

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

CRITERIA DIAGNOSIS AND RISK STRATIFICATION OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

RESUMO

Viviane Zorzanelli Rocha¹
Marcio Hiroshi Miname¹

1. Unidade de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Brasil.

Correspondência:
Avenida Doutor Arnaldo, 455 -
Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil.
01246-904

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética relativamente comum caracterizada por níveis elevados de LDL-colesterol (LDL-C) e, por conseguinte, associada a risco de desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular aterosclerótica. O tratamento hipolipemiante reduz significativamente o risco cardiovascular desses pacientes, tornando fundamental a identificação precoce desses indivíduos, seguida de tratamento adequado assim que possível. Para tanto, existem escores diagnósticos de HF, como o escore holandês *Dutch Lipid Clinic Network*, que avalia níveis de LDL-C, antecedente familiar e/ou pessoal de evento cardiovascular isquêmico e a presença de sinais físicos, como xantomas. Uma vez feito o diagnóstico de HF, torna-se muito importante a estratificação de risco desses pacientes. A identificação de fatores de risco associados (como tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, aumento de Lp(a), entre outros) aliada ao uso de métodos para detecção de doença aterosclerótica subclínica em indivíduos com HF pode auxiliar na identificação daqueles que têm maior risco cardiovascular e são candidatos a estratégias mais agressivas de redução de LDL-C. Nesse artigo, revisamos os principais critérios diagnósticos de HF e a estratificação de risco desses pacientes.

Descritores: Colesterol; Lipoproteína de baixa densidade; Hipercolesterolemia familiar; Xantoma; Fator de risco; Aterosclerose.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a relatively common genetic disease that is characterized by elevated LDL-cholesterol (LDL-C) levels. As a consequence, it is associated with the risk of premature development of atherosclerotic cardiovascular disease. Lipid-lowering therapies significantly reduces the cardiovascular risk in these patients, making early identification of these individuals essential, followed by adequate treatment as soon as possible. There are diagnostic scores of FH for this purpose, such as the Dutch Lipid Clinic Network score, which evaluates LDL-C levels, family history and/or personal history of ischemic cardiovascular event and the presence of physical signs, such as xanthomas. Once FH has been diagnosed, it is very important to stratify the risk in these patients. The identification of associated risk factors (such as smoking, diabetes mellitus, high blood pressure, elevated Lp(a), among others), together with the use of methods to detect subclinical atherosclerotic disease in individuals with FH, can assist in the identification of those with a higher cardiovascular risk, and who are therefore candidates for more aggressive strategies to reduce LDL-C. This article gives a review of the main diagnostic criteria of FH, and the risk stratification in these patients.

Descriptors: Cholesterol; Low-density lipoprotein; Familial hypercholesterolemia; Xanthomas; Risk factors; Atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética comum que se caracteriza por níveis elevados de LDL-colesterol (LDL-C), e por conseguinte, um risco de desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular aterosclerótica. A prevalência de

HF, outrora estimada em cerca de 1/500, parece aproximar-se de 1/250 mediante estudos mais recentes.^{1,2} Os níveis elevados de LDL-C encontrados na HF geralmente resultam da captação deficiente de LDL, seja por mutações no gene do receptor de LDL (LDLR), que representam a maioria dos casos, seja por mutações nos genes que codificam a apolipoproteína B (apoB)

ou a pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9).

O corpo de evidência científica atual revela de forma irrefutável que a hipercolesterolemia representa importante fator de risco cardiovascular, e que a redução do LDL-C pelo uso de estatinas se associa a diminuição significativa do risco cardiovascular. De fato, reunindo a maioria dos grandes estudos com estatinas, o grupo *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* em metanálises com dados individuais, mostrou que em comparação ao placebo, a alocação à terapia convencional com estatina resultou em uma diferença média ponderada de 1 mmol/L (~39 mg/dL) no LDL-C e uma redução proporcional de cerca de 20% nos eventos vasculares maiores.^{3,4} Apesar de sua natureza observacional, o estudo de Versmissen e colaboradores corroborou o potencial benefício das estatinas na redução do risco cardiovascular na população portadora de HF.⁵ Nesse estudo que seguiu pacientes com HF por uma média de 8,5 anos, observou-se uma redução do risco de doença arterial coronária (DAC) de aproximadamente 80% em pacientes com HF tratados com doses modestas de estatina.⁵ Além disso, nos pacientes tratados com estatina e com idade superior a 55 anos, o risco de infarto do miocárdio foi similar ao da população geral.⁵

