

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO DE MORAES – HUCAM
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES

LARISSA GAVA ZIVIANI

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

VITÓRIA

2021

LARISSA GAVA ZIVIANI

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia submetida ao Programa de Residência médica de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientadora: Dra. Mirna Piredda da Graça.

VITÓRIA
2021

LARISSA GAVA ZIVIANI

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia submetida ao Programa de Residência médica de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em _____ de _____ de 20____.

COMISSÃO EXAMINADORA

Dra. Mirna Piredda da Graça

Serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM/UFES.

Dr. Adilson Lamounier Filho

Serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM/UFES.

Dr. Fernando Luiz Torres Gomes

Serviço de cardiologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM/UFES.

Dedico a minha família, fonte de incentivo e amor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, ao meu noivo André e aos amigos, por todo apoio e paciência.

A minha orientadora, Dra. Mirna Piredda da Graça, pela orientação, disponibilidade e confiança para realização desse trabalho.

Agradeço, com muito carinho, todos os preceptores da Residência de Clínica Médica. Com o tempo, pude assimilar com clareza quão valiosa foi essa experiência.

A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a formulação desse trabalho, obrigada.

"Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade."

William Osler

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar é uma doença genética caracterizada por níveis plasmáticos elevados de lipoproteína de baixa densidade e doença arterial coronariana prematura. O objetivo deste estudo é analisar os aspectos clínicos, moleculares, epidemiológicos e terapêuticos desta doença com base em uma revisão de literatura. Buscou-se publicações sobre esse tema no período de 1974 a 2021, nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, nos idiomas inglês e português. A prevalência da hipercolesterolemia familiar heterozigótica está estimada entre 1:500 e 1:200 indivíduos, sendo menos que 1% diagnosticada na maioria dos países. O diagnóstico baseia-se nos níveis de lipoproteína de baixa densidade, na história familiar de hipercolesterolemia, na presença de doença arterial coronariana prematura e presença de xantomas e/ou arco corneano no exame físico. O teste molecular permite a confirmação do diagnóstico, a identificação de novos casos por meio do rastreamento familiar em cascata e traz informação prognóstica. As estatinas são os medicamentos de escolha e outros medicamentos hipolipemiantes podem ser usados como coadjuvantes para alcançar as metas terapêuticas recomendadas. No entanto, muitos pacientes permanecem subdiagnosticados e subtratados. Conclui-se que é necessário estimular estratégias para agilizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da hipercolesterolemia familiar para prevenção eficaz de doença cardiovascular.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar; Doença arterial coronariana; Rastreamento genético em cascata; Aterosclerose; Drogas hipolipemiantes.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia is a genetic disease characterized by elevated plasma levels of low-density lipoprotein and premature coronary artery disease. The aim of this study is to analyze clinical, molecular, epidemiological and therapeutic aspects of this disease based on a literature review. Publications on this topic were sought from 1974 to 2021, in the PubMed, MEDLINE and SciELO databases, in English and Portuguese. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia is estimated between 1:500 and 1:200 individuals, with less than 1% diagnosed in most countries. Diagnosis is based on low-density lipoprotein levels, family history of hypercholesterolemia, presence of premature coronary artery disease, and presence of xanthomas and/or corneal arch on physical examination. Molecular test allows confirmation of the diagnosis, identification of new cases through the cascading family screening and brings prognostic information. Statins are the drugs of choice and other lipid-lowering medications can be used as adjuvants to achieve the recommended therapeutic goals. However, many patients remain underdiagnosed and undertreated. It is concluded that it is necessary to stimulate strategies to expedite the early diagnosis and appropriate treatment of familial hypercholesterolemia for effective prevention of cardiovascular disease.

Keywords: Familial hypercholesterolemia; Coronary artery disease; Cascading genetic screening; Atherosclerosis; Lipid-lowering drugs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas.....	16
Figura 2 - Ciclo celular do receptor de LDL.....	17
Figura 3 - Discrepância entre o diagnóstico clínico e molecular de hipercolesterolemia familiar.....	23
Figura 4 - Espectro de fenótipos de hipercolesterolemia familiar.....	25
Figura 5- Mecanismo de ação do mipomerseno e da lomitapida.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica das principais lipoproteínas	16
Tabela 2 - Critérios da Rede Holandesa de Clínicas Lipídicas para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (Escore Dutch Lipid Network)	21
Tabela 3 - Critérios diagnósticos da hipercolesterolemia familiar homozigótica.....	22

LISTA DE SIGLAS

LDL-c	Lipoproteínas de baixa densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
DAC	Doença arterial coronariana
LDLR	Receptor de LDL
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
APOB	Apolipoproteína B
LDLRAP1	Proteína adaptadora do receptor de LDL
CI	Caso índice
LPL	Lipase lipoproteica
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
CEPT	Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
ApoB100	Apolipoproteína B100
HFhe	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica
HFho	Hipercolesterolemia familiar homozigótica
HMG-CoA redutase	3-hidroxi, 3-metilglutaril coenzima A
Lipoproteína (a)	Lp (a)
CAC	Calcificação coronária
NPC1-L1	Niemann-Pick C1-Like 1
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
RNA	Ácido ribonucleico
MTP	Proteína de transferência de triglicerídeos microsomal
ANGPTL3	Proteína 3 semelhante a angiopietina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	12
1.1.1 Objetivo geral	12
1.1.2 Objetivos específicos.....	12
1.2 JUSTIFICATIVA	13
2 METODOLOGIA	14
3 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	15
3.1 DEFINIÇÃO.....	15
3.2 FISIOPATOLOGIA	15
3.3 GENÉTICA.....	18
3.4 EPIDEMIOLOGIA.....	19
3.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E GENÉTICO DE HF	20
3.6 RISCO CARDIOVASCULAR NA HF	24
3.7 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	26
3.8 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	27
3.8.1 Estatinas	28
3.8.2 Ezetimiba.....	29
3.8.3 Inibidores de PCSK9	30
3.8.4 LDL aférese.....	32
3.8.5 Transplante hepático	33
3.8.6 Novos tratamentos farmacológicos.....	33
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A causalidade entre elevados níveis de colesterol e as doenças cardiovasculares está bem estabelecida em estudos de caso controle, de base genética e de tratamento (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2007; FERENCÉ, *et al.*, 2015). Da mesma forma, também já foi demonstrado que a redução de colesterol, principalmente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), induzida por fármacos, promove uma redução significativa do risco cardiovascular (FERENCÉ, *et al.*, 2015). A importância e impacto de tais evidências chamam a atenção para hipercolesterolemia familiar (HF), reconhecida como a causa genética mais frequente da doença arterial coronariana (DAC) precoce (BENN, *et al.*, 2012).

A HF é uma desordem genética do metabolismo das lipoproteínas, que se relaciona a uma elevada concentração sérica do LDL-c. É herdada de maneira autossômica dominante e tem penetrância próxima de 100%, por meio da qual metade dos descendentes de um indivíduo com HF poderão apresentar hipercolesterolemia desde o nascimento (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013; CUCHEL, *et al.*, 2014)

Estima-se que há entre 14-34 milhões de indivíduos com HF no mundo. A prevalência mundial em sua forma mais comum (HF heterozigótica) está entre 1:500 e 1:200 indivíduos, variando entre os países. Embora seja considerada um problema de saúde pública, a HF é subdiagnosticada e subtratada na maioria dos países (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013).

Suspeita-se do diagnóstico de HF em indivíduos com hipercolesterolemia grave. A doença pode ser confirmada clinicamente, avaliando de forma conjunta a presença de sinais clínicos ao exame físico (xantomas tendíneos e arco corneano), a análise bioquímica, a história pessoal/familiar de hipercolesterolemia e DAC precoce e também mediante a detecção das mutações genéticas associadas à HF, como mutações nos genes do receptor de LDL (LDLR), da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), da apolipoproteína B (APOB) e da proteína adaptadora do receptor do LDL (LDLRAP1) (HARTGERS, RAY e HOVINGH, 2015). Critérios diagnósticos foram propostos para uniformizar e formalizar o diagnóstico da HF entre os casos suspeitos. Entre eles, o escore *Dutch Lipid Network* e o Simon Broome são os mais utilizados (HARTGERS, RAY e HOVINGH, 2015).

Os testes genéticos são importantes não só para confirmação diagnóstica dos casos- índice (CI) e o rastreio de seus familiares, mas também como ferramenta

prognóstica, uma vez que a presença de variantes genéticas patogênicas em indivíduos hipercolesterolêmicos está associada à maior risco cardiovascular (ABULHUSN, *et al.*, 2016; KHERA, *et al.*, 2016). Isso fundamenta medidas terapêuticas mais precoces e agressivas com efetividade para redução de morbidade e mortalidade de adultos e crianças (KHERA, *et al.*, 2016).

