



Hipercolesterolemia familiar: diretrizes de tratamento conforme categorias de risco e arsenal terapêutico

Familial hypercholesterolemia: treatment guidelines according to risk categories and therapeutic arsenal

Hipercolesterolemia familiar: pautas de tratamiento según categorías de riesgo y arsenal terapêutico

Gabriel Torrez Batocchio¹, Aloísio Batista Pereira^{1,2}, Lucia Helena Ferreira Vasconcelos¹, Danielle Furtado de Oliveira¹, Nathalia Lopez Duarte^{1,2,3}

RESUMO

Objetivo: Descrever a hipercolesterolemia familiar (HF), destacando as suas respectivas diretrizes e protocolos de tratamento conforme sua categoria de risco, além do arsenal terapêutico disponível. **Revisão bibliográfica:** A HF é uma doença genética relacionada a elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e, por consequência, ao desfecho de doença cardiovascular prematura. A HF tem prevalência aproximada de 1:500 na população geral, podendo se manifestar como homocigótica ou heterocigótica. A HF clássica é marcada por hipercolesterolemia grave, resultante de uma variante patogênica em um dos genes implicados na HF. O diagnóstico precoce por meio de escores clínicos e múltiplos conjuntos de critérios, incluindo parâmetros clínicos, bioquímicos e genéticos, é fundamental para um tratamento direcionado e para a redução do risco de complicações. **Considerações finais:** Dada a sua complexidade, a avaliação da HF deve ser multidisciplinar e deve considerar os estratificadores de risco na orientação do tratamento de escolha, que combina dieta e medicamentos conforme o perfil do paciente. Embora novas terapias genéticas sejam promissoras, o foco atual é ampliar o acesso às opções terapêuticas já disponíveis.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar, Lipoproteína de baixa densidade, Colesterol, Doenças cardiovasculares, Triglicerídeos.

ABSTRACT

Objective: To describe familial hypercholesterolemia (FH), highlighting its respective guidelines and treatment protocols according to its risk category, as well as the available therapeutic arsenal. **Literature review:** FH is a genetic disorder related to elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and, consequently, to the outcome of premature cardiovascular disease. FH has an approximate prevalence of 1:500 in the general population and can manifest as either homozygous or heterozygous. Classic FH is marked by severe hypercholesterolemia, resulting from a pathogenic variant in one of the genes implicated in FH. Early diagnosis through clinical scores and multiple sets of criteria, including clinical, biochemical, and genetic parameters, is essential for targeted treatment and the reduction of the risk of complications. **Final considerations:** Given its complexity, FH assessment should be multidisciplinary and should consider risk stratifiers to guide the treatment choice, which combines diet and medications according to the patient's profile. Although new genetic therapies are promising, the current focus is on expanding access to the therapeutic options already available.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, Low-density lipoprotein, Cholesterol, Cardiovascular diseases, Triglycerides.

¹Hospital Municipal Ronaldo Gazolla (HMRG), Rio de Janeiro – RJ.

²Secretaria Municipal do Rio de Janeiro (SMS-RJ), Rio de Janeiro – RJ.

³Hospital Central da Aeronáutica (HCA), Rio de Janeiro – RJ.

⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Describir la hipercolesterolemia familiar (HF), destacando sus respectivas directrices y protocolos de tratamiento según su categoría de riesgo, además del arsenal terapéutico disponible. **Revisión bibliográfica:** La HF es una enfermedad genética relacionada con niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y, como consecuencia, con el desenlace de enfermedad cardiovascular prematura. La HF tiene una prevalencia aproximada de 1:500 en la población general y puede manifestarse como homocigótica o heterocigótica. La HF clásica se caracteriza por una hipercolesterolemia grave, resultante de una variante patogénica en uno de los genes implicados en la HF. El diagnóstico temprano mediante puntuaciones clínicas y múltiples conjuntos de criterios, que incluyen parámetros clínicos, bioquímicos y genéticos, es fundamental para un tratamiento dirigido y la reducción del riesgo de complicaciones. **Consideraciones finales:** Dada su complejidad, la evaluación de la HF debe ser multidisciplinaria y debe considerar los estratificadores de riesgo para orientar la elección del tratamiento, que combina dieta y medicamentos según el perfil del paciente. Aunque las nuevas terapias genéticas son prometedoras, el enfoque actual es ampliar el acceso a las opciones terapéuticas ya disponibles.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar, Lipoproteína de baja densidad, Colesterol, Enfermedades cardiovasculares, Triglicéridos.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética provocada por um ou mais genes autossômicos dominantes. Essa patologia está relacionada a elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e, por consequência, associa-se a um alto risco de doença cardiovascular (DCV) prematura. Os fenótipos clínicos são caracterizados por hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) e hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) (SAWHNEY JPS e MADAN K, 2024).