Estudos recentes também têm sugerido que quanto mais precoce a exposição a níveis de LDL-C mais baixos, maior o benefício cardiovascular. O estudo de Ference e colaboradores, por exemplo, mostrou que indivíduos portadores de polimorfismos genéticos associados a níveis baixos de colesterol, e que portanto, estiveram expostos a esse cenário desde o início da vida, apresentaram redução em indivíduos que iniciaram redução do LDL-C mais tardiamente.⁶ Em portadores de HF, o tratamento com estatina iniciado ainda durante a infância mostrou-se associado a normalização da progressão da espessura médio-intimal carotídea em seguimento de dez anos,⁷ reforçando a evidência acerca do início precoce da terapêutica hipolipemiante nesses pacientes. Dessa forma, é fundamental que se faça a identificação precoce de pacientes portadores de HF, seguida de tratamento apropriado assim que possível. Nesse artigo, revisamos os principais critérios diagnósticos de HF e a estratificação de risco desses pacientes.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Como resultado de uma captação inadequada de partículas de LDL circulantes, os pacientes com HF apresentam níveis plasmáticos aumentados de LDL-C, e por conseguinte, maior carga vascular aterosclerótica, tanto em artérias coronárias, como também em artérias periféricas e em valva aórtica. O colesterol também pode se acumular em sítios extravasculares, como na pele, levando à formação de xantomas, primariamente observados em tendões nas regiões de cotovelo, mãos e tendão de Aquiles, e ao redor dos olhos sob a forma de xantelasmas. O arco corneano também pode derivar de deposição de colesterol na córnea em pacientes com HF. Embora não sejam frequentes em pacientes com HF na forma heterozigótica, os xantomas representam achados altamente específicos da presença de HF, pois denotam uma

exposição prolongada a níveis muito elevados de LDL-C. Em pacientes portadores de HF, a presença de xantomas apresenta um caráter prognóstico, pois se associa a risco cardiovascular aumentado em comparação a indivíduos com HF sem xantomas.

Existem diversos escores diagnósticos de HF, sendo os seguintes os mais conhecidos e comumente utilizados:

- Critérios holandeses (*Dutch Lipid Clinic Network*)⁸
- Critérios diagnósticos de Simon Broome⁹
- Critérios americanos (MEDPED)¹⁰

O escore holandês⁸ é amplamente aceito e classifica o diagnóstico de HF em possível, provável ou definitivo, dependendo da pontuação alcançada (Tabela 1). Os critérios incluem antecedente familiar e/ou pessoal de doença cardiovascular precoce, de hipercolesterolemia significativa e de estigmas físicos de HF, como xantomas e arco corneano. Nesse escore, a identificação de mutação funcional nos genes do receptor de LDL, APOB ou PCSK9 confirma o diagnóstico de HF. O escore de Simon Broome (Tabela 2) e o escore do MEDPED¹⁰ (Tabela 3) são mais simples, mas também foram validados internacionalmente e podem ser utilizados.

Embora o achado de uma mutação considerada patogênica em um dos genes LDLR, APOB e PCSK9 consista em critério definitivo de HF, o diagnóstico de HF não pode

Tabela 1. Critérios do *Dutch Lipid Clinic Network* para diagnóstico de HF.

Grupo 1: história familiar	Pontos
Parente de 1º grau com DAC prematura (<55a em homens; <60a em mulheres)	1
Parente de 1º grau com LDL-C no percentil 95 para idade e sexo por país	1
Parente de 1º grau com xantoma tendíneo e/ou arco corneano	2
OU	
Criança (s) <18 anos com LDL-C > percentil 95 para idade e sexo por país	2
Grupo 2: história clínica	
Indivíduo com DAC prematura (<55a em homens; <60a em mulheres)	2
Indivíduo com doença vascular cerebral ou periférica prematura (<55a em homens; <60a em mulheres)	1
Grupo 3: exame físico	
Xantoma tendíneo	6
Arco corneano em indivíduo < 45 anos	4
Grupo 4: resultados bioquímicos (LDL-C)	
>8.5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
Grupo 5: teste genético molecular (análise de DNA)	
Mutações causais nos genes LDLR, APOB, ou PCSK9	8