O rastreamento genético em cascata é o método com melhor custo-efetividade para o diagnóstico da HF. Ele tem início com o diagnóstico molecular de um caso índice. Em seguida, todos os familiares de primeiro grau são rastreados para a mesma mutação. Após a identificação de todos os familiares afetados, a cascata dá sequência a todos os familiares de segundo grau, e assim sucessivamente (STURM, *et al.*, 2018). Tal abordagem possibilita o diagnóstico precoce de familiares assintomáticos, bem como a introdução de tratamento farmacológico para prevenção de doenças cardiovasculares (STURM, *et al.*, 2018; SILVA, *et al.*, 2018)

Com as opções farmacológicas disponíveis atualmente, que incluem estatinas como primeira abordagem, ezetimiba e anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9, as metas terapêuticas de LDL-c podem ser atingidas na maioria dos portadores de HF heterozigótica. No entanto, nas formas graves de HF, como na HF homozigótica, a adição de outras terapias (como lomitapida, mipomerseno) e LDL aférese podem ser necessárias (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar os aspectos clínicos, moleculares, epidemiológicos e terapêuticos da hipercolesterolemia familiar com base em uma revisão bibliográfica.

1.1.2 Objetivos específicos

- Avaliar a importância do rastreamento genético em cascata para diagnóstico de novos casos de hipercolesterolemia familiar;
- Discutir a necessidade do diagnóstico e abordagem terapêutica precoce.

1.2 JUSTIFICATIVA

A hipercolesterolemia familiar é a causa genética mais frequente de DAC prematura e gera uma importante redução na expectativa de vida dos acometidos por ela. A falta do diagnóstico e o tratamento inadequado cria uma barreira para prevenção eficaz de DAC, afeta a qualidade de vida e gera custos para a saúde. Dessa forma, ampliar a abordagem acerca da detecção e tratamento de HF é de extrema relevância.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, qualitativo, do tipo revisão de literatura. Para a execução deste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica com consulta nas seguintes bases de dados: PubMed, MEDLINE e SciELO, sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 1974 a 2021. A busca foi feita no idioma inglês utilizando os seguintes descritores: Hipercolesterolemia familiar; Doença arterial coronariana; Aterosclerose; Rastreamento genético em cascata; Colesterol; Risco cardiovascular; Drogas hipolipemiantes. Esta pesquisa incluiu artigos originais, artigos de revisão, relato de caso, livros texto e *guidelines* escritos nos idiomas português e inglês, os quais foram selecionados de acordo com sua relevância para o propósito desta revisão.

3 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

3.1 DEFINIÇÃO

A HF é uma forma genética monogênica de hipercolesterolemia, herdada de maneira autossômica dominante. Tem como característica principal concentração sérica elevada das lipoproteínas de baixa densidade, resultado de transtornos de remoção de LDL-c da circulação. É categorizada em heterozigótica e homozigótica – referente à herança de um ou ambos alelos patogênicos, respectivamente (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013). Vale ressaltar que a forma homozigótica é mais rara e de maior gravidade.

3.2 FISIOPATOLOGIA

O conhecimento do metabolismo dos lipídios e lipoproteínas e da dinâmica do ciclo do LDLR é imprescindível para o entendimento dos fatores causadores e das abordagens terapêuticas de HF. A Tabela 1 evidencia as principais características das lipoproteínas envolvidas no metabolismo exógeno e o endógeno dos lipídios e das lipoproteínas, representado na Figura 1 (SANTOS , *et al.*, 2006; VALERIO , SANTOS e MATSUURA, 2021).

O ciclo exógeno (Figura 1) dos lipídios tem início com a absorção intestinal de gorduras provenientes da dieta e sua incorporação ao centro de partículas denominadas quilomícrons. Estes sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica (LPL) e os remanescentes são absorvidos pelo fígado, onde são usados para formação das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (FALUDI, *et al.*, 2017).

O ciclo endógeno (Figura 1) envolve o transporte dos lipídios para a periferia e de volta ao fígado. O tecido hepático sintetiza e secreta VLDL, que transporta triglicerídeo para os tecidos periféricos. As partículas de VLDL sofrem hidrólise do triglicerídeo do seu núcleo, por ação da LPL, além de troca de triglicerídeos por ésteres de colesterol com as lipoproteínas de alta densidade (HDL), por intermédio da ação da Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol (CEPT). Esse processo torna as partículas de VLDL menos densas e as transforma em remanescentes da VLDL ou lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Estas, por sua vez, seguem dois caminhos: são removidas pelo fígado ou formam o LDL, mediante a ação da lipase hepática (FALUDI, *et al.*, 2017).

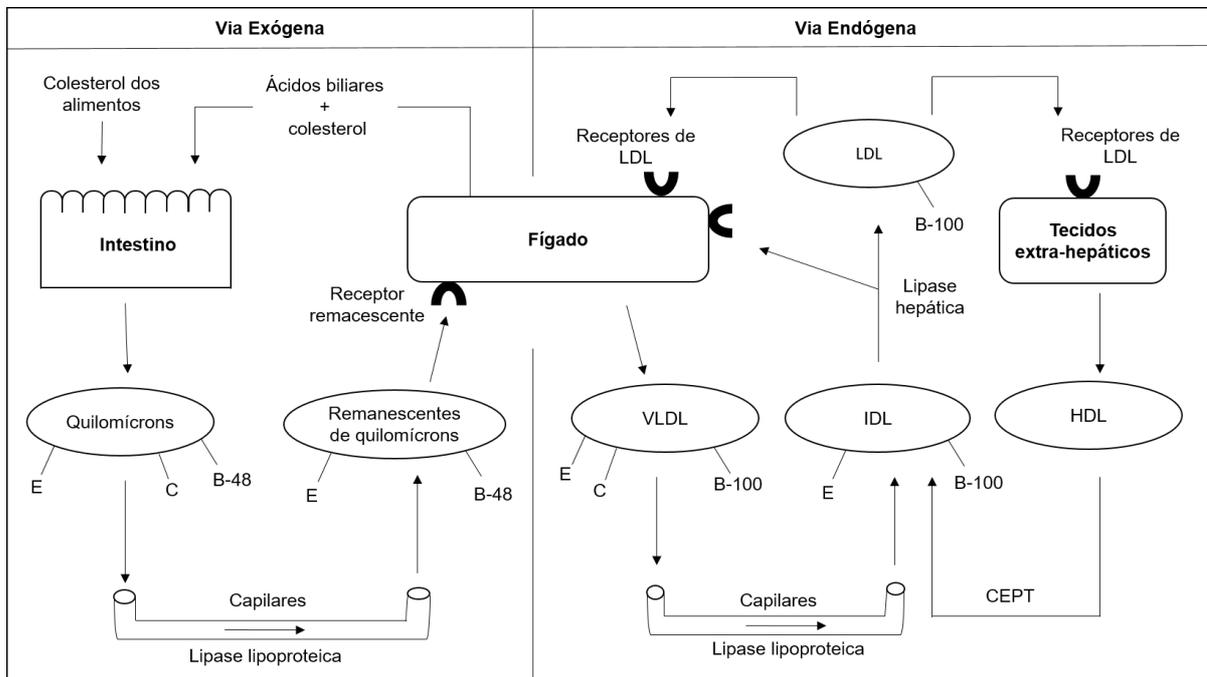
Tabela 1 - Característica das principais lipoproteínas

Lipoproteína	QM	Remanescente de QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Principais	85% TG	60% TG 20% Col	55% TG 20% Col	35% TG 25% Col	5% TG 60% Col	5% TG 20% Col
Origem	Intestino	Derivados dos QM	Fígado	Derivados dos VLDL	Derivados dos IDL	Fígado, intestino e plasma
Apoproteínas	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B48, E	B100, E, CI, CII, CIII	B100, E	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E
Densidade (g/mL)	<0,95	< 1.006	< 1.006	1.006 a 1.019	1.019 a 1.063	1,063 a 1.210
Diâmetro (nm)	100 a 500	80 a 125	30 a 180	25-35	18 a 25	5 a 12

QM: Quilomícrons; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; IDL: lipoproteínas de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade, TG: Triglicerídeos; Col: Colesterol.

Fonte: Adaptado VALERIO, SANTOS E MATSUURA (2021).

Figura 1 - Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas



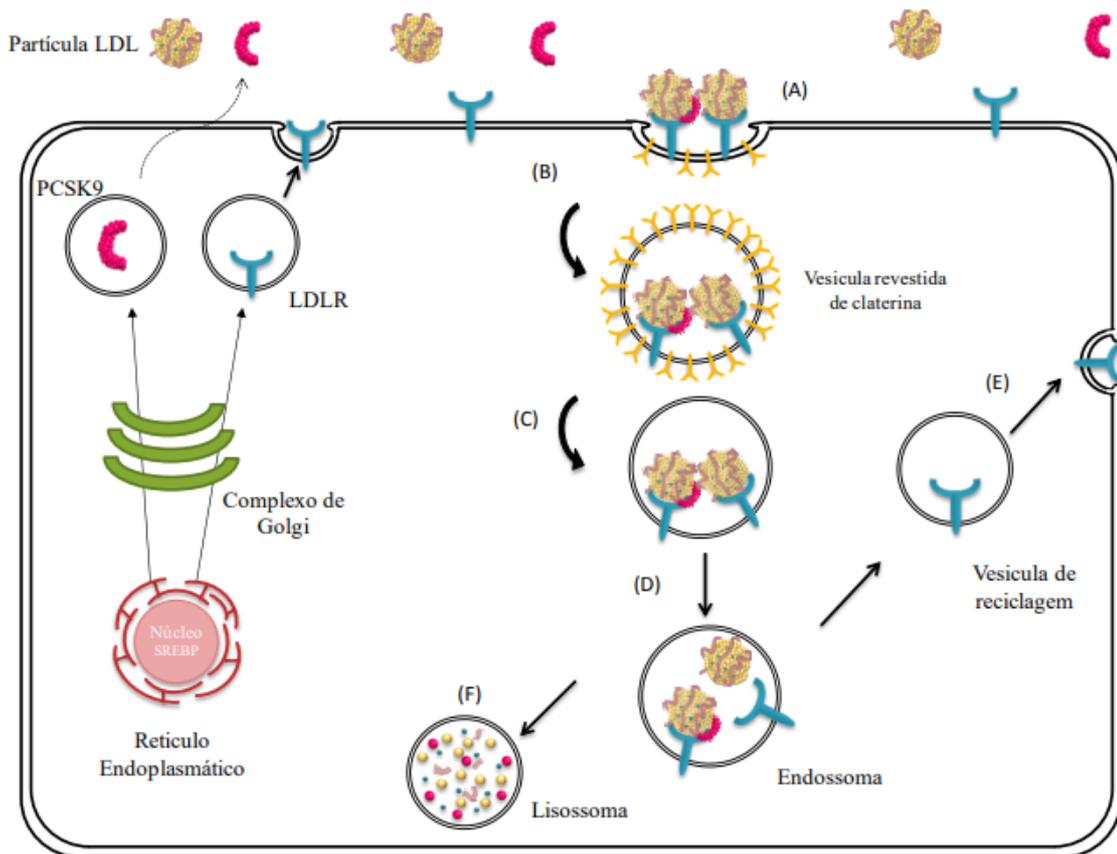
VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; IDL: lipoproteínas de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade. CEPT: Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol;

