



## **Impacto da mutação C681X no tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica: um relato de caso**

Impact of the C681X mutation in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: a case report

Impacto de la mutación C681X en el tratamiento del hipercolesterolemia familiar homocigota: reporte de un caso

Samuel Sabbá Fadul<sup>1</sup>, Ana Augusta Motta Oliveira Valente<sup>1</sup>, Flavya Marcelino Guimarães<sup>2</sup>, Laís dos Santos Pimentel<sup>2</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Relatar o impacto da mutação C681X no tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica. **Detalhamento do caso:** Paciente, sexo masculino, 17 anos, com história de colesterol alto (LDL-c: 760 mg/dl), xantomas tuberosos e arcos corneanos desde os sete anos. Teste genético confirmou mutação homozigótica da C681X no receptor de LDL, sem alterações cardiovasculares. Pai, mãe, irmão apresentaram hipercolesterolemia com LDL-c >190mg/dl. Avó e tio maternos faleceram de infarto agudo do miocárdio antes dos 50 anos. Iniciou tratamento com Atorvastatina 40mg/dia e Ezetimibe 10mg/dia. Posteriormente, foi alterado Atorvastatina pela Rosuvastatina 40 mg/dia. Aos 11 anos, iniciou terapia tripla com Mipomersen 200mg, apresentou resposta adequada após 1 ano. O medicamento foi suspenso devido baixa segurança para sua idade, vindo elevar os níveis de LDL-c. Aos 13 anos utilizou Evolocumab (inibidor da PCSK9), na posologia de 140mg, associado a Rosuvastatina e a Ezetimibe. Depois de um ano, em terapia tripla, os resultados foram CT: 561 mg/dL; HDL-c: 27 mg/dL; LDL-c: 512 mg/dL; e TG: 110 mg/dL. **Considerações finais:** Paciente retornou após 3 anos sem ir às consultas, em uso de Atorvastatina 40mg/dia, Ezetimibe 10mg/dia e Evolocumab 140mg a cada 15 dias, sem controle adequado. Foi realizado ajuste da medicação e encaminhado para seguimento multiprofissional.

**Palavras-chave:** Hiperlipoproteinemia tipo II, Tratamento farmacológico, Colesterol, LDL, Mutação.

### **ABSTRACT**

**Purpose:** Report the C681X mutation impact in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. **Case detail:** Patient, male, 17 years old, with history of high cholesterol (LDL-c: 760 mg/dl), tuberous xanthomas and corneal arches since the age of seven. Genetic testing confirmed homozygous C681X mutation in LDL receptor, no cardiovascular changes. Father, mother, brother had hypercholesterolemia with LDL-c >190mg/dl. Maternal grandmother and uncle died of acute myocardial infarction before age 50. He was started on Atorvastatin 40mg/day and Ezetimibe 10mg/day. Later, Atorvastatin was changed by Rosuvastatin 40 mg/day. At age 11, started triple therapy with Mipomersen 200mg, showed adequate response after 1 year. The drug was discontinued due to its low safety for his age, increasing LDL-c levels. At 13, he used Evolocumab (PCSK9 inhibitor), at 140mg, associated with Rosuvastatin and Ezetimibe. One year later, on triple therapy, the results were TC: 561 mg/dL; HDL-c: 27 mg/dL; LDL-c: 512 mg/dL; and TG: 110 mg/dL. **Final considerations:** The patient returned after 3 years of no appointments, taking Atorvastatin

<sup>1</sup> Centro Universitário do Pará (CESUPA), Belém – PA.

<sup>2</sup> Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém – PA.

40mg/day, Ezetimibe 10mg/day, and Evolocumab 140mg every 15 days, without adequate control. medication adjustment was performed and the patient was referred to multidisciplinary follow-up.

**Keywords:** Hyperlipoproteinemia type II, Pharmacological treatment, Cholesterol, LDL, Mutation.

## RESUMEN

**Objetivo:** Reportar el impacto de la mutación C681X en el tratamiento del hipercolesterolemia familiar homocigota. **Detalles del caso:** Paciente varón de 17 años con antecedentes de hipercolesterolemia (LDL-c: 760 mg/dl), xantomas tuberosos y arcos corneales desde los siete años. La prueba genética confirmó la mutación homocigota C681X en el receptor LDL, sin alteraciones cardiovasculares. El padre, la madre y el hermano presentaban hipercolesterolemia con LDL-c >190mg/dl. La abuela y el tío maternos murieron de infarto agudo de miocardio antes de los 50 años. Inició tratamiento con Atorvastatina 40mg/día y Ezetimiba 10mg/día. Posteriormente, la atorvastatina se cambió por rosuvastatina 40 mg/día. A los 11 años, inició triple terapia con Mipomersen 200mg, mostró respuesta adecuada después de 1 año. El fármaco se suspendió debido a la baja seguridad para su edad, aumentando los niveles de LDL-c. A los 13 años, utilizó Evolocumab (inhibidor de PCSK9), a dosis de 140mg, asociado a Rosuvastatina y Ezetimiba. Después de un año, en terapia triple, los resultados fueron CT: 561 mg/dL; HDL-c: 27 mg/dL; LDL-c: 512 mg/dL; y TG: 110 mg/dL. **Consideraciones finales:** La paciente regresó después de 3 años sin consultas, tomando Atorvastatina 40mg/día, Ezetimiba 10mg/día y Evolocumab 140mg cada 15 días, sin control adecuado. Se realizó ajuste de medicación y se derivó a seguimiento multiprofesional.

