

# Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso

## Familial hypercholesterolemia: Case Report

Sidnei Corrêa da Silva Júnior<sup>1\*</sup>; Sara Cristine Marques dos Santos<sup>2</sup>; Ivana Picone Borges de Aragão<sup>3</sup>

Como citar esse artigo. Júnior SCS, Santos SCM, Aragão IPB. Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso. Rev de Saúde 2022;13(2): 90-96.



### Resumo

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante, expressada por níveis muito altos de colesterol total (CT), fração de lipoproteínas de baixa densidade de colesterol (low density lipoprotein - LDL-c) no plasma, depósito extravascular de colesterol e risco cardiovascular (CV) elevado, prematuro. Geralmente, nos pacientes heterozigotos evidencia-se valores de CT entre 350 e 550mg/dL, enquanto nos homozigotos entre 650 e 1000mg/dL. Apesar de ser uma doença comum e com risco elevado de morte, é subdiagnosticada e subtratada, tendo em vista a concomitância de outros fatores de risco (FR) CV em comum com portadores de doença arterial coronariana (DAC). A diretriz recomenda o rastreio universal dos pacientes com CT elevado aos 20 anos e o rastreio em cascata. Para singularizar o diagnóstico, adotou-se o critério Dutch Lipid Clinic Network. A terapia dietética junto as estatinas de alta potência são a primeira escolha de tratamento, podendo associar o ezetimiba e anticorpo monoclonal alirucumabe i-PCSK9 em casos refratários. A associação dos três pode chegar a 85% de redução no LDL-c, reduzindo morbimortalidade na HF. A Hipertrigliceridemia (HTG) grave, com valores acima de 885mg/dL de triglicérides, não exclui o diagnóstico de HF e resulta em risco CV independente, além do risco de pancreatite aguda. O paciente do presente relato manteve níveis homozigotos de CT e HTG grave ao longo de anos, sem diagnóstico de HF e sem a terapia farmacológica necessária, com diversos eventos relacionados às DCVs e pancreatite aguda. Após 16 anos, recebeu prescrição de terapia tripla para controle de HF.

**Palavras-chave:** Hiperlipoproteinemia Tipo II; Dislipidemias; Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos.

### Abstract

Family Hypercholesterolemia (HF) is an autosomal dominant genetic disease expressed by very high levels of total cholesterol (TC), fraction of low-density lipoprotein (LDL-c) cholesterol in plasma, extravascular cholesterol deposition and high, premature cardiovascular (CV) risk. Generally, in heterozygous patients, TC values between 350 and 550mg/dL are evidenced, while in homozygous patients, TC values between 650 and 1000mg/dL are evidenced. Although it is a common disease with a high risk of death, it is underdiagnosed and under-treated, given the concomitance of other CV risk factors (RF) in common with coronary artery disease (CAD) patients. The guideline recommends universal screening of patients with high TC at age 20 and cascade screening. The Dutch Lipid Clinic Network was adopted to singularize the diagnosis. Dietary therapy together with high potency statins are the first choice of treatment and can be combined with ezetimibe and i-PCSK9 monoclonal antibody in refractory cases. The association of the three can reach 85% reduction in LDL-c, reducing morbidity and mortality in HF. Severe Hypertriglyceridemia (HTG), with values above 885mg/dL triglycerides, does not exclude the diagnosis of HF and results in independent CV risk, in addition to the risk of acute pancreatitis. The patient in the present case report has maintained homozygous levels of severe TC and HTG over the years, without diagnosis of HF and the necessary pharmacological therapy, with several events related to CVD and acute pancreatitis. After 16 years, he received a triple therapy prescription for HF control.

**Keywords:** Hyperlipoproteinemia Type II; Dyslipidemias; Lipid Metabolism Disorders.

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a causa de óbito de cerca de 17,9 milhões de vidas por ano e representam a causa mais importante de morte no mundo, sendo 31% do total. Doenças cardíacas e dos vasos sanguíneos representam o grupo denominado DCVs, sendo que o ataque cardíaco e derrame representam 4 em cada 5 mortes desse grupo. Antes dos 70 anos, de forma

prematuro, morrem 1/3 desses pacientes<sup>1</sup>.