Fonte: Adaptada SANTOS, et al. (2006).

As partículas de LDL têm um conteúdo residual de triglicerídeo e são compostas principalmente de colesterol e apolipoproteína B100 (ApoB100) (Tabela 1). Dessa forma, trata-se do principal carreador de colesterol plasmático em jejum. Entrega, sobretudo, éster de colesterol, no fígado e células periféricas. Esse mecanismo é facilitado, em grande parte, por receptores hepáticos de LDL (LDLR) (FALUDI, *et al.*, 2017).

O LDLR é uma glicoproteína de superfície celular, produzido como uma proteína imatura, posteriormente processada no Complexo de Golgi, tornando-se uma proteína madura, sendo levada até a superfície celular (ALVES, 2014). A Figura 2 ilustra o ciclo celular do LDLR.

Figura 2 - Ciclo celular do receptor de LDL



O receptor reconhece as partículas de LDL devido à presença de apolipoproteína B100 na sua superfície (A) e internaliza na célula numa vesícula de clatrina (B). As vesículas de clatrina se fundem e formam endossomas (C). Por diminuição do pH dentro do endossoma 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 apolipoproteína B100 é degradada em aminoácidos e o éster de colesterol é convertido em colesterol livre usado pela própria célula no seu metabolismo.

Fonte: ALVES (2014).

As partículas de LDL são capturadas por células hepáticas e periféricas pelos LDLR, por reconhecimento da ApoB100 presente na superfície dessas partículas (Figura 1 [A]). Dessa forma, a partícula de LDL é absorvida pela célula juntamente com o receptor de LDL em uma vesícula de clatrina (Figura 1 [B]). Para que a internalização do complexo LDL-c: LDLR ocorra, é necessária uma proteína que se liga à calda citoplasmática do receptor, LDLRAP1. Após internalizadas, as vesículas de clatrina se fundem de maneira a formar endossomos (Figura 1 [C]). Ocorre então, uma redução de pH para 6,5 pelas bombas de prótons (H^+ -ATPases), fazendo com que o LDLR se dissocie das partículas de LDL-c (Figura 1 [D]). O receptor é direcionado para as vesículas de reciclagem que fazem o seu retorno para a superfície celular a fim de reiniciar um novo ciclo (Figura 1[E]). Já as partículas de LDL são degradadas no lisossomo, onde a ApoB100 é degradada em peptídeos pequenos e aminoácidos. Os ésteres de colesterol são hidrolisados em colesterol livre para a formação da membrana celular, hormônios esteroides e ácidos biliares (Figura 1 [F]) (ALVES, 2014).

No caso de pacientes com mutações de ganho de função no gene do PCSK9, essa proteína se liga na parte extracelular do receptor e internaliza com ele. No lisossomo, esta ligação impede a reciclagem do LDLR, uma vez que com a diminuição do pH, a ligação LDLR: LDL-c:PCSK9 torna-se mais forte, impedindo a dissociação do complexo e, com isso, a reciclagem dos LDLR (Figura 1[D]) (ALVES, 2014).

A liberação do colesterol livre nos lisossomos leva à: (A) Diminuição da síntese endógena de colesterol por meio da inibição da 3-hidroxi, 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase); (B) Aumento da taxa de esterificação de colesterol a nível intracelular, por intermédio da enzima Acil – CoA (Colesterol aciltransferase); (C) Inibição da expressão do gene que codifica o LDLR. Desse modo, o ciclo do LDLR é responsável por manter a homeostase intracelular do colesterol (ALVES, 2014).

Interessante ressaltar que a HMG-CoA redutase é um importante alvo terapêutico das estatinas, que tem como principal mecanismo de ação a inibição desta enzima, o que reduz as concentrações intracelulares de colesterol, levando à maior expressão dos LDLR, com maior absorção de LDL-c (RAAL, *et al.*, 2020).

3.3 GENÉTICA

A HF é causada por mutações em genes que codificam proteínas importantes envolvidas nas vias endocíticas e de reciclagem do LDLR, com consequente, redução da absorção de LDL e aumento da sua concentração plasmática (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013).

Por muitos anos, a HF teve uma causa genética única, relacionada a mutações no gene do receptor do LDL. Esta descoberta concedeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1985 à Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein (NOBEL MEDIA AB, 2020). Posteriormente, foram identificadas outras causas além das mutações no gene do receptor de LDL, como mutações da APOB e da PCSK9. Um outro defeito genético, na proteína adaptadora do receptor das LDL (LDLRAP1) causa uma forma rara de HF com fenótipo similar à forma homozigótica de defeitos no LDLR, denominada hipercolesterolemia autossômica recessiva (SNIDERMAN , TSIMIKAS e FAZIO, 2014).

As mutações no gene do LDLR são responsável por acometer mais de 90% dos indivíduos com diagnóstico molecular de HF (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013). Com menor frequência, existe as mutações no gene da APOB, que resulta na incapacidade do LDL-c ser reconhecido pelo LDLR, com isso, tem-se a elevação dos níveis plasmáticos de LDL-c. Outra possibilidade, são as mutações de ganho de função no gene do PCSK9, cuja função é impedir a reciclagem dos receptores de LDL, predispondo à elevação de LDL-c. Por fim, mutações na LDLRAP1, responsável pela endocitose do complexo LDL-c : LDLR, também leva a hipercolesterolemia familiar (SNIDERMAN , TSIMIKAS e FAZIO, 2014).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial da HF em sua forma heterozigótica (HFhe) está entre 1:500 e 1:200 indivíduos, variando entre os países. Estima-se que há entre 14-34 milhões de indivíduos com HF no mundo, no entanto, menos de 1% é diagnosticada na maioria dos países (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013). Em um estudo envolvendo 50.726 participantes, realizado em uma população americana, foram detectadas variantes patogênicas conhecidas e previstas no gene do LDLR, da APOB e da PCSK9 em 229 indivíduos. As prevalências foram estimadas em 1:222 em relação ao total de participantes, 1:118 em participantes selecionados em um setor de cateterismo cardíaco e 1:40 entre indivíduos com hipercolesterolemia grave (LDL-c

documentado maior 190 mg/dL). Dessa forma, a prevalência de HF varia conforme as características da população estudada (ABUL-HUSN, *et al.*, 2016).

Historicamente, a prevalência de HF homozigótica (HFho) é muito baixa, sendo estimada em 1/1.000.000 na população mundial e na ausência de fatores fundadores. Frequências mais elevadas, entretanto, são encontradas em Quebec (no Canadá), Líbano e África do Sul, pelo efeito fundador do gene ou pela elevada consanguinidade local (CUCHEL, *et al.*, 2014). Em um estudo holandês em população não selecionada, utilizando-se o critério holandês (Dutch Lipid Clinic Network) que engloba o diagnóstico clínico e/ou molecular de HF, estimou-se a prevalência de HFho em 1 em 160.000-300.000, bem superior à prevalência de 1 em 1 milhão conforme descrito anteriormente (CUCHEL, *et al.*, 2014; SJOUKE, *et al.*, 2014).

Uma metanálise recém-publicada concluiu que ao comparar com a prevalência de 1:313 entre os indivíduos da população geral, a prevalência de HF é 10 vezes maior entre pessoas com doença isquêmica do coração, 20 vezes maior entre indivíduos com doença isquêmica do coração precoce e 23 vezes maior entre aqueles com hipercolesterolemia grave. Também demonstrou que a prevalência de HF na população geral é desconhecida em 90% dos países do mundo (BEHESHTI, *et al.*, 2020). Destaca-se que apesar de ser considerada um problema de saúde pública, a HF é subdiagnosticada e subtratada na maioria dos países (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013; BEHESHTI, *et al.*, 2020).

