

Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 31 • N. 1 • Janeiro/Março 2021

Doenças Raras em Cardiologia

Editor Chefe

 **Marcelo Franken**

Coeditores

 **Maria Cristina de Oliveira Izar**

 **Antonio Carlos Palandri Chagas**



Baixe o app **SOCESP**
para visualizar a
publicação



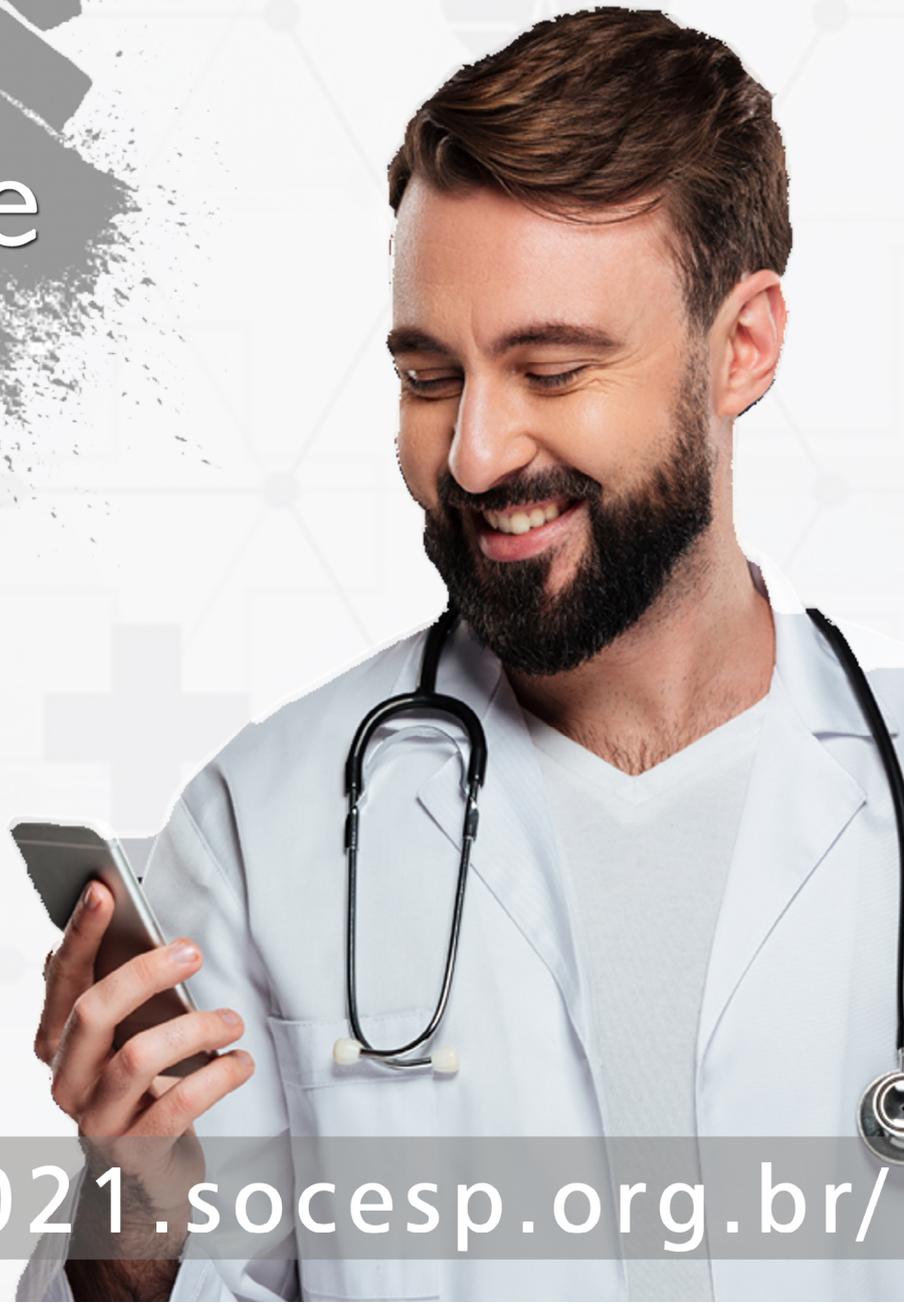
Três dias de excelência
em conteúdo científico.



inscreva-se

10 a 12
de junho

www.socesp2021.socesp.org.br/



SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAL (SQF)

GENÉTICA • GRAVE • QUASE SEMPRE DESCONHECIDA¹



A hipertrigliceridemia grave é um sinal característico da SQF que pode ser impressionantemente visível.¹

A SQF é uma doença genética da disfunção enzimática na qual a depuração dos quilomícrons é prejudicada¹



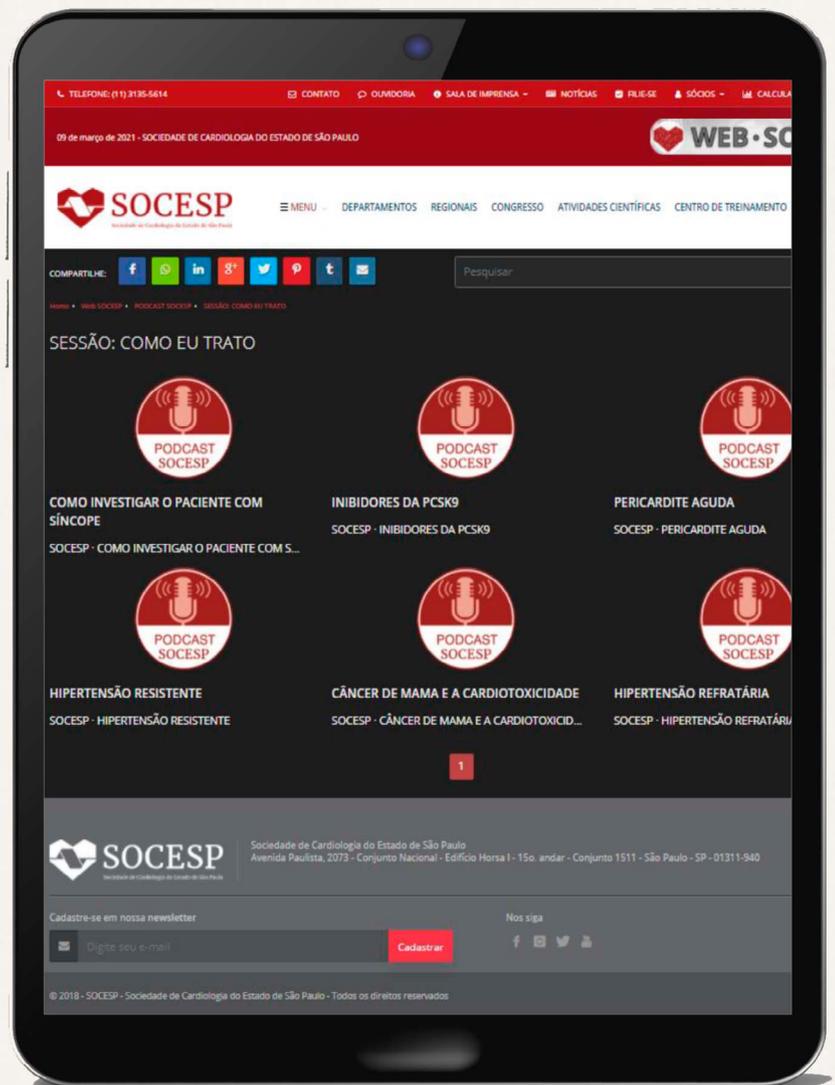
Confira nossas aulas online que estão disponíveis na plataforma da SOCESP.

O Centro de Treinamento quer levar conhecimento de qualidade até você!

Assista em casa, no trabalho ou pelo celular.
www.socesp.org.br/centro-treinamento-socesp/

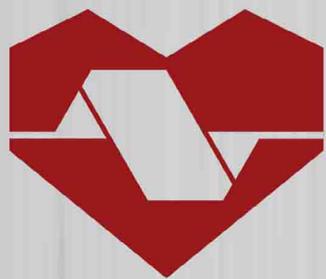
NOVA SESSÃO DE PODCAST “COMO EU TRATO”

Toda segunda-feira
um novo conteúdo
para “VOCÊ”



Confira em:
www.socesp.org.br/web-socesp/podcast-socesp/sessao-como-eu-trato/





SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

O SITE DA SOCESP FOI FEITO ESPECIALMENTE PARA VOCÊ PROFISSIONAL DA SAÚDE!

Notícias

Aulas Online

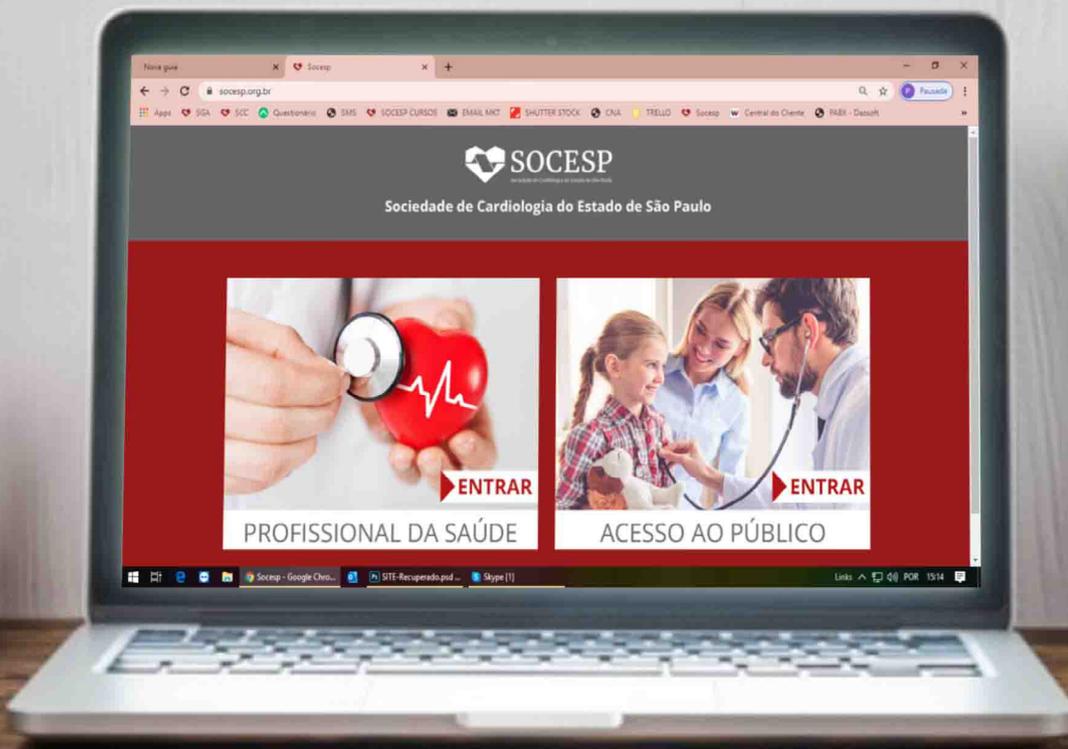
Área para seu Paciente

Eventos Médicos

Artigos Científicos

Certificados

e muito mais...



Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)

Latindex – Sistema Regional de Informação em Língua para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, Espanha y Portugal (www.latindex.unam.mx)



Editor Chefe: Marcelo Franken
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Conselho Editorial

Alfredo José Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Álvaro Avezum

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Angelo Amato V. de Paula

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Benedito Carlos Maciel

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Bráulio Luna Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Bruno Caramelli

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Carlos Alberto Buchpiguel

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães

Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiologia São José dos Campos, SP, Brasil.

Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fabio B. Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Francisco Rafael Martins Laurindo

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur

Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibraim Masciarelli F. Pinto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene

Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Jorge Eduardo Assef

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saravia

Hospital e Maternidade Celso Piro, São Paulo, SP, Brasil

José Henrique Andrade Vila

Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

José L. Andrade

Instituto de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP, São Paulo, SP, Brasil

José Soares Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Kleber G. Franchini

Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Líliá Nigro Maia

Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luiz Aparecido Bortolotto

Instituto do Coração / INCOR, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Luiz Felipe P. Moreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Cristina Oliveira Izar

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Virgínia Tavares Santana

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Miguel Antonio Moretti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Nelson Kasinsky

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Orlando Campos Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Otávio Rizzi Coelho

Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lutoffo

Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvío Farsky

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr

Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Ribeiro Dias

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Romeu Sérgio Meneghelo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ulisses Alexandre Croti

Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Valter C. Lima

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Educação Física e Esporte

Tiago Fernandes
Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP, Brasil.

Larissa Ferreira dos Santos

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Enfermagem

Ana Carolina Queiroz Godoy Daniel
Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa
Universidade Estadual de Campinas. SP, Brasil

Farmacologia

Alessandra Santos Menegon
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Leiliane Rodrigues Marcatto

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Fisioterapia

Solange Guizilini
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.
Vera Lúcia dos Santos
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

Nutrição

Juliana Tiekto Kato
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.
João Henrique Motarelli
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.

Odontologia

Frederico Buhatem Medeiros
Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Paulo Sérgio Silva Santos

Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP, SP, Brasil

Psicologia

Rafael Trevizoli Neves
Hospital do Coração – HCOR. São Paulo, SP, Brasil.
Suzana Garcia Pacheco Avezum
Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Serviço Social

Elaine Fonseca Amaral da Silva
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
Elaine Cristina Dalcini Severio
Departamento de Serviço Social da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/
Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



Atha Comunicação e Editora

Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2017, **27**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2018, **28**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2019, **29**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2020, **30**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2021, **31**: 1 (supl A),

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1

WG100
CDU 616.1(05)

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

Presidente

João Fernando Monteiro Ferreira

Vice-Presidente

Renato Azevedo Júnior

1º Secretário

Otávio Rizzi Coelho Filho

2º Secretário

Álvaro Avezum

1º Tesoureiro

Marcos Valério Coimbra de Resende

2º Tesoureiro

Rogério Krakauer

Diretor de Publicações

Marcelo Franken

Diretora de Qualidade Assistencial

Liliana Nigro Maia

Diretor Científico

Luciano Ferreira Drager

Diretor de Comunicação

Ricardo Pavanello

Diretor de Relações Institucionais e Governamentais

Henry Abensur

Diretor de Regionais

Jorge Zarur Neto

Diretora de Promoção e Pesquisa

Maria Cristina de Oliveira Izar

Diretor do Centro de Treinamento em Emergências

Edson Stefanini

Coordenador de Estudos Populacionais

Otávio Berwanger

Coordenadores do Centro de Memórias

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Ronaldo Fernandes Rosa

Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca

Dirceu Rodrigues Almeida

Múcio Tavares de Oliveira Junior

Coordenadores do Projeto Infarto

Luciano Moreira Baracioli

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

Coordenador dos cursos de Emergências do AHA

Aginaldo Piscopo

Coordenadora do Projeto Cardiointensivismo

Ludhmila Abrahão Hajjar

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

ABCDM - Biênio 2020 -2021

Presidente

Kamal Yazbek Junior

Diretor Científico

Roberto Andres Gomes Douglas

Primeiro Secretário

José Alexandre da Silveira

Segundo Secretário

Fabio José Matheus

ARAÇATUBA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Richard Crevelaro

Diretora Científica

Helena Cordeiro Barroso

Primeiro Secretário

Felipe Camelo Biagi

Segundo Secretário

Paulo Francisco de Mesquita Barros

ARARAQUARA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Argenzia Mestria Bonfa

Diretor Científico

Edson Akira Kusumoto

Primeiro Secretário

Ricardo Barbieri Romania

Segundo Secretário

Antonio Carlos Braga de Moraes

ARARAS - Biênio 2020 -2021

Presidente

José Joaquim Fernandes Raposo

Diretor Científico

José Luiz Ferreira dos Santos

Primeiro Secretário

Valentim Patrício Valério

Segundo Secretário

Antonio Carlos Assumpção

BAURU - Biênio 2020 -2021

Presidente

Edmir José SIA Filho

Diretor Científico

Lucas Sanches

Primeiro Secretário

Rafael Terribilli

Segundo Secretário

Gustavo Buchalla

BOTUCATU - Biênio 2020 -2021

Presidente

Ricardo Mattos Ferreira

Diretor Científico

Renato Teixeira

Primeiro Secretário

Daniéliso Renato Fusco

Segundo Secretário

Marcos Mitsuo Seki

CAMPINAS - Biênio 2020 -2021

Presidente

Carla Patricia da Silva e Prado

Diretor Científico

Tiago Porto Di Nucci

Primeiro Secretário

Sérgio Luiz Polydoro

Segundo Secretário

Gustavo Alberto Frazatto Naccarato

FRANCA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Hélio Rubens Crialenzi

Diretor Científico

Ricardo de Oliveira Bessa

Primeiro Secretário

Ronaldo Américo Mandel

Segundo Secretário

Ulisses Marquez Gianecchini

JUNDIAÍ - Biênio 2020 -2021

Presidente

Tarcio Figueiredo Silva

Diretor Científico

João Paulo de Mello Medeiros

Primeiro Secretário

Dennys Marcel Sanches Martins

Segundo Secretário

Marco Antonio Dias

MARÍLIA - Biênio 2020 -2021

Presidente

André dos Santos Moro

Diretor Científico

Marco Gradim Tiveron

Primeiro Secretário

Igor Ribeiro de Castro Bienert

Segundo Secretário

João Carlos Moron Saes Braga

OSASCO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Valeria Fontenelle Angelim Pereira

Diretor Científico

André Dabarian

Primeira Secretária

Ana Maria Rocha Pinto e Silva

Segundo Secretário

Marcia Aparecida Penedo Marton

PIRACICABA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Dairo Bicudo Piai Junior

Diretora Científica

Juliana Barbosa Previtalli

Primeiro Secretário

Daniel Araújo Colasso

Segundo Secretário

Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2020 -2021

Presidente

Nabil Farid Hassan

Diretor Científico

Antonio Claudio Bongiovani

Primeiro Secretário

Antonio Luiz O. Rosas

Segundo Secretário

Fernando Pierin Peres

RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Vamberto Benedito Mansur Foschini

Diretor Científico

Thiago Florentino Lascala

Primeiro Secretário

Pedro Velloso Schwartzmann

Segundo Secretário

Geraldo Luiz de Figueiredo

SANTOS - Biênio 2020 -2021

Presidente

Fábio de Freitas Guimaraes Guerra

Diretora Científica

Juliana Filgueiras Medeiros

Primeiro Secretário

Leonardo Martins Barroso

Segundo Secretário

Marcelo Pilnik

São Carlos - Biênio 2020 -2021

Presidente

Meliza Goi Roscani

Diretora Científica

Ana Candida A. Verzola de Castro

Primeira Secretária

Ariane Petronilho

Segundo Secretário

Rodrigo Santos Aguiar

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Eduardo Palmegiani

Diretor Científico

Thiago Bacilli Cury Megid

Primeiro Secretário

Luiz Fernando Dal Col

Segundo Secretário

Elissandro de Freitas Silva

SOROCABA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Fábio Lourenço Moraes

Diretor Científico

Péricles Sidnei Salmazo

Primeiro Secretário

Fernando Côrtes Remisio Figueinha

Segunda Secretária

Juliana Buchmann Pereira

VALE DO PARAÍBA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Bruno Augusto Alcova Nogueira

Diretora Científica

Marcelle Sá Machado de Araújo

Primeiro Secretário

Yuri Gollino

Segundo Secretário

Luiz Fernando Fagundes de Gouveia Filho

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo) é o órgão oficial de divulgação da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP) que publica quatro edições ao ano com periodicidade trimestral.

Cada edição da Revista conterá um ou dois temas, a critério do Diretor de Publicações. Cada tema incluirá de 6 a 8 artigos. Para todas as edições da Revista, serão convidados até dois Editores. Os Editores Convidados e todos os Autores devem ficar atentos às Normas para Publicação e segui-las para não prejudicar as fases de produção da Revista.