Um grande número de mortes pode ser evitadas controlando os principais fatores de risco (FR) cardiovasculares (CV) através de mudança do estilo de vida e terapia medicamentosa, quando necessária. Tais fatores incluem os comportamentais como tabagismo, dieta pouco saudável, uso prejudicial de álcool e atividade física inadequada e, fatores fisiológicos como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias e diabetes mellitus (DM). Entre os fatores não modificáveis estão

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil <https://orcid.org/0000-0002-6110-3623>.

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil <https://orcid.org/0000-0002-8205-8112>.

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil <https://orcid.org/0000-0002-4295-0165>.

\* Email de correspondência: sidnei-junior2016@hotmail.com

idade avançada e história familiar positiva para DCV<sup>1</sup>.

Sabe-se que as dislipidemias representam um importante fator de risco cardiovascular, conferindo a lipoproteína de baixa densidade do colesterol (*low density lipoprotein* - LDL-c) como o mais importante fator de risco modificável para doença arterial coronariana (DAC). Existem amplos estudos genéticos e com tratamentos clínicos demonstrando que níveis mais baixos de LDL-c conferem redução proporcional do desfecho CV, incluindo a morte<sup>2</sup>.

Já o acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como LDL, em meio plasmático vai levar ao quadro de hipercolesterolemia. Esse acúmulo, habitualmente, acontece de maneira poligênica, tendo seu perfil lipídico determinado por interação entre fatores genéticos e ambientais. Quando monogênico, ocorre por defeito no receptor de LDL (LDLR), que faz a endocitose do LDL-c, ou no gene da apolipoproteína B100 (APOB100), responsável pelo transporte de colesterol aos tecidos. Muitas de mutações de LDLR já foram identificadas em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar (HF), algumas cursando com redução de sua expressão na membrana, outras com deformação de sua estrutura e função. Na deficiência da APOB, ocorre deficiência da junção entre LDL e receptor celular<sup>2</sup>.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética com padrão autossômica dominante caracterizada por níveis muito altos do LDL-c e por sinais clínicos típicos como xantomas tendíneos e risco CV precoce, elevado. No entanto, apesar de sua importância clínica e diversos desfechos possíveis, ainda é uma condição subdiagnosticada e subtratada<sup>3</sup>. Constitui uma das doenças monogênicas herdadas mais comuns na população geral, apresenta quando em forma heterozigótica frequência de 1:500 e na forma homozigótica, bem mais rara, 1:10000 indivíduos afetados. Em algumas populações, devido ao efeito fundador, essa prevalência se apresenta de forma mais comum<sup>3</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece como problema de saúde pública a HF, estimando que, no mundo, exista 10.000.000 de indivíduos portadores da doença<sup>3</sup>.

Possui penetrância de quase 100%, indicando que metade dos descendentes de primeiro grau do indivíduo afetado irão demonstrar o defeito genético e níveis elevados do LDL-c, desde o nascimento e por toda vida. Os heterozigotos possuem metade dos receptores funcionantes e a doença afeta igualmente em ambos os gêneros<sup>3</sup>.

Valores de CT > 310mg/dL, em adultos e >230mg/dL, em crianças podem indicar HF, quando excluídas as causas secundárias. Na apresentação heterozigota, os níveis de CT variam entre 350-550 mg/dL, enquanto nos homozigotos, o CT se apresenta entre 650-1000 mg/dL. Demonstrando um padrão homozigoto

no paciente relatado, pelos níveis de CT mantidos nessa faixa<sup>4,5</sup>.

Critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de HF incluem sinais de depósito extravasculares de colesterol, como xantomas tendíneos e arco corneano, taxas elevadas de LDL-c ou CT no plasma, história familiar de HF e/ou evento cardiovascular prematuro, além de testes moleculares<sup>3,5,6</sup>.