3.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E GENÉTICO DE HF

Deve-se suspeitar de HF nos indivíduos que apresentam: (i) colesterol total (CT) elevado acima de 230 mg/dL ou LDL-c maior do que 160 mg/dL, em indivíduos entre dois e 20 anos de idade; e (ii) CT acima de 260 mg/dL ou LDL-c maior que 190 mg/dL em pessoas com mais de 20 anos, na ausência de causas secundárias. Essa suspeita é mais evidente se houver sinais clínicos como xantomas tendíneos e arco corneano, bem como história de doença cardiovascular precoce no indivíduo ou em seus familiares (GOLDBERG, *et al.*, 2011).

Critérios diagnósticos foram propostos para uniformizar e formalizar o diagnóstico da HF. Diante disso, foram desenvolvidos diferentes métodos com base em tabelas que englobam diversos critérios e predizem a probabilidade de um indivíduo ser portador de HF conforme um sistema de pontos. Esses critérios

englobam história familiar, presença de sinais clínicos característicos de HF, níveis de colesterol e, se disponível, o resultado do exame genético. Entre eles, o escore holandês Dutch Lipid Network é bastante utilizado (Tabela 2) (HARTGERS, RAY e HOVINGH, 2015). Há também o critério do registro de Simon Broome e o critério americano MEDPED. Da mesma forma, o diagnóstico de HF homozigótica pode se basear em critérios genéticos ou clínicos (Tabela 3) (CUCHEL, *et al.*, 2014).

Tabela 2 - Critérios da Rede Holandesa de Clínicas Lipídicas para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (Escore Dutch Lipid Network)

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 < 60 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 corneano 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 tendíneo.	6
Arco corneano antes dos 45 anos.	4
Exames bioquímicos	
LDL-c > 325 mg/dL.	8
LDL-c 251-325 mg/dL.	5
LDL-c 191-250 mg/dL.	3
LDL-c 155-190 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 HARTGENS et al. (2015).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos da hipercolesterolemia familiar homozigótica

1. Confirmação genética de dois genes mutantes alelos LDL-R, APOB, PCSK9 ou 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.
-

* Esses níveis de LDL-c são apenas indicativos. Níveis mais baixos, especialmente em crianças ou em pacientes tratados, não exclui HF homozigótica.

Fonte: Adaptado CUCHEL et al. (2014).

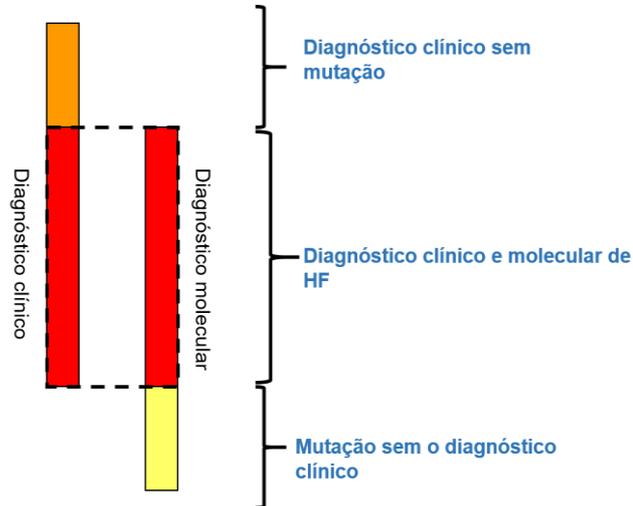
Embora os critérios clínicos sejam úteis para o diagnóstico de HF, há limitação do seu uso. Abul- Husn et al. (2016) demonstrou no seu estudo que 44,7% dos indivíduos com variante genética positiva para HF, haviam sido classificados como improvável para HF com base nos critérios clínicos. No mesmo estudo, foi evidenciado que 42% dos indivíduos com diagnóstico molecular de HF não estavam sendo tratados com estatina (ABUL-HUSN, *et al.*, 2016). Dessa forma, os testes genéticos são importantes para estabelecer o diagnóstico definitivo de HF no caso-índice, possibilitam a investigação de HF nos familiares, têm informação prognóstica e fundamentam a introdução de medidas terapêuticas mais precoces e intensivas, com efetividade na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos e crianças (STURM, *et al.*, 2018).

Da mesma forma, os testes genéticos também apresentam limitações, uma vez que nem todos os pacientes com diagnóstico clínico de HF terão uma ou mais variantes genéticas identificadas. Outros pacientes poderão ainda apresentar variantes de significado incerto, que poderão ser reclassificadas como patogênicas e benignas ao longo do tempo (STURM, *et al.*, 2018).

Essa discrepância entre o diagnóstico clínico e molecular de HF está descrita na literatura (Figura 3) (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013). O avanço na detecção de mutações nos genes LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP1 permitiu a compreensão de que 10 a 40% dos pacientes com diagnóstico clínico de HF poderão não ter mutação causal detectável. Isso pode ser explicado pela existência de outros genes implicados

nesta doença que não foram estudados ou pela presença de polimorfismos que afetam as concentrações de LDL-c. (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013).

Figura 3 - Discrepância entre o diagnóstico clínico e molecular de hipercolesterolemia familiar



Fonte: Adaptado de NORDESTGAARD *et al.* (2013).

Por outro lado, com a triagem em cascata, pode acontecer a detecção de mutação causadora de HF em indivíduos sem diagnóstico clínico/laboratorial (Figura 3). Esses indivíduos podem possuir outros genes favoráveis ou um estilo de vida que reduza o impacto da mutação. De todo modo, em geral, os familiares que são portadores da mutação causal apresentam níveis médios mais elevados de LDL-c em comparação com os familiares não portadores (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013).

De forma prática, o teste genético para identificação de caso-índice portador de HF deve ser oferecido a indivíduos de qualquer idade nos quais existe uma forte suspeita clínica de HF: (I) Crianças e adultos com níveis persistentes de LDL-c acima ou igual de 160 mg/dL e 190 mg/dL, respectivamente, sem causa secundária aparente e com pelo menos 1 parente de primeiro grau afetado de forma semelhante ou com DAC prematura ou onde o histórico familiar é não disponível (por exemplo, adoção); (II) Crianças e adultos com níveis persistentes de LDL-C acima ou igual de 190 mg/dL e 250 mg/dL, respectivamente, sem causa secundária aparente, mesmo na ausência de história familiar positiva. O teste genético em cascata para a variante identificada no caso-índice deve ser oferecido a todos os parentes de primeiro grau. Se parentes de primeiro grau não estiverem disponíveis ou não desejarem fazer o teste, o teste pode ser oferecido a parentes de segundo grau (STURM, *et al.*, 2018).

O rastreamento genético em cascata é o método mais custo-efetivo para o diagnóstico da HF. Ele tem início com o diagnóstico clínico e genético de um caso índice. Em seguida, todos os familiares de primeiro grau são rastreados para a mesma mutação. Após a identificação de todos os familiares afetados, a cascata dá sequência a todos os familiares de segundo grau, e assim, sucessivamente. O benefício do rastreamento nos familiares é a identificação precoce em indivíduos assintomáticos somado à possibilidade de iniciar o tratamento o quanto antes para a redução do LDL-c, com o objetivo de prevenir doença cardiovascular (STURM, *et al.*, 2018; SILVA, *et al.*, 2018).

Em um estudo brasileiro de rastreamento em cascata genética na cidade de São Paulo, foram encontradas mutações sugestivas de HF em 125 indivíduos (50,4%) dos 248 casos-índice selecionados. No mesmo estudo, na análise genética de 394 parentes incluídos no programa de triagem em cascata, uma mutação foi identificada em 59,4% deles. Dessa forma, esse estudo conclui que a triagem genética em cascata de HF genética é viável no Brasil e leva à identificação de uma mutação em aproximadamente metade dos casos-índice e com maiores taxas de sucesso na identificação em seus parentes (JANNES, *et al.*, 2015).

3.6 RISCO CARDIOVASCULAR NA HF

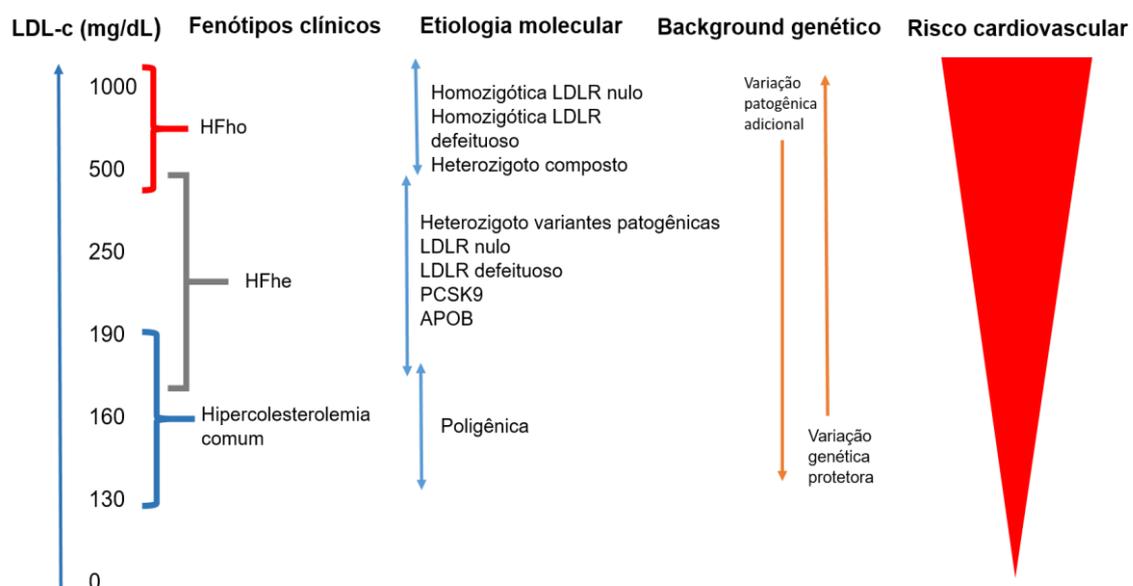
A associação entre HF heterozigótica e risco cardiovascular está bem estabelecida. O risco acumulativo de doença arterial coronariana fatal e não fatal, na ausência de terapia hipolipemiante, foi de 52% nos homens até 60 anos e de 32% em mulheres até 60 anos (STONE, *et al.*, 1974). Um estudo mais recente, em uma população americana, confirmou aumento substancial do risco de doença cardiovascular aterosclerótica a longo prazo em indivíduos com fenótipo de HF (LDL-c superior ou igual a 190 mg/dL), quando comparado com indivíduos com LDL-c inferior à 130 mg/dL (PERAK, *et al.*, 2016).