A HF é herdada pela transmissão de genes autossômicos dominantes de variações patogênicas dos genes responsáveis por codificar proteínas relacionadas ao metabolismo do receptor de LDL-C (LDLR). A maioria das variantes que provocam HF foram identificadas no gene do LDLR, no gene da apolipoproteína B (APOB), e no gene da pró-proteína convertase subtilinina/Kexin tipo 9 (PCSK9), que induz a degradação do LDLR. Recentemente, dois outros genes foram identificados como possíveis causas para HF: o da apolipoproteína E (APOE) e do STAP1 (DI TARANTO MD, et al., 2020; TADA H, et al., 2024; TANI R, et al., 2024).

Os portadores de HF podem sofrer um evento coronariano prematuramente e, aproximadamente, 200.000 pessoas morrem a cada ano por eventos cardíacos secundários à HF em níveis globais. Na população geral, uma a cada 500 pessoas é portadora de HF, no entanto, essas estimativas derivaram de estudos com número limitado de dados ou de populações selecionadas. Estudos mais recentes e mais robustos sugerem que a HF pode ser duas vezes mais comum do que traz a literatura médica. A HFHe tem prevalência relativamente alta, afetando um a cada 200 a 300 indivíduos, enquanto a HFHo tem menor prevalência, variando de 1 em 250.000 a 1.000.000 de indivíduos quando o efeito fundador não está presente (ALVES RJ, et al., 2021; NOHARA A, et al., 2021).

Pacientes com HFHe possuem níveis de LDL-C, pelo menos, duas vezes mais elevados do que o normal. Assim, estão mais susceptíveis aos danos cardiovasculares, podendo sofrer o primeiro episódio de complicações cardiovasculares na terceira década de vida. Já os pacientes com HFHo possuem níveis plasmáticos de LDL-C pelo menos duas vezes maior do que aqueles com HFHe, e tendem a apresentar o primeiro episódio de complicações cardiovasculares já na primeira década de vida.

A maioria das HFHo são refratárias às estatinas e à outras drogas redutoras de lipídeos, uma vez que a maior parte desses subtipos é decorrente de pouca atividade do LDLR. Sendo assim, o prognóstico da HFHo é pior quando comparado ao da HFHe. Portanto, requer diagnóstico precoce e maior agressividade no tratamento a fim de se aumentar a sobrevida dos pacientes (FULARSKI P, et al., 2024; THAU H, et al., 2024).

O diagnóstico precoce da HF é crucial para iniciar o tratamento hipolipemiante e alterar a história natural da doença, guiado por diretrizes e facilitado por algoritmos. No entanto, apesar de sua alta prevalência, esse diagnóstico ainda é subutilizado, resultando em adoção limitada de tratamentos preventivos. O uso de estatinas de alta potência em conjunto com outras drogas e novos agentes hipolipemiantes, aliado a medidas

nutricionais, pode modificar a evolução da doença (ALVES RJ, et al., 2021; IZAR MCDO, et al., 2021; NASCIMENTO ED e ALVES JLDB, 2021).

É bem estabelecido que o diabetes tipo dois (DM2) implica um aumento de morbimortalidade cardiovascular. Pacientes com DM2 têm a incidência de DCV e acidente vascular isquêmico aumentada em duas a quatro vezes e a mortalidade aumentada em 1,5 a 3,6 vezes. O DM2 também aumenta o risco de insuficiência cardíaca, doença arterial periférica (DAP) e complicações microvasculares.

Para indivíduos com diabetes, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda a estratificação de risco pela idade e presença de fatores de risco, sem o uso de calculadoras, uma vez que estas se mostram imprecisas em pacientes com DM2, embora possam ser usadas em indivíduos com diabetes tipo um. São definidas quatro categorias de risco baseadas na taxa anualizada de ocorrência de eventos cardiovasculares em dez anos: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto.