A triagem ativa em parentes de primeiro e segundo grau de pacientes afetados pela HF, denominada triagem em cascata, aumenta a chance de detecção, perdendo apenas indivíduos afetados. Por isso, diversas diretrizes recomendam a triagem em cascata, além da triagem universal em indivíduos com colesterol aumentado aos 20 anos. Seguindo a recomendação, a triagem ativa, em cascata, deve ser feita nos parentes de primeiro grau do paciente<sup>6</sup>.

Na tentativa de singularizar o diagnóstico de HF, alguns critérios diagnósticos têm sido relatados, como os da Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED, ver tabela 1), os do Simon Broome Register Group e os do US Make Early Death Program (USA MEDPED)<sup>3</sup>.

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos de HF (baseado nos critérios do *Dutch Lipid Clinic Network* [Dutch MEDPED<sup>3</sup>]).

Parâmetro	Pontos
<b>História familiar</b>	
Parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos) OU	1
Parente adulto de 1º ou 2º grau com colesterol total > 290 mg/dL*	
Parente de 1º grau portador de xantoma tendinoso e/ou arco corneano OU	2
Parente de 1º grau < 16 anos com colesterol total > 260 mg/dL*	
<b>História clínica</b>	
Paciente portador de doença arterial coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	2
Paciente portador de doença arterial cerebral ou periférica prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	1
<b>Exame físico</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano < 45 anos	4
<b>Nível de LDL-c (mg/dL)</b>	
≥ 330 mg/dL	8
250 - 329 mg/dL	5
190 - 249 mg/dL	3
155 - 189 mg/dL	1
<b>Análise do DNA</b>	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, da apoB100 ou da PCSK9 <sup>7</sup>	8
<b>Diagnóstico de HF:</b>	
certeza se	> 8 pontos
provável se	6 - 8 pontos
possível se	3 - 5 pontos

\* Modificado do Dutch MEDPED1 adotando um critério presente na proposta do Simon Broome Register Group<sup>3</sup>

Mesmo sem validação para população brasileira, a diretriz brasileira de HF recomenda, pela simplicidade, a utilização do Dutch MEDPED para suspeita diagnóstica de HF. Um estudo no Reino Unido, demonstrou maior sensibilidade para o critério FAMCAT, em relação ao Dutch MEDPED e aos outros citados, enquanto outro artigo denominado “Familial Hypercholesterolemia” identifica falha no Dutch MEDPED em relação ao diagnóstico nas crianças e o relaciona apenas ao diagnóstico nos heterozigotos<sup>3,5,7</sup>.

A Hipertrigliceridemia (HTG) leve e moderada, geralmente, é poligênica, enquanto a grave é monogênica recessiva e rara. Além do desenvolvimento de DCV, o perfil grave da doença indica risco aumentado de xantomas eruptivos, lipemia retinal, hepatoesplenomegalia e pancreatite aguda. Valores acima de 885 mg/dL indicam HTG grave e não excluem o diagnóstico de HF<sup>8</sup>.

Segundo a última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias, o valor desejado de triglicérides sem jejum é <175 mg/dL. A HTG grave é a terceira causa de pancreatite aguda, ficando atrás apenas da obstrução das vias biliares e consumo de álcool, representando 1 a 7% do total no mundo. Níveis elevados de triglicérides quando acompanhados de baixos níveis no plasma de HDL e/ou altos de LDL, como acontece na HF, torna a HTG fator de risco independente também para DCV<sup>4,9,10</sup>.

Quando se trata de DAC, a HF é responsável por cerca de 5% a 10% dos casos em indivíduos abaixo de 55 anos. Quando em homens heterozigotos, 50% desenvolverão DAC antes dos 50 anos de idade e 100% aos 70 anos. As mulheres heterozigotas aos 50 anos, terão 12% chance de desenvolver DAC e 74% aos 70 anos. Entretanto, clinicamente, a DAC na HF, tem um perfil bem heterogêneo quanto a idade de aparecimento e gravidade. A doença pode se apresentar de forma diferente, mesmo dentro de determinada família, com a mesma mutação genética do LDLR, indicando a influência de fatores ambientais e de outros genes na modulação da DAC na HF<sup>3</sup>.

