

RAQUEL ALEXANDRA SEABRA DUARTE

# Hipercolesterolemia Familiar: uma nova abordagem no tratamento

Artigo de revisão bibliográfica

**M**  
**2017**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

Orientadora: Dra. Maria Helena da Silva Ramos

Categoria: Professora Associada Convidada

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, Centro Hospitalar Universitário do Porto, CHUP

**Título: Hipercolesterolemia Familiar - uma nova abordagem no tratamento**

**Autora:** Raquel Alexandra Seabra Duarte<sup>1</sup>

**Orientadora:** Dra. Maria Helena da Silva Ramos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 199903714  
Endereço eletrónico: [raquelduarte.med2010@gmail.com](mailto:raquelduarte.med2010@gmail.com)

<sup>2</sup>Consultora Sénior de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP)  
- Hospital de Santo António; Professora Associada convidada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.  
Endereço eletrónico: [helenaramos.endocrinologia@hgsa.min-saude.pt](mailto:helenaramos.endocrinologia@hgsa.min-saude.pt)



## **Agradecimentos**

Queria, em primeiro lugar, agradecer a todos os que me ajudaram e acreditaram em mim durante o meu percurso académico.

É verdade que foram anos de muito trabalho, de muitos sacrifícios, alguns contratemplos, mas também de uma aprendizagem imensa.

Agradeço à Dra. Helena Ramos, minha orientadora, pela disponibilidade, sugestões e esclarecimentos durante a redação deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, ao Luís e aos meus maravilhosos e energéticos filhos, Tomás e Henrique. Convosco o difícil tornou-se mais fácil, o impossível tornou-se alcançável.

Um agradecimento especial à minha sogra, com quem tive o prazer de privar e que foi um exemplo de perseverança, humildade, generosidade e alegria. Uma pessoa singular que guardarei para sempre no meu coração.

Aos doentes, um muito obrigado por me terem proporcionado momentos de aprendizagem e coadjuvado no meu processo formativo!

## Resumo

A hipercolesterolemia familiar é uma das doenças genéticas mais prevalentes, caracterizando-se sobretudo por concentrações plasmáticas elevadas de lipoproteínas de baixa densidade e maior probabilidade dos indivíduos afetados desenvolverem doença cardiovascular e mais precocemente do que a população em geral. Sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, é fundamental identificar e tratar precocemente estes doentes. Embora existam orientações internacionais e nacionais para o tratamento da hipercolesterolemia familiar, vários estudos apontam falhas na sua identificação e na efetividade aquando da implementação terapêutica.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo congrega a evidência científica atual quanto à terapêutica convencional e à terapêutica mais recentemente desenvolvida, possibilitando uma otimização do tratamento. A metodologia utilizada foi a pesquisa de artigos científicos em vários motores de busca na área médica (*Pubmed, Science Direct e Research Gate*), através das palavras-chave abaixo enumeradas e de *guidelines* relativas ao tratamento da hipercolesterolemia familiar. A seleção dos artigos teve em consideração a data de publicação, a relevância para o tema e o fator de impacto nas áreas médicas de endocrinologia e de cardiologia.

A terapêutica de primeira linha na hipercolesterolemia familiar são as estatinas, concomitantemente com a promoção de estilos de vida saudáveis. Existem outras opções terapêuticas convencionais que podem substituir ou ser associadas às estatinas. Apesar disso, nem sempre estes indivíduos conseguem atingir os objetivos estabelecidos, mantendo um elevado risco cardiovascular.

Nos últimos anos, com a evolução da genética molecular e a descoberta de mutações que afetam os recetores de lipoproteínas de baixa densidade, a apolipoproteína B e a pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9, o tratamento da hipercolesterolemia familiar evoluiu significativamente, surgindo novas classes de medicamentos que demonstraram ser opções promissoras como terapêutica hipocolesterolemizante.

### Palavras-chave:

Hipercolesterolemia familiar; lipoproteínas de baixa densidade; doença cardiovascular; terapêutica hipocolesterolemizante

## Abstract

Familial hypercholesterolemia is one of the most prevalent genetic diseases, mainly characterized by high plasma concentrations of low density lipoproteins and a higher probability of affected individuals developing cardiovascular disease and earlier than the general population. Since cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality worldwide, it is crucial to identify and treat these patients early. Although there are international and national guidelines for the treatment of familial hypercholesterolemia, several studies point to failures in its identification and effectiveness in the therapeutic implementation.

This literature review aims to bring together the current scientific evidence regarding conventional therapy and the most recently developed therapy, making possible an optimization of treatment in these individuals. The methodology used was the research of scientific articles in several medical search engines in the medical field (*Pubmed, Science Direct and Research Gate*), using the keywords listed below and guidelines for the treatment of familial hypercholesterolemia. The selection of the articles took into account the date of publication, the relevance to the topic and the impact factor in the medical areas of endocrinology and cardiology.

The first line therapy in familial hypercholesterolemia are statins, concomitantly with the promotion of healthy lifestyles. There are other conventional therapeutic options that can replace or be associated to statins. Nevertheless, these individuals are not always able to achieve the established goals, maintaining a high cardiovascular risk.

In recent years, with the evolution of molecular genetics and the discovery of mutations affecting low density lipoprotein receptors, apolipoprotein B and the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, the treatment of familial hypercholesterolemia has evolved significantly, with the emergence of new classes of drugs that have proven to be promising options as hypocholesterolemic therapy.

**Key words:** Familial hypercholesterolemia; low density lipoprotein; cardiovascular disease; hypocholesterolemic therapy

## Lista de Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

ApoB: apolipoproteína B

CEPT: proteína de transferência de esteróis de colesterol

C-HDL: colesterol das lipoproteínas de alta densidade

CK: creatina quinase

C-LDL: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DCV: doença cardiovascular

FDA: *food and drug administration*

HeHF: hipercolesterolemia familiar heterozigótica

HF: hipercolesterolemia familiar

HoHF: hipercolesterolemia familiar homozigótica

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

Lp(a): Lipoproteína (a)

mg/dL: miligrama por decilitro

mmol/L: milimol por litro

MTTP: proteína microssomal de transferência de triglicerídeos

NPC1L1: proteína *Niemann Pick*

PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9

PPAR- $\alpha$ : receptores ativados por proliferadores de peroxissomas alfa

PPAR- $\delta$ : receptores ativados por proliferadores de peroxissomas delta

R-LDL: recetor das lipoproteínas de baixa densidade

RNA: ácido ribonucleico

SREBP-2: proteína de ligação a elemento regulador de esterol

TG: triglicerídeos

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade

# Índice

1.Introdução.....	1
2.Hipercolesterolemia familiar .....	2
2.1.Diagnóstico .....	3
2.2.Tratamento.....	5
2.2.1.Terapêutica Convencional .....	6
2.2.1.1.Promoção de estilos de vida saudáveis .....	6
2.2.1.2.Estatinas .....	7
2.2.1.3.Ezetimiba - Inibidor da absorção de colesterol.....	8
2.2.1.4.Resinas sequestradoras de ácidos biliares.....	9
2.2.1.5.Ácido nicotínico.....	9
2.2.1.6.Fibratos .....	10
2.2.1.7.LDL aférese.....	10
2.2.1.8.Tratamento cirúrgico.....	11
2.2.2.Terapêutica Emergente .....	12
2.2.2.1.Lomitapida .....	12
2.2.2.2.Mipomersen.....	14
2.2.2.3.Inibidores da PCSK9 .....	15
2.2.2.4.Outras terapêuticas em desenvolvimento .....	17
3.Conclusão.....	18
4.Referências Bibliográficas .....	21
ANEXOS .....	29
ANEXO I: Critérios de diagnóstico da HF de acordo com <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> ...	30
ANEXO II: Critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com a <i>MedPed e OMS</i> ..	31
ANEXO III: Critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com <i>Simon Brome</i> .....	32
ANEXO IV: Valores de C-LDL recomendados de acordo com as categorias de risco DCV .....	33

## 1.Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, tendo sido responsáveis por cerca de 17,3 milhões de mortes em 2013, um número que se prevê aumentar para mais de 23,6 milhões em 2030.<sup>1;2</sup> Na Europa, estima-se que mais de 4 milhões de indivíduos morram anualmente por DCV.<sup>3</sup> Em 2009, os custos em cuidados de saúde, diretos e indiretos, relacionados com as DCV na União Europeia ultrapassaram os 106 biliões de euros.<sup>4</sup> Em Portugal, as DCV também são a principal causa de morte, justificando-se que estas se mantenham no topo das prioridades no que se refere ao planeamento em cuidados de saúde.<sup>1;5</sup>

Na génese das DCV está a aterosclerose, uma doença sistémica e crónica, que progride ao longo do tempo e com importantes implicações no fluxo sanguíneo.<sup>6</sup> O colesterol é um elemento essencial na placa de ateroma,<sup>6;7</sup> por isso, a dislipidemia é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica<sup>7;8</sup> e expressa-se por elevações do colesterol sérico total (CT), do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) e dos triglicéridos (TG), e pela diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (C-HDL).<sup>9</sup> A dislipidemia pode ser secundária a doenças, como a diabetes, o hipotiroidismo, a síndrome nefrótica e a síndrome de Cushing, ou resultar da toma de alguns fármacos como corticoides e imunossuppressores, mas pode também ser de causa primária.<sup>9;10</sup>

Independentemente do tipo de dislipidemia, os fatores ambientais têm relevância na progressão da doença aterosclerótica.<sup>6;9</sup> Apesar de existirem fatores de risco não modificáveis como a idade e o género, é possível reduzir consideravelmente o risco cardiovascular (CV) se se efetuar uma intervenção precoce e eficaz no controlo dos fatores de risco modificáveis (alimentação, sedentarismo, tabaco, hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia).<sup>4;7;8;9</sup>

Atualmente sabe-se que algumas dislipidemias são influenciadas por fatores genéticos e algumas parecem ter carácter poligénico.<sup>4</sup> Nas suas formas mais extremas, manifestam-se como dislipidemias familiares, como é o caso da hipercolesterolemia familiar (HF), uma das doenças monogénicas mais comuns e fortemente relacionada com a DCV.<sup>4;11</sup>