Vale salientar que os testes genéticos são importantes como ferramenta prognóstica (STURM, *et al.*, 2018). Khera *et al.* (2016) em um estudo com indivíduos hipercolesterolêmicos (LDL-c maior ou igual a 190 mg/dl) demonstrou que a ausência de mutação para HF eleva o risco de DAC em 6 vezes, enquanto os pacientes que apresentaram a mutação, o risco de DAC se eleva para 22,3 vezes. Dessa forma, presença de mutação positiva para HF implica em maior risco cardiovascular, mesmo

em relação a outros indivíduos hipercolesterolêmicos (KHERA, *et al.*, 2016; STURM, *et al.*, 2018). Além do prognóstico quanto à presença ou ausência de mutação, as variantes patogênicas no gene do LDLR foram relacionados a maior risco cardiovascular e níveis mais elevados de LDL-c quando comparados às mutações nos genes APOB e PCSK9 (ABUL-HUSN, *et al.*, 2016).

A HF inclui vários fenótipos clínicos devido a diferentes etiologias moleculares (Figura 4) (STURM, *et al.*, 2018). O nível de LDL-c, o tipo e o número de mutações e as variações genéticas patogênicas e/ou protetoras adicionais determinam o risco de doença arterial coronariana (STURM, *et al.*, 2018). O tipo específico da variante patogênica e sua gravidade (isto é, LDLR defeituoso vs. receptor nulo) é associado ao grau de hipercolesterolemia e o risco de desenvolvimento de DAC, incluindo risco de DAC prematura (STURM, *et al.*, 2018). Baseado em ensaios *in vitro* de fibroblastos cultivados, os indivíduos com HF homozigótica podem ser divididos entre aqueles que apresentam mutações que determinam receptor defeituoso que preservam alguma função residual de receptor de LDL (2%-25%) e aqueles, cuja mutação determina receptor nulo com ausência de função residual (menos de 2%), esses últimos apresentam valores mais elevados de LDL-c, doença aterosclerótica mais agressiva e prognóstico clínico pior em relação aos pacientes com LDLR defeituoso (CUCHEL, *et al.*, 2014).

Figura 4 - Espectro de fenótipos de hipercolesterolemia familiar



Fonte: Adaptado de STURM *et al.* (2018).

Dessa forma, as variantes patogênicas de LDLR com receptor nulo são as mais graves. As variantes não nulas de LDLR, bem como as variantes patogênicas de APOB e PCSK9, geralmente tem um fenótipo mais suave. Além disso, a gravidade da aterosclerose coronária e carotídea demonstrou ser maior naqueles com hipercolesterolemia monogênica em comparação com aqueles com um nível elevado de LDL-c devido a uma etiologia poligênica. Estes achados reforçam a utilidade do teste genético na disposição de informações de risco cardiovascular, além do fornecido pelo nível de LDL-c sozinho (STURM, *et al.*, 2018).

3.7 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes com HF não devem ser avaliados por critérios classicamente utilizados para estratificação de risco cardiovascular (Framingham, dentre outros), tendo em vista que esses pacientes sofrem exposição a níveis elevados de LDL-c desde a infância e, desta forma, seu risco poderia ser subestimado com o uso destas ferramentas (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013; FALUDI, *et al.*, 2017) . Portadores de HF são considerados de alto risco cardiovascular (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013). No entanto, o risco pode variar entre os portadores conforme a presença de fatores de risco cardiovascular adicionais, como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes *mellitus*, valores baixos de HDL, aumento dos triglicérides e aumento da lipoproteína (a) (Lp (a)) (NORDESTGAARD, *et al.*, 2013).

A Lp (a) elevada é um importante fator de risco cardiovascular, pois sua elevação aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular prematura naqueles que já apresentam risco alto devido a HF. Um estudo de análise da coorte espanhola de HF (SAFEHEART, Spanish familial hypercholesterolemia follow-up cohort study) demonstrou que a Lp(a) é um preditor independente de doença cardiovascular em homens e mulheres com HF. O risco de DAC é maior naquelas pacientes com Lp (a) > 50 mg/dL e carregando mutações mais graves (de alelo nulo) (ALONSO, *et al.*, 2014).

Embora sejam considerados de alto risco cardiovascular, a chance de ocorrência de eventos cardiovasculares é heterogênea entre os portadores de HF. Pontuações de risco clínico, como a pontuação de SAFEHEART-RE (SAFEHEART risk equation) parecem ser promissores para avaliação de risco de doença

cardiovascular aterosclerótica em indivíduos com HF submetidos à terapia com estatina/ezetimiba, no entanto, ainda precisam de mais validação (MINAME, *et al.*, 2019).

Deve-se considerar a pesquisa de aterosclerose subclínica nos pacientes assintomáticos. Entre as modalidades de imagem, podem-se destacar medida da espessura íntima - média carotídea por meio de ultrassonografia de carótidas, tomografia de coronárias para avaliar escore de cálcio e angiotomografia de coronária (FALUDI, *et al.*, 2017). Tal abordagem pode ajudar a preencher as lacunas deixadas pelos escores clínicos e aprimorar a estratificação de risco dos portadores de HF. Essa análise é importante, tendo em vista que pode identificar pacientes com HF submetidos a prevenção primária com a terapia convencional de redução de LDL-c (estatina/ezetimiba) que poderiam se beneficiar de redução adicional de LDL-c com o uso de inibidores de PCSK9, por exemplo (MINAME, *et al.*, 2019).

Miname *et al.* (2019) seguiu prospectivamente 206 indivíduos com diagnóstico molecular de HF em tratamento com estatinas associadas ou não à ezetimiba por uma mediana de 3,7 anos. Calcificações coronária (CAC) determinadas por tomografia computadorizada estavam presentes de 51% dos indivíduos do estudo e 7,2% deles sofreram um evento de doença cardiovascular aterosclerótica. Nenhum evento ocorreu naqueles sem CAC. Esses achados mostram que a CAC é um marcador de maior risco cardiovascular e podem ter uma implicação importante para estratificação de risco, além de ser útil para indicar introdução de tratamentos mais intensivos quanto a redução de LDL-c, como os inibidores de PCSK9 (MINAME, *et al.*, 2019).

3.8 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Apesar de vários medicamentos eficazes para redução do LDL-c disponíveis, uma das principais lacunas é a falta de identificação precoce e de intervenção farmacológica apropriada. Nas formas mais graves de HF, como nas HF homozigóticas, há evidencia de sinais clínicos sugestivos de HF desde a infância, o que facilita sua identificação. Em contraste, as formas menos graves podem permanecer ocultas até o primeiro evento cardiovascular. Dessa forma, a diagnóstico precoce é fundamental para medidas terapêuticas que visam a redução de carga de exposição de colesterol e a redução da incidência de eventos cardiovasculares (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Para isso, diversos guias para o diagnóstico e tratamento de HF sugerem diferentes metas terapêuticas de LDL-c, embora a maioria concorda em relação ao objetivo mínimo, que é alcançar uma redução maior ou igual a 50% dos níveis de LDL-c em relação aos níveis basais. Em relação a metas absolutas, a diretriz americana é mais conservadora orientando atingir uma meta de LDL-c inferior a 100 mg/dL em adultos com LDL-c superior à 190 mg/dL, sem outros fatores de risco e uma meta inferior a 70 mg/dL de LDL-c em indivíduos com diabetes ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (GRUNDY, *et al.*, 2019). Já o *guideline* europeu é mais agressivo em relação a metas absolutas, orientando atingir valores de LDL-c menores que 70 mg/dL em pacientes com HF sem outros fatores de risco para doença cardiovascular e uma meta inferior à 55 mg/dL naqueles com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou outro fator de risco importante (MACH, *et al.*, 2019). O alvo terapêutico em crianças é uma redução dos níveis de LDL-c para níveis inferiores a 135 mg/dL (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

As intervenções de estilo de vida (dieta com baixo teor de gordura, atividade física e cessação do tabagismo) são fortemente recomendadas em conjunto com a terapia hipolipemiante, que deve começar imediatamente ao diagnóstico (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