A principal causa de morte na HF é a DAC. No mundo, acredita-se que 200 mil mortes por ano de DAC poderiam ser evitadas, quando tratadas de forma adequada. Com uso dos hipolipemiantes, para tratamento, a expectativa de vida nesses pacientes pode aumentar de 10-30 anos<sup>3</sup>.

A Sociedade Europeia de Aterosclerose e a Orientação Brasileira de HF chegaram ao consenso de que a terapia nutricional deve ser adicionada ao tratamento farmacológico na HF. Uma das poucas recomendações dietéticas testadas em amostras com indivíduos que apresentam HF, é o consumo de fitosterol que é capaz de reduzir os níveis de LDL-c e/ou CT no plasma<sup>11</sup>.

Uma terapia combinada de medicação, hábitos alimentares e exercícios físico podem levar a redução de lipídeos no sangue, além de controle da pressão

arterial, obesidade e outras comorbidades que são fatores adicionais a formação de aterosclerose na HF<sup>11</sup>.

De acordo com a Diretriz Brasileira de HF, a recomendação para redução do LDL-c deve ser de 50% do nível basal (Classe 1, Nível de evidência A), podendo ser maior dependendo dos valores do LDL-c e de eventos CV. Pela atualização de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia, com base nos resultados de três ensaios clínicos, os pacientes considerados de muito alto risco pelos escores de atenção primária ou com condições pré-estabelecidas, devem manter LDL-c abaixo de 55 mg/dL, esta meta chega a 40 mg/dL quando estes tem passado de algum episódio de DCV. Pacientes de alto risco devem manter abaixo de 70 mg/dL, porém em todos os casos apresentados a redução de 50% nos níveis basais também são consideradas<sup>3,12</sup>.

A terapia de primeira escolha são as estatinas de alta potência na dose adequada (Classe 1, nível de evidência A), estudos comprovam sua eficácia na redução de 50% do LDL-c em relação a linha de base. Quando a monoterapia não é suficiente, pode-se combinar com ezetimiba, que reduz em mais 15 a 20% o LDL-c e tem poucos efeitos adversos quando combinado a estatina. Quando não é possível uso de estatinas, indica-se a terapia combinada de niacina, ezetimiba e/ou colestiramina (Classe 2A, Nível de evidência B)<sup>3,13</sup>.

A última atualização da diretriz americana e europeia traz em comum, o destaque ao papel do ezetimiba e da i-PCSK9, que junto a estatinas de alta potência, podem chegar a redução de 85% nos níveis de LDL-c<sup>12</sup>.

Estudos recentes demonstram que os anticorpos monoclonais contra pró-proteína convertase subtilisina kesina 9 (PCSK9), tem importante efeito na redução do LDL-c e na proteção cardiovascular, no entanto, o alto custo e a ausência de estudos a longo prazo, limitam seu uso a pacientes de alto risco CV, que matem seus níveis de LDL-c elevados, apesar da otimização do tratamento recomendado<sup>14-16</sup>.

O estudo “Application of PCSK9 Inhibitors in Practice”, realizou uma coorte com 271 pacientes, entre 2015 e 2018, sobre o papel do i-PCSK9, onde concluiu efeito dramático na redução do perfil lipídico, com apenas 9% dos pacientes apresentando leves efeitos colaterais e de maneira acessível financeiramente. Indo de encontro a realidade no Brasil, com custo maior que um salário-mínimo para cada dose do medicamento<sup>17</sup>.

A identificação e o tratamento de indivíduos com HF, precocemente, e seus familiares possibilitam prevenir DCVs e pancreáticas nesse grupo. O presente relato de caso tem objetivo de enfatizar a importância do diagnóstico e tratamento da HF, assim como a prevenção de suas complicações.

## Metologia

Relato de caso de um paciente portador de hipercolesterolemia familiar.

Os dados foram obtidos a partir de entrevista com o paciente realizada pelos autores com a análise dos exames realizados e fornecidos pelo paciente, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## Relato

Paciente masculino, nascido em 1969, profissão de caminhoneiro há 20 anos. Procurou tratamento médico em 2004, devido ao surgimento de xantelasma, negava qualquer outra sintomatologia ou doenças. Tabagista há 25 anos e dois maços ao dia, carga tabágica de 50 maços/ano, interrupção após infarto em 2013. Etilista social. Sedentário. Sono deficitário devido à profissão. Uso de estimulantes como femporex.