**Palabras clave:** Hiperlipoproteinemia tipo II, Tratamiento farmacológico, Colesterol, LDL, Mutación.

## INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética resultante da mutação de um dos genes críticos da formação ou do catabolismo da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) (MACH F, et al., 2020). A transmissão é autossômica dominante e pode ser heterozigótica ou homozigótica. Em cerca de 80% dos pacientes com diagnóstico definitivo, pode ser observada mutação em um dos 3 genes: gene no receptor de LDL (LDLR), mutação de ganho de função no gene Proteína Convertase Subtilisina/Cexina Tipo 9 (PCSK9) e mutação no gene de Apolipoproteína B (Apo-B), principalmente da Apo-B3500 (HARADA-SHIBA M, et al., 2018).

Estudos mostram que quando um dos 3 tipos de mutação está presente, cerca de 85 a 90% tendem a ocorrer no LDLR, 2 a 4% no PCSK9 e 1 a 12% na Apo-B (SCHWARZOVÁ L, 2016). As duas primeiras levam a uma diminuição acentuada do *clearance* de LDL-c por redução do número ou da funcionalidade do LDLR e a última aponta a uma menor depuração da molécula de LDL-c por mutação dela própria (FALUDI AA, et al., 2017). Como consequência, todas elas elevam os níveis de LDL-c no sangue e podem provocar doença coronariana precoce (CUCHEL M, et al., 2014).

Existem mais de 1200 mutações no gene do receptor de LDL (GIDDING SS, et al., 2015), cuja herança heterozigota é responsável pela diminuição de, aproximadamente, 50% da quantidade dos receptores de LDL; já os homozigotos possuem redução mais drástica, que em determinados casos são indetectáveis à citometria de fluxo (MAIO A e DOWD FJ, 2010) e, tradicionalmente, divididas em classes de 1 a 6, conforme o nível da mutação. Podem ainda ser classificadas, fenotipicamente, de acordo com a funcionalidade dos receptores, considerados receptores-negativos quando a atividade de LDLR é <2% e receptores defeituosos quando a atividade está entre 2 e 25% (FOODY JM e VISHWANATH R, 2016). Cerca de 70 a 75% dos pacientes homozigotos possuem o receptor de LDL defeituoso, 15% são nulos e o restante é desconhecido (STEIN EA, et al., 2013). Estas classificações implicam no prognóstico e na resposta do paciente aos tratamentos convencionais (CUCHEL M, et al., 2014).

Em indivíduos saudáveis os níveis adequados do colesterol LDL deverão estar abaixo dos 130 mg/dL e o CT menor que 200mg/dL (FALUDI AA, et al., 2017), indivíduo sem homozigose apresentam valores de colesterol exorbitantes, com LDL-c variando de 550 a 950 mg/dL e CT de 600 a 1.000 mg/dL (ou mais) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2019). Estes indivíduos sofrem,

prematuramente, com aterosclerose grave e têm maior susceptibilidade de apresentar estenose aórtica valvular e supra valvular (HARADA-SHIBA M, et al., 2018). Nos primeiros 10 anos de idade podem manifestar Doença Arterial Coronariana (DAC), que culmina com o aumento da mortalidade cardiovascular na segunda década de vida (CUCHEL M, et al., 2014).

O diagnóstico de HF segue critérios clínicos e laboratoriais adaptados de *Dutch Lipid Clinic Network* (MACH F, et al., 2020), buscando identificar sinais de depósitos extravasculares de colesterol; taxas elevadas de LDL-c ou colesterol total no plasma; história familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura; identificação de mutações e polimorfismos genéticos relacionados a doença. O diagnóstico é confirmado se >8 pontos, é considerado provável quando estiver de 6-8 pontos, e, possível ao revelar-se de 3-5 pontos (MACH F, et al., 2020). Pelo grande número de mutações possíveis, o diagnóstico genético deve incluir o sequenciamento da região codificadora do gene LDLR e polimorfismos do gene Apo-B e PCSK9 (CHORA JR, et al., 2018).

O tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HoHF) consiste na associação de terapia nutricional, medicamentosa e na mudança de estilo de vida (MACH F, et al., 2020). O uso de terapia farmacológica deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico, uma vez que a idade de início do tratamento e as comorbidades são os fatores que mais influenciam no prognóstico da doença (MACH F, et al., 2020; VARGHESE MJ, 2014). As Estatinas de alta potência diminuem a síntese de colesterol no fígado e são a primeira escolha, sendo a maioria delas liberada para uso em crianças a partir de 10 anos de idade. A Pravastatina, porém, é liberada para crianças a partir dos 8 anos, enquanto a Rosuvastatina já vem sendo utilizada em crianças a partir de 6 anos (BRAAMSKAMP MJAM, et al., 2015).

Em tais pacientes, mesmo com terapia inicial agressiva com Estatinas, as respostas são modestas, podendo alcançar redução em cerca de 20% no LDL-c (STEIN EA, et al., 2017), por essa razão, o Ezetimibe é precocemente adicionado ao tratamento, como segunda droga. Os considerados sequestrantes de ácido biliar e ácido nicotínico são alternativas, mas com pouca aderência devido aos efeitos adversos (FRANCE M, et al., 2016; KARR S, 2017). Se não houver resposta adequada, poderão ser utilizadas aférese de LDL e novos medicamentos, como Lomitapida, Mipomersen e anticorpo anti-PCSK9 (Evolocumab) (FRANCE M, et al., 2016; GOSSIOS T, et al., 2018).

Administrada via oral, a Lomitapida tem se mostrado uma droga promissora no tratamento de HoHF e estudos, de fase 1 e 2, mostram redução em cerca de 40-50% do LDL-c em um espaço de 8 a 12 semanas quando associada à Estatina + Ezetimiba, tanto em heterozigóticos como em homozigóticos (IZAR MCO, et al., 2021). No Brasil, a Lomitapida foi aprovada em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em adultos na hipercolesterolemia familiar homozigótica (IZAR MCO, et al., 2021). Outros estudos recentes demonstram sucesso no uso em crianças menores de 10 anos (BEN-OMRAN T, et al., 2019).

Já a Mipomersen, um oligonucleotídeo inibidor da síntese de Apo-B, aplicado via subcutânea uma vez por semana, é aprovado para o tratamento de HF e promove redução adicional em cerca de 25% no LDL sérico, comparado às estatinas sozinhas em pacientes com HoHF (BERBERICH A e HEGELE RA, 2017). Estudos trazem segurança para seu uso em crianças a partir dos 12 anos de idade (RAAL FJ, et al., 2016), por conseguinte, passível de ser disponibilizado no Brasil por meio judicial.

Outras possibilidades terapêuticas disponíveis a pacientes droga-resistentes, são: o transplante de fígado, *shunt portocaval* e *by-pass* ileal parcial, porém há pacientes considerados intratáveis (DUARTE RAS, 2017).

A HF foi descrita no Líbano em 1964 e, no decorrer do tempo, uma mutação tornou-se a mais frequente, ficando conhecida como “alelo libanês” (KHACHADURIAN AK, 1964). Trata-se da substituição nonsense da cisteína por um códon de parada no exon 14 no gene de receptor de LDL (C681X, C660X ou 2043C>A). Como consequência, o receptor truncado e afuncional gerado não é totalmente processado, ficando retido no meio intracelular e degradado antes de atingir a superfície celular (classe 2). Tal mutação, em homozigose, é considerada receptor-negativo (LEHRMAN MA, et al., 1987 e MILLAR JS, et al., 2005).