Calcula-se uma pontuação que prediz a chance de um indivíduo ser portador de HF: HF possível 3-5 pontos; HF provável 6-8 pontos; HF definitiva >8 pontos.

ser descartado se a genotipagem não identificar mutação conhecida. Em um grande número de casos suspeitos, não existe a identificação de nenhum defeito monogênico, o que pode derivar principalmente dos seguintes cenários: 1) presença de mutação em genes ainda não identificados como relacionados à HF; 2) presença da chamada forma poligênica da HF, ou seja, hipercolesterolemia devido à presença de algumas variações ou polimorfismos relativamente benignos em um número de genes, ao invés de um defeito monogênico.⁸ A chamada forma poligênica da HF geralmente se caracteriza por níveis de LDL-C mais baixos em comparação àqueles relacionados à forma monogênica, e por um modo de herança diferente, e que compromete a eficiência do rastreamento em cascata da HF.^{8,11}

Em estudo recente, Khera e colaboradores avaliaram a prevalência da presença de mutação para HF entre indivíduos com LDL-C ≥ 190 mg/dL em mais de 20.000 indivíduos derivados de estudos caso-controle e estudos de coorte prospectivos.¹² De 1.386 indivíduos com esses níveis de LDL-C (6,7% do total), apenas 24 (1,7%) tinham mutação detectada. Os indivíduos com LDL-C ≥ 190 mg/dL e sem mutação apresentaram seis vezes mais risco de DAC em relação ao grupo controle (LDL-C < 130 mg/dL e sem mutação), enquanto aqueles com LDL-C ≥ 190 mg/dL e com mutação demonstraram 22 vezes mais risco.¹² Observou-se nesse estudo que os indivíduos com mutação apresentavam níveis de LDL-C mais altos do que aqueles sem mutação, e a maior exposição cumulativa ao LDL-C nos primeiros pode justificar seu risco mais elevado.¹²

Tabela 2. Critérios diagnósticos de Simon Broome para diagnóstico de HF.

Critérios	Descrição
a	CT $> 7,5$ mmol/L em adultos ou CT $> 6,7$ mmol/L em crianças < 16 anos ou LDL-C $> 4,9$ mmol/L em adultos ou > 4 mmol/L em crianças.
b	Xantomas tendinosos no paciente ou em parente de primeiro grau.
c	Evidência de mutação no gene do LDLR ou APOB.
d	História familiar de infarto do miocárdio antes dos 50 anos em parente de segundo grau ou antes dos 60 anos em parente de primeiro grau.
e	História familiar de colesterol total $> 7,5$ mmol/L em parente de primeiro ou segundo grau.
Diagnóstico	"Definitivo": requer critérios a e b ou critério c "Provável": requer critérios a e d ou critérios a e e.

Tabela 3. Níveis de colesterol total e LDL-colesterol (em parênteses) em mg/dL para diagnóstico de HF no programa MEDPED nos EUA.

Idade (anos)	Grau de parentesco com familiar portador de HF			População geral	Probabilidade "100%"
	Primeiro	Segundo	Terceiro		
< 20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	240
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	260
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	280
≥ 40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	300

Expectativa de diagnosticar HF com especificidade de 98%. Primeiro: pais, filhos, irmão, irmã. Segundo: tias, tios, avós, sobrinhas e sobrinhos. Terceiro: primos de primeiro grau, irmãos dos avós. Programa MEDPED: *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death Program*.

DIAGNÓSTICO DE HF EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A infância é o período ideal para a discriminação entre HF e não HF em função da influência geralmente mais amena de alterações hormonais e dietéticas. Qualquer criança com um valor de LDL-C ≥ 190 mg/dL, após medidas dietéticas, apresenta alta probabilidade de ser portadora de HF.² Na presença de história familiar de coronariopatia precoce em parentes próximos e/ou um nível elevado de colesterol no pai ou na mãe, um nível de LDL-C ≥ 160 mg/dL também representa alta probabilidade de HF na criança.² Por outro lado, se um dos pais tiver o diagnóstico genético estabelecido, mesmo um LDL-C ≥ 130 mg/dL sugere a presença de HF na criança.² É importante lembrar que o (a) filho (a) de um pai/mãe com o diagnóstico de HF tem 50% de chance de herdar essa condição, tornando clara a importância do rastreamento familiar nesse cenário.²

