamento e de episódios clínicos. Esse estudo proporcionará informação acerca do rastreamento em cascata, representando uma investigação inovadora para manejar as lacunas e as barreiras que existem no conhecimento, na detecção e no tratamento da HF.

Com o registro de famílias com HF e o estudo de avaliação econômica favorável, foram colocados os pilares para que, antes do término de 2015, o sistema de saúde aprove uma estratégia homogênea de detecção da HF com o objetivo de prevenir a DAC.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EM PORTUGAL

O Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) teve início em 1999 no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) e diagnosticou cerca de 700 casos familiares, dos quais mais da metade foram identificados com mutações funcionais no LDL-R,

ApoB e pró-proteína convertase subtilisina/ksina tipo 9 (PCSK9). O programa estabeleceu o diagnóstico genético em Portugal e avançou no diagnóstico de novas mutações, destacando a necessidade dos estudos funcionais para verificar sua patogenicidade, além de mostrar as vantagens de se incluir mais regiões na análise do gene da APOB para melhorar o diagnóstico^{16,17}. Sobre uma base de 2.122 pacientes recrutados, identificou-se uma variante patogênica em 660 pacientes heterozigóticos, 623 deles com mutação em LDL-R, 33 na APOB, 4 em PCSK9 e 8 pacientes foram homozigóticos. As cifras atuais mostram que foram identificados apenas 3,4% dos aproximadamente 20 mil pacientes portadores de HF em Portugal, refletindo ainda um importante subdiagnóstico, o que leva a propor o estabelecimento de um programa mais extenso de busca e rastreamento em cascata com maior apoio das autoridades sanitárias.

A SITUAÇÃO NA AMÉRICA LATINA

Começou-se a conhecer a situação na América Latina a partir da constituição da Rede Ibero-americana, acompanhando a experiência europeia na Espanha e em Portugal.

Em 2013, Argentina, Brasil, Chile, México e Uruguai revisaram a situação de cada país e, com Espanha e Portugal, constituíram uma rede colaborativa (Rede Ibero-americana de HF) (www.redhipercolesterolemiafamiliar.net) com o objetivo de promover e impulsionar a cooperação, a sensibilização das autoridades sanitárias regionais e os profissionais de saúde.

Constatou-se a falta de consciência da situação da HF tanto entre as autoridades como entre as sociedades médicas e também a ausência de registros e de associações dos pacientes. Em todos os países, revelou-se grande falta de informação sobre a gravidade da enfermidade na população. Ainda que a situação seja diferente quanto à organização, todas as nações contam com as capacidades para o diagnóstico clínico e molecular, assim como com o tratamento preventivo subsequente.

As experiências mais importantes em registro se realizaram no Brasil, que já conta com um banco de dados organizado em São Paulo e com uma recente organização de pacientes. O Hipercol Brasil é um programa de rastreamento genético familiar em cascata em centros hospitalares da capital paulista e centros privados que enviam voluntariamente pacientes para a realização do projeto. O programa relatou seus resultados em 2014¹⁸, mostrando o sucesso de sua estratégia de identificação e seguimento na população, e no momento aspira a reproduzir a experiência em níveis regional e nacional no país.

Foi apresentado na Argentina o primeiro relatório de mutações de LDL-R e APOB¹⁹ e a Sociedade Argentina de Lipídios desenvolveu um consenso²⁰ para o diagnóstico e tratamento da HF. Atualmente, houve um avanço no uso da metodologia em cascata familiar e do diagnóstico molecular, com perspectivas de um aumento gradual de conscientização sobre esse tema.

No México, existe um ativo esforço pela atualização da situação de subdiagnóstico e já se realizaram publicações de resultados em CI e familiares em nível regional²¹.

Com o propósito de desenvolver um programa adequado de identificação e tratamento, as primeiras atividades de conscientização e divulgação da temática estão sendo organizadas no Chile, sede da terceira reunião ibero-americana.

Desde 2004, no Uruguai realiza-se um projeto piloto utilizando a identificação familiar em cascata e o diagnóstico molecular, relatado em 2013²², e que, atualmente, conquistou a aprovação parlamentar de uma lei de caráter nacional²³. O programa, nomeado GENYCO (de “genes e colesterol”), assegura a centralização da informação familiar e facilita o diagnóstico molecular e o seguimento dos pacientes.

Esse programa relatou o recrutamento de 104 CI, sendo 18% portadores de DAC e 85% sem diagnóstico e tratamento. Detectaram-se 3,1 afetados para cada CI.

O exame molecular em 50 grupos familiares resultou em 113 portadores de mutações no LDL-R e 4 em ApoB100, variabilidade esperada para a composição da população com mais de 80% de ascendência europeia.