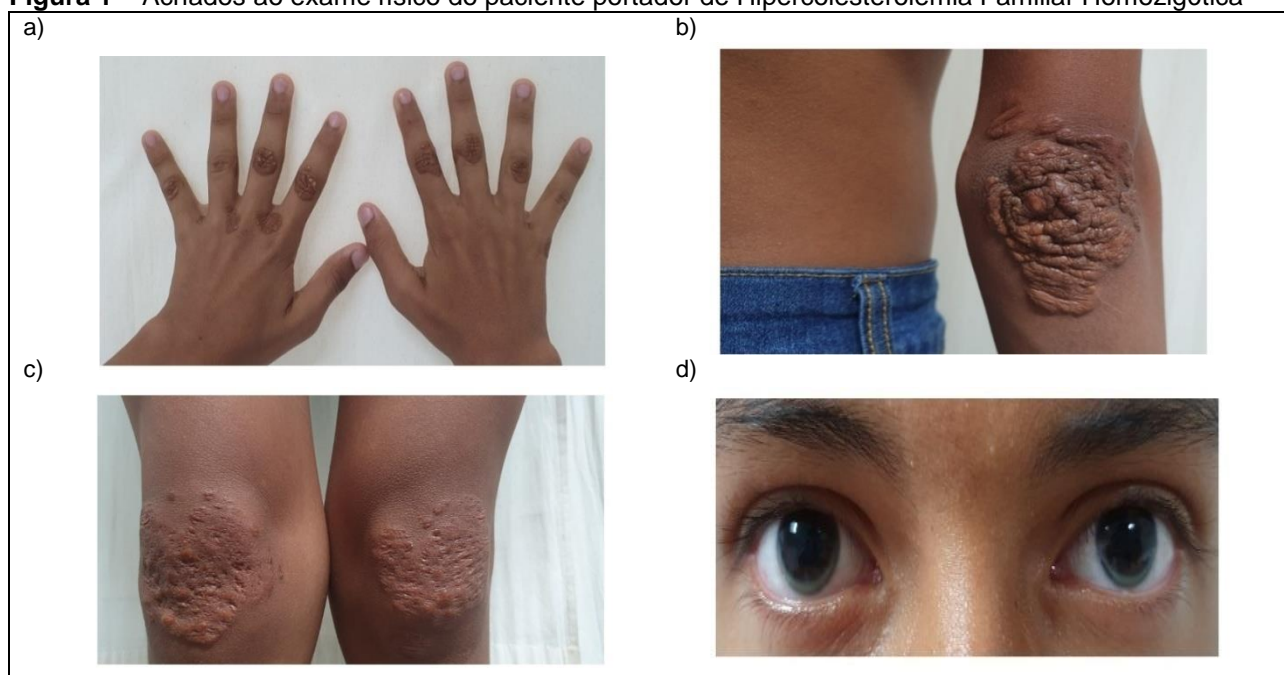
Sua herança é autossômica dominante, com correspondência fenotípica em quase todos os acometidos. Quem a possui em heterozigose tem, em média, elevações de LDL ao dobro do limite superior. Em homozigose, o aumento é de quatro vezes ou mais, trazendo consequências desastrosas ao indivíduo (CUCHEL M, et al., 2014).

No Brasil, não há quantidade satisfatória de estudos para predizer a frequência populacional desta mutação, uma vez que a variedade étnica não permite estender resultados de grandes centros para todo o país. Contudo, as maiores pesquisas sobre o tema inferem que a mutação libanesa é uma das mais importantes - senão a mais importante - mutação no país, chegando a corresponder a 30% dos casos de HF atendidos no Ambulatório de Nutrologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ALBERTO FL, et al., 1999; MOLFETTA GA, et al., 2017; WERUTSKY CA, 2006). Diante desse cenário, objetiva-se relatar o impacto da mutação C681X no tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica em um caso atendido em Belém - PA.

### DETALHAMENTO DO CASO

O presente relato de caso foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Pará, sob nº 5.603.024 e, nº 5.777.884 pelo CEP do Hospital Ophir Loyola. Paciente do sexo masculino, atualmente com 17 anos, de família de baixa renda, natural e procedente de Tucuruí-PA. Quando tinha 10 anos, procurou atendimento ambulatorial em um centro universitário de especialidades médicas em Belém-PA com relato de colesterol aumentado desde a infância e aparecimento de placas em joelhos, cotovelos, calcanhares, região interglútea e falanges, que iniciaram a partir dos seus 7 anos, sendo diagnosticados como xantomas tuberosos em biópsia (**Figura 1**). O lipidograma, sem tratamento prévio, mostrou o colesterol total (CT): 815 mg/dL; o HDL-c: 18 mg/dL; o LDL-c: 760 mg/dL; o VLDL-c: 37 mg/dL; e o Triglicérides: 183mg/dL. Todos repetidos e confirmados. No exame físico, além dos xantomas, observou-se a presença de arcos corneanos (**Figura 1d**), porém o índice de Massa Corpórea (IMC) estava normal, com 27 kg.