3.8.1 Estatinas

As estatinas são os medicamentos de escolha para tratamento da HF (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018). Por meio da inibição competitiva de HMG-CoA redutase, as estatinas inibem uma etapa importante da síntese de colesterol endógeno. Em resposta à diminuição do colesterol livre nos hepatócitos, há aumento da transcrição e expressão do gene do receptor de LDL com aumento da quantidade de receptores funcionais no hepatócito e, por consequência, redução os níveis séricos de LDL-c (FONSECA , FONSECA e IZAR , 2021). Recomenda-se o uso da dose máxima tolerada de estatina de alta potência, como rosuvastatina e atorvastatina (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Os benefícios da terapia com estatina dependem do risco cardiovascular do indivíduo e da redução absoluta do LDL-c alcançada. Por exemplo, reduzindo o LDL-c em 77 mg/dL com uso de estatina por 5 anos em 10.000 pacientes, normalmente evitaria que eventos cardiovasculares ocorressem em 1000 pacientes (benefício

absoluto de 10%) com doença cardiovascular estabelecida (prevenção secundária) e 500 pacientes de alto risco (ou seja, 5% de benefício absoluto), mas que ainda não tiveram um evento cardiovascular (prevenção primária). Demonstrando que quanto maior o risco, maior o impacto e benefício da terapia (COLLINS, *et al.*, 2016). Quanto a população com HF, um estudo retrospectivo com pacientes com HF e demonstrou que a terapia com estatina de intensidade moderada a elevada reduziu o risco de DAC e mortalidade em 44% (BESSELING, *et al.*, 2016).

A terapia com estatina é, em geral, segura. Normalmente, o tratamento de 10.000 pacientes por 5 anos com estatina, causaria cerca de 5 casos de miopatia, 50–100 novos casos de diabetes e 5–10 acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (COLLINS, *et al.*, 2016).

Em uma coorte prospectiva publicada recentemente, os pesquisadores fizeram acompanhamento de terapia com estatina por 20 anos em crianças com diagnóstico molecular de HF. O início do tratamento com estatina desde a infância reduziu a progressão da espessura da camada íntima- média da carótida. Além disso, a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares e de morte por causas cardiovasculares entre os pacientes com hipercolesterolemia familiar aos 39 anos de idade foi menor do que seus pais afetados, cujo tratamento com estatina foi iniciado na idade adulta (1% vs. 26% e 0% vs. 7%, respectivamente) (LUIRINK, *et al.*, 2019). Esse estudo alerta que o impacto da hipercolesterolemia no desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica depende não apenas do nível absoluto de LDL-c, mas também da magnitude da exposição cumulativa da parede arterial ao LDL-c (FERENCE, *et al.*, 2012); o que justifica a necessidade de tratamento precoce.

3.8.2 Ezetimiba

O ezetimiba inibe a ação do transportador intestinal de esteróis Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1-L1), reduzindo a absorção intestinal de colesterol. Esse mecanismo leva a uma maior expressão dos receptores hepáticos de LDL, com redução dos níveis plasmáticos de LDL-c (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; FONSECA, FONSECA e IZAR, 2021). O estudo marcante do ezetimiba foi o IMPROVE-IT (*Improve Reduction of outcomes: Vytoin Efficacy International Trial*), que incluiu 18.144 participantes até os dez dias posteriores a terem sofrido uma síndrome coronariana aguda. Foram aleatorizados para receber 40 mg de sinvastatina e

placebo ou 40 mg de sinvastatina combinada com 10 mg de ezetimiba. Esse estudo comprovou superioridade da associação de ezetimiba com sinvastatina em redução de LDL-c, assim como redução de desfechos cardiovasculares em uma população de prevenção secundária, quando comparado ao uso isolado da sinvastatina (CANNON, *et al.*, 2015). Apesar do IMPROVE-IT não ter incluído pacientes com HF, demonstrou segurança, eficácia e benefício clínico da adição de ezetimiba ao tratamento com estatina. Dessa forma, recomenda-se adição de ezetimiba ao esquema caso a estatina sozinha não seja o suficiente para reduzir os níveis de LDL-c para o alvo recomendado no tratamento da HF (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

3.8.3 Inibidores de PCSK9

A PCSK9 é uma proteína responsável por regular o catabolismo do LDLR. Quanto menor a quantidade de receptores hepáticos de LDL, menor a captação de LDL-c e maior serão seus níveis plasmáticos. Ao inibir a PCSK9, pode-se alcançar redução do LDL-c em até 60-70%, mesmo na presença de outras drogas hipolipemiantes. Mutações de ganho de função de PCSK9 são causas reconhecidas de HF (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; FONSECA , FONSECA e IZAR , 2021).

Evolucumabe e alirocumabe são anticorpos monoclonais anti-PCSK9, indicados para o tratamento HF homozigótica e heterozigótica, bem como em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou risco cardiovascular elevado, incapazes de alcançar as metas terapêuticas de LDL-c recomendadas, mesmo que estejam com dose máxima de estatina e ezetimiba ou naquelas que apresentam alguma contraindicação ou intolerância ao uso das estatinas (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; FONSECA , FONSECA e IZAR , 2021).

Estudos desenhados para avaliar o impacto do uso de inibidores de PCSK9 na redução de eventos cardiovascular tiveram seus resultados publicados nos últimos anos, confirmando seu benefício cardiovascular. Além disso, estudos mostraram que a terapia com PSCK9 é eficaz em reduzir os níveis de Lp (a), que não se modificam com o uso isolado de estatina (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; SABATINE, 2019).

O evolucumabe pode ser administrado na dose de 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente, ambas as doses produzem reduções semelhantes no nível plasmático de LDL-c. Em estudos clínicos de fase 3, o uso do evolucumabe nestas doses revelaram redução nos níveis de LDL-c em, aproximadamente, 60% se administrados em monoterapia, adicionados à terapia com estatina, utilizados em pacientes intolerantes a estatinas ou administrados em portadores de HF hererozigótica (SABATINE, 2019).

Em pacientes portadores de HF homozigótica, um estudo duplo-cedo controlado por placebo demonstrou que o uso de evolucumabe reduziu os níveis plasmáticos de LDL-c em torno de 31% (SABATINE, 2019). Quando analisado de acordo com a função residual de LDL, os pacientes com mutações defeituosas de LDLR (2-25% com captação normal de LDLR) em um ou ambos alelos foram mais responsivos à terapia com evolucumabe, enquanto aqueles com pelo menos uma mutação de receptor nulo (<2% com captação normal) tiveram uma redução menor de LDL-c (40,8% vs 24,5%). Pacientes com dois alelos nulos não responderam à terapia (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; RAAL, *et al.*, 2015).

Um estudo incluindo 300 pacientes com HF homozigótica ou HF heterozigótica grave avaliou a eficácia e segurança do uso de evolucumabe a longo prazo (mediana de 4,1 anos). Observou-se redução dos valores de LDL-c do início do estudo até a semana 12 de 21,2% (- 59,8 mg/dL) nos pacientes com HFho e 54,9% (- 104,4 mg / dL) naqueles com HFhe grave. Essas reduções foram mantidas ao longo do tempo. Dos 61 pacientes que estavam realizando LDL aférese no início estudo, 16 (26%) puderam descontinuar esse procedimento durante o estudo (SANTOS, *et al.*, 2020). Dessa forma, isto pode refletir que a adição de evolucumabe a terapia com estatinas, ezetimiba e aférese oferece uma opção atraente e potencial benefício cardiovascular adicional para esses indivíduos de alto risco (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; RAAL, *et al.*, 2017).

Outro ensaio clínico randomizado publicado recentemente incluindo pacientes de 10 a 17 anos com HF heterozigótica em uso de estatina associada ou não à ezetimiba, mostrou que o uso do evolucumabe por 24 semanas nesta população foi bem tolerado e apresentou redução de 44,5% nos níveis de LDL-c em comparação com a redução de 6,2% no grupo placebo (SANTOS, *et al.*, 2020). Evidenciando benefício e segurança na população pediátrica.

Várias doses de alirocumabe têm sido usadas em ensaios clínicos de fase 3. Em um deles foi feita a titulação da dose, os pacientes iniciaram com dose de 75 mg subcutâneo a cada 2 semanas e então a dose foi aumentada para 150 mg a cada 2 semanas, se o nível de LDL-c fosse maior ou igual à 70 mg/dL. Em geral, tal abordagem levou redução de 45-50 % nos níveis de LDL-c. Com a dose máxima de alirocumabe de 150 mg a cada 2 semanas, foi verificada redução aproximada de 60% dos níveis de LDL-c, similar ao que foi demonstrado com evolucumabe. Dados mostraram que o uso desta medicação em HF heterozigótica reduziu os níveis de LDL-c em 40-60%. Já o uso de alirocumabe em portadores de HF homozigótica, as mudanças nos níveis de LDL-c variaram de um aumento de 7% a uma redução de 64%, dependendo do genótipo (SABATINE, 2019).