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA (HFho)

A forma homozigótica da HF é uma condição rara, caracterizada por níveis plasmáticos marcadamente elevados de LDL-C, e associada a doença cardiovascular aterosclerótica acelerada e prematura. Historicamente, a frequência da HFho era estimada em aproximadamente 1/1.000.000 indivíduos, porém, estudos mais recentes têm sugerido uma estimativa de HFho em torno de 1/160.000 a 1/300.000 indivíduos.¹³

Similarmente à HF heterozigótica, o diagnóstico da HFho pode ser feito com base em critérios clínicos e/ou genéticos. No entanto, embora o diagnóstico genético seja definitivo, em alguns casos suspeitos, as mutações não são encontradas.

Os critérios de HFho incluem: níveis de LDL-C muito elevados (LDL-C > 500 mg/dL em não tratados ou ≥ 300 mg/dL em tratados) e a presença de xantomas tendinosos ou cutâneos antes dos 10 anos, ou a presença de níveis elevados de LDL-C consistentes com HF heterozigótica nos pais. (Tabela 4)

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA HF

A associação entre HF heterozigótica e doença arterial coronária (DAC) está bem estabelecida.¹⁴ 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.^{15,16} Mesmo em uma era pós estatina, a taxa de mortalidade cardiovascular na população HF continua maior que da população geral.¹⁷ Apesar disso, como mencionado acima, o tratamento com

Tabela 4. Critérios para o diagnóstico de HF homozigótica.

Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PCSK9 ou LDLRAP1
OU
LDL-C > 500 mg/dL em não tratados ou \geq 300 mg/dL* em tratados associado a:
• Xantomas cutâneos ou tendíneos antes dos 10 anos de idade
OU
• Presença de níveis elevados de LDL-C consistentes com HF heterozigótica nos pais

*Esses níveis são indicativos, mas, níveis mais baixos, especialmente em crianças e pacientes tratados, não excluem HFHo. Adaptado de Cuchel M et al. *European Heart Journal*, 2014¹³

estatinas apresenta claros benefícios. O estudo de Versmissen mostrou redução de 76% (*hazard ratio* 0,24, $p < 0,001$) no risco de doença coronária entre os pacientes com HF tratados com estatina em comparação àqueles sem estatina (início do tratamento com estatina com atraso médio de 4,3 anos).⁵

Contudo, é importante frisar 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 vida.¹⁸ Um estudo Norueguês mostra que os indivíduos com HF na faixa etária mais idosa (acima de 70 anos), não apresentam aumento de mortalidade cardiovascular em relação a população geral.¹⁷ Dessa forma, alguns indivíduos portadores de HF irão apresentar um primeiro evento de forma muito precoce, enquanto outros vão desenvolvê-lo muito tarde ou não irão desenvolver doença cardiovascular. 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. Os escores de risco cardiovascular utilizados na população geral não são válidos para a população HF, tanto porque não foram elaborados a partir de pacientes portadores de HF, quanto porque os pacientes HF são expostos a valores muito altos de colesterol em idade precoce, o que acaba subestimando seu risco real com uso desses escores clínicos.

Os fatores de risco clássicos para DAC na HF também apresentam importância na estratificação de risco desta população. Os homens com HF apresentam maior risco de evento cardiovascular.¹⁹ A associação de tabagismo com HF também apresenta forte relação com o desenvolvimento de DAC, sendo que estudo prévio mostra uma chance 1,8 vezes maior para os tabagistas.²⁰

O diabetes para a população com HF também apresenta um peso importante em aumentar seu risco de evento cardiovascular.²¹ No entanto, um estudo holandês de desenho transversal demonstrou menor chance do paciente com HF ser portador de diabetes mellitus comparado a seu familiar não afetado.²² A hipertensão arterial também confere maior risco na população HF (risco 1,4 vezes maior de evento cardiovascular) e deve ser corretamente diagnosticada e tratada.¹⁹

O histórico familiar de doença coronária precoce (homens com <55 anos e mulheres com <65 anos) é um fator encontrado com maior frequência na população de HF e também deve ser valorizado como fator de risco.