Xantelasma localizado nas superfícies cutâneas articulares dos membros inferiores, superiores e nádegas, comprovado por biópsia. Realizados exames laboratoriais, com diagnóstico de dislipidemia após evidência de valores de triglicerídeos (TG) 4210 mg/dL e colesterol total (CT) de 628 mg/dL (Tabelas 2 e 3). Procurou endocrinologista, que iniciou dieta hipolipemiante e medicação (bezafibrato e fenofibrato). Abandono do tratamento pela dificuldade de acompanhamento devido profissão de caminhoneiro, além de queixas de mal-estar, atribuída à medicação.

**Tabela 2.** Exames Laboratoriais (triglicerídeos).

TRIGLICERÍDEOS	
ANO	VALOR (mg/dL)
2004	4210
2005	5353
2006	4907 2910
2011	5730 3936
	756
2013	268 120
2014	974
2015	400
2016	398
2017	3332
2018	343
2020	1587

**Tabela 3.** Exames Laboratoriais (colesterol).

COLESTEROL TOTAL	
ANO	VALOR (mg/dL)
2004	628
2005	790
2006	990 624
2011	940 670
	162
2013	108 99
2014	156
2015	140
2017	240
2018	71
2020	654

Em 2005, retornou ao médico devido a permanência dos xantelasma e para acompanhamento da dislipidemia. Realizou exames laboratoriais, evidenciando amilase 57,45 U/L, CT 790mg/dL e TG 5.353 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 4). Prescrito o mesmo tratamento, mantido de forma irregular, com posterior abandono pelos mesmos motivos.

**Tabela 4.** Exames Laboratoriais (amilase).

AMILASE	
ANO	VALOR (U/L)
2005	57
2020	111

Em 2006, apresentou dor no andar superior do abdômen, náuseas com vômitos e diarreia, sendo internado e diagnosticada pancreatite, evoluindo sem complicações. Realizou exames laboratoriais em 07 de fevereiro: CT 990 mg/dL, TG 4.907 mg/dL e glicose (G) 228 mg/dL (Tabela 2, 3 e 5). Em 17 de abril, repetiu-se os exames evidenciando CT 624 mg/dL, TG 2910 mg/dL, G 163 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 5). Houve, mais uma vez, descontinuidade do tratamento, pelos mesmos motivos.

Em 2011, retornou ao médico para acompanhamento, realizados exames laboratoriais em

**Tabela 5.** Exames Laboratoriais (glicemia de jejum).

GLICEMIA DE JEJUM	
ANO	VALOR (mg/dL)
2006	228
	163
2011	230
	128
2013	106
	99
2014	105
	80
2015	116
2017	148

04 de julho: G 230 mg/dL, TG 5.760 mg/dL e CT 940 mg/dL (Tabela 2, 3 e 5). Duplex Scann colorido de carótidas normal. Em 06 de dezembro, diagnosticada gastrite, novos exames com evidência de CT 670mg/dL, TG 3936 mg/dL e G 128 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 5).

No início de 2013, relatou dor na região epigástrica de intensidade média, durante a noite, tendo despertado o sono, acompanhado de náuseas, mal-estar e diarreia de grande quantidade, feito uso de omeprazol e dipirona, sem procurar atendimento médico.

Em junho de 2013, iniciou quadro de dor torácica subida, de forte intensidade, em aperto, com irradiação para membro superior direito, acompanhada de náuseas, vertigem e com relato de diarreia de grande volume. Sendo encaminhado até hospital mais próximo, cerca de 10min do local, onde realizou eletrocardiograma (ECG) compatível com infarto agudo do miocárdio (IAM) de parede antero-septal. Prescrito AAS, clopidogrel, morfina, O<sub>2</sub> suplementar e transferência para centro de referência mais próximo a 40min do local, internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

Cinecoronariografia realizada durante a internação, que demonstrou coronariopatia multivascular aterosclerótica obstrutiva grave com imagem de trombo intraluminal em artéria descendente anterior, hipocinesia grave da parede anterior do ventrículo esquerdo (VE). Exames laboratoriais: TG 756mg/dL, CT 162mg/dL e G 106 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 5).