As categorias de risco são determinadas pela idade e pelos estratificadores de risco, que podem ser de alto risco (EAR) ou de muito alto risco (EMAR). Adicionalmente, há estratificadores renais, que podem ser tanto de alto risco como de muito alto risco, e estratificadores de aterosclerose subclínica. Os EMAR podem ser tanto de prevenção primária como de prevenção secundária (IZAR MCDO, et al., 2023).

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura vigente acerca da HF para concepção do referencial teórico, destacando suas diretrizes de tratamento conforme sua categoria de risco, e principal arsenal terapêutico vigente. A referida revisão de literatura do tipo narrativa foi confeccionada a fim de contribuir com o estado da arte, constituindo-se como documento norteador aos profissionais da área médica em suas práticas clínicas. Foram revistas, para a construção desse trabalho, publicações majoritariamente catalogadas entre os anos de 2019 e 2024.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Diretrizes de tratamento

Sistemas de escores clínicos para o diagnóstico de HF são amplamente utilizados e aceitos, e múltiplos conjuntos de critérios, incluindo parâmetros clínicos, bioquímicos e genéticos, foram desenvolvidos. Nesse contexto, um histórico pessoal de ASCVD (Doença Cardiovascular Aterosclerótica) precoce, histórico familiar de ASCVD prematura e/ou hipercolesterolemia grave, e a presença de estigmas físicos (xantomas ou arco corneano) representam critérios diagnósticos importantes para HF, juntamente com níveis persistentemente elevados de LDL-C.

Considerando as dificuldades práticas na avaliação de alguns desses critérios, foram propostos outros mais simples: HFHe pode ser diagnosticada em uma criança na presença de um histórico familiar positivo de colesterol elevado ou doença coronariana prematura e LDL-C ≥ 160 mg/dL, ou em um adulto com os mesmos critérios acima e LDL-C ≥ 190 mg/dL (confirmado em duas ocasiões). No entanto, descartar a possibilidade de uma causa secundária de hipercolesterolemia grave, como hipotireoidismo, síndrome nefrótica e doença hepática colestática, é um requisito essencial antes de considerar o diagnóstico de HF (ROCHA VZ e SANTOS RD, 2021; SRIVASTAVA RAK, 2023; TOMLINSON B, et al., 2021; WATTS GF, et al., 2023).

A HF clássica se manifesta como hipercolesterolemia grave resultante de uma variante patogênica em um dos genes implicados na HF. Mesmo assim, o papel do sequenciamento de DNA no diagnóstico de HF é debatido. Enquanto alguns especialistas recomendam testes genéticos sempre que HF é suspeitada e vários países consideram a identificação de uma variante causadora de HF como o padrão ouro no diagnóstico de HF, ainda não há consenso sobre sua utilidade. O baixo uso de testes genéticos na prática clínica para diagnóstico de HF tem sido atribuído à sua disponibilidade limitada, custo elevado e incerteza sobre a patogenicidade das variantes.

Além disso, preocupações teóricas sobre possível discriminação na obtenção de seguro médico/ de vida para um indivíduo com uma desordem de origem genética podem influenciar negativamente a busca por testes genéticos. No entanto, a associação entre a presença de uma variante patogênica em um dos genes implicados na HF e um maior risco de ASCVD é inegável, o que pode ser motivo suficiente para considerar o

teste genético sempre que estiver disponível e acessível (AKIOYAMEN LE, et al., 2022; CUCHEL M, et al., 2023; ROCHA VZ e SANTOS RD, 2021).

Dado o padrão autossômico dominante da HF, uma vez que um caso índice é detectado, todos os parentes de primeiro grau devem passar por rastreamento em cascata para identificar aqueles que podem ser afetados. O rastreamento em cascata mostrou ser uma maneira custo-efetiva de identificar membros assintomáticos da família com HF. Isso pode ser feito tanto por meio de triagem de colesterol quanto por testes genéticos. Este último é importante porque (1) facilita um diagnóstico definitivo principalmente em crianças e adolescentes pubescentes, (2) identifica indivíduos de maior risco em vez daqueles com hipercolesterolemia poligênica ou aqueles em quem não são encontrados defeitos moleculares, (3) pode aumentar a iniciação e adesão à terapia, e (4) aumenta a eficácia do processo de rastreamento em cascata (ROCHA VZ e SANTOS RD, 2021).