3.8.4 LDL aférese

A aférese do LDL-c é um procedimento que consiste na remoção seletiva de lipoproteínas do sangue que contêm ApoB (LDL, IDL, VLDL, Lp (a)), devolvendo os demais componentes. Representa uma ferramenta importante em paciente com HF, cuja abordagem farmacológica não é suficiente para reduzir os níveis de LDL-c, particularmente indicada para pacientes com HFho e HFhe grave (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018). Com a aférese do LDL-c, os níveis LDL-c diminuem significativamente em 55-70%. Há também redução importante da Lp (a) (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; CUCHEL, *et al.*, 2014). A combinação da aférese de LDL-c com drogas hipolipemiantes pode melhorar ainda mais o perfil lipídico e reduzir risco cardiovascular (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

O intervalo habitual entre as sessões geralmente é de duas semanas, entretanto, alguns pacientes podem requerer sessões semanais, tal decisão varia conforme vários aspectos (CUCHEL, *et al.*, 2014; RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018). A aférese de lipoproteínas pode ser continuada durante a gravidez (MAKINO, *et al.*, 2019). Ensaios clínicos com inibidores de PCSK9 mostraram que devido seu potencial efeito hipolipemiante, eles podem permitir a redução da frequência ou mesmo retardar tratamento de aférese (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Os efeitos colaterais da aférese incluem hipotensão, náuseas, hipocalcemia, anemia por deficiência de ferro e reações alérgicas. Raramente são graves, porém

por ser um procedimento invasivo, pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes (CUCHEL, *et al.*, 2014).

3.8.5 Transplante hepático

O transplante hepático é uma opção que pode corrigir o defeito molecular no órgão mais ativo na depuração do LDL, resultando em melhora acentuada dos níveis de LDL-c após este procedimento. No entanto, deve ser adotado antes do início das complicações cardiovasculares, pois apesar da normalização lipídica, os eventos cardiovasculares poderão ocorrer por conta da aterosclerose estabelecida previamente ao transplante (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Um estudo de caso mostrou um indivíduo de 33 anos com HF em heterozigose composta, com menos de 10% de atividade residual de LDLR que evoluiu com insuficiência cardíaca grave e DAC avançada, sendo submetido a transplante combinado de coração e fígado. Os níveis de LDL-c reduziram drasticamente após o transplante, de 503 mg/dL para 81 mg/dL. Após 20 anos do procedimento, os níveis de LDL-c eram de 166 mg/dL, sem sinais de doença cardiovascular (IBRAHIM, *et al.*, 2012). Embora tenha sido uma estratégia terapêutica de sucesso, há desvantagens óbvias dessa abordagem, incluindo risco de complicações cirúrgicas pós transplante e mortalidade, escassez de doadores e necessidade de terapia com imunossupressores ao longo da vida (CUCHEL, *et al.*, 2014).

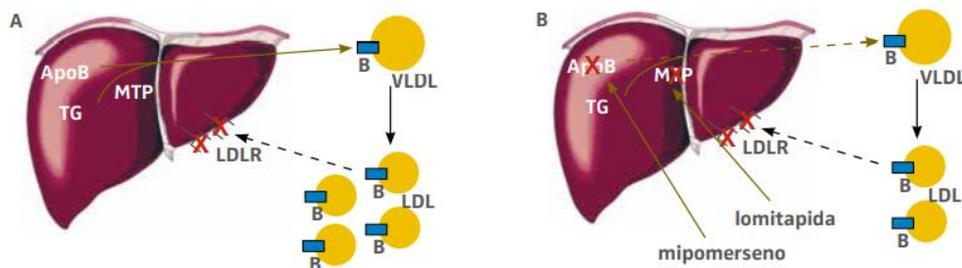
Devido a isso, trata-se de uma opção aceita apenas em casos de paciente com HFho refratários às terapias hipolipemiantes disponíveis e com limitações à LDL-aférese (CUCHEL, *et al.*, 2014; RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018). Ainda assim, novas drogas redutoras de LDL-c com diferentes mecanismos de ação podem melhorar o manejo destes casos (CUCHEL, *et al.*, 2014).

3.8.6 Novos tratamentos farmacológicos

Novas terapias que atuam sobre os níveis de LDL-c possuem mecanismos de ação distintos das terapias tradicionalmente utilizadas e têm se mostrado promissoras. Especialmente como terapias coadjuvantes ao tratamento convencional em pacientes com HFho e em formas mais graves de HFhe (formas compostas e duplas) (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Mipomerseno é um oligonucleotídeo de segunda geração que se liga à uma região específica de bases do ácido ribonucleico mensageiro (RNA_m) da apoB100 impedindo a sua translação (Figura 5) (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; RADER e KASTELEIN, 2014). Dessa forma, resulta na redução da formação de VLDL e, conseqüentemente, de LDL e outras lipoproteínas aterogênicas (como, Lp (a)). A redução dos níveis de LDL-c com o uso de mipomerseno é independente da expressão de LDLR, o que faz do seu uso interessante para casos de deficiência ou ausência de LDLR, como acontece na HF. (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018).

Figura 5- Mecanismo de ação do mipomerseno e da lomitapida.



Fonte: adaptado RADER e KASTELEIN (2014).

Em um estudo de fase 3, incluindo pacientes de 12 anos ou mais com diagnóstico clínico e molecular de HF homozigótica que já estavam recebendo dose máxima de uma droga hipolipemiante, foram aleatorizados em um grupo que recebeu mipomerseno 200 mg subcutâneo semanal ou placebo, acompanhados por 26 semanas. Os níveis de LDL-c diminuíram em 21,3% e de Lp(a) reduziram em 23,2% no grupo que utilizou o medicamento em relação ao placebo (RAAL, *et al.*, 2010). Outros estudos tem mostrado eficácia na redução da ApoB, Lp(a), bem como redução da necessidade de LDL aférese e eficácia nas formas heterozigóticas de HF. Os eventos adversos mais comumente observados são reação no local da aplicação, sintomas de resfriado e aumento das transaminases (FONSECA, FONSECA e IZAR, 2021).

A lomitapida é um medicamento que inibe a proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal (MTP) (Figura 5) (RADER e KASTELEIN, 2014). Essa proteína é responsável pela transferência de triglicerídeos, fosfolípidos e colesterol esterificado para a apolipoproteínaB100 no fígado e para apolipoproteínaB48 no intestino. Dessa forma, atua inibindo a síntese tanto de VLDL quanto de quilomícrons

(RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018; FONSECA , FONSECA e IZAR , 2021). Do mesmo modo que o mipomerseno, a lomitapida reduz o LDL-c de forma independente do LDLR.

O primeiro estudo de fase 3 da lomitapida em HFho incluiu a avaliação da eficácia com 26 semanas e da segurança na semana 78. Os pacientes receberam uma dose oral inicial de 5 mg/dia, com aumento progressivo até 60 mg/dia ou dose máxima tolerada. Esse estudo demonstrou redução de 50% dos níveis de LDL-c após 26 semanas, mantendo-se em torno de 38% na semana 78 do acompanhamento. Também foi observado redução de outros lipídios, como colesterol total, VLDL colesterol, colesterol não-HDL, ApoB, triglicerídeos. Os efeitos colaterais incluíram eventos gastrointestinais (diarreia) e hepáticos, como esteatose hepática e aumento das transaminases hepática. Neste estudo, quatro pacientes apresentaram transaminases acima de 5 vezes o valor superior de referência, que foram resolvidas com redução da dose ou suspensão do medicamento (CUCHEL, *et al.*, 2013).

O FDA (Food and Drug Administration) aprovou a lomitapida e o mipomerseno como terapia coadjuvante para HF homozigótica. Ambas as medicações ainda não estão disponíveis no Brasil (FONSECA , FONSECA e IZAR , 2021).

Inclisiran é um pequeno RNA interferente sintético, de longa ação, com capacidade de se ligar a receptores específicos no fígado e inibir a síntese de PCSK9 (RAAL, HOVINGH e CATAPANO, 2018). Foi publicado recentemente o resultado do ORION-9, um estudo de fase 3 que testou o inclisiran em portadores de HF. Foram incluídos 482 pacientes, randomizados para receber 300 mg de inclisiran subcutâneo ou placebo nos dias 1, 90, 270 e 450. Os desfechos primários foram a porcentagem de queda do LDL-c no dia 510 em relação aos níveis basais e a redução tempo-ajustada dos níveis basais entre os dias 90 e 540. Mais de 90% dos pacientes estavam em uso de estatina, sendo mais de 75% em uso de estatina de alta intensidade e mais de 50% em uso de ezetimiba. No dia 510 houve uma redução do LDL-c de 39,7% no grupo do inclisiran e um acréscimo de 8,2% no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi de - 47,9%. Já a diferença ajustada entre o dia 90 e 540 foi de -44,3%. Os efeitos colaterais foram semelhantes nos dois grupos (RAAL, *et al.*, 2020).

Houve redução dos níveis de Lp (a) com o inclisiran, assim como visto com a terapia com anticorpos monoclonais inibidores de PCSK9. Sendo o aumento da Lp (a) um fator de risco independente para doença cardiovascular aterosclerótica, a redução da Lp(a) com o uso desta medicação é um benefício adicional (RAAL, *et al.*, 2020).

A proteína 3 semelhante à angiopoietina (ANGPTL3) inibe a lipoproteína e a lipase endotelial, dessa forma desempenha papel fundamental no metabolismo lipídico aumentando os níveis de triglicerídeos e outros lipídios. As variantes genéticas de perda da função da ANGPTL3 estão associadas a níveis baixos de LDL e triglicerídeos, com redução de risco de doença arterial coronariana em 41% (RAAL, *et al.*, 2020).