**Figura 1** – Achados ao exame físico do paciente portador de Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica



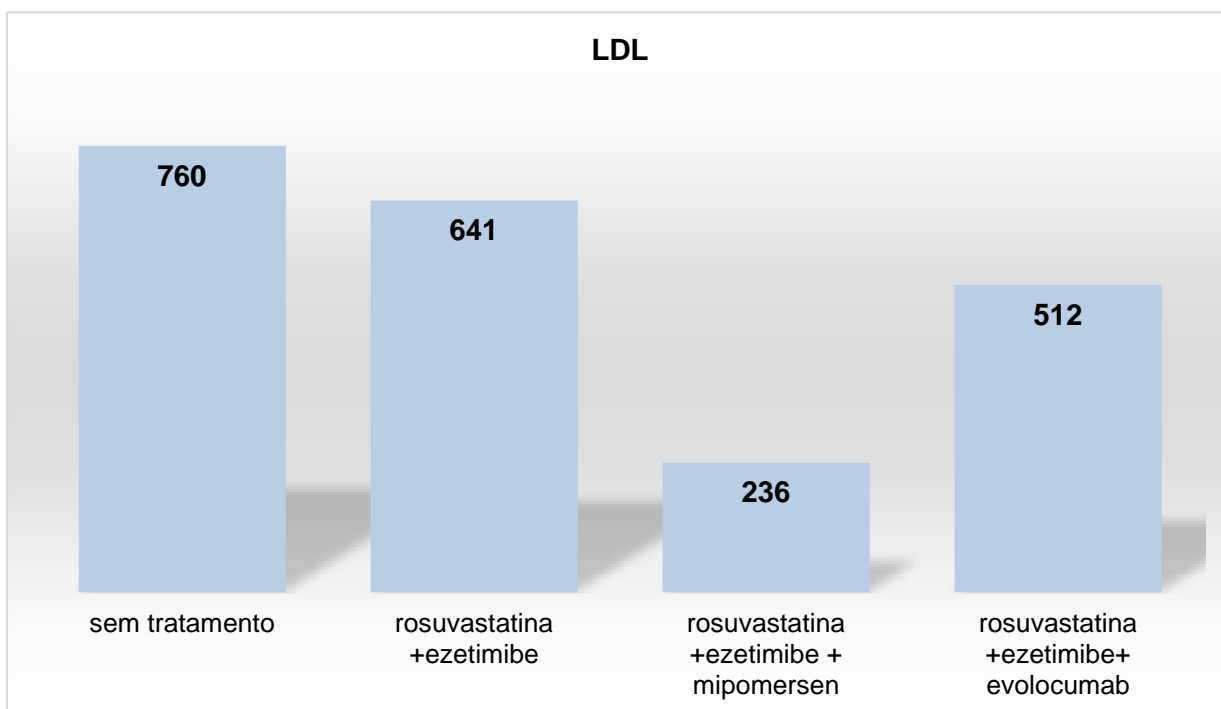
**Legenda:** (a) Xantomas localizados na face extensora articular das falanges em paciente portador de Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica; (b) Xantoma localizado na face extensora do cotovelo direito; (c) Xantomas em faces extensoras de ambos os joelhos; e (d) Arcos corneanos. **Fonte:** Fadul SS, et al., 2023.



Pai, mãe e irmão apresentavam histórico de hipercolesterolemia com LDL-c > 190 mg/dl, contudo, sem as lesões cutâneas. Avó e tio maternos faleceram de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) antes dos 50 anos; apesar disso, os pais nunca tiveram eventos cardiovasculares.

A investigação adicional, com exames de eletrocardiograma, ecocardiograma, US doppler de carótidas e artérias renais não identificaram alterações cardiovasculares significativas. A evolução do valor de LDL conforme as terapias foram: LDL-c = 760 mg/dL – sem tratamento; LDL-c = 641 mg/dL – uso Rosuvastatina + Ezetimibe; LDL-c = 236 mg/dL – uso Rosuvastatina + Ezetimibe + Mipomersen; LDL-c = 512 mg/dL – uso Rosuvastatina + Ezetimibe + Evolocumab (**Gráfico 1**).

**Gráfico 1** - Evolução do valor absoluto sérico de LDL conforme as terapias utilizadas.



**Fonte:** Fadul SS, et al., 2023; dados extraídos do prontuário do paciente com devida a autorização do responsável.

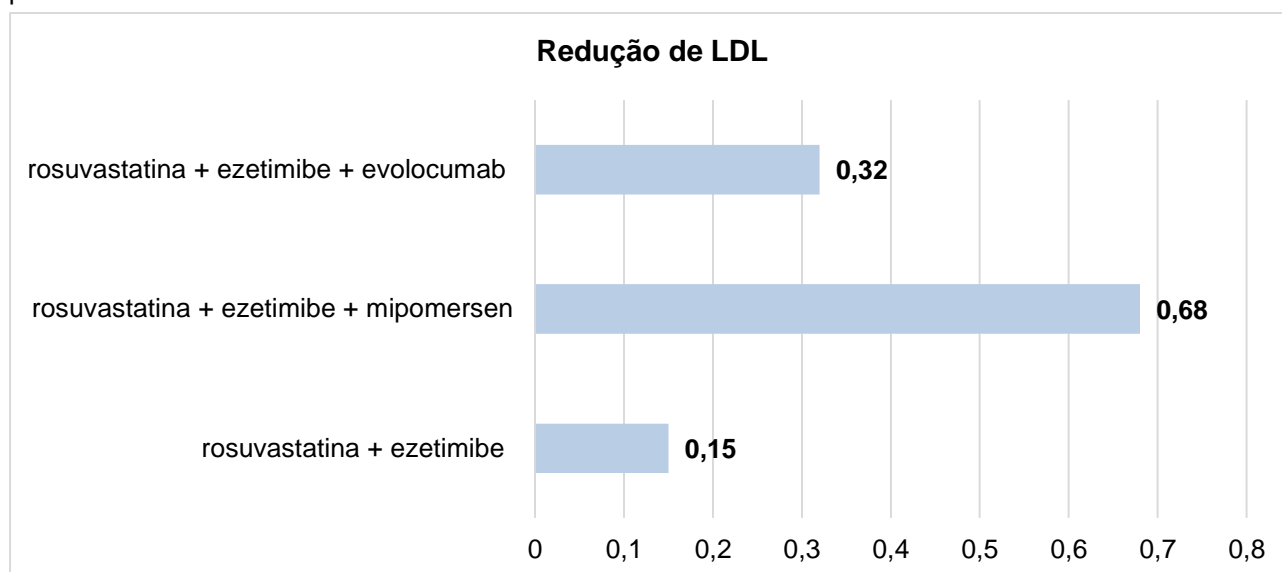
O teste genético para HF confirmou mutação no gene LDLR – Éxon 14; sequência referência = nm\_000527.4; alteração p. cys681\* (c681x) - em todos os familiares de primeiro grau, porém, somente no paciente deste estudo de caso, em homozigose.