A Revista da SOCESP está indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e no Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

Os manuscritos enviados deverão estar em padrão PC com arquivos TXT ou DOC.

O autor poderá enriquecer o conteúdo de sua publicação com o envio de vídeos comentando o artigo, imagens, gráficos animados, podcasts, dentre outros, possibilitando ao leitor uma experiência mais interativa com todo o conteúdo da revista.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo segue na íntegra a tendência internacional do estilo Vancouver, disponível (www.icmje.org.br).

ORGANIZAÇÃO DO ARQUIVO ELETRÔNICO: O artigo deverá ter aproximadamente 20 páginas, digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 10, espaçamento entre linhas de 1,5, incluindo-se as referências bibliográficas. Poderá incluir até 5 ilustrações (figuras, fotografias, gráficos e/ou tabelas) e conter até 50 referências.

Todas as partes do manuscrito devem ser incluídas em um único arquivo. O mesmo deverá ser organizado com a página de rosto, em primeiro lugar, o texto, referências seguidas pelas figuras (com legendas) e ao final, as tabelas (com legendas).

PÁGINA DE ROSTO: A página de rosto deve conter:

- o título completo conciso e informativo em português e inglês;
- o nome completo de cada autor (sem abreviações); e a instituição a que pertence cada um deles;
- nome, endereço, telefone e e-mail do autor responsável para correspondência.

RESUMO: Os resumos devem ser enviados em português e inglês, não devendo ultrapassar 250 palavras cada.

DESCRIPTORIOS: Devem conter no mínimo três e no máximo cinco palavras-chaves baseadas nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) -<http://decs.bireme.br>.

REFERÊNCIAS: Incluir até 50 referências relevantes. Numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos. Incluir os seis primeiros autores seguidos de et al.

Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o Index Medicus.

a) Artigos: Autor(es). Título do artigo. Título do Periódico. ano; volume: página inicial - final

Ex.: Campbell CJ. The healing of cartilage defects. Clin Orthop Relat Res. 1969;(64):45-63.

b) Livros: Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora; ano. Ex.: Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1996.

c) Capítulos de livros: Autor(es) do capítulo. Título do capítulo Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior. Ex.: Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.305-52.

d) Resumos: Autor(es). Título, seguido de [abstract]. Periódico ano; volume (suplemento e seu número, se for o caso): página(s) Ex.: Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's disease [abstract]. Lancet. 1996;34:1337.

e) Comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto entre parênteses.

f) Tese: Autor, título nível (mestrado, doutorado etc.), cidade: instituição; ano. Ex.: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis: Washington Univ.; 1995.

g) Material eletrônico: Título do documento, endereço na internet, data do acesso. Ex: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. [online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

TABELAS: As tabelas devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto com números arábicos. Cada tabela deve ter um título e, se necessário, uma legenda explicativa. As tabelas deverão ser enviadas através dos arquivos originais (p.e. Excel).

FIGURAS (FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES): As figuras devem ser apresentadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o envio do material deve obedecer aos seguintes parâmetros: todas as figuras, fotografias e ilustrações devem ter qualidade gráfica adequada (300 dpi de resolução) e apresentar título e legenda. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão.tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas). As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos.

VÍDEOS: O envio de vídeo é opcional, e irá acompanhar a versão *online* do artigo. Deve ser encaminhado junto com o artigo em arquivo separado e acompanhado de legenda. Os vídeos devem ser enviados em formato digital MP4.

RESUMOS GRÁFICOS (GRAPHICAL ABSTRACT)
A informação poderá ser composta de imagem concisa, pictórica e visual das principais conclusões do artigo. Pode ser tanto a figura de conclusão do artigo ou uma figura que é especialmente concebida para este fim, que capta o conteúdo do artigo para os leitores em um único olhar. As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e deve ser identificado com o nome do artigo.

O envio de resumo gráfico (*graphical abstract*) é opcional e deve ser encaminhado em arquivo separado e identificado. O arquivo deve ter extensão .tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel); .eps; .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas).

PODCAST: O envio do podcast é fortemente recomendado. O audio deverá ser captado em local reservado e silencioso poderá ter a duração de 5 a 20 minutos abordando um resumo do conteúdo do manuscrito.

LEGENDAS: Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho. Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas deve ser discriminado o significado das abreviaturas, símbolos, outros sinais e informada fonte: local onde a pesquisa foi realizada. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por

escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

CONFLITO DE INTERESSES: Conforme exigências do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), grupo Vancouver e resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 os autores têm a responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal, político, etc.) envolvidos no desenvolvimento do trabalho apresentado para publicação. Devem declarar e podem agradecer no manuscrito todo o apoio financeiro ao trabalho, bem como outras ligações para o seu desenvolvimento.

CORREÇÃO DE PROVAS GRÁFICAS: Logo que prontas, as provas gráficas em formato eletrônico serão enviadas, por e-mail, para o autor responsável pelo artigo. Os autores deverão devolver, também por e-mail, a prova gráfica com as devidas correções em, no máximo, 48 horas após o seu recebimento.

DIREITOS AUTORAIS: Todas as declarações publicadas nos artigos são de inteira responsabilidade dos autores. Entretanto, todo material publicado torna-se propriedade da Revista, que passa a reservar os direitos autorais. Portanto, nenhum material publicado na Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá ser reproduzido sem a permissão por escrito. Todos os autores de artigos submetidos deverão assinar um Termo de Transferência de Direitos Autorais, que entrará em vigor a partir da data de aceite do trabalho.

REPRODUÇÃO: Somente a Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.

ENVIO DE ARTIGOS: Os artigos deverão ser enviados para o email revista @socesp.org.br para a Atha Comunicação e Editora a/c Flávia M. S. Pires e/ou Ana Carolina de Assis.

Caso ocorra a necessidade de esclarecimentos adicionais, favor entrar em contato com a Atha Comunicação e Editora - Rua Machado Bittencourt, 190 – 4º andar - CEP: 04044-903 – São Paulo/SP, Brasil Tel: +55 11 5087-9502 / Fax: +55 11 5579 5308.

Prezado (a) sócio (a), caro (a) leitor (a)

A primeira edição da Revista da SOCESP em 2021 tem caráter especial. Trata-se do número inaugural da série de doenças raras em cardiologia (serão dois números nesta série). Apesar de muitas vezes negligenciadas (até por desconhecimento), estas enfermidades, quando somadas, afetam grande parte da população no Brasil e no mundo. Somente em nosso país, estima-se que 13 a 15 milhões de pessoas sejam acometidas por alguma doença rara.

O principal fator definidor de uma doença rara é a sua prevalência. Em nosso meio pode ser considerada uma doença rara aquela que afeta menos de 65:100.000 habitantes. De forma geral, são enfermidades de evolução crônica e com possibilidades terapêuticas escassas e na maior parte das vezes de muito alto custo, trazendo grande sofrimento aos pacientes e seus familiares. É fundamental que cardiologistas conheçam as principais cardiopatias raras, para que possam reconhecer e direcionar o tratamento, que muitas vezes pode aliviar este sofrimento. Daí a importância de dedicarmos tanto espaço na Revista para este tema. São tantas as doenças raras em cardiologia que somente neste número temos 11 artigos e ainda precisaremos de mais um número para completar a lista.

Nesta primeira edição serão abordadas as doenças relacionadas às alterações do metabolismo lipídico como a hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemias e lipodistrofias. Além disso, outras doenças raras que, da mesma forma que as alterações do metabolismo lipídico, tem como via final a aterosclerose ou a doença arterial coronariana também são abordadas. São elas: trombofilias, doenças autoimunes e anomalias coronárias. No próximo número serão abordadas as miocardiopatias e canalopatias (arritmias).

Agradeço o empenho de todos os autores de capítulos e em especial a inestimável colaboração dos coeditores desta edição, a Prof^a. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar e Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas. Desejo a todos uma ótima leitura.

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP)

Marcelo Franken
Diretor de Publicações

Doenças Raras em Cardiologia

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA E HETEROZIGÓTICA GRAVE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	14
<i>SEVERE HOMOZYGOUS AND HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT</i>	
Renato Jorge Alves, Armando Takao Suehiro Junior, Larissa Brailowsky Pellegrino http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310114-22	
HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DESAFIO TERAPÊUTICO	23
<i>HYPOALPHALIPOPROTEINEMIAS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CLINICAL PRESENTATION AND THERAPEUTIC CHALLENGE</i>	
Fabiana Cordeiro Juliani, Viviane Zorzaneli Rocha, Ana Paula Marte Chacra, Raul D. Santos http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310123-31	
SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR: APRESENTAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLOGIA, ABORDAGEM DIAGNÓSTICA, DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E TERAPÊUTICA.....	32
<i>FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME: CLINICAL PRESENTATION, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTIC APPROACH, DIFFERENTIAL DIAGNOSES AND THERAPY</i>	
Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310132-43	
LIPODISTROFIAS DE BASE GENÉTICA: APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, COMORBIDADES E TRATAMENTO.....	44
<i>GENETIC-BASED LIPODYSTROPHIES: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, COMORBIDITIES AND TREATMENT</i>	
Josivan Gomes Lima, Bartira Miridan Xavier C.R. Rebouças Feijo, Debora Nobrega Lima, Julliane Tamara Araújo de Melo Campos http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310144-51	
LIPOPROTEÍNA(a) MUITO ELEVADA E RISCO CARDIOVASCULAR.....	52
<i>VERY HIGH LIPOPROTEIN(a) LEVELS AND CARDIOVASCULAR RISK</i>	
Fernando Henpin Yue Cesena http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310152-62	
OUTRAS FORMAS DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS: DISBETALIPOPROTEINEMIA, HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR, QUILOMICRONEMIA MULTIFATORIAL.....	63
<i>OTHER FORMS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DYSBETALIPOPROTEINEMIA, FAMILIAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA, MULTIFACTORIAL CHYLOMICRONEMIA</i>	
Henrique Tria Bianco http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310163-69	
TROMBOFILIA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	70
<i>THROMBOPHILIA AND CORONARY ARTERY DISEASE</i>	
Miguel Antonio Moretti, Antonio Carlos Palandri Chagas http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310170-6	
HDL-C MUITO BAIXO: QUAL A ETIOLOGIA, O QUE SIGNIFICA E O QUE DEVEMOS FAZER.....	77
<i>VERY LOW HDL-C: WHAT IS THE ETIOLOGY, WHAT DOES IT MEAN AND WHAT SHOULD WE DO?</i>	
Beatriz Martinelli Luchiar, Isabella Bonilha, Andrei Carvalho Sposito http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310177-88	
DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS E ATHEROSCLEROSE.....	89
<i>IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND ATHEROSCLEROSIS</i>	
Priscila Dias Cardoso Ribeiro, Antônio Silaide de Araújo Júnior, Flávia Maria Matos Melo Campos Peixoto, Edgard Torres dos Reis Neto http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2021310189-95	
ANOMALIAS DE CORONÁRIA: SUSPEIÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	157
<i>CORONARY ANOMALIES: CLINICAL SUSPICION AND IMAGING DIAGNOSIS</i>	
Ibraim Masciarelli F Pinto http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213101157-63	
SITOSTEROLEMIA – EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	164
<i>SITOSTEROLEMIA – EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT</i>	
Elaine Reis Coutinho, José Francisco Kerr Saraiva http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213101164-5	