A discriminação de colesterol elevado em crianças com e sem HF e a menor frequência de confundidores tornam a triagem de colesterol uma oportunidade ideal para o diagnóstico precoce. O mesmo é verdade para o rastreamento em cascata reverso, que é eficaz na detecção de HF em parentes de primeiro e segundo grau de crianças identificadas com HF. Isso, por sua vez, melhora a identificação de casos (ROCHA VZ e SANTOS RD, 2021).

É fundamental considerar a existência das seguintes condições de alto risco: idade superior a 40 anos sem tratamento prévio, tabagismo, sexo masculino, Lipoproteína (a) (Lp(a)) maior que 50 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL-C) < 40 mg/dL, percentil do escore de cálcio coronário (CAC) calculado pelo critério do MESA (estudo de coorte Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Dessa maneira, foi proposto que as metas para tratamento do LDL-C sejam assim contempladas: para HF de alto risco, LDL-C > 400 mg/dL ou LDL-C > 310 mg/dL com uma das situações de alto risco anteriormente descritas, ou LDL-C > 190 mg/dL com duas das condições de alto risco.

Dessa forma, deve-se buscar reduzir o LDL-c em pelo menos 50%, sendo ideal a meta de LDL-C < 70 mg/dL. Assim, o risco cardiovascular e as metas lipídicas são avaliados de acordo com a presença de ASCVD, fatores de risco maiores ou níveis basais de LDL-C, e classificados conforme outros fatores de risco (ALOTHMAN L, et al., 2019; IZAR MCDO, et al., 2021).

Assim, deve-se considerar o paciente de muito alto risco quando diante de: doença aterosclerótica clinicamente manifesta; ou na presença de doença subclínica aterosclerótica avançada, diagnosticada como CAC superior a 100 UA ou 75% do percentil para idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias > 50% ou a presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso. Nesse caso, deve-se buscar como meta reduzir o LDL-C em ao menos 50%, sendo o ideal atingir níveis < 50 mg/dL (IZAR MCDO, et al., 2021).

Deve se considerar alto risco na prevenção primária da HFHe com LDL-C > 400mg/dL, mesmo sem fatores de risco, ou na prevenção primária da HFHe com fatores adicionais de risco, devendo ser encaradas como metas reduções de no mínimo 50%, sendo ideais os valores de LDL-C < 70 mg/dL. No risco intermediário deve se considerar como meta na prevenção primária da HFHe sem fatores adicionais de risco, reduções de no mínimo 50%, sendo ideais valores de LDL-C < 100 mg/dL. É preciso reavaliar periodicamente para verificar a instalação de fatores de risco (IZAR MCDO, et al., 2021). A alteração lipídica mais frequente no DM2 é a hipertrigliceridemia associada ao colesterol HDL. As concentrações do colesterol LDL-C não apresentam diferenças significativas quando comparadas com as de indivíduos sem DM2.

O tratamento da dislipidemia no DM2 não deve apenas visar a redução de eventos e mortalidade cardiovascular, mas, também, a redução do risco para pancreatite aguda, quando pertinente. Inicialmente, deve-se focar no uso de estatinas, pois isso engloba o maior corpo de evidências de benefício cardiovascular. Agentes que reduzem primariamente TG, por sua vez, têm seu maior potencial de uso na redução do risco de pancreatite aguda. Assim, no manejo das dislipidemias, metas lipídicas e recomendações são apresentadas primariamente de acordo com o risco cardiovascular em relação ao uso de estatinas. O uso de metas de colesterol é recomendado pela SBD em função de propiciar maior adesão e controle de qualidade do tratamento, considerando a resposta heterogênea em relação às estatinas. As metas de colesterol são

recomendadas de acordo com o risco cardiovascular, sendo o tratamento mais intensivo na medida em que o risco cardiovascular aumenta (IZAR MCDO, et al., 2023).