O tratamento foi iniciado de forma agressiva, com Atorvastatina 40mg/dia e Ezetimibe 10mg/dia, associados a mudança do estilo de vida e dieta. Sem resposta adequada e com poucas condições de custear outras medicações, além da indisponibilidade de aférese de LDL-c, foi trocado o Atorvastatina pela Rosuvastatina 40 mg/dia. Um processo judicial foi gerado, possibilitando a liberação de Mipomersen 200mg, sendo 1 ampola subcutânea a cada 15 dias – cautela em dosagem 50% menor que a habitual, definida pela equipe de saúde no uso em crianças menores de 12 anos.

Aos 11 anos de idade, iniciou tripla terapia com Mipomersen, e, após 1 ano de uso, apresentou resposta adequada, atingindo metas e níveis de CT = 290 mg/dL; LDL-c = 236 mg/dL; HDL-c = 44 mg/dL; e TG = 50mg/dL, além de redução significativa do tamanho dos xantomas. Apesar dos índices de melhora na qualidade de vida, a baixa segurança do medicamento para a idade do paciente fez com que a justiça negasse a renovação do pedido de disponibilização do mesmo e, então, o paciente precisou parar de usar o inibidor da síntese de Apo-B100, voltando, em semanas, a ter níveis de LDL muito elevados.

O **Gráfico 2** serve para ilustrar a excelente resposta, neste paciente em questão, à tripla terapia com Mipomersen em baixas doses e sem aférese de LDL-c, com uma redução de 68% do nível de LDL-c, enquanto que, ao uso de tripla terapia com Evolocumab a redução foi de 32%. Valor menor foi obtido com administração de Rosuvastatina e Ezetimibe, cerca de 15%. Por questões judiciais e financeiras, o tratamento com Mipomersen não progrediu para a dose recomendada de 200mg/semana, o que seguramente traria melhores resultados (RAAL FJ, et al., 2016). O uso de tripla terapia com o Evolocumab em baixas doses não reproduziu resposta similar à primeira, talvez influenciado pela ínfima funcionalidade dos receptores, inerente à mutação em questão. Vale ressaltar que com nenhuma das terapias o paciente desenvolveu efeitos adversos indesejados.

**Gráfico 2** - Porcentagem de redução dos níveis séricos de LDL de acordo com as terapias utilizadas pelo paciente.



**Fonte:** Fadul SS, et al., 2023; dados extraídos do prontuário do paciente com devida autorização do responsável.

Por meio de determinação judicial e já com 13 anos de idade, foi adquirido o Evolocumab para ser usado na posologia de 140mg, com aplicação subcutânea a cada 15 dias – cerca de 66% da dose preconizada nos estudos, por questões de custo. Ao final de um ano e em tripla terapia com o inibidor de PCSK9, associado com a Rosuvastatina e o Ezetimibe, os resultados obtidos foram CT: 561 mg/dL; HDLc: 27 mg/dL; LDLc: 512 mg/dL; e TG: 110 mg/dL. No ano seguinte e mantendo a linha terapêutica, o paciente apresentou os seguintes índices nos exames de CT: 554 mg/dL; HDL-c: 20 mg/dL; LDL-c: 496 mg/dL; e TG: 190 mg/dL.

Completados 3 anos sem comparecer nas consultas médicas, o paciente – já com 17 anos – retornou em 2022 com o uso de Atorvastatina 40mg/dia (modificado por conta própria), Ezetimibe 10mg/dia e Evolocumab 140mg a cada 15 dias.

Relatou que, 6 meses antes, apresentou um quadro de pré-síncope, dislalia e hemiparesia facial à direita por 3 dias, sendo medicado na urgência hospitalar (sem informações sobre os medicamentos) e com os sintomas resolvendo-se no decorrer do tempo. Devido a isso, foi solicitado ultrassonografia com doppler de carótidas e o paciente foi encaminhado para um acompanhamento associado com cardiologista, oftalmologista e neurologista, definindo o ajuste da dosagem da Atorvastatina para 80mg/dia, mantendo-se as demais medicações, com retorno médico agendado para 3 meses, bem como novos exames laboratoriais.