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA E HETEROZIGÓTICA GRAVE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

SEVERE HOMOZYGOUS AND HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT



Clique para acessar
o Podcast

Renato Jorge Alves^{1,2}
Armando Takao Suehiro
Junior¹
Larissa Brailowsky
Pellegrino²

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
2. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Renato Jorge Alves
Rua Dona Veridiana, 311 São Paulo,
SP, Brasil. renatoalves178@gmail.com

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma dislipidemia de origem genética, com padrão hereditário autossômico dominante, que se caracteriza por níveis muito elevados do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Sua relação com a aterosclerose foi aventada pela primeira vez pelo médico Carl Muller, em 1939. As alterações ateroscleróticas podem aparecer desde a infância, causando aumento do risco de doença arterial coronária (DAC) prematura. Considerada doença de alto risco cardiovascular, é também um problema de saúde pública, devido à alta morbimortalidade. Apresenta incidência aproximada de 1:200–300 indivíduos na forma heterozigótica e de 1:250.000 a 1.000.000 na forma homozigótica. Ainda existe uma grande lacuna na identificação desses pacientes, sendo a falha no diagnóstico de particular importância nas crianças. Dentre a população portadora de HF, menos de 10% têm diagnóstico conhecido e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante. Com isso, a HF costuma ser detectada somente após um evento aterosclerótico manifesto. Seu diagnóstico precoce, bem como o tratamento correto, são fundamentais para a redução de eventos coronários. Para esse fim, as estatinas são os hipolipemiantes de primeira escolha na terapêutica da doença. Sua introdução precoce tem reduzido a incidência de desfechos cardiovasculares. Novos fármacos estão sendo usados como coadjuvantes e, associados às estatinas, têm trazido maior benefício clínico para essa população.

Descritores: Hipercolesterolemia Familiar; Hipolipemiantes; Dislipidemias.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic dyslipidemia, with an autosomal dominant hereditary pattern and characterized by very high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. Carl Muller first suggested its relationship with atherosclerosis in 1939. Atherosclerotic changes can appear from childhood, causing an increased risk of premature coronary atherosclerotic disease (CAD). Considered a high cardiovascular risk disease, it is also a public health problem due to its increased morbidity and mortality. It has an incidence of 1:200–300 individuals in the heterozygous form and 1:250,000 to 1,000,000 in the homozygous form. There is still a wide gap in the identification of these patients, with the failure to diagnose it being particularly important in children. Among the population with FH, less than 10% have a known diagnosis and less than 25% receive hypolipidemic treatment. FH is usually only detected after an atherosclerotic event occurs. Its early diagnosis, as well as the correct treatment, are fundamental to the reduction of coronary events. For this purpose, statins are the first line lipid-lowering agents in the treatment of the disease. Their early introduction has reduced the incidence of cardiovascular outcomes. New drugs are being used as coadjuvants and, in combination with statins, have brought greater clinical benefits to this population.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, Hypolipidemic Agents; Dyslipidemias.

INTRODUÇÃO

A HF é uma das formas mais comuns de dislipidemia de origem genética, com padrão hereditário autossômico dominante e que se caracteriza por níveis muito elevados do LDL-c. Sua relação com a aterosclerose foi aventada pela primeira vez pelo médico Carl Muller em 1939. Os níveis plasmáticos de colesterol persistentemente elevados desde o nascimento, cursam com alterações ateroscleróticas na infância, impactando em aumento do risco de DAC prematura, tanto na forma heterozigótica (HFHe), mas principalmente na homozigótica (HFHo), sendo que na última, praticamente todos os indivíduos serão afetados com eventos cardiovasculares ateroscleróticos até a vida adulta. Sendo assim, o rastreamento para identificar indivíduos com HF, ainda na infância, é de suma importância, visto a gravidade da doença e sua apresentação geralmente assintomática. Na vida adulta, a presença de xantomas tendinosos, sinal clínico característico da doença, pode e deve ser um fator potencial para iniciar a investigação da HF.¹⁻³

O risco cardiovascular na HF é determinado tanto pela concentração de LDL-c como pela presença dos fatores de risco tradicionais (idade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, tabagismo, síndrome metabólica, entre outros).³

A LDL transporta a maior parte do colesterol plasmático e se liga ao receptor de LDL (LDLR) da membrana celular através de dois ligantes da molécula de LDL, a Apolipoproteína (Apo) B-100 e a Apo E. O complexo formado por LDL e LDLR penetra no hepatócito, a LDL é degradada no lisossomo e o LDLR pode ser reciclado, retornando para a membrana celular. Esse processo de retorno do LDLR à superfície pode se repetir até 150 vezes, aumentando o *clearance* de LDL e, conseqüentemente, reduzindo as concentrações plasmáticas de LDL-c. O fígado, por sua vez, secreta a pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) que se liga ao LDLR e inibe este processo de reciclagem do LDLR para a membrana celular. Assim, a PCSK9 reduziria os LDLR disponíveis na membrana plasmática, aumentando o LDL-c sérico.⁴ Brown e Goldstein receberam um prêmio Nobel pela descoberta do mecanismo dos LDLR hepáticos e contribuíram de forma relevante para o entendimento desse processo fisiopatológico. A partir daí novos fármacos puderam ser desenvolvidos, potencializando o tratamento da hipercolesterolemia. Primeiramente as estatinas e, mais tarde, os inibidores da PCSK9.

EPIDEMIOLOGIA

A HF é considerada um problema de saúde pública, pois eleva a morbimortalidade cardiovascular, impactando na redução da expectativa de vida. Seus portadores podem sofrer um evento coronário prematuramente e, aproximadamente, 200.000 pessoas morrem, no mundo, a cada ano, por eventos cardíacos secundários à HF.¹ Tem prevalência aproximada de 1:500 na população geral; no entanto, essas estimativas derivaram de estudos com número limitado de dados ou de populações selecionadas. Estudos recentes e maiores sugerem que a HF pode ser duas vezes mais comum que os dados anteriores. Sua prevalência varia substancialmente com os métodos e critérios usados na definição da doença e também de acordo com a ancestralidade da população avaliada.

A HFHe tem prevalência relativamente alta, afetando 1:200–300 indivíduos, enquanto a HFHo é rara, com prevalência variando de 1:250.000 a 1.000.000 de indivíduos quando o efeito fundador não está presente.³ Quando presente, como nas populações sul-africanas, libanesas, franco-canadenses e finlandesas, esse valor é estimado em 1:160.000, ocasionado inclusive por casamentos consanguíneos.⁴⁻⁶

Segundo meta-análise recente, a prevalência atual de HF na população geral é de 1:311, com prevalência 18 vezes maior entre os indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica.⁷ Outra meta-análise evidenciou maior incidência naqueles com doença isquêmica do coração, doença cardíaca isquêmica prematura e hipercolesterolemia grave, em 10, 20 e 23 vezes, respectivamente.⁸

Nos Estados Unidos, a estimativa da prevalência em indivíduos maiores de 20 anos é de 1:250, com maior prevalência na população entre 60 a 69 anos. Entretanto, na maioria dos países, permanece mal diagnosticada.^{3,4,9}

No Brasil, o estudo ELSA, realizado em população adulta, utilizando os critérios do Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), estimou em 1:263 indivíduos a prevalência da HF, com variações de acordo com: gênero (0,38% em mulheres e 0,30% em homens), raça (0,25% em brancos, 0,47% em etnia mista e 0,67% em negros) e idade (0,10% de 35-45 anos, 0,42% de 46-55 anos, 0,60% de 56-65 anos e 0,26% de 66-75 anos).¹⁰

Na presença de DAC entre os portadores de HF, eleva-se a taxa de internações hospitalares. No Brasil quase 13000 pessoas com HF são internadas por DAC, por ano, aumentando os gastos com a doença e demonstrando sua gravidade.¹¹

Indivíduos homozigotos apresentam eventos cardiovasculares ateroscleróticos mais precoces, principalmente DAC, na primeira e segunda décadas de vida, além de doença valvar aórtica (insuficiência e/ou estenose) e doença valvar supra-aórtica.¹² Os heterozigóticos apresentam risco de 10 a 13 vezes maior de DAC quando comparados com normolipidêmicos. Inclusive, quando não tratados adequadamente, podem desenvolver doença coronariana antes dos 55 e 60 anos (em homens e mulheres, respectivamente), com o primeiro evento ocorrendo aproximadamente 20 anos antes do que na população em geral.⁹ Estes pacientes quando apresentam um primeiro evento de síndrome coronária aguda, têm risco de morte quase duas vezes maior em um ano que a população geral, mesmo na vigência de tratamento otimizado com estatinas de alta potência.¹²