O HDL-C baixo é considerado como fator de risco importante na população não HF. Existem evidências de que

o HDL-C baixo também possa estar associado a maior risco de DAC nos pacientes com HF.¹⁹ Estudos epidemiológicos prévios já demonstravam a associação do colesterol alto com doença cardiovascular. Na população de HF, a elevação do colesterol ocorre basicamente às custas do LDL-C, e dessa forma, valores muito elevados de LDL-C também devem ser considerados importante fator de risco nestes indivíduos.

O melhor efluxo de colesterol, que é uma métrica da função de HDL, já foi associado de forma inversa com a espessura íntima-média carotídea e chance de doença arterial coronária, independentemente do nível de HDL-C.²³ De forma similar, uma maior capacidade de efluxo de colesterol foi associada a uma menor chance de doença cardiovascular na população de HF, mesmo ajustado para o HDL-C.²⁴

A lipoproteína (a) ou Lp(a) é uma lipoproteína composta pela partícula de LDL com ligação covalente entre a apolipoproteína(a) e a apolipoproteína B100. A apolipoproteína(a) apresenta forte homologia com o plasminogênio. Níveis elevados de Lp(a) podem teoricamente aumentar o risco cardiovascular pelo efeito protrombótico/anti-fibrinolítico da apolipoproteína(a) e pela deposição da Lp(a) no espaço subintimal. Alguns estudos e meta-análises mostram a associação da Lp(a) com aumento do risco cardiovascular em população não HF.²⁵ Outros estudos mostram associação de valores elevados da Lp(a) com risco cardiovascular na HF, porém existem dificuldades relacionadas a metodologia.²⁶ A associação da Lp(a) com risco cardiovascular é mantida mesmo na análise multivariada com outros fatores de risco.²⁷ Estudo prévio mostra que pacientes com mutação nula e Lp(a) acima de 50 mg/dL apresenta maior risco de evento cardiovascular quando comparado a pacientes com as mesmas mutações e nível de Lp(a) abaixo de 50 mg/dL.²⁷

O xantoma de tendão de Aquiles é um sinal peculiar da hipercolesterolemia familiar, e como mencionado anteriormente, faz parte dos critérios diagnósticos dessa doença. Cerca de 30 a 50% dos HF heterozigóticos com diagnóstico genético apresentam xantoma tendinoso. Estudo de Civeira e colaboradores já havia demonstrado que pacientes com HF com xantomas apresentam maior prevalência de doença cardiovascular prematura em comparação aos sem xantomas (36,7% versus 13,8%, $p = 0,001$).²⁸ A meta-análise de Oosterveer et al., encontrou um risco três vezes maior de pacientes com HF portadores de xantoma tendinoso evoluírem com doença cardiovascular.²⁹

Em 2011, a *National Lipid Association* publicou um documento de avaliação de risco cardiovascular na população HF. Os autores consideram HF de muito alto risco se: portador de doença cardiovascular estabelecida, tabagista, diabético, histórico familiar de doença coronária prematura ou se presença de dois ou mais fatores de risco (Tabelas 5 e 6).³⁰ O indivíduo de muito alto risco seriam candidatos a terapia mais intensiva de redução do LDL-C.

A avaliação da aterosclerose subclínica com exames de imagem pode auxiliar na identificação de pacientes com HF de maior risco cardiovascular. Existe a recomendação de diretrizes de que pacientes não HF com risco intermediário de eventos cardiovasculares, poderiam se beneficiar da pesquisa de aterosclerose subclínica. Na população de HF existem algumas evidências que discutiremos a seguir que podem embasar seu emprego nesses pacientes. Entre as modalidades de

Tabela 5. Características dos pacientes portadores de HF de maior risco cardiovascular.³⁰

Pacientes portadores de HF com qualquer uma dessas características devem ser considerados de muito alto risco.	
Doença coronariana ou doença cardiovascular estabelecida	História prévia de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, revascularização miocárdica, angina estável ou instável, ataque isquêmico transitório, estenose carotídea maior que 50%, aneurisma de aorta
Tabagistas	
Diabetes <i>mellitus</i>	
História familiar de doença coronária prematura	Parentes de primeiro ou segundo grau com início da doença antes dos 45 anos no sexo masculino e antes dos 55 anos no sexo feminino
2 ou mais fatores de risco	Tabela 6