## 2.Hipercolesterolemia familiar

A HF é uma doença de transmissão autossômica dominante, geralmente de penetrância completa.<sup>12;13;14</sup> Os portadores desta doença apresentam elevado risco CV, uma vez que níveis elevados de colesterol plasmático estão presentes desde o nascimento, conduzindo ao desenvolvimento precoce de doença aterosclerótica.<sup>15;16;17</sup> Os indivíduos afetados têm níveis de C-LDL, pelo menos, duas vezes superiores aos dos seus irmãos não afetados.<sup>4</sup> Apesar disso, vários estudos indicam que se trata de uma doença subdiagnosticada e subtratada.<sup>15;18</sup> Segundo Marbach *et al* (2014) estima-se que apenas 20% dos doentes com HF tenham sido efetivamente diagnosticados e que apenas 10% destes estejam a receber o tratamento mais adequado.<sup>19</sup>

Na maioria dos casos existe apenas uma mutação transmitida por um dos progenitores, designando-se estes indivíduos como heterozigóticos.<sup>17</sup> Em raros casos, um indivíduo recebe a mutação dos dois progenitores; se o gene mutado for o mesmo, designam-se homozigóticos e se apresentarem dois genes mutados distintos são considerados heterozigóticos compostos.<sup>17;20</sup> Estimava-se uma prevalência de 1/500 de indivíduos com HF heterozigótica (HeHF) na maioria das populações europeias,<sup>18;20</sup> contudo alguns estudos mais recentes referem uma prevalência superior (entre 1/200 e 1/250), o que corresponderá a um número de casos compreendido entre os 14 e os 34 milhões a nível mundial.<sup>4</sup> Nos indivíduos com HF homozigótica (HoHF) as manifestações frequentemente surgem ainda em criança, podendo conduzir à morte na segunda década de vida se a implementação da terapêutica não se concretizar precocemente.<sup>11;17;21</sup> Estimava-se uma prevalência de 1 caso de homozigotia num milhão de pessoas, no entanto alguns estudos indicam uma prevalência três vezes superior.<sup>15;16;20</sup> Embora a homozigotia seja mais rara é também mais grave, podendo o risco de DCV ser 100 vezes superior ao da população em geral.<sup>16</sup> Existem regiões, como África do Sul, Quebeque e Líbano onde a prevalência de HoHF é maior pelo efeito fundador.<sup>10;16</sup> Na maioria dos casos, a HF resulta de uma herança genética proveniente de um ou de ambos os progenitores, todavia já foram identificadas algumas mutações *de novo*.<sup>14</sup>

Em Portugal estima-se que existam cerca de 20 000 casos de HF, no entanto, num estudo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, até ao ano de 2014 apenas tinham sido identificadas 253 famílias com HF, representando um total de 640 indivíduos, indiciando que a doença também no nosso país se encontra subdiagnosticada.<sup>18</sup>

Na HF, a maioria das mutações são encontradas no gene R-LDL, que codifica os recetores das LDL (R-LDL) e cuja função é a remoção do C-LDL do plasma por

endocitose e degradação intracelular, porém mutações noutros genes, como os da apolipoproteína B (apoB) e da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) causam um fenótipo idêntico e já foram descritas em várias populações, incluindo a portuguesa.<sup>14;18;22</sup> Cerca de 4-5% das HF são causadas por mutações no gene apoB<sup>4</sup> levando à produção de uma apoB com menor capacidade de ligação ao R-LDL e, conseqüentemente, ao aumento dos valores de C-LDL em circulação.<sup>13;22;23</sup> O fenótipo por mutações do gene apoB é, de uma forma geral, menos severo que o originado por mutações no gene R-LDL devido à penetrância dos alelos mutados do gene apoB ser inferior a 100%.<sup>14</sup> O gene PCSK9 foi mais recentemente associado à hipercolesterolemia familiar.<sup>14;22;23</sup> A PCSK9 é predominantemente expressa no fígado e, em menor extensão, no intestino delgado, rim e sistema nervoso central.<sup>24</sup> Mutações neste gene são raras (cerca de 1% das HF) no entanto, causam um fenótipo agressivo de HF.<sup>4;22</sup> A PCSK9 regula o metabolismo do colesterol tendo como alvo principal a degradação do R-LDL no fígado.<sup>22;23</sup> Assim, uma alteração genética que induza um aumento das moléculas de PCSK9 promoverá uma redução da população de R-LDL à superfície da célula e, seqüencialmente, um menor aporte de colesterol plasmático para o interior dos hepatócitos e uma acumulação de C-LDL circulante.<sup>10;14;25</sup>

Frequentemente a lipoproteína a (Lp(a)) encontra-se aumentada nos indivíduos com HF, sendo um marcador de risco adicional para DCV.<sup>4;26</sup> Embora o mecanismo para este aumento ainda não seja bem compreendido, sabe-se que o nível plasmático de Lp(a) é em grande parte determinado geneticamente.<sup>4;26;27</sup> A determinação desta lipoproteína não é recomendada para o rastreio do risco na população em geral, contudo a sua medição deverá ser considerada em indivíduos com elevado risco de DCV ou com uma história familiar de DCV prematura, como é o caso da HF.<sup>4;20;26</sup>

## 2.1. Diagnóstico

O diagnóstico de HF é baseado em critérios clínicos, na história familiar de hipercolesterolemia e DCV prematura (evento em idade inferior a 55 anos no sexo masculino e inferior a 60 anos no sexo feminino) e na avaliação bioquímica.<sup>12;16;20</sup>

As concentrações de C-LDL em adultos homozigóticos e heterozigóticos, não tratados, são comumente superiores a 500 mg/dL e 190 mg/dL, respetivamente.<sup>28</sup> Enquanto o CT na forma heterozigótica varia normalmente entre 290-500 mg/dL, na forma homozigótica pode ultrapassar os 1000 mg/dL.<sup>12</sup> Habitualmente os níveis de TG estão dentro da normalidade.<sup>18</sup> Apesar destes valores de referência, é importante ressaltar que existem indivíduos com diagnóstico confirmado de HF que apresentam

valores inferiores, por isso, o diagnóstico não pode ser excluído apenas pelo perfil lipídico.<sup>29</sup>

O exame físico pode não revelar alterações, contudo, em casos mais graves, poder-se-ão observar, quer em adultos, quer em crianças, xantomas osteo-tendinosos, xantelasmas e arco corneano resultantes da deposição de colesterol nos tecidos extravasculares.<sup>12;16</sup> Embora estas alterações não sejam exclusivas de HF, são sugestivas do diagnóstico.<sup>30</sup>

Existem algumas ferramentas disponíveis que ajudam no diagnóstico clínico, como o MedPed (*make early diagnosis to prevent early deaths*),<sup>11;15</sup> os critérios de *Simon Broome* e os do *Dutch Lipid Clinic* (anexos I,II e III).<sup>4;10;20</sup> Os valores preditivos destes diferentes sistemas dependem em parte dos critérios de seleção usados para o recrutamento dos indivíduos a rastrear.<sup>11;31</sup> Num estudo realizado nos cuidados de saúde primários de Inglaterra foram aplicados os critérios de *Simon-Broome* em 817 indivíduos com um C-LDL superior a 290 mg/dL, tendo 5 indivíduos sido classificados com “possível” HF e 2 com diagnóstico “confirmado”.<sup>32</sup>

Após o diagnóstico clínico de HF, o médico deverá oferecer a possibilidade do doente realizar um teste genético, o que permitirá em muitos casos a confirmação do diagnóstico e a identificação da mutação.<sup>4;17</sup> O reconhecimento da mutação, facilitará o estudo da doença na família, promovendo uma prevenção mais eficaz de DCV prematura e fundamenta a instituição de terapêutica farmacológica mais agressiva e/ou precoce.<sup>16;18</sup> Apesar do benefício, não é obrigatório a realização de um teste genético para o diagnóstico,<sup>16;17</sup> até porque apenas em 60-70% dos casos é identificada uma mutação nos indivíduos que foram clinicamente caracterizados como apresentando HF, sugerindo que possam existir outros genes envolvidos ainda não identificados.<sup>4</sup>

Quando se diagnostica o caso-*índice*, ou seja, o primeiro elemento da família a ser identificado como portador de HF, está recomendado a realização de um rastreio em cascata dos familiares de primeiro grau.<sup>4;10;17</sup> Este tipo de rastreio direcionado permite a deteção de indivíduos que por apresentarem um fenótipo menos agressivo poderiam nunca ser identificados ou sê-lo tardiamente.<sup>14</sup>

As crianças com familiares com HF devem ser acompanhadas em consulta, de forma a reduzir o efeito de níveis elevados de colesterol plasmático e melhorar a qualidade de vida a longo prazo, se o diagnóstico for positivo.<sup>33</sup> É recomendado que se proporcione o teste genético a crianças a partir dos 10 anos quando é conhecida a mutação na família.<sup>33</sup> Numa criança em que os dois progenitores são afetados ou que apresente sinais clínicos, recomenda-se a avaliação da concentração de C-LDL o mais cedo possível, idealmente antes dos 5 anos.<sup>33</sup> Em idades precoces quando a

concentração de C-LDL ultrapassa os 425 mg/dL, o diagnóstico de HoHF deve ser considerado.<sup>33</sup>

Nos doentes com HF não se recomenda a estratificação do risco para DCV usando algoritmos, como o de *Framingham* ou o *Heart Score*, pois os indivíduos com HF são considerados desde o início de muito alto risco para DCV prematura.<sup>15;17;20</sup> Por isso, o uso destes algoritmos iria subestimar em muitos casos o risco de DCV.<sup>10</sup>