## DISCUSSÃO

Mundialmente a HoHF tem sido estimada na ordem de 1:1.000.000, no entanto, estudos recentes, tem revelado uma prevalência de 1 em 160.000 (COIMBRA EM, 2020). No Brasil, estima-se prevalência HF em 1:263 indivíduos, com variações de acordo com gênero, raça e idade (HARADA P, et al., 2018).

O diagnóstico da HoHF é baseado numa combinação de sintomas físicos, história familiar e resultados de exames. Os sinais da HoHF são variados e algumas pessoas podem não ter quaisquer sintomas físicos. Alguns critérios têm sido utilizados na tentativa de uniformizar e formalizar o seu diagnóstico. As diretrizes brasileiras (FALUDI AA, et al., 2017, PEREIRA AC, et al., 2012) adotam os critérios do *Dutch Lipid Clinic Network* que categorizam os pacientes em HF definitivo, provável, possível e improvável. Incluem: presença de xantomas, mutação genética ou histórico familiar de HF, eventos cardiovasculares precoces, xantomas tendinosos e/ou arco corneano e níveis elevados de LDL-c (ALVES RJ, et al, 2021).

No presente estudo, o paciente preenche critérios clínicos de HF com diagnóstico definitivo, por análise genética, com mutação homocigótica nos genes dos LDLR. O diagnóstico e o início do tratamento são considerados tardios, consequência da falta de políticas públicas no rastreamento da patologia (MACH F, et al., 2020).

A literatura aponta a terapia farmacológica como base para o tratamento da HoHF. As estatinas são os medicamentos de primeira escolha e que reduzem, em média, os valores de LDL-c entre 10 a 25%, com diminuição de eventos cardiovasculares e aumento de sobrevida (RAAL FJ, et al., 2011). A associação com ezetimiba pode elevar a redução dos valores de LDL-c em 40% (FALUDI AA, et al., 2017). Essa dupla terapia não foi satisfatória no paciente em estudo. O Mipomersen tem efeitos moderados na redução do LDL, mas possui efeitos adversos de dano hepático e reações no local da injeção, com a aprovação da *Food and Drug Association* sendo retirada em 2019 (NOHARA A, et al., 2021), o que contribuiu para a dificuldade de liberação da medicação para o paciente.

Nesse estudo, não há como prever que o inibidor de PCSK9 na dose de 420 mg/mês não seria eficaz (SANTOS RD, et al., 2020). No entanto, a comparação ao tratamento com Mipomersen em potência similar – ambas com cerca da metade da dose padrão recomendada – desfavorece seu uso. O autor deixa claro que estes resultados não podem ser extrapolados para todos os pacientes com a mesma mutação, porém é útil para somar medidas futuras que busquem um tratamento personalizado para HoHF causado pelo alelo libanês.

A mutação C681X em homocigose é um exemplo de mutação classe 2, para qual o uso de anticorpos anti-PCSK9 não está contraindicado, contudo, trata-se por ser, funcionalmente, receptora-negativa (ABIFADEL M, et al., 2009). Diante deste impasse, este autor sugere que a classificação funcional prevaleça de maneira oportuna na escolha do tratamento.

Porém, a indisponibilidade de aférese de LDL-c na região é lastimável, uma vez que seria uma opção terapêutica bem indicada, e segura, ao paciente (HARADA-SHIBA M, et al., 2017). Outra adversidade é que o fármaco Lomitapida no Brasil foi aprovado pela ANVISA, em 2020, somente para uso em adultos (> 18 anos) na hipercolesterolemia familiar homocigótica (IZAR MCO, et al., 2021), assim como não há consenso para a realização de transplante hepático em território brasileiro.

Outra circunstância desagradável é a não disponibilização, mesmo que extrajudicialmente, dos medicamentos Mipomersen e Evolocumab pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para o seu uso, o paciente precisa passar por grandes transtornos, sem a garantia de liberação ou continuidade do tratamento. Este desamparo leva a situações como a do paciente relatado, que, mesmo atingindo boa resposta com uma medicação, foi obrigado a mudar o tratamento por questões burocráticas.

Estudos devem ser realizados para acumular dados sobre a distribuição da mutação C681X em todo o território brasileiro, a fim de pressionar os órgãos públicos de saúde a criarem protocolos de tratamento direcionados à mutação libanesa. Os maiores desafios enfrentados na adesão ao tratamento da HoHF são: pouca informação e políticas de educação em saúde sobre a comorbidade, dificuldade de acesso às

medicações mais eficazes e alto custo delas. Alguns estudos reforçam que pacientes com HoHF são diagnosticados tarde demais, subtratados e com alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica prematura. Existem disparidades globais significativas nos regimes de tratamento, controle dos níveis de colesterol LDL e sobrevida livre de eventos cardiovasculares, o que exige uma reavaliação crítica da política de saúde global para reduzir as desigualdades e melhorar os resultados para todos os pacientes com HoHF (TROMP TR, et al., 2022).