Estudos mostram o desenvolvimento precoce de aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes com HF, identificando valores elevados e aumento da progressão da espessura da íntima-média da carótida em comparação com irmãos saudáveis.^{8,13} Da mesma forma, estudos avaliando o uso de estatinas em pacientes jovens, observaram menor carga aterosclerótica em comparação ao grupo placebo.¹⁴ Esses dados justificam as recomendações para identificação e tratamento precoces de crianças e adolescentes com HF, uma vez que o tratamento com estatinas durante a infância retarda a progressão da doença aterosclerótica subclínica e pode reduzir futuros eventos cardiovasculares.⁹

DIAGNÓSTICO

A correlação entre HF e doença cardiovascular aterosclerótica precoce está bem estabelecida, uma vez que os indivíduos acometidos pela HF são expostos ao fator causal

aterogênico desde muito cedo. Geralmente não evidenciam manifestações na infância e apresentam maior risco cardiovascular do que os indivíduos com hipercolesterolemia por outras causas.^{2,3,8} Infelizmente, a falta de diagnóstico precoce faz com que a HF seja frequentemente diagnosticada somente após o primeiro evento cardiovascular.⁷

Os pacientes com HFHe são geralmente assintomáticos durante a infância e adolescência e desta forma, a maior parte dos diagnósticos de HF são feitos a partir de exames de rotina.⁹ Ainda existe uma grande lacuna na identificação destes pacientes, sendo a falha no diagnóstico de particular importância nas crianças. Dentre a população portadora de HF, menos de 10% tem diagnóstico conhecido e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante.^{1,2}

A presença de sinais clínicos característicos da doença (xantomas tendíneos ou arco corneano) fortalecem a suspeita do diagnóstico. No entanto, quando há suspeita clínica de HF, antes de chegar ao diagnóstico da mesma, deve-se investigar e excluir dislipidemias secundárias causadas por: diabetes, distúrbios endócrinos (incluindo hipotireoidismo), distúrbios renais, obesidade ou fármacos.⁹ Ao exame físico desses pacientes podemos encontrar manifestações dermatológicas e oculares, ocorrendo mais precocemente na forma homozigótica. (Figura 1) Os sinais clínicos da HF não são muito sensíveis, mas podem ser bastante específicos. Ou seja, embora não haja necessidade de sua presença para o diagnóstico, esses sinais, quando identificados, sugerem fortemente seu diagnóstico.

Os xantomas tendíneos são patognomônicos da HF e manifestam-se como espessamento dos tendões devido ao colesterol depositado dentro de macrófagos no tecido conjuntivo.^{4,9} Estima-se que o espessamento dos tendões ocorra em 63%, alterações na ecogenicidade dos tendões em 90% e xantomas em 68%, dos portadores de HF com mutações do gene LDLR.^{2,3} Estes xantomas são mais comuns no tendão calcâneo (tendão de Aquiles) e nos tendões de músculos extensores. A deposição de colesterol também pode se manifestar como xantomas tuberosos (nas mãos,

cotovelos ou joelhos) ou xantelasma (nas pálpebras). Durante o exame físico é importante a palpação tendínea, pois muitas vezes não são perceptíveis apenas na inspeção visual.⁴

O arco corneano é formado por deposição de colesterol ao redor da borda da córnea. É mais específico em pacientes portadores de HF com menos de 45 anos de idade e pode ocorrer em 50% dos indivíduos com HF entre 31- 35 anos. O arco corneano completo geralmente está presente em 50% dos portadores de HF aos 50 anos. No entanto, não há correlação entre o grau do arco corneano e as manifestações de DAC.^{4,9,15}

Indivíduos com HFHo têm sido mais comumente diagnosticados utilizando-se os critérios clínicos acima mencionados.⁶ Entretanto, alguns critérios diagnósticos têm sido utilizados na tentativa de uniformizar e formalizar o diagnóstico de HF, sendo os do Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) os mais usados atualmente. Outros dois critérios: Simon Broome Register Group e US MEDPED^{1,2} são também utilizados. Os critérios do DLCN categorizam os pacientes em HF definitivo, provável, possível e improvável. Incluem: presença de xantomas, mutação genética ou histórico familiar de HF, eventos cardiovasculares precoces, xantomas tendinosos e/ou arco corneano e níveis elevados de LDL-c. (Tabela 1)⁴ O Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que publicou a I Diretriz de HF³ e a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose em 2017,¹⁶ adotaram esse critério.

Em relação ao diagnóstico laboratorial de HF, o mesmo deve ser suspeitado quando: LDL-c \geq 190 mg/dL ou colesterol total \geq 310 mg/dL em adultos; colesterol total \geq 230 mg/dL e LDL-c \geq 160 mg/dL em crianças e adolescentes até 19 anos. Dessa forma, o perfil lipídico típico da HF é caracterizado por LDL-c elevado (300 mg/dL ou mais) com níveis de colesterol total consequentemente aumentados. Em geral, os triglicérides são normais e a concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) pode estar reduzida ou normal.³

O risco de DAC é maior em portadores de mutações patogênicas comparado àqueles sem mutações para qualquer valor de LDL-c. Acima de 190 mg/dL o risco de DAC chega



Figura 1. Manifestações dermatológicas e oculares: (A) Xantoma tendinoso falangeano, (B) xantoma tendinoso no cotovelo, (C) xantoma no tendão de Aquiles, (D) arco corneano.³

Tabela 1. Diagnóstico clínico de HFHe utilizado pelo escore de *Dutch Lipid Clinic Network*.

Parâmetro	Escore
História familiar	
I. Parente de 1º grau com história de DAC ou doença vascular prematura OU	1
II. Parente adulto de 1º grau com LDL-C > 290 mg/dL	
I. Parente de 1º grau com xantomas tendíneos e /ou arco corneano OU	2
II. Parente de 1º grau < 16 anos com LDL-C > 260 mg/dL	
História pessoal	
I. DAC prematura	2
II. Doença vascular periférica ou cerebrovascular	1
Sinais físicos	
I. Xantomas	6
II. Arco corneano em < 45 anos	4
Laboratório (para triglicérides < 200 mg/dL)	
I. LDL-C ≥ 330 mg/dL	8
II. LDL-C 250-329 mg/dL	5
III. LDL-C 190-249 mg/dL	3
IV. LDL-C 155-189 mg/dL	1
Análise do DNA	
Presença de mutações funcionais no receptor de LDL	8

Diagnóstico de certeza ou definitivo: > 8 pontos; provável: 6-8 pontos; possível: 3-5 pontos; não é HF: < 3 pontos

Adaptado de Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.¹⁶

a ser três vezes maior nos portadores de mutações causais, comparado aos não portadores. Isso se dá pela exposição ao longo da vida a níveis muito elevados de LDL-c.¹⁷ Embora os testes genéticos sejam considerados o padrão ouro para o diagnóstico de HF, este não é amplamente disponível e acessível para a maioria dos países, principalmente para triagem em um nível populacional. Sendo assim a maioria dos estudos de prevalência usou os critérios clínicos como método diagnóstico.⁷

O diagnóstico genético da HF é feito por sequenciamento das regiões codificadoras dos genes causais, que são: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* e *Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 (LDLRAP-1)*. Mutações genéticas no *LDLR*, no gene da *APOB* ou *PCSK9* ocorrem em aproximadamente 93%, 5% e 2%, respectivamente, dos indivíduos com fenótipo consistente com HF.¹⁶

A identificação da HF por níveis elevados de LDL-c, se dá em razão de defeitos no gene que codifica o LDLR, com cerca de 2000 mutações já descritas até o momento; pode também ser secundária a defeitos no gene *APOB*, que codifica a Apo B-100, e esta, quando defeituosa, possui menor afinidade pelo LDLR; ou ainda, quando existe maior catabolismo do LDLR, devido a mutações com ganho de função no gene da *PCSK9*. O fenótipo clínico é muito semelhante entre as três formas mais comuns de HF, porém os defeitos do gene *APOB* são mais comuns entre algumas populações europeias, enquanto mutações do gene *PCSK9* não têm uma frequência muito bem estabelecida.^{18,19}

Os heterozigotos possuem aproximadamente metade dos LDLR ativos, enquanto nos homozigotos, estão parcialmente ou completamente inativos.³ A importância do diagnóstico genético reside no fato de que os critérios clínicos/laboratoriais muitas vezes não são conhecidos dos pacientes, dificultando a confirmação diagnóstica.³ As mutações genéticas são identificadas em aproximadamente 60 a 80% nos indivíduos com HFHe, e quando apresentadas em dois alelos dentro de regiões codificadoras dos genes causais, caracterizam o padrão genotípico de HFHo.⁶

Em alguns casos, outras etiologias moleculares devem ser pesquisadas, como mutações no gene *APOE*, que codifica a apolipoproteína E, ou no gene *LIPA*, que codifica a lipase ácida lisossomal.¹⁵

Apesar do teste genético não influenciar o curso do tratamento para pacientes portadores de HF provável ou definitiva, pois o tratamento é guiado pelos níveis de LDL-c, possui importância no diagnóstico, pois:^{3,15} estabelece ou confirma o diagnóstico definitivo, reduzindo o tempo de investigação com outras causas secundárias ao aumento de LDL-c; melhora o prognóstico e o refinamento da estratificação de risco, devido à detecção de variantes patogênicas que indicariam maior risco cardiovascular; diante de um resultado de teste genético positivo, se associa a mais eficaz terapia hipolipemiante e à adesão, além de reduções maiores de LDL-c; a detecção precoce permite a oportunidade de antecipar o tratamento e as modificações no estilo de vida; em teste genético num caso índice informativo, leva à cascata genética em indivíduos sob risco na mesma família com alta sensibilidade e especificidade; permite discriminar, em nível molecular, indivíduos com HFHe, heterozigotos compostos, duplo heterozigotos, HFHo, formas autossômicas recessivas e aqueles em quem não se identificou uma variante patogênica, mas com fenótipo de HF; explicaria uma história familiar prematura de DAC e uma má resposta ao tratamento hipolipemiante.