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal contra ANGPTL3 e tem mostrado potencial benefício nos pacientes com HF homozigótica. As terapias mais convencionais como as estatinas e os inibidores de PCSK9 atuam regulando positivamente os receptores de LDL, dessa forma, elas podem ter pouca eficácia em pacientes com HFho ou naquelas pacientes com dois alelos nulos (sem nenhuma função residual dos receptores de LDL). A inibição farmacológica de ANGPTL3 consegue reduzir os níveis de LDL-c independente do LDLR (RAAL, *et al.*, 2020).

Um estudo multicêntrico testou o uso do evinacumabe em pacientes com HF homozigótica distribuídos aleatoriamente para receber uma infusão intravenosa de evinacumabe (na dose de 15 mg por quilograma de peso corporal) a cada 4 semanas ou placebo. Na semana 24, os indivíduos do grupo do evinacumabe tiveram uma redução dos níveis de LDL-c de 47,1%, em comparação com aumento de 1,9% no grupo placebo, uma diferença de 49 pontos percentuais entre os grupos e os efeitos colaterais foram semelhantes entre eles (RAAL, *et al.*, 2020).

Outra possibilidade terapêutica é o ácido bempedoico, um fármaco que atua na inibição da enzima ATP-citrato liase e, desse modo, promove o aumento da disponibilidade de receptores de LDL na superfície hepática. Um estudo multicêntrico de fase 3, randomizou 779 pacientes de alto risco cardiovascular em uso de dose máxima tolerada de terapia hipolipemiante (incluindo pacientes com HF heterozigótica) para receber 180 mg de ácido bempedoico via oral por dia ou placebo. Após 12 semanas, houve redução de 17.4% dos níveis de LDL-c (GOLDBERG, *et al.*, 2019). Dessa forma, trata-se que mais uma nova opção terapêutica para hipercolesterolemia, quando as estatinas forem consideradas insuficientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa se propôs, como objetivo geral, analisar os aspectos clínicos, moleculares, epidemiológicos e terapêuticos da hipercolesterolemia familiar. Trata-se da causa genética mais comum de doença arterial coronariana prematura e acarreta em redução importante da expectativa de vida dos acometidos por ela. Na maioria dos países, a HF é uma doença subdiagnosticada e subtratada, inclusive no Brasil. A falta de diagnóstico cria um obstáculo para prevenção eficaz de doença arterial coronariana.

A detecção de indivíduos acometidos por HF deve ser realizada antes que se desenvolva doença cardiovascular. Para isso, é necessário conhecer as características clínicas e genéticas desta doença, bem como as vantagens e desvantagens dos métodos diagnósticos. Esse conhecimento permite agilidade para identificar pacientes, determinar seu risco cardiovascular e garantir um tratamento adequado.

O teste genético estabelece o diagnóstico definitivo de HF e traz informação prognóstica, bem como permite o rastreamento familiar em cascata, uma abordagem custo-efetiva que possibilita diagnóstico de novos casos assintomáticos de HF na família e propicia a introdução de medidas terapêuticas precocemente.

Embora sejam considerados de alto risco cardiovascular, a chance de ocorrência de eventos cardiovasculares entre os portadores de HF é heterogênea. Para uma melhor avaliação do risco cardiovascular, destaca-se a dosagem da lipoproteína (a) e métodos de imagem para identificação de aterosclerose subclínica, como o escore coronário de cálcio. Essa avaliação poderá auxiliar na estratificação de risco e selecionar pacientes que poderão se beneficiar de terapias mais intensivas de redução de LDL colesterol, como o uso dos inibidores de PCSK9.

É importante alertar que o papel da hipercolesterolemia no desenvolvimento da doença aterosclerótica não depende somente do nível absoluto de LDL-c, mas também da magnitude da exposição cumulativa da parede arterial ao LDL-c ao longo do tempo. Esse fato justifica a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce, bem como a importância do diagnóstico em crianças e adolescentes.

As diretrizes recomendam, como meta terapêutica mínima, uma redução de pelo menos 50% nos níveis de LDL-c em relação aos níveis basais antes do tratamento. Para isso, a disponibilidade de estatinas, ezetimiba e os inibidores de

PCSK9 aumentou a capacidade de controlar os níveis de LDL-c, mesmo na HF homozigótica, com algumas exceções em que a LDL-aférese ainda é necessária. Novos tratamentos que atuam na redução dos níveis de LDL-c com mecanismos de ação inovadores têm sido estudados e demonstram resultados promissores até o momento, associados à boa tolerabilidade e facilidade posológica.

Diante disso, o desafio permanece sendo o diagnóstico precoce da HF, uma oportunidade de ouro da medicina preventiva, pois respalda a introdução de medidas terapêuticas hipolipemiantes o mais breve possível, com efetividade na redução de morbidade e mortalidade cardiovascular em crianças e adultos com HF.

REFERÊNCIAS

- ABUL-HUSN, N. S. et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single US health care system. **Science**, v. 354, n. 6319, 2016.
- ALONSO, R. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 19, p. 1982-1989, 2014.
- ALVES, A. C. Bases genéticas da Hipercolesterolemia Familiar [tese de doutoramento]. Faculdade de Ciências/Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.
- BEHESHTI, S. O. et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 20, p. 2553-2566, 2020.
- BENN, M. et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3956-3964, 2012.
- BESSELING, J. et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 3, p. 252-260, 2016.
- CANNON, C. P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 25, p. 2387-2397, 2015.
- COLLINS, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532-2561, 2016.
- CUCHEL, M. 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. **The Lancet**, v. 381, n. 9860, p. 40-46, 2013.
- CUCHEL, M. 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. **European heart journal**, v. 35, n. 32, p. 2146-2157, 2014.
- FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.
- ERENCE, B. A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 25, p. 2631-2639, 2012.
- ERENCE, B. A. et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x 2 factorial Mendelian randomization study. **Journal Of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 15, p. 1552-1561, 2015.
- FONSECA, F. A. H.; FONSECA, M. I. H.; IZAR, M. C. O. Tratamento da hipercolesterolemia. In: VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7 Ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 886-895.

GOLDBERG, A. C. 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. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 5, n. 3, p. 133-140, 2011.

GOLDBERG, A. C. et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. **Jama**, v. 322, n. 18, p. 1780-1788, 2019.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. e285-e350, 2019.

HARTGERS, M. L.; RAY, K. K.; HOVINGH, G. K. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. **Current Cardiology Reports**, v. 17, n. 12, p. 109, 2015.

IBRAHIM, M. et al. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. **Journal of cardiovascular translational research**, v. 5, n. 3, p. 351-358, 2012.

JANNES, C. E. et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. **Atherosclerosis**, v. 238, n. 1, p. 101-107, 2015.

KHERA, A. V. et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 22, p. 2578-2589, 2016.

LUIRINK, I. K. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 16, p. 1547-1556, 2019.

MACH, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, v. 290, p. 140-205, 2019.

MAKINO, H. et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein apheresis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, p. RV17033, 2019.

MINAME, M. H. et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 12, n. 9, p. 1797-1804, 2019.

MINAME, M. H. et al. Subclinical coronary atherosclerosis and cardiovascular risk stratification in heterozygous familial hypercholesterolemia patients undergoing statin treatment. **Current opinion in lipidology**, v. 30, n. 2, p. 82-87, 2019.

NOBEL MEDIA AB. MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985, 2020. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>>. Acesso em: 26 março 2020.

NORDESTGAARD, B. G. 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. **European heart journal**, v. 34, n. 45, p. 3478-3490, 2013.

- PERAK, A. M. et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. **Circulation**, v. 134, n. 1, p. 9-19, 2016.
- PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. **The Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1829-1839, 2007.
- RAAL, F. J. 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. **The Lancet**, v. 375, n. 9719, p. 998-1006, 2010.
- RAAL, F. J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9965, p. 341-350, 2015.
- RAAL, F. J. et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 5, n. 4, p. 280-290, 2017.
- RAAL, F. J. et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1520-1530, 2020.
- RAAL, F. J.; HOVINGH, G. K.; CATAPANO, A. L. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. **Atherosclerosis**, v. 277, p. 483-492, 2018.
- RAAL, J. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. **New England Journal of Medicine**, v. 8, n. 383, p. 711-720, 2020.
- RADER, D. J.; KASTELEIN, J. J. P. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. **Circulation**, v. 129, n. 9, p. 1022-1032, 2014.
- SABATINE, M. S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 3, p. 155-165, 2019.
- SANTOS, V. et al. Investigação diagnóstica das dislipidemias. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 57, p. 734-735.
- SANTOS, R. D. et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 14, p. 1317-1327, 2020.
- SANTOS, R. D. et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 6, p. 565-574, 2020.
- SILVA, P. R. S. et al. Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 4, p. 578-584, 2018.

SJOUKE, B. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. **European Heart Journal**, v. 36, n. 9, p. 560-565, 2014.

SNIDERMAN , A. D.; TSIMIKAS, S.; FAZIO, S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 19, p. 1935-1947, 2014.

STONE , N. J. et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. **Circulation**, v. 49, n. 3, p. 476-488, 1974.

STURM, A. C. et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 6, p. 662-680, 2018.

VALERIO , C. M.; SANTOS, F. F.; MATSUURA, F. Investigação Diagnóstica das Dislipidemia. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 864.