## 2.2.Tratamento

A compreensão dos mecanismos que estão subjacentes à doença, nomeadamente o conhecimento da exposição constante a concentrações elevadas de C-LDL desde idades precoces e o elevado risco CV prematuro a que estes indivíduos estão expostos, torna premente a escolha de uma terapêutica eficaz, traçando um plano individual e realizando uma monitorização regular do perfil lipídico.<sup>18</sup> Nos últimos anos, a evolução da genética molecular permitiu a identificação das mutações relacionadas com a doença e conduziu ao surgimento de novas classes de medicamentos que poderão ser usadas nos indivíduos onde a terapêutica convencional não é suficiente para reduzir significativamente a concentração de C-LDL.<sup>16</sup> A deteção de uma alteração genética conhecida possibilitará, em alguns casos, a seleção de uma terapêutica mais específica que atua sobre o gene mutado.<sup>14</sup> Todavia, a necessidade de terapêutica mais personalizada não dependerá obrigatoriamente da identificação do tipo de mutação mas, sobretudo, dependerá da concentração de C-LDL do indivíduo.<sup>16</sup> Daí não ser imperioso a realização de um teste genético para iniciar a terapêutica antilipidémica num doente com hipercolesterolemia.<sup>27</sup>

É importante iniciar a terapêutica o mais precocemente possível, uma vez que o risco de DCV aumenta com a duração de exposição do sistema CV a valores elevados de C-LDL.<sup>16;34</sup> A terapêutica antilipidémica parece promover uma redução no teor de lipídeos nas placas ateroscleróticas, tornando-as mais estáveis e diminuindo a possibilidade de rutura.<sup>8;9</sup> O C-LDL tem um papel central na formação e progressão da placa aterosclerótica, por isso, os protocolos atuais recomendam valores de C-LDL inferiores a 70 mg/dL e 55 mg/dL, para doentes de muito alto risco e de extremo risco CV, respetivamente (anexo IV)<sup>4;35</sup> e uma redução de pelo menos 50% na concentração de C-LDL basal nos indivíduos com HF.<sup>16;33</sup> Concentrações de C-HDL inferiores a 40 mg/dL no sexo masculino e inferiores a 45 mg/dL no sexo feminino são considerados marcadores de risco CV acrescido.<sup>12</sup>

Numa meta-análise sobre a eficácia da terapêutica antilipidêmica na redução dos eventos CV, os investigadores verificaram que uma redução de 77.2-115.8 mg/dL no C-LDL estava associada a uma redução de eventos até 40-50%.<sup>36</sup> Todavia, apenas cerca de 20% dos indivíduos com diagnóstico de HF e a receberem terapêutica antilipidêmica atingem os objetivos preconizados quanto à redução de C-LDL.<sup>21;37</sup> Sensibilizar os profissionais de saúde, políticos e pacientes para esta doença, informando da sua gravidade, a importância de um diagnóstico precoce e de um tratamento adequado é fundamental para melhorar o controlo da doença.<sup>21;38</sup> A maioria dos doentes com HF necessitam de múltiplos agentes farmacológicos para reduzir significativamente os níveis de C-LDL circulante e, conseqüentemente, o risco CV.<sup>10</sup> Neste sentido, é fundamental conhecer as várias opções de tratamento atuais e a efetividade das mesmas, com base na evidência científica mais recente.

## 2.2.1.Terapêutica Convencional

### 2.2.1.1.Promoção de estilos de vida saudáveis

A primeira abordagem deverá incidir na implementação de estilos de vida saudáveis, com o intuito de melhorar o perfil lipídico e o controlo dos fatores de risco CV.<sup>4;39</sup> É fundamental a adoção de uma dieta variada, equilibrada nutricionalmente, pobre em gorduras (saturadas e *trans*) e rica em fruta, legumes, leguminosas e verduras.<sup>12;17;27</sup>

Como complemento de uma dieta saudável, poder-se-á recomendar a ingestão de nutracêuticos, ou seja, produtos nutricionais com importância terapêutica que contribuem para a prevenção e/ou ajudam no tratamento da doença.<sup>4</sup> Estes nutracêuticos apresentam boa tolerabilidade e aparentemente ausência de efeitos adversos.<sup>4</sup> Os fitoesteróis, a levedura vermelha de arroz e a berberina, são exemplos de nutracêuticos. Ainda assim, existe pouca evidência científica, com estudos randomizados e de longa duração, para confirmar a significância destes produtos nas doenças lipídicas e na redução do risco CV.<sup>4</sup> O único nutracêutico com recomendação expressa para indivíduos com HF concomitantemente com o restante plano terapêutico são os fitoesteróis.<sup>4</sup> Estes estão presentes em óleos vegetais e em pequenas quantidades em leguminosas, frutas frescas e castanhas.<sup>4</sup> Adultos e crianças com mais de 6 anos com HF podem complementar a sua refeição principal com 2 gramas/dia de fitoesteróis.<sup>4</sup>

A restrição do consumo excessivo de álcool e a diminuição do consumo de sal também deverá ser estimulada, tal como a cessação dos hábitos tabágicos.<sup>12;17</sup>

Para além disso, dever-se-á incentivar a prática de atividade física regular e o controlo do peso corporal.<sup>12;17</sup>

Embora a modificação dos estilos de vida seja importante para promover a redução dos níveis de C-LDL, a verdade é que nestes doentes com HF, não é suficiente para diminuir o risco de DCV, sendo necessário complementar com outras intervenções terapêuticas.<sup>10;12;33</sup>

### 2.2.1.2. Estatinas

As estatinas inibem a síntese do colesterol ao competirem com a enzima HMG-CoA *reductase (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase)*.<sup>4;40</sup> São fármacos de primeira linha para indivíduos com HF, sendo recomendável a sua introdução em todos os indivíduos com C-LDL superior a 190 mg/dL.<sup>27</sup> Podem ser usadas em crianças com HF a partir dos 10 anos de idade e que apresentem níveis de C-LDL elevados apesar da dieta alimentar.<sup>17;39</sup>

Foram relatados alguns efeitos adversos que podem levar à diminuição da adesão ou à descontinuidade do fármaco.<sup>4;40</sup> A maioria desses efeitos ocorre a nível muscular,<sup>40;41</sup> com inflamação das células musculares, dor ou fraqueza muscular, sendo estas alterações acompanhadas, por vezes, por um aumento da creatina quinase (CK) plasmática.<sup>40</sup> O caso mais grave é a rabdomiólise que é caracterizada por dor muscular intensa, necrose muscular e mioglobínúria, podendo levar a insuficiência renal e morte, ocorrendo em cerca de 1-3 casos por 100 000 pacientes.<sup>4</sup> Outro efeito reportado, embora mais raro, é a toxicidade hepática.<sup>40</sup> Assim, é aconselhável antes de iniciar a terapêutica com estatinas avaliar a função hepática, nomeadamente as transaminases, em todos os indivíduos e a CK em doentes com risco elevado de efeitos musculares adversos,<sup>33;38</sup> não sendo necessário a monitorização destes parâmetros em indivíduos assintomáticos durante o tratamento.<sup>33</sup>

Em indivíduos com HF, as estatinas permitem reduções entre 40-60% no C-LDL,<sup>14;20;42</sup> havendo evidência que o risco de doença coronária diminui em cerca de 44%.<sup>43</sup> A redução substancial dos eventos CV e da mortalidade de causa CV evidenciada, relevam a importância da introdução precoce deste fármaco em indivíduos com elevado risco CV.<sup>44</sup>

Sempre que os objetivos de redução de C-LDL não sejam atingidos preconiza-se aumentar a dose da estatina até à dose máxima recomendada ou até à dose mais elevada tolerada para atingir o nível alvo, mudando para uma estatina mais potente, sempre que necessário.<sup>20;33</sup> A rosuvastatina, atorvastatina e a sinvastatina são as estatinas que conseguem uma redução mais eficaz do C-LDL.<sup>41;45</sup> Uma recente metanálise considerou a sinvastatina uma das estatinas mais seguras e melhor toleradas, com menor descontinuação terapêutica resultante de efeitos adversos.<sup>46</sup> Todavia, mesmo

usando a dose máxima das estatinas mais efetivas, mais de 13% dos pacientes com hipercolesterolemia não atingem concentrações de C-LDL inferiores a 100 mg/dL e mais de 40% apresentam concentrações de C-LDL superiores a 70 mg/dL.<sup>44</sup> No caso dos indivíduos com HF a percentagem dos indivíduos que não atingem as concentrações alvo parecem ser ainda maiores.<sup>37;47</sup>

Assim, a monoterapia com estatinas poderá não ser suficiente para diminuir significativamente o risco CV. A combinação com outras opções terapêuticas pode induzir uma redução adicional de C-LDL,<sup>27;44</sup> na maioria dos casos a combinação é com ezetimiba.<sup>4;10;12</sup>

### 2.2.1.3. Ezetimiba - Inibidor da absorção de colesterol

É um fármaco seletivo que inibe ao nível das microvilosidades dos enterócitos o transportador intestinal de colesterol – a proteína *Niemann Pick* (NPC1L1), impedindo a absorção de colesterol proveniente da dieta e da bÍlis, sem afetar a absorção de ácidos gordos e outros nutrientes lipossolúveis.<sup>4;48;49;50</sup> Em resposta à redução do colesterol proveniente da circulação entero-hepática, o fÍgado aumenta a expressão de R-LDL e, conseqüentemente promove um aumento da entrada de colesterol plasmático.<sup>4;14</sup>

A ezetimiba em monoterapia poderá também ser uma opção primária em indivíduos com HF em que o uso de estatinas esteja contraindicado ou não seja tolerado.<sup>4;49</sup> Pode ser prescrita a crianças com pelo menos 6 anos de idade, embora exista pouca evidência científica quanto à segurança nesta faixa etária.<sup>17;44;51</sup>

Este fármaco consegue ser efetivo em concentrações relativamente baixas.<sup>14</sup> A dose recomendada é de 10 mg diários, podendo ser coadministrado com qualquer estatina, independentemente da dosagem da mesma.<sup>4;41</sup>

Não foram reportados efeitos adversos importantes,<sup>4;49</sup> sendo o mais frequente a elevação moderada das enzimas hepáticas e mialgia.<sup>4</sup>

A terapêutica combinada com uma estatina promove uma redução adicional no C-LDL em cerca de 15-20%.<sup>4;48;49</sup> No estudo IMPROVE-IT realizado em indivíduos sem HF e que tinham tido previamente uma síndrome coronária aguda, a associação da ezetimiba com a sinvastatina para além de promover uma redução do C-LDL superior ao grupo em monoterapia, também diminuiu de forma mais acentuada o risco de eventos CV.<sup>50</sup>