O rastreamento familiar em cascata é feito a partir de um caso-índice positivo para HF. Em seguida, são recrutados todos os familiares de primeiro grau (pai, mãe, filhos) dos pacientes para a determinação do perfil lipídico e realização de teste genético, quando disponível.⁹ À medida que novos casos vão sendo identificados, novos parentes vão sendo convocados para o rastreamento, em cascata. As chances de identificação de outros portadores de HF a partir de um caso-índice são de 50% nos familiares de primeiro grau, 25% nos de segundo grau e 12,5% nos de terceiro grau.³ O rastreamento familiar em cascata é a estratégia mais custo-efetiva no diagnóstico de HF.¹⁵ O teste genético seria indicado a partir dos cinco anos de idade ou até mesmo antes se houver suspeita de HFHo, utilizando-se o rastreamento em cascata.²⁰

A importância de diagnosticar e tratar precocemente os indivíduos portadores de HF, se dá para que eles venham a desenvolver uma expectativa de vida normal. Desse modo, a infância seria a ocasião ideal para se identificar a doença.^{5,20} Para isso, pode-se mensurar os níveis séricos de LDL-c. Uma vez que estejam > 190 mg/dL ou 160 mg/dL (associado com história familiar de DAC prematura) e/ou níveis basais elevados de LDL-c em um dos pais, seria feito o diagnóstico fenotípico de HF.²⁰ Caso um dos pais possua defeito genético para HF, o valor de corte para o LDL-c na criança seria > 130 mg/dL.²⁰ Não existe um consenso absoluto em relação

a qual deve ser a idade mínima indicada para se iniciar a investigação laboratorial da doença. Na Europa o intervalo proposto é de um a nove anos de idade.²¹ Nos EUA, entre nove e 11 anos.^{22,23} No Brasil, o rastreamento pode ser a partir dos dois anos, quando se tem critérios indicativos de HF, ou até mesmo antes se indicativo de HFHo. Na ausência, a dosagem do colesterol total está indicada após os 10 anos de idade.³

TRATAMENTO

Todos os pacientes e seus familiares devem ser orientados quanto às mudanças no estilo de vida, incluindo: dieta saudável com redução do consumo de gorduras saturadas e suspensão de gorduras trans; cessação de tabagismo; atividade física regular e controle do peso.⁴

As diretrizes recomendam o início do tratamento medicamentoso em pacientes com fenótipos de HF baseados em: idade, valores iniciais de LDL-c, risco cardiovascular, história familiar e comorbidades associadas.³ A HF *per se* é considerada condição de alto risco de eventos cardiovasculares.

A terapêutica farmacológica tem por objetivo a redução de LDL-c com a utilização de estatinas, em pelo menos 50% do valor basal. Alguns autores, por sua vez, sugerem metas de LDL-c baseadas em faixas etárias. Em pacientes com fatores de risco adicionais (diabetes, obesidade, história familiar de doenças cardiovasculares) são propostas metas ainda mais rigorosas.⁹

Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, na prevenção primária recomenda-se, para pacientes de alto risco cardiovascular - metas de LDL-c < 70 mg/dL e não-HDL-c < 100 mg/dL e na prevenção secundária LDL-c < 50 mg/dL e não-HDL-c < 80 mg/dL.¹⁶ Pelas recomendações europeias,²⁴ LDL-c < 55 mg/dL (< 1,4 mmol/L) para muito alto risco e LDL-c < 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L) na ocorrência de um segundo evento cardiovascular em dois anos; LDL-c < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) para alto risco. Nas diretrizes americanas,²² a meta é a redução \geq 50% de LDL-c basal e LDL-c < 70 mg/dL para pacientes de alto risco cardiovascular.

Para a redução efetiva do LDL-c, os medicamentos de primeira escolha são as estatinas de alta potência em doses máximas toleradas, atorvastatina 40-80 mg ou rosuvastatina 20-40 mg/dia. A sinvastatina pode ser utilizada na dose de 40 mg/dia, mas como não reduz o LDL-c em pelo menos 50%, deve ser associada à ezetimiba, na dose de 10 mg/dia. Com a adição de ezetimiba, há redução de LDL-c em cerca de 18% e seu uso se faz necessário na grande maioria dos pacientes com HF. Os inibidores da PCSK9 devem ser a terceira opção terapêutica.¹⁶

Para pacientes que apresentam um ou mais dos critérios de gravidade listados abaixo, é necessária a intensificação do tratamento, com metas mais agressivas de redução de LDL-c.²⁵

- Idade > 40 anos sem tratamento;
- Tabagismo;
- Sexo masculino;
- Lipoproteína (a) > 50 mg/dl;
- HDL-c < 40 mg/dL;
- Hipertensão arterial;
- Diabetes *mellitus*;
- História familiar de DAC prematura em parentes de primeiro

- grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos);
- Doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min);
- Índice de massa corporal > 30 kg/m²

Os resultados da nossa casuística, com portadores de HF em acompanhamento no Ambulatório de Lípidos da Santa Casa de São Paulo, mostrou que: tabagismo, hipertensão arterial e/ou história familiar de DAC, estiveram associados à maior incidência de eventos cardiovasculares, corroborando com os dados já descritos na literatura.

Particularidades no Tratamento da HFHo

Devido a agressividade e a precocidade com que as complicações de DAC se instauram nos pacientes HFHo, é inegável que uma dieta pobre em gordura saturada e colesterol deva ser incentivada a esses indivíduos; porém, mesmo que seguida rigorosamente, não terá um impacto efetivo nos níveis séricos de LDL-c.⁶ Os pacientes também devem evitar sedentarismo e tabagismo; contudo, a principal meta terapêutica é a redução das concentrações de LDL-c.⁶

As terapias farmacológicas devem ser iniciadas assim que o diagnóstico de HFHo for confirmado. O paciente deve receber dose máxima de estatina tolerada, associada geralmente à ezetimiba.^{5,6} Contudo, pacientes com HFHo respondem mal ao tratamento hipolipemiante com estatinas, devido à função nula (< 2%) ou muito reduzida (2-15%) dos LDLR; entretanto, haveria redução do risco cardiovascular. No estudo TESLA, que utilizou evolocumab, um inibidor de PCSK9, em pacientes HFHo, houve benefício quando havia parcial atividade dos LDLR (> 2%).²⁶

A idade é um fator limitante na terapêutica inicial. Assim, quando disponível, a aférese de lipoproteínas seria um tratamento alternativo para se alcançar os valores desejados de LDL-c, principalmente nos pacientes com menos de dois anos, pois o uso de hipolipemiantes, como inibidores da PCSK9 e a lomitapida não foram aprovados.⁵

A aférese de lipoproteínas pode reduzir o LDL-c em 55 a 75%, porém seu efeito é transitório. Apesar da eficácia estabelecida, a aférese é pouco usada na prática clínica devido ao alto custo e falta de acessibilidade para a maioria dos pacientes, além dos riscos inerentes a um procedimento invasivo.⁹

Outra alternativa é o transplante hepático, que pode ser indicado quando a terapêutica for refratária ao tratamento farmacológico otimizado. Entretanto, deve-se sempre discutir com o paciente e seus familiares, sobre os riscos e benefícios do procedimento.^{3,27}

Particularidades no tratamento da HFHe

A mudança de estilo de vida é o tratamento inicial de crianças e adolescentes com HFHe. A dieta sem gorduras *trans*, pobre em gorduras saturadas e rica em fibras, associada à atividade física, tem se mostrado segura e benéfica na população pediátrica. O objetivo do tratamento, nesse grupo etário, é manter o LDL-c \leq 130 mg/dL ou redução \geq 50% do LDL-c basal.^{5,9} O início precoce do tratamento com estatinas pode retardar em décadas o aparecimento da doença cardiovascular.²⁰ As estatinas são a primeira opção no tratamento farmacológico, sendo prescritas a partir dos oito anos de idade e na presença de história familiar positiva para a DAC.^{16,20} As estatinas de menor potência, como fluvastatina, pravastatina e lovastatina, geralmente não são apropriadas para os portadores de HF por possuírem menor capacidade

de reduzir níveis elevados de LDL-c.³ Para jovens saudáveis de 10 a 21 anos, a mudança do estilo de vida deve ser orientada àqueles com LDL-c \geq 130 mg/dL. A medicação deve ser iniciada se o LDL-c permanecer \geq 190 mg/dL, apesar de seis meses de modificação do estilo de vida. Se houver um histórico familiar de doença aterosclerótica precoce, então a medicação deve ser iniciada naqueles indivíduos com LDL-c \geq 160 mg/dL que não respondem suficientemente à modificação do estilo de vida. Em pacientes com fatores de risco adicionais, a medicação hipolipemiante seria indicada quando o LDL-c é persistentemente \geq 130 mg/dL.^{3,4,9}

A adição de ezetimiba ou de sequestrantes de ácidos biliares está aprovada a partir dos 10 anos. Como os sequestrantes de ácidos biliares podem reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis, é necessária sua suplementação. Porém, são raramente utilizados, devido seus efeitos colaterais.^{16,20}

Particularidades dos hipolipemiantes

Estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA reductase)

As estatinas representam a terapia farmacológica padrão e são recomendadas por todas as diretrizes como medicamentos de primeira linha no tratamento farmacológico da HF, na maior dose tolerada pelo paciente. Esta classe atua inibindo a síntese do colesterol, aumentando assim a expressão de receptores e resultando em maior remoção da LDL plasmática.^{4,9} Embora pacientes com HFh apresentem apenas 50% dos receptores de LDL funcionantes, estes geralmente apresentam boa resposta ao uso de estatinas.³ Os efeitos das estatinas têm sido muito estudados, e a maioria dos ensaios clínicos randomizados observou uma redução de cerca de 50% dos níveis basais de LDL, bem como redução de eventos cardiovasculares. Apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada, há uma grande parcela de pacientes com HF que não atinge a meta de LDL, devido aos elevados valores basais.^{3,4}