Prescrição após alta: ASS 100mg; ticagrelor; ezetimiba; fenofibrato 250mg; rosuvastatina 20mg; mononitrato de sódio 20mg; carvedilol; espironolactona 25mg; furosemida 40mg.

Submetido à cirurgia de revascularização miocárdica em 2013 com implante de ponte de safena, entre aorta e artéria circunflexa e aorta e artéria direita e de anastomose entre artéria mamária interna e

artéria descendente anterior. Exames pré-operatórios demonstraram G 99 mg/dL, ureia 22 mg%, creatinina 0,82, CT 108 mg/dL, TG 268 mg/dL, colesterol LDL 30 mg/dL e HDL 24 mg/dL (Tabela 2, 3 e 6).

**Tabela 6.** Exames Laboratoriais (LDL e HDL).

ANO	LOW DENSITY PROTEIN (LDL) E HIGH DENSITY PROTEIN (HDL)	
	VALOR (mg/dL)	
	LDL	HDL
2013	30	24
	45	30
2015	42	32

Exames realizados no pós-operatório evidenciaram TG 120mg/dL, CT 99 mg/dL, LDL 45 mg/dL, HDL 30 mg/dL, G 105 mg/dL (Tabelas 2, 3, 5 e 6).

Em 2014, mantendo aderência ao tratamento, com a mesma medicação, exames laboratoriais G 80mg/dL, CT 156 mg/dL, TG 974 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 5). Ecocardiograma compatível com hipertrofia concêntrica e disfunção sistólica leve do VE, por discinesia da parede apical e acinesia antero-septal média, fração de ejeção (FE) do VE 53%. Teste ergométrico normal.

Em 2015, realizado novos exames laboratoriais G 116mg/dL, hemoglobina glicada (Hb-A1C) 6%, CT 140mg/dL, HDL 32mg/dL, LDL 42mg/dL, TG 400mg/dL (Tabelas 2, 3, 5, 6 e 7).

**Tabela 7.** Exames Laboratoriais (HbA1G).

HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1G)	
ANO	VALOR (%)
2015	6%
2018	6,3%

Em 2017, relatou dispneia, tonteira, mal-estar geral. Exames laboratoriais G 148 mg/dL, CT 240mg/dL, TG 3.332 mg/dL (Tabelas 2, 3 e 5). ECG com evidência de isquemia antero-septal, sendo realizado nova cinecoronariografia em 10 de abril: oclusão de ponte de veia safena entre aorta e artéria circunflexa na anastomose proximal; obstrução grave na ponte de veia safena entre aorta e artéria coronária direita, exibindo duas lesões graves sequenciais em seus terços proximal e médio; coronariopatia multivascular aterosclerótica

obstrutiva grave em artérias coronárias nativas.

Submetido à angioplastia transluminal percutânea coronária em 20 de abril, com implante de dois *stents* convencionais na ponte de safena aorta-artéria coronária direita com sucesso.

Ultrassonografia (USG) total de abdômen demonstrou esteatose hepática leve, colecistopatia litíásica.

Exames de realizados exames para pré-operatório G jejum 115 mg/dL, CT 71mg/dL, TG 343 mg/dL, Creatinina 1,45 mg/dL e HBA1C 6,3% (Tabela 2, 3, 5 e 7).

Ecocardiograma com FE VE 40%, cardiopatia isquemia com disfunção leve do VE, leve disfunção diastólica com dificuldade de relaxamento de VE.

Novo USG total de abdômen com evidência de esteatose hepática severa e litíase biliar, sendo submetido à colecistectomia videolaparoscópica em 02/01/2018.

Em 2020, relatou dispneia, sendo realizado ECG, que evidenciou infra desnivelamento do segmento ST na parede anterior do VE, sendo internado em CTI e submetido à nova cinecoronariografia, que mantinha as lesões prévias.