Abordagens terapêuticas

O seguimento de padrão alimentar saudável é fundamental no tratamento da HF, uma vez que a dieta inadequada pode amplificar o risco cardiovascular já estabelecido nesses pacientes. Recomenda-se o seguimento de padrões alimentares saudáveis, com valor calórico adequado, exclusão de ácidos graxos trans, adequação de ácidos graxos saturados e estímulo ao consumo de ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados em quantidades adequadas. Desse modo, padrões alimentares como a dieta do Mediterrâneo e a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) passaram a ser recomendados pelas principais diretrizes internacionais (IZAR MCDO, et al., 2021; WATTS GF, et al., 2023).

As estatinas inibem competitivamente a enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) e, assim, diminuem a produção de colesterol no fígado, aumentam a expressão dos receptores de LDL e promovem a captação aumentada de LDL do sangue. O principal efeito das estatinas é a redução do LDL-C; no entanto, também aumentam os níveis de HDL-C no sangue. Estatinas de alta intensidade são capazes de reduzir os níveis de LDL-C em cerca de 50% a 60%. A terapia com estatinas de intensidade moderada ou baixa, administrada em pacientes que não toleram o tratamento de alta dose e alta intensidade, geralmente reduz o LDL-C em cerca de 30-50% e em aproximadamente 30%, respectivamente (FULARSKI P, et al., 2024; QURESHI Z, et al., 2024; TROMP TR e CUCHEL M, 2022).

O Ezetimiba é um inibidor do transportador Niemann-Pick C1-like 1. Ele age reduzindo a absorção de esteróis na borda vilosa das células entéricas por ação do seu metabólito glucuronídeo, e, portanto, dificulta a absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, reduzindo o transporte de colesterol para o fígado. Em resposta, o fígado aumenta a expressão do receptor de LDL (LDLR), o que resulta na redução dos níveis de LDL-C no sangue. A ezetimiba foi avaliada como um medicamento seguro e eficaz.

A diretriz atual da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC/EAS) recomenda a adição de ezetimiba à terapia com estatinas como primeira escolha se os valores alvo de LDL-C não forem alcançados apenas com a terapia com estatina (FULARSKI P, et al. 2024; QURESHI Z, et al. 2024; TROMP TR e CUCHEL M, 2022). Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) promovem a degradação da enzima e, assim, aumentam a expressão dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, intensificando a remoção de LDL-C do sangue. Atualmente, os únicos inibidores da PCSK9 em uso comum são os anticorpos monoclonais humanos (mAbs) alirocumabe e evolocumabe.

Ensaios clínicos mostraram que alirocumabe e evolocumabe, administrados em monoterapia ou combinados com estatinas e/ou outras terapias redutoras de lipídios, conseguiram reduzir os níveis de LDL-C em cerca de 60% dependendo da dose, com a eficácia do tratamento sendo principalmente independente de quaisquer tratamentos adicionais. Como as estatinas elevam os níveis séricos do PCSK9 circulante, o melhor efeito desses mAbs tem sido demonstrado em combinação com a terapia com estatina.

A diretriz atual da ESC/EAS recomenda inibidores da PCSK9 para pacientes com HF de muito alto risco se seu objetivo de tratamento não for alcançado com a máxima dose tolerada de estatinas mais ezetimiba, assim como para pacientes com HF que não toleram estatinas. É aconselhável que, se um paciente mostrar uma redução adicional de LDL-C >15%, a terapia com PCSK9 deve ser mantida. Todavia, se a resposta for menor, deve-se considerar interromper este tratamento (FULARSKI P, et al. 2024; PIRILLO A, et al. 2021; TOMLINSON B, et al. 2021).

Os fibratos regulam os fatores de transcrição no metabolismo de lipídios e lipoproteínas, reduzindo assim os níveis de triglicerídeos (TG) em jejum e os TGs pós-prandiais, além das partículas de lipoproteínas ricas em TGs. Estima-se que os fibratos sejam capazes de reduzir os níveis de TGs em até 50%, os níveis de LDL-C em $\leq 20\%$ e aumentar os níveis de HDL-C em $\leq 20\%$ (FULARSKI P, et al., 2024). Os sequestradores de ácidos biliares ligam-se aos ácidos biliares e impedem a reabsorção de colesterol para o sangue. Assim, eles

aumentam o metabolismo do colesterol em ácidos biliares e intensificam a síntese de LDLR, o que reduz os níveis de LDL no sangue (FULARSKI P, et al., 2024).