#### 2.2.1.4. Resinas sequestradoras de ácidos biliares

Estas resinas não são absorvidas sistemicamente nem sofrem alterações pela ação das enzimas digestivas.<sup>4;14</sup> Ligam-se aos ácidos dos sais biliares no intestino, impedindo a entrada destes na circulação sanguínea, conseqüentemente, uma parte considerável de ácidos biliares deixa de entrar na circulação entero-hepática.<sup>4;14;41</sup> O fígado, ao detetar esta diminuição, aumenta a conversão de colesterol em bÍlis, levando a uma diminuição de colesterol no interior do hepatócito.<sup>4</sup> Como compensação ocorrerá um aumento dos R-LDL na membrana, promovendo uma diminuição do colesterol da circulação sanguínea.<sup>4;14;41</sup> O uso destas resinas (colestiramina, colestipol ou colesevelam) leva a uma diminuição do C-LDL entre 18-25%.<sup>4</sup> Efeitos adversos *major* não foram reportados, no entanto, em alguns indivíduos poderá ocorrer uma elevação dos TG.<sup>4</sup> A maioria dos efeitos adversos está relacionada com distúrbios gastrointestinais (flatulência, obstipação, dispepsia e náuseas), efeitos que levam a uma menor adesão pelos pacientes.<sup>4;10;41</sup>

As resinas interferem na absorção de muitos fármacos, por isso, recomenda-se a sua administração 4 horas antes ou 1 hora após a toma de outros fármacos.<sup>4;41</sup> Poderá ser necessário fornecer vitaminas A, D e K e suplementação de ácido fólico.<sup>17</sup>

Embora os estudos sejam escassos, estas resinas podem ser usadas em crianças com idade superior a 10 anos e em grávidas porque não são absorvidas.<sup>17;52</sup>

#### 2.2.1.5. Ácido nicotínico

Este fármaco bloqueia a libertação de ácidos gordos do tecido adiposo. Uma dose diária de 2 gramas diminui a síntese hepática de TG entre 20-40%, o C-LDL diminui entre 15-18% e o C-HDL aumenta em mais de 25%.<sup>4</sup> Para além deste efeito regulador do metabolismo lipoproteico, foi demonstrado uma redução dos eventos CV e da mortalidade CV.<sup>53</sup> Alguns estudos em modelos animais demonstraram que o ácido nicotínico promove uma diminuição da inflamação vascular.<sup>53</sup> Apesar destes resultados animadores, os seus efeitos secundários, tais como prurido, diarreia, dispepsia, dor abdominal, hepatotoxicidade, toxicidade muscular, hiperuricemia e *flushing*, limitam o seu uso.<sup>10;17;41;53;54</sup> O *flushing* é o efeito mais frequentemente relatado e resulta da libertação de prostaglandinas.<sup>53;54</sup> Uma forma de contornar este efeito é iniciar com baixas doses ou tomar conjuntamente com as refeições.<sup>17;53</sup>

A deficiente evidência científica quanto às indicações clínicas do uso de ácido nicotínico e, sobretudo o elevado risco de efeitos secundários leva a que a maioria dos consensos não recomende o seu uso na prática clínica.<sup>4;41</sup>

### 2.2.1.6.Fibratos

Os fibratos são agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas alfa (PPAR- $\alpha$ ) e interferem no metabolismo das lipoproteínas, diminuindo sobretudo os níveis de TG e aumentando de forma modesta o C-HDL.<sup>4</sup> Assim, em alguns doentes com HF e que também apresentem elevação de TG poder-se-á considerar a associação de um fibrato.<sup>55</sup>

Os principais efeitos secundários reportados são: colelitíase, elevação das enzimas hepáticas, miopatia, aumento da creatinina e da homocisteína, *rash* e alterações gastrointestinais.<sup>4</sup> Alguns fibratos interferem com o catabolismo das estatinas aumentando o risco de miopatia, sendo que o fenobibrato parece ser o mais seguro para usar em associação com as estatinas.<sup>4</sup>

### 2.2.1.7.LDL aférese

A aférese de lipoproteínas é aplicada quando a terapêutica farmacológica é ineficaz ou não tolerada pelos doentes com HoHF ou HeHF severa,<sup>4;27</sup> podendo ser realizada semanalmente ou quinzenalmente.<sup>10;27;41;56</sup> Existe pouca evidência científica quanto aos critérios para se iniciar LDL aférese,<sup>17;56</sup> devendo a decisão ser avaliada em cada caso.<sup>17</sup> A *food and drug administration* (FDA) recomenda a LDL aférese em indivíduos heterozigóticos sem DCV e com C-LDL superior a 300 mg/dL ou com DCV e C-LDL superior a 200 mg/dL e em indivíduos homozigóticos com C-LDL superior a 500 mg/dL,<sup>41</sup> no entanto valores ligeiramente diferentes são referenciados por outras *guidelines*.<sup>56</sup> Crianças com HeHF severa ou HoHF podem iniciar a LDL aférese a partir dos 5 anos.<sup>30;38</sup>

Através desta técnica as partículas com apoB e a Lp(a) são removidas do plasma durante a circulação extracorporal,<sup>4</sup> sendo possível uma diminuição do C-LDL igual ou superior a 57% do valor basal,<sup>27;56</sup> reduzindo o risco CV.<sup>57</sup>

A LDL-aférese pode ser usada concomitantemente com outros fármacos antilipidémicos.<sup>56</sup> É segura e bem tolerada mas não é isenta de efeitos adversos, estando descritos na literatura casos de hipotensão arterial, reações anafiláticas, dor anginosa, hipocalcemia e fadiga.<sup>13;41</sup>

Nos indivíduos a realizar LDL aférese é importante monitorizar os níveis de ferro e iniciar suplementação logo que necessário.<sup>17</sup> A terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina deverá ser substituída por antagonistas dos recetores da

angiotensina, a varfarina deverá ser descontinuada 4 dias antes da LDL aférese e substituída por heparina de baixo peso molecular.<sup>17</sup>

Os bons resultados na redução do C-LDL contrastam com os custos elevados do tratamento, dada a elevada frequência de sessões anuais,<sup>56</sup> a necessidade de um centro especializado e de uma equipa multidisciplinar.<sup>13;41</sup> Para além disso, a duração longa de cada sessão, geralmente superior a 2 horas, e o número de sessões promovem uma menor adesão de alguns doentes ao tratamento.<sup>56</sup>

### 2.2.1.8. Tratamento cirúrgico

Quando após o tratamento farmacológico e a LDL aférese não se consegue uma redução significativa do C-LDL, situação que ocorre mais frequentemente em indivíduos com HoHF, poder-se-á considerar a possibilidade de realizar um transplante hepático.<sup>39;58</sup> Com o transplante, a disfunção hepática que impedia uma regulação adequada dos R-LDL é suprimida e o metabolismo lipoproteico melhora para níveis próximos do normal.<sup>58</sup> Para além da diminuição do C-LDL, ocorre também uma diminuição da Lp(a) e um aumento do C-HDL.<sup>58;59</sup> Martinez *et al* (2016) referem diminuições de 80% no C-LDL e de 60% da Lp(a) no primeiro mês, resultados que se mantêm nos meses seguintes.<sup>59</sup> Quanto às alterações cutâneas, como os xantomas osteo-tendinosos, também regredem após o transplante.<sup>59</sup> Em alguns casos, poderá ser necessário associar uma estatina em baixa dose no pós-transplante, uma vez que as proteínas mutadas também se encontram noutros tecidos extra-hepáticos.<sup>58;60</sup>

Quanto aos benefícios a nível cardiovascular os estudos são pouco claros, uma vez que o número de casos relatados de seguimento a longo prazo pós-transplante é escasso.<sup>58</sup>

Kakaei *et al* (2009), relataram dois casos de transplantação hepática em crianças com HoHF, uma com 15 anos e outra com 11 anos, que não tinham respondido à terapêutica farmacológica convencional.<sup>61</sup> A primeira criança apresentava valores de CT superiores a 450 mg/dL, xantomas cutâneos, já tinha realizado um *bypass* coronário 5 meses antes do transplante e recebeu um transplante de cadáver.<sup>61</sup> A segunda criança apresentava valores de CT superiores a 900 mg/dL, DCV e foi realizado um transplante de dador vivo.<sup>61</sup> Em ambos os casos o valor de CT diminuiu consideravelmente logo após 24 horas da intervenção cirúrgica, ao quinto dia os valores de CT eram de 116 mg/dL na primeira criança e 145 mg/dL na segunda.<sup>61</sup> Valores de C-LDL e da Lp(a) não foram publicados no estudo e não existe informação a longo prazo do perfil lipídico destas crianças.

Outras técnicas cirúrgicas já foram no passado bastante recomendadas para indivíduos com HF nomeadamente, o *bypass* ileal e o *shunt* porto-cava, no entanto a sua eficácia mediana a longo prazo na melhoria do perfil lipídico e o surgimento de novas modalidades terapêuticas tornaram estas técnicas menos frequentemente adotadas.<sup>30;60</sup> Apesar disso, em países onde por dificuldades socioeconómicas possa ser difícil manter uma terapêutica farmacológica a longo prazo, estas técnicas poderão ser uma mais-valia numa doença de elevado CV como é a HF.<sup>30;62</sup> O *bypass* ileal e o *shunt* porto-cava reduzem os níveis de CT em cerca de 30% e 35%, respetivamente,<sup>60;62</sup> ocorrendo uma redução significativa do C-LDL, dos xantomas cutâneos e do risco CV.<sup>62;63</sup> No *shunt* ileal, dois terços terminais de intestino delgado são removidos, determinando uma redução da absorção intestinal de colesterol proveniente dos alimentos. Existem alguns efeitos adversos relatados com esta técnica nomeadamente, diarreia, nefrolitíase, coleditíase e perda ponderal,<sup>62</sup> todavia, no caso de estes sintomas persistirem é possível a reversão da técnica.<sup>63</sup>

É importante que o doente tome a sua opção após discutir com o seu médico os benefícios e os potenciais riscos de uma intervenção cirúrgica. No caso da transplantação hepática, os riscos da imunossupressão após o transplante não são desprezíveis.<sup>17;39</sup> Idealmente, o transplante dever-se-á realizar ainda em criança para evitar uma progressão da placa aterosclerótica, no entanto a imunossupressão a longo prazo pode levar a consequências deletérias a nível ósseo, metabólico, renal e cardiovascular.<sup>58;59</sup>

## 2.2.2. Terapêutica Emergente

Nos últimos anos surgiram novas classes de fármacos com evidência clínica de redução substancial do C-LDL e que podem ser usados concomitantemente com a terapêutica farmacológica convencional, sendo uma esperança nos casos mais severos, nomeadamente na HoHF. Exemplo disso são a lomitapida e o mipomersen, em que o mecanismo de ação não envolve o aumento dos R-LDL, e os inibidores da PCSK9 que impedem a degradação dos R-LDL.