Para o tratamento da HF devem ser utilizadas estatinas de alta potência como a atorvastatina e a rosuvastatina, preferencialmente. Geralmente inicia-se o tratamento com doses baixas, titulando-se até a obtenção de redução \geq 50% a partir dos níveis basais.^{3,13}

Antes de iniciar o tratamento, deve-se dosar obrigatoriamente os níveis basais de creatinofosfoquinase (CPK), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), para monitoramento de lesão muscular e toxicidade hepática, respectivamente. Embora a dosagem de glicemia de jejum e hemoglobina glicada não seja obrigatória, é recomendada pelo risco de desenvolver ou agravar o diabetes *mellitus* tipo 2, secundário ao uso das estatinas de alta potência. Essa ocorrência se dá principalmente naqueles indivíduos com maior risco para desenvolver diabetes. Contudo, o benefício cardiovascular demonstrado com o uso de estatinas em diabéticos supera, e muito, o possível malefício causado. Os efeitos colaterais das estatinas são raros, porém quando presentes, podem causar miopatia e elevação de enzimas hepáticas; são mais prováveis com o uso de doses mais altas e em pacientes que tomam outros medicamentos, particularmente ciclosporina, antifúngicos e medicamentos que comprometam o sistema do citocromo P450.³

O tratamento com estatina deve ser interrompido quando os níveis de CPK atingirem cinco a sete vezes e os das

transaminases (AST e ALT) três vezes, o limite superior da normalidade. Após um período de três meses sem a medicação e com normalização dos níveis de CPK e transaminases, pode ser introduzida a mesma droga em dose menor ou outra estatina. Caso o paciente se mostre intolerante ao uso de estatinas, deve-se introduzir outro hipolipemiante.^{3,9}

Inibidor da absorção de colesterol: ezetimiba

A ezetimiba é o fármaco de segunda linha na maioria das diretrizes para o tratamento da hipercolesterolemia. Esta classe medicamentosa atua inibindo a absorção de colesterol nos enterócitos, reduzindo o afluxo para o fígado, resultando em aumento compensatório da expressão de receptores hepáticos de LDL, com consequente aumento da captura de partículas de LDL-c circulantes.^{3,28}

Tem grande eficácia na redução dos níveis de LDL quando usado em associação com estatinas. Esta medicação impacta em redução adicional de 10 a 30% (18% na média) nos níveis de LDL-c em pacientes já em uso de estatinas nas doses máximas toleradas.^{14,29} A ezetimiba, em associação com a sinvastatina, mostrou eficácia na redução de eventos cardiovasculares nos estudos SHARP³⁰ e IMPROVE-IT.³¹ Apesar desses estudos não terem sido direcionados para populações especificamente com HF, a ezetimiba é utilizada tanto como terapia adjuvante às estatinas para redução dos níveis de LDL-c, como na prevenção da doença cardiovascular em portadores de HF.³

Sequestrante de ácido biliar: colestiramina

São medicamentos que podem ser utilizados como alternativa às estatinas naqueles pacientes intolerantes ou que apresentem contraindicações. Reduzem o LDL-c em torno de 10 a 20%, podendo ser usados em combinação com estatinas naqueles pacientes que não conseguem atingir a meta de LDL-c. Atualmente são pouco utilizados na prática clínica devido seus efeitos colaterais e impalatabilidade.⁴ Entretanto, já tiveram seu uso associado à redução de risco cardiovascular em período antes da chegada das estatinas.³²

Inibidores da PCSK9: alirocumabe e evolucumabe

A inibição da PCSK9 pode reduzir os níveis plasmáticos de LDL-c, por impedir a degradação de LDLR.³³ Os inibidores da PCSK9 (iPCSK9) são anticorpos monoclonais humanos, administrados de forma injetável subcutânea. Há dois tipos disponíveis: 1- evolucumabe, na dose de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg a cada quatro semanas; alirocumabe, 75-150 mg a cada duas semanas. Ambos reduzem adicionalmente o LDL-c em torno de 50-60% com segurança, sem acrescentar risco de eventos adversos relevantes. Importante ressaltar que os iPCSK9 devem ser prescritos em associação com a dose de estatinas otimizada, associado à ezetimiba, exceção feita aos casos de intolerância às estatinas.¹⁷

Mostraram grande redução de LDL-c e de desfechos cardiovasculares em diferentes ensaios clínicos randomizados, alirocumabe no estudo ODYSSEY³⁴ *Outcomes* e evolucumabe no estudo FOURIER.³⁵ Nestes dois estudos, reduziram os níveis de LDL-c em 50 a 60%. Embora apresentem maior eficácia do que a ezetimiba, o uso de inibidores da PCSK9 ainda é limitado pelo alto custo e indisponibilidade no sistema público de saúde, sendo utilizados como medicamentos de segunda ou terceira linha para pacientes com HFh de difícil controle ou de muito alto risco cardiovascular.^{6,35,36}

Outra forma de inibir a ação da PCSK9 é reduzir sua produção tecidual. Os *small interfering RNA* (siRNA) impedem a tradução do RNA mensageiro.³⁷ O inclisiran é um siRNA sintético que promove inibição do RNA relacionado à síntese da PCSK9. Sua eficácia foi demonstrada (em estudo fase 1 e confirmada em estudo fase 2), com redução de 52,6% do LDL-c.³⁸ A grande diferença em relação ao anticorpo monoclonal é a duração prolongada do efeito redutor do LDL-c e dos níveis de PCSK9, que persistiram por 180 dias.

Inibidor da *Microsomal Transfer Protein* (MTP): lomitapida

A proteína de transferência microsossomal de triglicerídeos (MTP) é uma proteína chave envolvida na formação e secreção das lipoproteínas que contêm Apo B nos hepatócitos e enterócitos. A lomitapida é uma molécula inibidora da MTP, utilizada por via oral, indicada em HFHo (já que não depende de atividade de LDLR) e HFHe, como estratégia potencial para a redução dos níveis de colesterol (em até 50%) e de triglicérides plasmáticos.³⁹ Atualmente, seu uso tem aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Regulatória Europeia (EMA) como terapia adjuvante em adultos com HFHo; entretanto, já está documentado seu uso em criança.⁴⁰ Recentemente a lomitapida foi aprovada em nosso país em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso na HFHo.

A lomitapida é administrada por via oral, na dose inicial de 5 mg/dia e pode chegar a 60 mg/dia, sendo que a dose deve ser individualizada de acordo com as metas terapêuticas e com a resposta e tolerância individual ao tratamento. Estudo de fase três em pacientes com HFHo, em doses iniciais de 5 mg/dia e tituladas até 60 mg/dia, associadas à terapia de base, mostrou reduções adicionais de 50% no LDL-c e de 49% na Apo B.⁴¹ Ainda não foram descritas alterações em concentrações de HDL-c e Lp(a) com a manutenção do tratamento com lomitapida após 78 semanas, exceto discretas flutuações de HDL-c.⁴¹

Estudo de fase 3 com 26 semanas de tratamento avaliou o alcance de metas da *European Atherosclerosis Society* e da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. O alcance de meta de LDL-c < 100 mg/dL foi de 51% e < 70 mg/dL foi de 28% nas primeiras 26 semanas. Na fase de extensão, nos pacientes que continuaram com lomitapida após 176 semanas (N=19), 74% alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e 58% < 70 mg/dL em pelo menos uma dosagem. Houve dois eventos cardiovasculares, uma morte cardíaca e uma revascularização do miocárdio, equivalente a 1,7 eventos por 1000 pacientes por mês de tratamento. Esses valores são muito menores do que os observados entre as coortes de pacientes com HF antes do uso das novas terapias.⁴²

Dados de mundo real, com 18 pacientes com HFHo em tratamento adjuvante com lomitapide em dose média de 19 mg/dia num seguimento de 32,3 ± 29, sete meses mostraram redução de LDL-c de 68,2 ± 24,8% e na visita final, 60% dos pacientes alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e, 46,6% < 70 mg/dL; 80% dos pacientes deixaram de necessitar LDL-aférese, devido aos valores alcançados de LDL-c. A redução do LDL-c foi variável (13-95%), independente do genótipo.⁴³ No seguimento, 53,3% tiveram eventos adversos, mas nenhum grave. Não houve aumento de transaminases > 5x o LSN e nenhum paciente interrompeu a medicação por eventos adversos. Cinco pacientes realizaram ultrassom hepático ou ressonância nuclear magnética

com espectroscopia e nenhum deles apresentou indícios de dano hepático.⁴³

Dados de registro de cinco anos em pacientes com HFHo que iniciaram lomitapida (N=187) foram consistentes quanto à eficácia e segurança nos estudos de fase 3, apesar do uso de uma dose mais baixa (10 mg vs 40 mg). Não houve novos achados de segurança e a incidência de eventos adversos, eventos adversos sérios, elevações de alanina aminotransferase foi menor do que nos estudos de fase 3, provavelmente relacionados à menor dose utilizada.⁴⁴

Medicações redutoras de ANGPTL3

Existem alternativas mais recentes de tratamento em desenvolvimento, principalmente para pacientes HFHo que não respondem bem à terapêutica. A família *angiopoetina-like* (ANGPTL), um grupo de glicoproteínas com oito tipos diferentes de proteínas, tendo os tipos 3, 4 e 8 envolvidos no metabolismo lipídico, representam essas novas oportunidades. É o caso da ANGPTL3, glicoproteína produzida no fígado, que atua como inibidor da lipase endotelial e lipase lipoprotéica. A inibição dessa glicoproteína reduziria até 40% o risco cardiovascular. O evinacumab, anticorpo monoclonal que atua reduzindo os níveis de ANGPTL3, demonstrou redução de 47% de LDL-c, com efeitos colaterais similares ao grupo placebo.^{45,46}

Ácido bempedóico

O ácido bempedóico é uma molécula que atua na redução do LDL-c pela inibição de uma enzima-chave na via de biossíntese do colesterol, a ATP citrato liase, que atua um passo antes da 3-hydroxy-3-metilglutaril-coenzima A. Diferente das estatinas, tem ação específica no fígado, sem interferência nos músculos esqueléticos.⁴⁷

No estudo *CLEAR HARMONY*, os resultados de eficácia na redução de LDL-c foram consistentes. Quando o ácido bempedóico foi adicionado à terapia com estatina de moderada ou alta potência, com ou sem a adição de ezetimiba, houve redução significativa dos níveis de LDL-c, além de reduzir o colesterol não HDL, colesterol total, apoB e proteína C-reativa de alta sensibilidade, em comparação ao placebo.⁴⁸

Esta classe de fármacos é associada a elevações modestas no nível de ácido úrico, explicada pela competição do metabólito do medicamento e do ácido úrico para os mesmos transportadores renais envolvidos na excreção desses compostos.⁴⁸ Dados de segurança com exposição prolongada, bem como de desfechos cardiovasculares, estão sendo avaliados em estudo de fase 3, ainda sem resultados publicados.