A niacina (vitamina B3) age bloqueando a diacilglicerol aciltransferase-2 no fígado, o que diminui a secreção de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Além disso, ela aumenta o HDL-C e a ApoA1 ao promover a síntese de ApoA1 no fígado. Atualmente, o ácido nicotínico não é recomendado no tratamento padrão (FULARSKI P, et al., 2024; WATTS GF, et al., 2020). O ácido bempedoico é uma enzima citosólica que atua reduzindo a síntese de colesterol ao inibir a citrato liase ATP.

Assim, ele age de maneira semelhante às estatinas, diminuindo a síntese de colesterol dentro das células e promovendo a regulação positiva dos LDLR. No entanto, a eficácia do ácido bempedoico ainda não foi estudada em indivíduos com HFHo. Seu uso é controverso na prática padrão, pois ainda não é recomendado pelas diretrizes atuais da European Society of Cardiology (ESC) e da European Atherosclerosis Society (EAS), enquanto o relatório da American College of Cardiology (ACC) de 2022 aconselha considerar sua administração se os pacientes não alcançarem as metas de LDL-C com o tratamento com estatinas em combinação com ezetimiba e inibidores da PCSK9 (FULARSKI P, et al., 2024; QURESHI Z, et al., 2024).

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CEPT) promove a conversão de HDL-C em LDL-C e VLDL, bem como a troca de TG de VLDL para LDL-C e HDL-C, diminuindo assim os níveis de HDL-C e aumentando os níveis de LDL-C. Inibidores da CEPT é outra droga potencial para o bloqueio desta troca de HDL-C por lipídeos que contém ApoB. Como exemplos temos a anacetrapib e a dalcetrapib (FULARSKI P, et al., 2024).

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à glicoproteína semelhante à angiopoietina 3 (ANGPTL3), causando sua inibição, o que aumenta a atividade da lipase lipoproteica e da lipase endotelial, levando ao processamento e remoção de VLDL antes que partículas de LDL-C sejam produzidas (FULARSKI P, et al., 2024; KAYIKCIOGLU M e TOKGOZOGLU L, 2022). O mipomerseno se liga ao RNA mensageiro de ApoB-100 e promove sua degradação, reduzindo assim a síntese de lipídios e lipoproteínas aterogênicas como LDL-C e Lp(a). Em um ensaio clínico prospectivo de fase II, realizado em um único centro com 15 pacientes, o mipomersen reduziu significativamente os níveis de LDL-C e Lp(a) pré-aférese. No entanto, sete pacientes descontinuaram o medicamento devido a efeitos colaterais (FULARSKI P, et al., 2024; KAYIKCIOGLU M e TOKGOZOGLU L, 2022; NOHARA A, et al., 2021).

A lomitapida é um inibidor da proteína transportadora de TG microsomais (MTP), que atua reduzindo a síntese e secreção de lipoproteínas contendo ApoB no fígado e no intestino, assim diminuindo o LDL-C plasmático (FULARSKI P, et al., 2024; KAYIKCIOGLU M e TOKGOZOGLU L, 2022). O resmetirom é um agonista seletivo do receptor beta de hormônio tireoidiano. Ele é capaz de reduzir significativamente os níveis de LDL-C e outros lipídeos ou lipoproteínas aterogênicas, e parece ser bem tolerado como terapia adjuvante. Seu maior uso é na esteato-hepatite não alcoólica (FULARSKI P, et al., 2024).

Por fim, o gencabene é um agente modulador de lipídios independente do receptor de LDL-C. Ele atua aumentando o clearance de lipoproteínas de muito baixa densidade do plasma, inibindo a produção de colesterol e TG no fígado e, assim, reduzindo os níveis de VLDL-C, LDL-C, Apo B, TG e proteína C-reativa de alta sensibilidade (FULARSKI P, et al., 2024; NOHARA A, et al., 2021). Assim há uma variedade diversificada de medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico para o tratamento da HF. No entanto, nem todos os fármacos são considerados igualmente eficazes. Alguns, como estatinas, ezetimiba, inibidores selecionados de PCSK9, sequestrantes de ácidos biliares e fibratos, receberam aprovação para uso como componentes do tratamento padrão.