### 2.2.2.1. Lomitapida

A lomitapida é um inibidor da proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTTP).<sup>64;65</sup> Esta proteína está presente nos enterócitos e nos hepatócitos e é responsável pela transferência de TG para a apoB, formando a nível entérico, quilomicra e a nível hepático, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).<sup>64</sup> O

fármaco ao inibir esta junção diminui a liberação de lipoproteínas na circulação.<sup>55;64</sup> Como as VLDL são precursoras de partículas LDL na circulação, a sua inibição leva a uma redução plasmática de C-LDL,<sup>64;65</sup> independentemente da quantidade de R-LDL.<sup>55;66</sup>

O fármaco foi aprovado em julho de 2013 pela agência europeia do medicamento (AEM) para ser usado nos doentes com HoHF.<sup>67</sup> A administração é efetuada por via oral e o fármaco deve ser tomado pelo menos 2 horas após a refeição.<sup>67</sup> O tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários e progressivamente aumentado até uma dose máxima de 60 mg<sup>67</sup>, podendo ser usado em associação com outras terapêuticas antilipidémicas.<sup>55</sup> Não se recomenda a utilização deste medicamento em indivíduos com menos de 18 anos, uma vez que a segurança neste grupo etário ainda não está estabelecida.<sup>67</sup>

Este fármaco aumenta o risco de esteatose hepática com ou sem aumento das transaminases, sendo recomendada uma monitorização regular dos marcadores hepáticos e imagiológica.<sup>55</sup> Os efeitos secundários mais frequentes são alterações gastrointestinais, como diarreia, náuseas, dispepsia e vômitos; menos frequentemente pode surgir dor abdominal, obstipação e flatulência.<sup>67</sup> Estes efeitos secundários gastrointestinais parecem ocorrer sobretudo no início do tratamento, diminuindo a sua incidência com a manutenção da terapêutica.<sup>55</sup>

Cuchel *et al* (2013) realizaram um estudo de fase 3 para avaliação da eficácia e segurança da lomitapida em adultos com HoHF durante 78 semanas.<sup>68</sup> A dose média de inibidor de MTTP foi de 40 mg/dia, tendo o fármaco sido associado à terapêutica de base de cada indivíduo.<sup>68</sup> Com a introdução do fármaco foi possível uma redução do C-LDL superior a 50% ( $p < 0.0001$ ) às 26 semanas, 44% ( $p < 0.0001$ ) às 56 semanas e 38% ( $p < 0.0001$ ) às 78 semanas.<sup>68</sup> Durante o decorrer do estudo três indivíduos suspenderam a LDL aférese e outros três diminuíram a sua frequência em resultado de uma boa resposta ao tratamento.<sup>68</sup> Quanto à atenuação da redução do C-LDL no final do estudo, os autores justificam as alterações pela diminuição da dose farmacológica e LDL aférese nos indivíduos com melhor resposta, e a diminuição da dose de lomitapida naqueles em que surgiram efeitos adversos.<sup>68</sup> Resultados semelhantes foram obtidos num estudo italiano em sete doentes com HoHF.<sup>69</sup> Também em dois doentes do estudo foi possível reduzir a frequência da LDL aférese.<sup>69</sup> Ambos os estudos apresentam algumas limitações, por um lado por se tratar de estudos sem grupo de controlo e por outro, por não ter existido ocultação da terapêutica.

Atualmente, está a decorrer um estudo observacional e prospetivo – o LOWER *registry* – que pretende obter mais dados quanto à segurança e efetividade do fármaco a longo prazo, nomeadamente quanto à manutenção da diminuição dos níveis de C-LDL, efeitos secundários e risco CV.<sup>55</sup>

### 2.2.2.2.Mipomersen

O mipomersen é um oligonucleotídeo *antisense*, complementar à região do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro da apoB, concebido para bloquear a sua produção, principal componente do C-LDL, de lipoproteínas de densidade intermédia e de VLDL.<sup>70;71</sup> Ao bloquear a tradução, o mipomersen impede a produção de apoB e promove a redução destas lipoproteínas na circulação.<sup>71;72</sup>

Assim, este fármaco administrado sob a forma de solução injetável por via subcutânea, poderá ser útil nos indivíduos com HeHF severos e nos HoHF quando a terapêutica antilipidémica convencional, mesmo nas doses máximas, não é suficiente.<sup>73</sup> O tratamento com o mipomersen reduz significativamente o C-LDL em 25% e 48% em indivíduos homozigóticos e heterozigóticos, respetivamente, comparativamente com um placebo,<sup>74</sup> podendo ser associado a outras terapêuticas, como por exemplo, as estatinas.<sup>70</sup>

Tal como a lomitapida, o mecanismo de ação deste fármaco também não influi na potenciação do R-LDL, o que pode ser particularmente útil em indivíduos com mutações genéticas do R-LDL.<sup>72</sup>

O mipomersen foi aprovado pela FDA para o uso em indivíduos com HoHF, todavia, recebeu um parecer negativo por parte da AEM.<sup>70;74</sup> Esta recusa deveu-se ao facto de não ter ficado provado que o seu benefício era superior aos riscos, uma vez que está relacionado com um elevado número de efeitos adversos e com a descontinuação do fármaco numa percentagem elevada de doentes.<sup>44;74</sup> Ora, sendo um fármaco para ser usado a longo prazo os efeitos adversos são uma preocupação e uma limitação. Entre os efeitos secundários mais relevantes está a elevação das enzimas hepáticas e a esteatose hepática.<sup>44;70;74</sup> Como não existem dados consistentes de seguimento destes doentes, não é possível assegurar a reversibilidade destas alterações ou a possibilidade de progressão para doença hepática crónica.<sup>74</sup> O mipomersen também está associado a uma diminuição do componente C3 do complemento e em cerca de 65% dos indivíduos foi observado um aumento de anticorpos, sugerindo a possibilidade deste fármaco ser imunogénico.<sup>74</sup>

Recentemente Duell *et al* (2016) publicaram um estudo em que demonstraram uma redução significativa dos eventos cardíacos *major*, como morte CV, hospitalização por angina instável, enfarte agudo do miocárdio não fatal, revascularização coronária e acidente vascular isquémico não fatal, com a administração do mipomersen durante pelo menos 12 meses, comparativamente com os eventos registados durante 24 meses previamente à introdução do fármaco.<sup>71</sup> Esta redução foi acompanhada com uma

diminuição em 28% no C-LDL e de 17% na Lp(a).<sup>71</sup> Também Santos *et al* (2015), refere uma diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) na Lp(a) com a administração de mipomersen comparativamente com os valores basais, sugerindo uma ação protetora do fármaco no controlo do risco CV.<sup>73</sup> Apesar destes resultados animadores, os dados atuais quanto ao efeito benéfico do fármaco a longo prazo na redução do risco CV não são suficientes para assegurar esta relação.<sup>70;74</sup>

### 2.2.2.3. Inibidores da PCSK9

Recentemente surgiu uma nova classe terapêutica que inibe a PCSK9, proteína envolvida no controlo dos R-LDL. As mutações no gene PCSK9 com ganho de função estão associadas a hipercolesterolemia e, em oposição, mutações com perda de função estão associadas a concentrações mais baixas de C-LDL e, conseqüentemente, a uma redução do risco de DCV.<sup>23;44;75</sup> Como esta perda de função não parece estar associada a efeitos deletérios, a inibição da PCSK9 é uma auspiciosa nova estratégia para reduzir o C-LDL.<sup>23</sup>

A expressão do gene PCSK9 é modulada principalmente pelas concentrações intracelulares de colesterol e, conseqüentemente, pela ativação da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-2), de modo semelhante ao que ocorre com outros genes envolvidos na homeostasia do colesterol, tais como o R-LDL.<sup>23;75</sup> A ativação do SREBP-2 ocorre quando os níveis de colesterol celular são baixos; o SREBP-2 ao ser ativado promove o aumento da atividade dos R-LDL ocorrendo, conseqüentemente, uma diminuição da concentração do C-LDL plasmático.<sup>23;75</sup> Esta regulação concomitante do R-LDL e da PCSK9 via SREBP-2 ajuda a compreender o “efeito paradoxal” da terapêutica com estatinas: estas ao inibirem a HMG-coenzima A *redutase*, aumentam a expressão de R-LDL mas também do PCSK9, podendo limitar a potencialidade do efeito farmacológico na redução do C-LDL.<sup>23;75</sup>

Os anticorpos monoclonais desenvolvidos ligam-se à PCSK9 impedindo que esta promova a destruição dos R-LDL no interior dos lisossomas e, conseqüentemente, promovendo o aumento da expressão de R-LDL disponíveis.<sup>4;41;76</sup>

Vários anticorpos monoclonais foram testados em estudos pré-clínicos, nomeadamente o SAR236553/ REGN727 (alirocumab), o AMG145 (evolcumab), o LY3015014 e o RN316/PF04950615 (bococizumab).<sup>23;76;77</sup> Dos anticorpos monoclonais que chegaram a ensaios clínicos de fase 3, verificou-se uma diminuição do C-LDL entre 50-70%, independentemente da utilização de outra terapêutica hipocolesteremiante.<sup>4;23;76</sup>