Com o objetivo de tornar a doença mais conhecida e melhor entendida pela população de modo geral, o assunto deve ser mais amplamente debatido e alvo de campanhas de educação em saúde, além de mais estudos e coleta de dados sobre prevalência da mesma, objetivando a formulação de protocolos de tratamento eficazes e acessíveis à população.

## REFERÊNCIAS

1. ABIFADEL M, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. *Human mutation*, 2009; 30(7): E682-91.
2. ALBERTO FL, et al. The Lebanese mutation as an important cause of familial hypercholesterolemia in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1999; 32(6): 739-45.
3. ALVES RJ, et al. Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica grave: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2021; 31(1): 14-22
4. BEHESHTI SO, et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journals of the American College of Cardiology*, 2020; 75(20): 2553-66.
5. BEN-OMRAN T, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Advances in therapy*, 2019; 36(7): 1786–1811.
6. BERBERICH AJ e HEGELE RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2017; 18(12): 1261–1268.
7. BRAAMSKAMP MJAM, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *J of clin lip*, 2015; 9(6): 741–750.
8. CHORA JR, et al. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 2018; 20(6): 591–598.
9. COIMBRA EM. Hipercolesterolemia familiar: das técnicas depurativas à terapêutica biológica. [Dissertação]. Lisboa. Universidade de Lisboa: Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2020.
10. CUCHEL M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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*, 2014; 35(32): 2146–2157.
11. DUARTE RAS. Hipercolesterolemi Familiar: uma nova abordagem no tratamento. [dissertação]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, 2017.
12. FALUDI AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2017; 109(2, supl 1): 1-76.
13. FOODY JM e VISHWANATH R. Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: Molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of phenotypic severity. *Journal of clinical lipidology*, 2016; 10(4): 970–986.
14. FRANCE M, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*, 2016; 255: 128–139.
15. GIDDING SS, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132(22): 2167-2192.
16. GOSSIOS T, et al. Multimodal Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Current pharmaceutical design*, 2018; 24(31): 3616–3621.



17. HARADA P, et al. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex T and race matter. *The ELSA-Brasil. Atherosclerosis*, 2018; (277): 273-77.
18. HARADA-SHIBA M, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2018; 25(8): 751–770.
19. IZAR, MCO et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 2021; 117(4): 782-844.
20. KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *The American journal of managed care*, 2017; 23(9 Suppl): S139–S148.
21. KHACHADURIAN AK. The Inheritance of Essential Familial Hypercholesterolemia. *The American journal of medicine*, 1964; 37: 402–407.
22. LEHRMAN MA, et al. The Lebanese allele at the low-density lipoprotein receptor locus. Nonsense mutation produces truncated receptor that is retained in endoplasmic reticulum. *The Journal of biological chemistry*, 1987; 262(1): 401–410.
23. MACH F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, 2020; 41(1): 111-188.
24. MAIO A, DOWD FJ. Familial Hypercholesterolemia. In: ENNA SJ, BYLUND DB (ed). *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Amsterdã: Elsevier, 2010; 6.
25. MILLAR JS, et al. Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2005; 25(3): 560–565.
26. MOLFETTA GA, et al. Mutational screening in the LDLR gene among patients presenting familial hypercholesterolemia in the Southeast of Brazil. *Genetics and molecular research: GMR*, 2017; 16(3): 1 0.4238/gmr16039226.
27. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: NICE, 2019 Oct. (NICE Clinical Guidelines, No. 71).
28. NOHARA A, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.*, 2021; 28(7): 665-678.
29. PEREIRA AC, et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2012; 99(2 suppl 2): 1–28.
30. RAAL FJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015; 385(9965): 341–350.
31. RAAL FJ, et al. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 2016; 10(4): 860–869.
32. RAAL FJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011; 124(20): 2202-7.
33. SANTOS RD, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*, 2020; 383(14): 1317–1327.
34. SCHWARZOVÁ L. Molekulár nígenetika hypercholesterolemie [Molecular genetics of hypercholesterolemia]. *Vnitřní lékařství*, 2016; 62(11): 877–881.
35. STEIN EA, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2013; 128(19): 2113–2120.
36. STEIN EA, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017; 70(9): 1162–1170.
37. TROMP TR, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*, 2022; 399(10326): 719-728.
38. VARGHESE MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Annals of pediatric cardiology*, 2014; 7(2): 107–117.
39. WERUTSKY CA. As bases moleculares das hipercolesterolemias familiares no Brasil: o Rio Grande do Sul [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2006.