Tabela 6. Fatores de risco em indivíduos com HF.³⁰

Fator de risco	Se mais de 2 fatores de risco estiverem presentes recomenda-se intensificar o tratamento
Idade	Homem com mais de 30 anos Mulher com mais de 40 anos
LDL-C basal	> 250 mg/dl
Sexo	Sexo masculino
Tabagismo	Tabagismo atual
História familiar de doença arterial coronariana prematura	Parentes de primeiro grau: Homem < 55 anos Mulheres < 65 anos
Síndrome metabólica	Considerar os critérios da <i>International Diabetes Federation</i> (IDF)
HDL-c baixo	HDL-C < 40 mg/dl
Hipertensão arterial sistêmica	PA > 140 x 90 mmHg ou tratamento medicamentoso da HAS
Aumento de lipoproteína (a)	Níveis ≥ 60 mg/dl (recomendação IIb C)
Exame físico	Xantoma de tendão

imagem podemos destacar a tomografia de coronárias para avaliar o escore de cálcio, a angiotomografia de coronárias, a espessura íntima-média carotídea e a avaliação de placas de carótidas, e o índice tornozelo-braquial (ITB).

ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO

Vários estudos prospectivos têm demonstrado a associação entre calcificação coronária (CAC) e risco de evento coronariano. Uma meta-análise publicada em 2004 por Pletcher et al, demonstra uma relação linear entre valor de CAC e evento coronário³¹. Aqueles com CAC > 400 unidades Agatston apresentaram maior risco de evento³¹.

Pacientes portadores de HF apresentam maior escore de cálcio quando comparados a normolipidêmicos.³²⁻³⁴ A calcificação coronária em HF pode ocorrer desde a adolescência e em adultos jovens.³² Um estudo com 29 jovens com HF com idade de 11-23 anos, mostrou que cálcio coronário foi identificado em 24% dos indivíduos. Santos e colaboradores

demonstraram que as mulheres com HF também têm mais calcificação coronária comparadas a controles.³³ Martinez e colaboradores também mostraram maior prevalência e gravidade da CAC em indivíduos portadores de HF quando comparados a controles normolipidêmicos.³⁴ 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 do que os normais (34% vs. 12%, p = 0,024), e mais indivíduos com HF apresentaram CAC acima do percentil 75 para idade e sexo (23% vs. 4%, p = 0,041), com maior média de CAC (p = 0,026).³⁴

ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS

A angiotomografia de coronárias necessita de infusão de contraste endovenoso e permite a visualização da doença da parede arterial e do acometimento da luz do vaso, além de fornecer informação indireta sobre a composição da placa (calcificada, não calcificada e mista).

A população de HF apresenta maior grau de aterosclerose subclínica detectada pela angiotomografia de coronárias. Miname e colaboradores descreveram pela primeira vez o padrão de aterosclerose subclínica em HF utilizando a angiotomografia de coronárias.³⁵ Os autores estudaram 102 pacientes com HF assintomáticos (36% do sexo masculino, idade média 45 ± 13 anos, média de LDL-c 280 mg/dL) e 35 controles normolipidêmicos pareados para sexo e idade (média de LDL-c 103 mg/dL)³⁵. O grupo com HF apresentou maior carga de placa aterosclerótica representado por um número maior de pacientes com: placas (48% vs. 14%, p = 0,0005), estenose coronária (19% vs. 3%, p = 0,015), segmentos com placas (2,05 ± 2,85 vs. 0,43 ± 1,33, p = 0,0016) e escore de cálcio (55 ± 129 vs. 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 DP 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). Este 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 pacientes com HF.³⁶ Os autores incluíram 101 pacientes com HF assintomáticos (idade média de 53 ± 7 anos; 62% homens) e 126 não HF com dor torácica não anginosa. O escore de cálcio foi significativamente maior em pacientes com HF (Agatston = 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

angiogramografia coronária com eventos cardíacos maiores em 101 pacientes com HF seguidos por uma mediana de 941 dias.³⁷ 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 hipertensão arterial e o escore de placa acima da mediana foram as variáveis associadas com eventos cardíacos maiores.³⁷

Estes estudos mostram claramente um aumento da prevalência de aterosclerose coronariana subclínica em pacientes com 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 acerca do papel da angiogramografia coronária na estratificação de risco de pacientes HF assintomáticos e como poderíamos utilizar essa ferramenta no tratamento desses pacientes. Pacientes portadores de HF com maior carga de placa aterosclerótica detectada na angiogramografia deveriam ser candidatos a terapia mais intensiva que incluía as novas medicações hipolipemiantes? Ainda não temos respostas definitivas para essas questões.

ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA

A medida da espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) por ultrassom modo-B é definida como a distância entre as interfaces lúmen-intima e média-adventícia.³⁸ A EMIC está associada a 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 através da intervenção em fatores de risco cardiovascular.^{39,40} Estes resultados tornam a EMIC um potencial marcador substituto de aterosclerose. Além da EMIC, o ultrassom modo-B também permite a identificação de placas carotídeas.³⁸

Em indivíduos adultos portadores de HF, a EMIC apresenta valores aumentados em relação a controles pareados normolipidêmicos, como demonstrado por Wendelhag et al.⁴¹ Nesse estudo, a diferença entre os grupos foi de 0,13 mm na espessura média ($p < 0,001$, 95% CI 0,07-0,18 mm), e 0,20 mm na espessura máxima ($p < 0,001$, 95% CI 0,09-0,23). 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 8 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 vs. $0,472 \pm 0,049$ mm, $p = 0,002$).⁴² Martinez et al. avaliaram doença vascular subclínica em coronárias, carótidas e aorta de indivíduos com HF e controles pareados (idade média de 40 anos).³⁴ 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.

Alguns estudos também avaliaram a evolução da EMIC como um desfecho substituto mediante terapêutica hipolipemiente em indivíduos com HF. Em um estudo randomizado e

duplo-cego com 214 crianças portadoras de HF heterozigótica, entre oito e 18 anos, o tratamento com pravastatina se associou a regressão significativa da EMIC em comparação a placebo, após dois anos.⁴³ Após esse estudo inicial, todas as crianças passaram a receber pravastatina (20-40 mg/dia) e foram seguidas por cerca de 10 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 10 anos, a EMIC média ainda era significativamente maior em pacientes com HF em comparação aos irmãos não afetados (0,480 mm vs. 0,469 mm, respectivamente; $p = 0,02$).⁷ No entanto, a progressão da EMIC a partir do basal foi similar em ambos os grupos (em pacientes com HF, 0,039 mm vs. 0,037 mm, em irmãos; $p = 0,52$).⁷ 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.

ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL (ITB)

O ITB é uma ferramenta de avaliação de risco de baixo custo relativo e praticamente sem riscos ao paciente. O cálculo do ITB consiste na razão da maior pressão sistólica do tornozelo pela maior pressão dos braços, sendo que valores abaixo de 0,9 seriam indicativos de doença arterial periférica, traduzindo maior risco de eventos cardiovasculares.

O estudo de Pereira et al. demonstrou uma maior prevalência de ITB abaixo de 0,9 em HF comparado a controles (17,3 vs. 2,3%, $p < 0,001$). Nos pacientes portadores de HF, a idade, claudicação intermitente e tabagismo estavam associados a doença arterial periférica.⁴⁴

O ITB é outra ferramenta que pode ser incorporada para identificar indivíduos portadores de HF que apresentam maior risco de evento cardiovascular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HF é uma condição genética relativamente comum, associada a níveis elevados de LDL-C, e por conseguinte a risco cardiovascular aumentado. É fundamental que haja o reconhecimento e o tratamento precoces da HF, pilares importantes da redução do risco cardiovascular desses pacientes. Dada a transmissão genética de natureza autossômica dominante da imensa maioria dos casos de HF, é extremamente importante o rastreamento dos familiares do paciente afetado.

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. A detecção sistemática de doença aterosclerótica subclínica em indivíduos com HF pode auxiliar a identificar 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.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

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: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
3. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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.
4. 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(9493):1267-78.
5. 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.
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada 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. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.
7. 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.
8. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):109.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis*. 2014;13:65.
22. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2015;313(10):1029-36.
23. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodríguez A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(2):127-35.
24. Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M. Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(1):181-8.
25. Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease--a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin Lab*. 2011;57(3-4):143-56.
26. Holmes DT, Schick BA, 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.
27. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1982-9.
28. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cénarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 ;25(9):1960-5.
29. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Si-jbrands 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):311-7.
30. Robinson JG, Goldberg AC, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. 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(3 Suppl):S18-29.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Neeffjes 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Pereira C, Miname MH, Makdisse MR, Watanabe C, Pesaro AE, Jannes CE, et al. Peripheral arterial disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):174-8.