A AEM aprovou em 2015 o alirocumab (Praluent®) e o evolocumab (Repatha®) para indivíduos com dislipidemia mista ou hipercolesterolemia primária, onde se inclui os indivíduos com HeHF.<sup>78;79</sup> O evolocumab pode ainda ser usado em indivíduos homocigóticos.<sup>78</sup> São candidatos a esta nova terapêutica indivíduos com HF e com níveis persistentemente elevados de C-LDL apesar de medicados com terapêutica hipocolesterolemiantes na dose máxima ou em que a sua toma não seja tolerada ou esteja contraindicada.<sup>4</sup>

Estão disponíveis na forma de solução injetável, sendo a sua administração por via subcutânea na região abdominal, na coxa ou na região superior do braço.<sup>78;79</sup> Para o evolocumab a dose recomendada em doentes com doença primária é de 140 mg a cada duas semanas, ou de 420 mg uma vez por mês.<sup>78</sup> No caso do alirocumab, a dose varia entre 75 a 150 mg a cada 2 semanas ou 300 mg uma vez por mês.<sup>79</sup> Independentemente destas recomendações, a dose deverá ser individualizada segundo as características do doente, tais como os níveis iniciais de C-LDL, as metas da terapêutica e a resposta ao tratamento, não sendo necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ou renal ligeiro ou moderado.<sup>78;79</sup> Os inibidores da PCSK9 podem ser usados em combinação com outras terapêuticas hipocolesterolemiantes.<sup>41;78</sup> Não são descritas interações medicamentosas, uma vez que não são metabolizados pelo fígado e rim, não interagindo com o citocromo P450 nem com outras proteínas de transporte.<sup>4;41;75</sup>

Ambos os fármacos foram considerados seguros, com boa tolerabilidade e eficazes no tratamento de HF, com reduções significativas de C-LDL, apoB e Lp(a).<sup>37;75;80</sup>

Em dois estudos de fase 3, ODISSEY HF I e HF II, que avaliaram a eficácia e segurança do alirocumab durante 78 semanas, em doentes com HF e com um controlo inadequado do C-LDL apesar da terapêutica hipocolesterolemiantes em dose máxima tolerada, foi conseguida uma redução do C-LDL estatisticamente significativa, comparativamente com o grupo de controlo ( $p < 0.0001$ ), com reduções de C-LDL superiores a 50% em relação com o valor basal.<sup>37</sup> No estudo HF I e no estudo HF II, 59.8% e 68.2% dos indivíduos, respetivamente, atingiram valores inferiores a 70 mg/dL na 24ª semana de tratamento, valores que se mantiveram semelhantes até ao final do estudo.<sup>37</sup>

Também o evolocumab foi testado em vários estudos randomizados, controlados, de fase 2 e 3, tendo-se verificado uma diminuição significativa na concentração do C-LDL.<sup>80;81;82;83;84</sup> Um estudo multicêntrico denominado estudo OSLER avaliou o efeito a longo prazo da terapêutica com evolocumab em indivíduos com dislipidemia, nomeadamente quanto à segurança, perfil dos efeitos laterais e redução do C-LDL.<sup>85</sup> Neste estudo, o evolocumab foi comparado com a terapêutica padrão, tendo ocorrido

uma redução do C-LDL às 12 semanas de 61% ( $p < 0.001$ ), ou seja, uma redução média absoluta de 73 mg/dL,<sup>85</sup> resultados que se mantiveram consistentes ao longo do tempo. Às 12 semanas, no grupo de evolocumab, 90.2% dos indivíduos tinham uma concentração de C-LDL igual ou inferior a 100 mg/dL e 73.6% igual ou inferior a 70 mg/dL.<sup>85</sup>

No caso dos indivíduos homocigóticos com mutações nos dois alelos do R-LDL, a redução no C-LDL poderá não ser tão expressiva, devido à quantidade residual de R-LDL.<sup>4;81</sup> No estudo randomizado designado por TESLA – parte B, o evolocumab foi administrado a indivíduos com HoHF com mais de 12 anos, tendo sido alcançadas reduções de 30.9% no C-LDL ( $p < 0.0001$ ).<sup>81</sup> Resultados semelhantes foram obtidos no estudo *open label* TAUSSIG.<sup>86</sup>

Apesar dos bons resultados obtidos com os inibidores da PCSK9, os efeitos destes anticorpos monoclonais na morbidade e mortalidade CV ainda não estão bem determinados.<sup>75;78;79</sup> No estudo FOURIER, um estudo multicêntrico, observou-se uma redução do risco de eventos CV com a associação do evolocumab à terapêutica padrão ( $p < 0.001$ ). Verificou-se que a magnitude na redução do risco aumentou de 12% no primeiro ano, para 19% no segundo ano de seguimento. Contudo, estes resultados não afetaram a mortalidade CV.<sup>87</sup> Presentemente, a ação a longo prazo do alirocumab no risco de eventos CV também está a ser testada no estudo ODISSEY Outcomes.<sup>88</sup>

As reações adversas mais frequentemente relatadas com ambos os fármacos relacionam-se com o local da injeção, nomeadamente dor, eritema e hematoma, embora também sejam descritos alguns casos de prurido e sintomatologia do trato respiratório superior.<sup>37;41;76;83</sup>

Os estudos acerca do uso dos inibidores de PCSK9 na população pediátrica são escassos, por isso, dever-se-á ponderar a sua prescrição. Apenas o evolocumab está recomendado em crianças com idade superior a 12 anos se diagnosticadas com HoHF.<sup>78</sup> Nos restantes casos, ambos os fármacos não são recomendados em indivíduos com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia ainda não foram bem estabelecidas neste grupo etário.<sup>78;79</sup>

#### **2.2.2.4. Outras terapêuticas em desenvolvimento**

Em investigação estão ainda outras terapêuticas que parecem também reduzir o C-LDL, podendo ter um efeito protetor na DCV.<sup>44</sup> Um desses exemplos, são os inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CEPT). A CEPT é responsável pela transferência de ésteres de colesterol das C-HDL para outras lipoproteínas que contêm apoB (LDL e VLDL), em troca de TG, diminuindo a concentração de C-HDL.<sup>44;89</sup> Ao ser

inibida permite um aumento do C-HDL e uma redução do C-LDL e da Lp(a).<sup>30;89</sup> O torcetrapib foi um dos primeiros inibidores da CEPT desenvolvidos, contudo foi associado a um aumento dos eventos CV, aparentemente relacionados com o aumento da angiotensina e elevação da pressão arterial, tendo sido interrompido o ensaio de fase 3.<sup>89;90</sup> Um outro fármaco, o evacetrapib, também foi suspenso por não ter sido demonstrada eficácia.<sup>90</sup> Mais recentemente foi testado um outro fármaco desta classe, o anacetrapib. Num estudo randomizado de 52 semanas em indivíduos com HeHF, a introdução do anacetrapib permitiu reduções do C-LDL de 39.7% e de 27.9% da Lp(a) comparativamente com o grupo placebo ( $p < 0.0001$ ).<sup>89</sup> Quanto aos efeitos adversos e aos eventos CV foram semelhantes em todos os grupos.<sup>89;90</sup> Está atualmente a decorrer o estudo REVEAL para confirmar os efeitos benéficos deste inibidor na redução do risco CV.<sup>90</sup>

Outras terapêuticas para redução do C-LDL também em investigação incluem os agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas delta (PPAR- $\delta$ ), os inibidores da SREBP e a inibição da ação da PCSK9 através do uso de pequenas moléculas de RNA interferente (*small interfering RNA*) capazes de impedir a transdução de uma proteína específica, como o PCSK9, através de um mecanismo de silenciamento de genes pós transcricionais.<sup>44;91</sup>

Dado a HF ser uma doença autossómica, a terapia genética também poderá ser no futuro uma ferramenta muito útil no tratamento destes doentes, atuando seletivamente sobre o produto da expressão da variante genética ou provocando uma modificação direta do substrato genético anormal.<sup>39;44</sup>

### 3. Conclusão

A HF é uma das doenças genéticas hereditárias mais comuns com alterações do metabolismo lipídico desde idades precoces e que está associada a um aumento do risco CV e da mortalidade prematura.<sup>18</sup> Apesar disso, vários estudos indicam que esta doença está subdiagnosticada e subtratada<sup>18;28;29</sup> e que muitos dos doentes com HF são diagnosticados apenas após o primeiro evento CV.<sup>31</sup>

O diagnóstico essencialmente clínico, poderá ser complementado com um teste genético o que permitirá confirmar o diagnóstico e identificar a mutação, fundamentando a instituição de terapêutica farmacológica mais potente e direcionada.<sup>18</sup> Porém, a não identificação da mutação não exclui a doença nem a possibilidade de tratamento.<sup>39</sup> A

identificação precoce da doença e a implementação de terapêutica hipocolesteremiante individualizada contribuirá para a redução da morbi-mortalidade por DCV.<sup>18</sup>

A potenciação de estilos de vida mais saudáveis é altamente recomendado nestes doentes, no entanto, indubitavelmente acabará por ser necessário associar terapêutica farmacológica para melhorar o perfil lipídico.<sup>28;41</sup>

As estatinas são a classe terapêutica de primeira linha na FH com reduções entre 40-60% no C-LDL.<sup>14;20;42</sup> Para além de poderem ser usadas em idade pediátrica,<sup>52</sup> existe evidência do seu benefício na redução do risco CV.<sup>43;44</sup> Porém, nem sempre o uso de estatinas é suficiente para um controlo adequado do perfil lipídico, existindo também alguns indivíduos que não as toleram ou em que estas estão contraindicadas, sendo necessário associar ou alterar para uma outra classe farmacológica.<sup>27;44;75</sup>

A escolha de outras classes dependerá dos objetivos que se pretendem atingir, de aspetos individuais como as comorbilidades, a tolerabilidade e segurança do fármaco, da idade do indivíduo e da escolha pessoal do doente. Para além disso, o tipo de mutação e a presença de homozigotia ou heterozigotia também interferirá na resposta da terapêutica farmacológica.<sup>41</sup> No caso da HoHF, se as duas mutações afetarem a função do R-LDL, os valores de C-LDL serão consideravelmente superiores comparativamente a uma HeHF.<sup>4</sup>

Apesar da cirurgia ser também uma opção ao dispor destes doentes, os riscos e os efeitos adversos inerentes à cirurgia, associados ao surgimento de novas classes farmacológicas nos últimos anos, tornou a intervenção cirúrgica menos frequentemente selecionada, sobretudo nos países desenvolvidos.