Laboratório de 2020: TG 1587mg/dL, CT 654mg/dL, Amilase 111 U/L (Tabela 2 3 e 4), sendo prescrito o anticorpo monoclonal, alirocumab de 150 mg.

## Discussão

Estima-se que apenas 10% das pessoas tem diagnóstico conhecido de HF e menos de 25% estão em tratamento com hipolipemiantes, apesar do fácil acesso a medicação. O tratamento precoce leva a diminuição dos eventos CV e de morte, por isso a importância da conscientização sobre a doença de médicos e pacientes, para reduzir o impacto da doença<sup>3,6</sup>. No presente relato, o paciente permaneceu, aproximadamente, 10 anos, desde o conhecimento dos níveis elevados de lipídeos no sangue, em 2004, até o diagnóstico de HF e aderência do tratamento, na época que ocorreu o primeiro evento CV.

A triagem ativa nos parentes de primeiro e segundo grau dos pacientes portadores de HF, conforme recomendação, denominada triagem em cascata, não foi realizada no paciente desse relato<sup>6</sup>.

Geralmente, o diagnóstico de HF acontece após evento coronariano grave. A dificuldade de suspeita se dá pela apresentação de outros FR em comum nos indivíduos com DAC, levando o médico da atenção básica a não diagnosticar a doença genética, tratando como dislipidemia clássica e encaminhando apenas os casos mais graves para o especialista<sup>6</sup>.

A HF pode ser diagnosticada de diversas maneiras clínicas, porém a mais fidedigna é a molecular.

Pela facilidade do diagnóstico e pelos avanços na área, a fundação americana de HF recomenda o diagnóstico molecular em todos casos suspeitos. No entanto, em diversos países esse rastreamento não é disponível, ainda pelo alto custo. Observa-se que no caso relatado, esse rastreamento não foi indicado em momento algum, sendo o diagnóstico de HF estabelecido, clinicamente, com base nos níveis de lipídeos, após o evento CV precoce, em longo período de evolução<sup>9</sup>.

Um estudo recente identificou que a plasmaférese terapêutica demonstrou-se segura e eficaz para redução rápida do TG, na HTG grave, em relação ao tratamento conservador. O uso profilático também demonstrou bons resultados, com menor risco de pancreatite, menos internações e menos custo para saúde<sup>10</sup>.

O paciente apresentou ao longo de anos, níveis acima de 1000mg/dL de TG no plasma, o que, não confirma o diagnóstico de HF, porém já sendo considerado um fator de risco cardiovascular independente, além do alto risco de pancreatite aguda. Após a falha em normalização dos níveis de TG, esse paciente não recebeu indicação de plasmaférese terapêutica, resultando em pancreatite aguda e DCV precoce.

Uma terapia combinada de medicação, hábitos alimentares e exercícios físicos<sup>2</sup> podem levar a redução de lipídeos no sangue, além de controle da pressão arterial, obesidade e outras comorbidades que são fatores adicionais a formação de aterosclerose na HF<sup>13</sup>.

Segundo as recomendações da literatura, os níveis de LDL-c devem ser mantidos abaixo de 55 mg/dL, esta meta chega a 40 mg/dL quando estes tem passado de algum episódio de DCV e, abaixo de 70 mg/dL, naqueles em alto risco CV ou, também são considerados, valores 50% dos níveis basais<sup>3,14</sup>. No presente relato, o paciente se manteve com níveis acima dos recomendados por longo período, independentemente, dos eventos CV.

A terapia de primeira escolha são as estatinas de alta potência na dose adequada, considerando o papel do ezetimiba e da i-PCSK9, que junto a estatinas de alta potência, podem chegar à redução de 85% nos níveis de LDL-c<sup>14</sup>. Conduta observada após os episódios de evento CV do referido paciente, ao longo de 10 anos de identificação dos níveis de lipídeos elevados

A HF é uma condição comum, porém sub-reconhecida e subtratada, principalmente, pelo desconhecimento dos médicos e pacientes. O conhecimento sobre sua apresentação clínica, critérios diagnósticos e o rastreamento em cascata podem facilitar esse diagnóstico levando a identificação e tratamento precoce da doença, reduzindo a morbimortalidade.