O objetivo principal do GENYCO é prevenir a morte súbita e a doença cardiovascular precoce nos potenciais oito mil uruguaios portadores de HF. Ele funciona em policlínicas de referência, designadas pelas instituições de saúde, tanto públicas quanto privadas, e aprovadas por um Conselho Nacional de Hipercolesterolemia Familiar (CNHF) criado por lei. Esse conselho propõe estratégias e ações para melhorar o funcionamento do programa e conta com representantes das sociedades científicas e médicas relacionadas, da Administração dos Serviços de Saúde do Estado e dos pacientes.

O médico responsável de cada instituição prestadora de serviço de saúde recebe capacitação sobre a HF

e o uso de um *software* desenvolvido especialmente para centralizar a informação. Uma unidade coordenadora analisa e eventualmente aprova as solicitações de estudos moleculares que são fornecidos gratuitamente, pois são financiados por fundos próprios. As instituições de saúde em todos os níveis de atenção se fazem responsáveis pelo diagnóstico, pelo tratamento adequado e pelo seguimento desses pacientes.

Quando se estima a natalidade de HF na América Latina (Tabela 1), pode-se verificar a magnitude do crescimento esperado da doença por país e o total da região. Determinando uma frequência média de 1:400, espera-se o nascimento de 25 mil novos portadores por ano. Esse valor chegará perto de 800 mil a cada 30 anos na região. Essas taxas significam um grande esforço de identificação e tratamento para alcançar a redução da mortalidade e morbidade que podem afetar

TABELA 1. Estimativa de nascimentos anuais de portadores de HF nos países atuais da Rede Ibero-americana de HF e em geral na América Latina e Caribe (ALeC)

	Argentina	Brasil	Chile	Colômbia	México	Uruguai	América Latina
População em milhões (2013)	41,1	200	17,6	48,3	122,3	3,4	542,6
Taxa de natalidade	16,9/1000	15,1/1000	14,1/1000	19,1/1000	18,8/1000	14,6/1000	18,4/1000
Total de nascimentos/ano	699.660	3.020.000	248.160	922.530	2.299.240	49.640	9.983.840
HFHe esperados 1:400/ano*	1.749	7.550	620	2.306	5.748	124	24.960
HFHo esperados 1:300.000/ano**	2	10	1	3	8	0	33
Nascimentos HF a cada 10 anos***	17.515	75.601	6.212	23.094	57.558	1.243	249.929
Nascimentos HF a cada 30 anos***	52.544	226.802	18.637	69.282	172.673	3.728	749.786

Fonte: adaptada de El Banco Mundial²⁴.

* A frequência de HF foi estimada em 1:400.

** A frequência de HF foi estimada em 1:300.000.

*** Projeção de nascimentos esperados no período com base na taxa de natalidade estimada atual.

adultos ativos não tratados em cada geração, e devem promover uma tomada de consciência dos responsáveis pelos sistemas de saúde regionais.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR NA UNIÃO EUROPEIA

Como na maioria dos países, existe uma falta de diagnóstico e tratamento da HF na Europa. Para conscientizar os diferentes países e governos, no final de 2014, o Parlamento Europeu realizou uma reunião sobre a importância da conscientização para o diagnóstico e o tratamento precoce da HF. As mensagens-chave da reunião estão resumidas no quadro 1.

QUADRO 1. Recomendações europeias

1. É necessário estimular estratégias direcionadas a melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento da HF para prevenir a doença cardiovascular.
2. O diagnóstico precoce e os programas de rastreamento em cascata familiar são medidas custo-efetivas que previnem episódios coronarianos e mortes, que geram prejuízos para os sistemas de saúde.
3. Uma estratégia integral sobre a doença cardiovascular que inclua a HF deveria facilitar a identificação das pessoas de alto risco, assegurar seu adequado tratamento e reduzir as desigualdades no diagnóstico e tratamento.
4. As iniciativas em nível europeu devem estar vinculadas à realização de atividades nos países e estimular o desenvolvimento de políticas de saúde direcionadas a melhorar a vida dos pacientes com HF.
5. Vincular os programas de rastreamento a registros compartilhados poderá contribuir com o entendimento da progressão natural da HF, fomentando a investigação e a prevenção.

Fonte: adaptado de Mata *et al.*⁵.

RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÃO

A falta de diagnóstico cria uma barreira para a prevenção eficaz da DAC prematura e afeta a qualidade de vida e a contribuição econômica e social das pessoas e das famílias com HF. Isso também causa enormes custos de saúde, como os ocasionados pela provisão de cuidados cardíacos e coronários, pelos procedimentos cirúrgicos de revascularização coronária e pelo manejo de outros episódios vasculares.