A LDL aférese, embora reduza eficazmente o C-LDL e o risco CV,<sup>57</sup> implica infraestruturas especializadas e uma duração e frequência de sessões pouco adequadas, sobretudo para indivíduos ativos ou que residam longe do centro especializado.

Nos últimos anos, o avanço do conhecimento genético permitiu o surgimento de novas opções terapêuticas, com fármacos mais seletivos e bastante eficazes na redução do C-LDL e com uma provável ação benéfica na redução do risco CV. Apesar disso, a terapêutica convencional não deverá ser negligenciada, até porque alguns dos fármacos convencionais apresentam reduções consideráveis de C-LDL e evidência comprovada de redução do risco CV, podendo ser suficientes em alguns doentes. A terapêutica mais recente é promissora, sobretudo em indivíduos em que apesar da terapêutica clássica otimizada não conseguem um controlo lipídico adequado. Nos indivíduos homozigóticos, o evolocumab, mipomersen e a lomitapida poderão ser uma opção bastante profícua. No caso dos dois últimos fármacos, poderão ser particularmente relevantes nos indivíduos com R-LDL residuais, uma vez que o seu mecanismo não se baseia na sobre-regulação

dos recetores.<sup>41</sup> Contudo, é importante ressaltar que a AEM não autorizou a introdução do mipomersen pela incerteza quanto aos efeitos adversos a nível hepático. Os inibidores da PCSK9, com elevada potência e especificidade, têm a vantagem de apresentarem baixa interação com o citocromo P450,<sup>92</sup> sendo necessário ensaios clínicos com um período de estudo mais longo para assegurar a segurança desta classe quando usada de forma crónica,<sup>44;93</sup> nomeadamente em populações com comorbilidade.<sup>23</sup> Quanto ao efeito na diminuição do risco CV, embora haja uma franca possibilidade destes terem um efeito benéfico ainda não é possível afirmar com segurança esta relação.

Estão a decorrer vários estudos em doentes a tomar lomitapida, alirocumab, evolocumab e anacetrapib para avaliar a segurança a longo prazo e o benefício na diminuição dos eventos CV. Se os resultados demonstrarem um efeito significativo na redução do risco CV, um maior número de doentes com HF poderá futuramente usufruir destas novas classes farmacológicas.

Sendo uma doença com alterações do perfil lipídico desde idades muito precoces e a necessidade de implementação farmacológica frequentemente ainda durante a infância, existem poucos estudos que sustentam a segurança da terapêutica nesta faixa etária.<sup>17;52</sup>

O diagnóstico precoce da HF e a otimização da terapêutica atualmente disponível para o seu tratamento são essenciais para melhorar o controlo da doença. Esta abordagem, que deverá ser individualizada, poderá futuramente alterar o curso da HF promovendo uma redução substancial dos eventos CV.

## 4.Referências Bibliográficas

1. **Cortez-Dias N, Martins S, Belod A, Fiúza M.** Caracterização do perfil lipídico nos utentes dos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev Port Cardiologia* 2011; 30(7-8):987-996.
2. **Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett D, Blaha M, Cushman M, et al.** Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:1-324.
3. **Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M.** Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *European Heart Journal* 2015; 36:2696-2705.
4. **Catapano A, Graham I, Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37(39): 2999-3058.
5. **Ferreira R, Neves R.** Portugal - Doenças cérebro-cardiovasculares em números em 2015. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. *Direção Geral de Saúde* 2016 [acedido a 7 janeiro de 2017] Disponível em: <https://www.dgs.pt>.
6. **Lusis, A.** Atherosclerosis . *Nature* September 2000; 407(6801): 233–241.
7. **Roth G, Fihn S, Mokdad A, Aekplakorn W, Hasegawae T, Limc S.** High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ* 2011; 89:92-101.
8. **Lewis, S.** Lipid-lowering therapy: who can benefit? *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7:525-534.
9. **Valongo, A.** *Dislipidemias: conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde do ACeS Santo Tirso/ Trofa [dissertação de mestrado]*. Porto (Portugal) : Universidade do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2012.
10. **Turgeon R, Barry A, Pearson G.** Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician* 2016; 62:32-37.
11. **Bourbon M, Rato Q.** Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar: apresentação do estudo familiar e resultados preliminares. *Rev Port Cardiol* 2006; 25(11): 999-1013.
12. **Direção-Geral de Saúde.** *Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. Norma nº 019/2011.* 2015; Disponível em: <https://www.dgs.pt/>.
13. **Palma I, Caldas A, Palma IM, Queirós J, Madureira A, Oliveira J, et al.** LDL-aférese no tratamento de hipercolesterolemia familiar: experiência do Hospital Santo António. *Rev Port Cardiol* 2015; 34(3):163-172.
14. **Leitão, F.** *Estudo bioquímico e molecular de famílias com hipercolesterolemia familiar [dissertação de mestrado]*. Lisboa (Portugal) : Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências; 2012.

15. **Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanateyd J, Badimóne L, Díaz-Díaz J, et al.** Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 2015; 47(1):56-65.
16. **Santos R, Gidding S, Hegele R, Cuchel M, Barter P, Watts G, et al.** Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes-Endocrinol* 2016; 4(10): 850–861.
17. **National Institute for Health and Care Excellence.** *Familial hypercholesterolaemia: identification and management (CG71) - Clinical guideline.* 2008 August [last updated July 2016]. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg71](http://www.nice.org.uk/guidance/cg71).
18. **Alves A, Medeiros A, Bourbon M.** Estudo português de hipercolesterolemia familiar: 15 anos. *Boletim Epidemiológico Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge* 2014; 7(10):32-34.
19. **Marbach J, McKeon J, Ross J, Duffy D.** Novel treatments for familial hypercholesterolemia: pharmacogenetics at work. *Pharmacotherapy* 2014; 34:961-972.
20. **Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population:guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2013; 34(45): 3478-3490.
21. **Vallejo-Vaz A, Seshasai S, Cole D, Hovingh G, Kastelein J, Mata P, et al.** Familial Hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243:257-259.
22. **Silva, S.** *Estudos funcionais para determinação da patogenicidade de novas mutações no gene LDLR - diagnóstico e caracterização molecular da hipercolesterolemia familiar [dissertação de mestrado].* Lisboa (Portugal) : Universidade Nova de Lisboa; 2007.
23. **Farnier, M.** PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Archives of Cardiovascular Disease* 2014; 107:58-66.
24. **Norata G, Tibolla G, Catapano A.** PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascular pharmacology* 2014; 62:103-111.
25. **Surdo P, Bottomley M, Calzetta A, Settembre E, Cirillo A, Pandite S, et al.** Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep* 2011; 12(12):1300-1305.
26. **Langsted A, Kamstrup P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B.** High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:577-587.
27. **Sniderman A, Tsimikas S, Fazio S.** The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1935-1947.

- 
28. **Najam O, Ray K.** Familial Hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis and management. *Cardiol Ther* 2015; 4:25-38.
29. **Ito M, Watts G.** Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs* 2015; 75:1715-1724.
30. **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, Raal F, Santos R, Hegele R, 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): 2146-2157.
31. **Nanchen D, Gencer B, Muller O, Auer R, Aghlmandi S, Heg D, et al.** Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation* 2016; 134:698-709.
32. **Qureshi N, Weng S, Tranter J, El-Kadiki A, Kai J.** Feasibility of improving identification of familial hypercholesterolaemia in general practice: intervention development study. *BMJ Open* 2016; 6:1-7.
33. **National Institute For Health and Care Excellence.** *Familial hypercholesterolaemia*. 2013 August [cited in 2017 March 10]. Available from: nice.org.uk/guidance/qs41.
34. **Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray K, Mata P, Bruckert E.** Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Clinical Therapeutics* 2016; 38(7): 1696-1709.
35. **Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, Bloomgarden Z, Fonseca V, Garber A, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - AACE 2017 Guidelines. *Endocr Practice* 2017;23(4):479-497.
36. **Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, 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; 376:1670-1681.
37. **Kastelein J, Ginsberg H, Langslet G, Hovingh G, Ceska R, Dufour R, et al.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2015; 36:2996-3003.
38. **Pang G, Lansberg P, Watts G.** International developments in the care of familial hypercholesterolemia: where now and where to next. *J Atheroscler thromb* 2016; 23:505-519.
39. **Cartier J, Goldberg A.** Familial Hypercholesterolemia: Advances in Recognition and Therapy . *Prog Cardiovascular Diseases* 2016; 59(2):125-134.
40. **Kitzmiller J, Mikulik E, Dauki A, Murkherjee C, Luzum J.** Pharmacogenomics of statins: understanding. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2016; 9:97-106.
41. **Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantyne C, Birtcher K, Daly D, DePalma S, et al.** Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-Cholesterol lowering in the
-

management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(1): 92-125.

42. **Smilde T, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A.** Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia: a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256):577-581.

43. **Besseling J, Hovingh G, Huijgen R, Kastelein J, Hutten B.** Statins in familial hypercholesterolemia - consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(3):252-260.

44. **Ajufo E, Rader D.** Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolaemia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 436-446.

45. **National Institute for Health and Care Excellence.** Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [Clinical guideline]. 2014 [last updated September 2016] Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.

46. **Naci H, Brugts J, Ades T.** Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6:390-399.

47. **Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, et al.** Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234(1):136-41.

48. **Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwinderman A, Bots M, Stalenhoef A, et al.** Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443.

49. **Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S.** Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6:1023-1037.

50. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.

51. **Infarmed.** *Ezetrol - Resumo das características do medicamento [internet] novembro 2013 [acedido a 8 março 2017] Disponível em:* [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=35024&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35024&tipo_doc=rcm).

52. **Varghese, M.** Familial hypercholesterolemia: a review. *Ann Pediatr Cardiol* 2014; 7(2):107-117.

53. **Lukasova M, Hanson J, Tunaru S, Offermanns S.** Nicotinic acid (niacin): new lipid-independent mechanisms of action and therapeutic potentials. *Trends in Pharmacological Sciences* December 2011; 32(12):700-707.