Sem intervenção precoce, a HF leva a eventos CV prematuros, principalmente, os coronarianos, ocorrendo em torno de 20 anos antes do previsto para a população geral. No homem, o risco para evento

coronariano antes dos 50 anos chega a 44% e na mulher 20%, sendo muito maior que o observado, quando realizado o cálculo através das escores de risco CV, como Framingham e risco CV global. Por isso, essas ferramentas não são recomendadas em pacientes com HF. O paciente do relato, apresentou evento CV aos 44 anos, sendo submetido a cirurgia de revascularização miocárdica, isso devido a falta do diagnóstico de HF e a não aderência ao tratamento que ocorreu de maneira multifatorial, somando a profissão de caminhoneiro, a falta de conhecimento do paciente e a falha na relação médico-paciente, na conscientização dos riscos que ele corria pela não aderência ao tratamento<sup>7</sup>.

O paciente apresentado se manteve com anos de má aderência ao tratamento, apresentando diversos desfechos CV e pancreáticos, mostrando a importância da manutenção do tratamento correto.

Após ajuste adequado do tratamento, houve um período de estabilidade no perfil lipídico do paciente, após o IAM. Porém, pouco depois necessitou de prescrição do anticorpo monoclonal alirocumabe (i-PCSK9), em associação a estatina de alta potência e ezetimiba, pois houve elevação dos níveis de CT acima de 600mg/dL.

## Conclusão

O paciente relatado, apesar de ser portador de HF com padrão homocigoto, mantendo níveis de CT acima de 600 mg/dL por anos, não teve diagnóstico de HF, sendo tratado com a terapia tripla de estatina de alta potência, ezetimiba e i-PCSK9 somente após desfechos CVs e pancreáticos.

Na HF, a conscientização da população de pacientes e médicos em relação ao diagnóstico e tratamento, na prevenção primária e secundária da DCV, além da aderência ao tratamento, deve ser intensamente estimulada, objetivando a morbimortalidade precoce desses pacientes.

## Referências

1. World Health Organization. Promoting Health in the Human Environment. 2001.
2. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>
3. Santos R, Gagliardi A, Xavier H, Casella Filho A, Araújo D, Cesena F, et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012;99(2):1–28.
4. Prêcoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, Dutra OP, Coelho-Filho OR, Izar MC de O, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2019; Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066->

782X2019001000787&script=sci\_arttext

5. Singh S, Bittner V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):3. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-014-0482-5>
6. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):169–79.
7. Santos RD. Screening and management of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):226–30.
8. Francisco AR, Gonçalves I, Veiga F, Pedro MM, Pinto FJ, Brito D. Hypertriglyceridemia: Is there a role for prophylactic apheresis? A case report. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3): 366-369
9. Rincón Sánchez RAM, Montaña-Padilla GS, Concha Mejía A, Rodríguez Ruíz KD. Utilidad de la plasmaféresis en la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(2):226–31.
10. Osorio JH, Aguirre CA. Relación entre el metabolismo de los triglicéridos y aterosclerosis en la hipercolesterolemia familiar. *Biosalud*. 2013;39–48.
11. Antoniazzi L. Can Non-Pharmacological Treatment Promote Additional Benefit for Children with Familial Hypercholesterolemia Treated with Statins? *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(6):822-823.
12. Vega JDSG, Zamorano JL. Evolución en el manejo de las dislipemias: análisis comparativo de las guías ESC 2019 versus ACC/AHA 2018. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2019;34(3):27-32.
13. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016;62(1):32–7.
14. Ascaso JF, Civeira F, Gujjarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2019;31(3):128–39.
15. Davis LE, Pogge EK. A Retrospective Chart Review Evaluating Efficacy, Tolerability, and Cost of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Older Adults. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(4):331–8.
16. Gujjarro C, Camafort M. PCSK9 inhibitors: Ratification of the role of LDL cholesterol in cardiovascular prevention. Towards a convergence of European and North American prevention guidelines? *Rev Clin Esp*. 2020;220(6):374–82.
17. Kaufman TM, Warden BA, Minnier J, Miles JR, Duell PB, Purnell JQ, et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32–7.