Por outro lado, medicamentos como niacina, ácido bempedoico, inibidores de CEPT, evinacumabe, mipomerseno, lomitapide, resmetirom e gencabene não são recomendados para uso comum neste momento para uso comum neste momento. Isto ocorre devido a dados limitados sobre sua eficácia a longo prazo, perfil de segurança questionável ou custos elevados, que restringem sua acessibilidade e aplicação em larga escala (FULARSKI P, et al., 2024; KAYIKCIOGLU M e TOKGOZOGLU L, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HF é uma condição genética que eleva substancialmente o risco de doenças cardiovasculares prematuras, sendo mais grave nas formas HFHo e HFHe. O diagnóstico precoce e o tratamento agressivo com estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9 são essenciais para reduzir os níveis de LDL-C e prevenir eventos cardiovasculares. Além disso, a terapia gênica desponta como uma alternativa promissora para corrigir de maneira mais duradoura os defeitos genéticos responsáveis pela HF, especialmente em casos de HFHo. Esta revisão destacou a importância do rastreamento em cascata para familiares de primeiro grau e do uso de estratificadores de risco no manejo clínico, uma vez que o estudo genético ainda não é amplamente acessível. O tratamento deve seguir as diretrizes atuais, combinando uma dieta adequada com terapias personalizadas conforme o perfil de risco. Embora as terapias gênicas e a edição do genoma sejam promissoras, garantir o acesso às terapias existentes continua sendo a prioridade.

REFERÊNCIAS

1. AKIOYAMEN LE, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia and Severe Hypercholesterolemia in Older Adults in Ontario, Canada. *CJC Open*, 2022; 4(9): 739–47.
2. ALOTHMAN L, et al. Prediction of Familial Hypercholesterolemia in Patients at High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Using a Recently Validated Algorithm. *CJC Open*, 2019; 1(4): 190–7.
3. ALVES RJ, et al. Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica grave: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2021; 31(1): 14–22.
4. CUCHEL M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*, 2023; 44(25): 2277–2291.
5. DI TARANTO MD, et al. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet.*, 2020; 63(4): 103831.
6. FULARSKI P, et al. Unveiling Familial Hypercholesterolemia-Review, Cardiovascular Complications, Lipid-Lowering Treatment and Its Efficacy. *Int J Mol Sci*, 2024; 25(3): 1637.
7. IZAR MCDO, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021.
8. IZAR MCDO, et al. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2023.
9. KAYIKCIOGLU M e TOKGOZOGLU L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022; 16(1): 64.
10. NASCIMENTO ED e ALVES JLDB. The Unknown Risk of Familial Hypercholesterolemia in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol.*, 2021; 116(4): 713–4.
11. NOHARA A, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.*, 2021; 28(7): 665–78.
12. PIRILLO, A. et al. Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep*, 2021; 23(12): 79.
13. QURESHI Z, et al. Hypercholesterolemia: a literature review on management using tafocicimab: a novel member of PCSK9 monoclonal antibodies. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024; 86(5): 2818–27.
14. ROCHA VZ e SANTOS RD. Past, Present, and Future of Familial Hypercholesterolemia Management. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2021; 17(4): 28–35.
15. SAWHNEY JPS e MADAN K. Familial hypercholesterolemia. *Indian Heart J*, 2024; 76(1): 108–12.
16. SRIVASTAVA RAK. A Review of Progress on Targeting LDL Receptor-Dependent and -Independent Pathways for the Treatment of Hypercholesterolemia, a Major Risk Factor of ASCVD. *Cells*, 2023; 12: 1648.
17. TADA H, et al. Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Genes (Basel)*, 2024; 15(3): 297.
18. TANI R, et al. Phenotypic homozygous familial hypercholesterolemia successfully treated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Clin Case Rep*, 2024; 12(2): 8537.
19. THAU H, et al. Targeting Lipoprotein(a): Can RNA Therapeutics Provide the Next Step in the Prevention of Cardiovascular Disease? *Cardiol Ther.* 2024; 13(1): 39–67.
20. TOMLINSON B, et al. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021; 36(2): 279–95.
21. TROMP TR e CUCHEL M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*, 2022; 33(6): 326–335.
22. WATTS GF, et al. Familial hypercholesterolemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nat Rev Cardiol*, 2020; 17(6): 360–377.
23. WATTS GF, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*, 2023; 20(12): 845–69.