54. **Santos, R.** Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 85(Supl V):S17-19.
55. **Blom D, Fayad Z, Kastelein J, Larrey D, Makris L, Schwamlein C, et al.** LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10(2):273-282.
56. **Wang A, Richhariya A, Gandra S, Calimlim B, Kim L, Quek R.** Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Am Heart Assoc* 2016; 5:1-12.
57. **Taseva K, Fischer S, Passauer J, Weiss N, Bornstein S, Julius U.** Factors inducing cardiovascular events in patients treated by lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* 2013;14(1):45-50.
58. **Page M, Ekinci E, Jones M, Angus P, Gow P, O'Brien R.** Liver transplantation for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in an era of emerging lipid-lowering therapies. *Internal Medicine Journal* 2014; 44(10): 601-604.
59. **Martinez M, Brodlie S, Griesemer A, Kato T, Harren P, Gordon B, et al.** Effects of liver transplantation on lipids and cardiovascular disease in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2016;118:504-510.
60. **Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M, Murcia J, Diaz-Gonzalez M, Camarena C, et al.** Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg* 2000; 35:630-633.
61. **Kakaei F, Nikeghbalian S, Kazemi K, Salahi H, Bahador A, Dehghani S, et al.** Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: two case reports. *Transplantation Proceedings* 2009; 41:2939-2941.
62. **Issa J, Garrido A, Giannini S, Forti N, Diament J, Pinotti H.** Clinical outcome of patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease undergoing partial ileal bypass surgery. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75(1): 54-58.
63. **Moghadasian M, Frohlich J, Saleem M, Hong J, Qayumi K, Scudamore C.** Surgical Management of Dyslipidemia: Clinical and Experimental Evidence. *Journal of Investigative Surgery* 2001; 14:71-78.
64. **Vuorio A, Tikkanen M, Kovanen P.** Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management* 2014;10:263-270.
65. **Rang H, Ritter J, Flower R.** *Farmacologia*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016: p289-291.
66. **Taubel J, Sumereray M e Lorch U, McLean A.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lomitapide in japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23:606-620.
67. **Agência Europeia do Medicamento.** Lojuxta – Lomitapida [internet] 2013 [ultima atualização 2016] [Acedido a 10 janeiro 2017]. Disponível em:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002578/WC500148552.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002578/WC500148552.pdf).

68. **Cuchel M, Meagher E, Toit T, Blom D, Marais A, Hegele R, et al.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2013; 381(9860):40-46.

69. **Stefanutti C, Morozzi C, Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A.** Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10:782-789.

70. **Qing Li N Tian X, Qian H, Yang Y.** Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14:367-376.

71. **Duell P, Santos R, Kirwan B, Witztum J, Tsimikas S, Kastelein J.** Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10:1011-1021.

72. **Santos R, Raal F, Donovan J, Cromwell W.** Mipomersen preferentially reduces small low-density lipoprotein particle number in patients with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2015; 9(2): 201-209.

73. **Santos R, Raal F, Catapano A, Witztum J, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S.** Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:689-699.

74. **Agência Europeia do Medicamento.** Agência Europeia do medicamento. *Recusa da autorização de introdução no mercado para o Kynamro (mipomersen)* [internet] 2013 [Acedido a 13 fevereiro 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002429/WC500140678.pdf).

75. **Ito M, Santos R.** PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 57(1):7-32.

76. **Kastelein J, Nissen S, Rader D, Hovingh K, Wang M, Shen T, et al.** Safety and efficacy of LY3015014, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9): a randomized, placebo-controlled Phase 2 study. *European Heart Journal* 2016; 37:1360-1369.

77. **Arca M.** Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256:134-145.

78. **Agência Europeia do Medicamento.** Relatório Público Europeu de Avaliação: Evolocumab - Repatha [internet] agosto 2015 [acedido a 15 fevereiro 2017]. Disponível em:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human\\_med\\_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

79. **Agência Europeia do Medicamento.** Relatório Público Europeu de Avaliação: *Alirocumab - Praluent [internet] outubro 2015 [acedido a 15 fevereiro 2017] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003882/human\\_med\\_001915.jsp&mi](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mi).*

80. **Raal F, Giugliano R, Sabatine M, Koren M, Langslet G, Bays H, et al.** Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1278-1288.

81. **Raal F, Honarpour N, Blom D, Hovingh G, Xu F, Scott R, Wasserman S, Stein E.** 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.

82. **Blom D, Hala T, Bolognese M, Lillestol M, Toth P, Burgess L, et al.** A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370:1809-1819.

83. **Raal F, Stein E, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al.** PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:331-340.

84. **Koren M, Giugliano R, Raal F, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al.** Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia 52-week results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129(2):234-243.

85. **Sabatine M, Giugliano R, Wiviott S, Raal F, Blom D, Robinson J, et al.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-1509.

86. **Raal F, Hovingh G, Blom D, Santos R, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al.** Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(4):280-290.

87. **Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.

88. **Blind E, Graeff P, Meurs I, Holtkamp F, Baczynska A, Janssen H.** The European Medicines Agency's approval of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Eur Heart J* 2016; 37(6): 502-503.

89. **Kastelein J, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, Hovingh G, et al.** Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385:2153-2161.

90. **Ballantyne C, Shah S, Kher U, Hunter J, Gill G, Cressman M, et al.** Lipid-modifying efficacy and tolerability of anacetrapib added to ongoing statin therapy in patients with hypercholesterolemia or low high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2017;119:388-396.
91. **Queiroz J, Torrinha L.** *Inibidores PCSK9 - nova estratégia para o tratamento da hipercolesterolemia [dissertação de mestrado]*. Porto (Portugal) : Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde; 2015.
92. **Abbas A, Lichtman A, Pillai S.** *Cellular and molecular immunology. 7th edition*. Philadelphia : Elseviers Saunders; 2012.
93. **GoemannL, Londero T, Dora J.** PCSK9 Inhibitors and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 773-774.

# ANEXOS

## ANEXO I: Critérios de diagnóstico da HF de acordo com *Dutch Lipid Clinic Network*

	<b>Critérios</b>	<b>Pontos</b>
<b>História Familiar</b>	Familiar de 1º grau com doença coronária ou vascular prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos), ou Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
	Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso ou arco corneano, ou Criança com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
	Doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
<b>História Clínica</b>	Doença cerebrovascular ou vascular periférica prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	1
	Xantoma tendinoso	6
<b>Exame Físico</b>	Arco corneano antes dos 45 anos	4
	≥ 325 mg/dL	8
<b>Níveis de C-LDL</b>	251-324 mg/dL	5
	191-250 mg/dL	3
	155-190 mg/dL	1
<b>Análise de DNA</b>	Mutação funcional do gene R-LDL, apoB ou PCSK9	8

Abreviaturas: HF=hipercolesterolemia familiar; C-LDL= lipoproteínas de baixa densidade.  
Pontuação: HF “confirmada”: > 8 pontos; HF “provável”: 6-8 pontos; HF “possível”: 3-5 pontos.

Adaptado de Catapano *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37(39): 2999-3058.

## ANEXO II: Critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com a *MedPed* e *OMS*

	<b>Critérios</b>	<b>Pontos</b>
<b>História Familiar</b>	Familiar de 1º grau com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos) e/ou Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
	Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso e/ou Crianças com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
<b>História Clínica</b>	Doente com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
	Doente com doença vascular cerebral/ periférica	1
<b>Exame Físico</b>	Xantoma tendinoso	6
	Arco corneano antes dos 45 anos	4
<b>Níveis de C-LDL</b>	≥ 330 mg/dL	8
	250-329 mg/dL	5
	190-249 mg/dL	3
	155-189 mg/dL	1

Abreviaturas: HF=hipercolesterolemia familiar; C-LDL= lipoproteínas de baixa densidade.

Pontuação: HF “confirmada”: > 8 pontos; HF “provável”: 6-8 pontos; HF “possível”: 3-5 pontos; Sem diagnóstico <3 pontos.

Adaptado de Catapano *et al.* Recomendações da ESC/ EAS para a abordagem clínica das dislipidemias. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32(1):81.e1-81.e50

### **ANEXO III: Critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com *Simon Brome***

---

#### **Hipercolesterolemia Familiar CONFIRMADA é definida como:**

- a) Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;  
Caso-índice: adulto com CT>290 mg/dL ou C-LDL >190mg/dL, e
- b) Xantomas tendinosos no caso-índice ou familiar (pais, filhos, avós, irmãos, tios) ou
- c) Evidência genética de mutação no gene R-LDL ou apoB

---

#### **Hipercolesterolemia Familiar POSSÍVEL é definida como:**

- a) Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;  
Caso-índice: adulto com CT>290 mg/dL ou C-LDL >190mg/dL, e
- b) História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhos e/ou história familiar de níveis elevados de colesterol (>290 mg/dL) nos pais, irmãos ou filhos; ou CT > 290 mg/dL nos avós e/ou tios.

---

Abreviaturas: CT: Coelsterol total; C-LDL= lipoproteínas de baixa densidade

Adaptado de Bourbon *et al.* Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar: apresentação do estudo familiar e resultados preliminares. *Rev Port Cardiol* 2006; 25 (11): 999-1013.

## ANEXO IV: Valores de C-LDL recomendados de acordo com as categorias de risco DCV

Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and Low-Density Lipoprotein Treatment Goals				
Risk category	Risk factors <sup>a</sup> /10-year risk <sup>b</sup>	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	ApoB (mg/dL)
<b>Extreme Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C &lt;70 mg/dL</li> <li>Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH</li> <li>History of premature ASCVD (&lt;55 male, &lt;65 female)</li> </ul>	<55	<80	<70
<b>Very High Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Established or recente hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk &gt;20%</li> <li>Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s)</li> <li>HeFH</li> </ul>	<70	<100	<80
<b>High Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 Risk factos and 10-year risk 10%-20%</li> <li>Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors</li> </ul>	<100	<130	<90
<b>Moderate Risk</b>	≤2 Risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
<b>Low Risk</b>	0 Risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NR, not recommended.

<sup>a</sup>Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mmHg or on hypertensive medication), low HDL-C (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high HDL-C.

<sup>b</sup>Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.

Retirado de: Jellinger et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - AACE 2017 Guidelines.

**Hipercolesterolemia Familiar – uma nova abordagem no tratamento**

Raquel Alexandra Seabra Duarte

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