Para melhorar o diagnóstico e o tratamento das pessoas e das famílias com HF, é necessária maior conscientização dos responsáveis pelos sistemas de saúde. Em um momento em que os recursos em saúde devem ser equilibrados, evitar as armadilhas que levam a financiar intervenções onerosas, de elevada tecnologia, em detrimento de programas de prevenção torna-se fundamental. Por outro lado, os testes genéticos que acompanham os programas de HF ficaram mais simples e com custos mais baixos devido à introdução de novas plataformas de sequenciamento, de modo que a doença em questão se transformou em um paradigma de doença crônica prevenível, facilmente tratável e um transtorno genético que utiliza metodologias da nova era da medicina genômica, tanto no diagnóstico quanto no tratamento.

Ainda que as dislipidemias sejam as doenças genéticas mais comuns no adulto jovem e produzam alta morbidade e mortalidade, essa realidade não é percebida em muitas áreas da saúde pública. É necessário realizar mudanças urgentes no currículo médico e nos programas de formação, tanto em nível de graduação quanto de pós-graduação, para avançar no tratamento da HF e evitar a enfermidade e a morte geradas pela doença não tratada.

A HF é um desafio de saúde pública que afeta a família e que tem um fácil diagnóstico e tratamento. Para a maioria das pessoas com HF, especialmente os jovens, a doença é assintomática, e necessita-se o envolvimento e a formação do médico da atenção

primária para garantir um cuidado adequado às famílias com HF. A maioria das pessoas com HF deveria ser tratada na atenção primária, preferencialmente em um contexto familiar, enquanto os casos mais complexos, incluindo as crianças, deveriam ser controlados em centros especializados ou de lipídios. Para realizar um programa de detecção em nível nacional, é necessária uma coordenação centralizada entre os médicos da atenção primária, da especializada e do pessoal de enfermagem, trabalhando com ênfase especial no seguimento programado dos pacientes, o que garantirá seu tratamento adequado.

As organizações de apoio aos pacientes ganham um papel cada vez mais ativo de sensibilização da população e de controle do funcionamento dos registros, para a facilitação do diagnóstico e tratamento.

O desenvolvimento de um modelo integrado de cuidado da HF em nível nacional, que seja claramente entendido pelos médicos da atenção primária e especializados, reduzirá de forma significativa o risco de DAC, os custos de saúde e, sobretudo, evitará mortes prematuras. O diagnóstico e o tratamento das famílias com HF são uma oportunidade especial de medicina preventiva e uma obrigação dos sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki A, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-25.
3. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):487-92.
4. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
5. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F. Screening for Familial Hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(9):685-8.
6. World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of the second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1998 Sep. 4. WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2.
7. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
8. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.
9. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011;10:94.
10. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8.
11. Defesche JC. Defining the challenges of FH screening for familial hypercholesterolaemia. *J Clin Lipidol*. 2010;4(5):338-41.
12. Oliva J, Lopez-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(1):57-65.
13. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):155-60.
14. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
15. Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jiménez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(3):327-42.
16. Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, Martin C, Bourbon M. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1817-28.

17. Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: considerations for genetic diagnosis improvement. *Genet Med*. 2015 may 28. doi: 10.1038/gim.2015.71.
18. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
19. Bañares VG, Araujo MB, Elikir G, Pucci M, Corral P, Schreier LE, et al. Primera descripción de variantes en los genes RLDL y APOB presentes en una muestra de pacientes de Argentina con Hipercolesterolemia familiar. *Medicina Buenos Aires*. 2014;74(Supl III):171.
20. Sociedad Argentina de Lípidos. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia familiar. 2013 [citado em 23 jul. 2015]. Disponível em: www.lipidos.org.ar.
21. Vaca G, Vázquez A, Magaña MT, Ramírez ML, Dávalos IP, Martínez E, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):391-6.
22. Stoll M, Lorenzo M, Raggio V, Esperón P, Zelarayán M. Previniendo el infarto en el adulto joven: GENYCO, un registro nacional de hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol*. 2011;26:16-26.
23. Reyes X, Dell Oca N, Stoll M. Programa Nacional de Hipercolesterolemia Familiar: Programa GENYCO. *Tendencias en Med*. 2015;46:59-66.
24. El Banco Mundial. 2012 [citado em 18 ago. 2015]. Disponível em: <http://datos.bancomundial.org/indicador>.



Rede Ibero-americana de
Hipercolesterolemia Familiar