CONCLUSÕES

A HF é uma doença de alto risco, que reduz a expectativa de vida de seus portadores. Apesar de sua gravidade, quando identificada e tratada precocemente, promove redução no risco de eventos cardiovasculares. A descoberta de novos fármacos, seguros e eficazes, está trazendo esperança para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
- World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization. 1999.
- Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, Alves RJ, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 suppl 2):1–28.
- Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
- Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 18:1-13.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–57.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–59.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-66.
- Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014; 7(2):107-17.
- Harada P, Miname MH, Bensenor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex T and race matter. *The ELSA-Brasil. Atherosclerosis*. 2018; 277:273-77.
- Bahia LR, Rosa RS, Santos RD, Araujo DV. Estimated costs of hospitalization due to coronary artery disease attributable to familial hypercholesterolemia in the Brazilian public health system. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(3):303-8.
- 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(10):698-709.
- Braamskamp MJAM, Kusters DM, Avis HJ, Smets EMA, Wijburg FA, Kastelein JJP, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. *Paediatr Drugs*. 2015; 17(2):159–66.
- Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1-76.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
- Brønne I, Kleinecke M, Reiz B, Graf E, Strom T, Wieland T, et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2): 191–7.
- Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016;354(6319):aaf7000.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
- Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272–6.
- Grundly SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046-e1081.
- Ritchie SK, Murphy EC-S, Ice C, Cottrell LA, Minor V, Elliott E, et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the cardiac project. *Pediatrics*. 2010;126(2):260–5.
- Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;292:160-62. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;294:80-82.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, TESLA Investigators, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-50.
- Barbir M, Khaghani A, Kehely A, Tan KC, Mitchell A, Thompson GR, et al. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Q J Med*. 1992;85(307-308):807-12.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(4):353-61.
- Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1431-43.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-94.e10.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011748.

34. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):387-96.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
36. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1369-1374.
37. Seidah NG, Prat A, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. *Cardiovasc Res*. 2019;115(3):510-8.
38. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-40.
39. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148-56.
40. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, Santos RD. Case report: the efficiency and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(3):397-401.
41. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381(9860):40-6.
42. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):96.
43. D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther*. 2017;34(5):1200-10.
44. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Philips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-17.
45. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(3):211-21.
46. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-20.
47. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7(1):13457.
48. Ray KK, Phil M, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon,LT, et al; Safety and Efficacy of Bempedoic Acid. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DESAFIO TERAPÊUTICO

HYPOALPHALIPOPROTEINEMIAS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CLINICAL PRESENTATION AND THERAPEUTIC CHALLENGE



Clique para acessar
o Podcast

Fabiana Cordeiro Juliani¹
Viviane Zorzanelli Rocha²
Ana Paula Marte Chacra²
Raul D. Santos^{2,3}

1. Instituto do Coração (InCor). Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Faculdade de Medicina. Laboratório de Metabolismo e Lipídeos. São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas. Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Faculdade de Medicina da. Unidade de Lipídeos. São Paulo, SP, Brasil.

3. Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Fabiana Cordeiro Juliani
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Bloco II, 1º Subsolo, Salas 26 e 29.
Cep: 05403-000. São Paulo, SP, Brasil.
fabiana.juliani@usp.br

RESUMO

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) compõem um grupo de partículas heterogêneas de diferentes subfrações. Na circulação, essas partículas captam o excesso de colesterol livre dos tecidos periféricos realizando o transporte do colesterol até o fígado, processo chave para a homeostase do colesterol no organismo. Inúmeras outras funções relacionadas com a prevenção e instalação do processo de aterogênese são atribuídas à HDL. Com base na “Hipótese da HDL-colesterol”, sustentada pela forte associação inversa entre os níveis do HDL-C e o risco de doença cardiovascular (DCV), a HDL recebeu destaque como um promissor alvo terapêutico. Contudo, estudos clínicos randomizados que testaram medicamentos capazes de aumentar a HDL-C falharam em demonstrar benefícios. A redução nos níveis do HDL-C (< 40 mg/dl) pode ocorrer de forma isolada ou em associação a outros distúrbios, como o aumento do LDL-C e/ou triglicérides, e representa uma desordem do metabolismo de lipoproteínas denominado HDL-C baixo ou hipoalfalipoproteinemia. Com frequência, os níveis baixos de HDL-C se devem a causas secundárias. Contudo, os níveis extremamente baixos do HDL-C (< 20 mg/dL), em particular quando não há hipertrigliceridemia, representam causas primárias de hipoalfalipoproteinemias, e podem decorrer de distúrbios monogênicos raros que resultam em profunda perturbação na biogênese e das vias metabólicas da HDL. É importante salientar, porém, que nem todos os defeitos que levam à deficiência grave de HDL associam-se a aumento no risco de DCV. Há perspectivas de que terapias baseadas na infusão de HDL reconstituída (HDLr) como o MDCCO-216, o CSL-112 e o CER-001 possam contribuir para a redução de desfechos cardiovasculares nesses pacientes.

Descritores: Lipoproteína de Alta Densidade (HDL); Hipoalfalipoproteinemia; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

High-density lipoproteins (HDL) comprise a group of heterogeneous particles from different subfractions. In circulation, these particles capture excess free cholesterol from the peripheral tissues and transport the cholesterol to the liver, a key process for cholesterol homeostasis in the body. Numerous other functions related to the prevention and implementation of the process of atherogenesis are attributed to HDL. Based on the “HDL-cholesterol hypothesis”, supported by the strong inverse association between HDL-C levels and the risk of cardiovascular disease (CVD), HDL was highlighted as a promising therapeutic target. However, randomized clinical trials that tested drugs capable of increasing HDL-C failed to show benefits. The reduction in HDL-C levels (<40 mg/dL) can occur in isolation or in association with other disorders, such as an increase in LDL-C and/or triglycerides, and represents a lipoprotein metabolism disorder called low HDL-C or hypoalphalipoproteinemia. Low HDL-C levels are often due to secondary causes. However, extremely low HDL-C levels (<20 mg/dL), particularly in the absence of hypertriglyceridemia, are primary causes of hypoalphalipoproteinemias and can result from rare monogenic disorders that result in profound disturbances of biogenesis and of the metabolic pathways of HDL. It is worth noting, however, that not all defects that lead to serious HDL deficiencies are associated with an increased risk of CVD. There are perspectives that therapies based on the infusion of reconstituted HDL (HDLr), such as MDCCO-216, CSL-112 and CER-001, may contribute to the reduction of cardiovascular outcomes in these patients.

Keywords: Lipoprotein, HDL; Hypoalphalipoproteinemia; Cardiovascular Disease.

ESTRUTURA E METABOLISMO DA HDL

Lipoproteínas consistem em agregados macromoleculares que tem como função o transporte de lípidos na circulação linfática, interstício e sangue. São constituídas por um núcleo hidrofóbico e uma superfície hidrofílica na qual são inseridas apolipoproteínas. De acordo com a composição de lípidos e o tipo de apolipoproteína, podem ser classificadas em cinco categorias principais: quilomícrons, VLDL (*very-low-density lipoprotein*), IDL (*intermediate-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*) e HDL (*high-density lipoprotein*).¹

A HDL é a fração constituída por partículas de menor grandeza (7 a 13nm), formada por um conjunto bastante heterogêneo de subfrações que se diferem não apenas em tamanho, mas também em composição e ação fisiológica. A HDL se caracteriza por apresentar elevado conteúdo proteico (> 30%), do que resulta sua alta densidade (1,063 a 1,210 g/mL).² A formação da HDL se inicia com a lipidação da apolipoproteína A-I (apo A-I), principal proteína da HDL, responsável por possibilitar sua interação com os diferentes sistemas celulares e plasmáticos envolvidos na homeostase do colesterol.³

A HDL é sintetizada no fígado e intestino delgado como partículas discóides e achatadas compostas inicialmente por pequena quantidade de colesterol não esterificado e fosfolípidos, denominadas HDL nascente. Na circulação, essas partículas captam o excesso de colesterol livre e de fosfolípidos dos tecidos periféricos e da superfície de outras lipoproteínas, sendo convertidas em partículas ligeiramente maiores, denominadas HDL3, as quais devido à aquisição de lípidos, são progressivamente transformadas em sua forma madura e esférica HDL2.⁴ Os lípidos plasmáticos são constantemente transferidos de uma classe de lipoproteínas para outra. A transferência de lípidos é um processo bidirecional que depende tanto da estrutura da lipoproteína doadora e receptora, quanto da ação das proteínas de transferência denominadas CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) e a PLTP (*phospholipid transfer protein*), e desta forma a HDL é constantemente remodelada.^{5,6} A transferência de lípidos é essencial para o papel da HDL em processos que compõem a chave para a homeostase do colesterol no organismo como a esterificação e o transporte reverso do colesterol.⁷

A esterificação do colesterol na HDL ocorre pela ação contínua da LCAT (*lecithin-cholesterol-acyl-transferase*), da qual a apo A-I é cofator. A formação de ésteres de colesterol que se deslocam da superfície da HDL para o núcleo da partícula, favorece a maturação da lipoproteína e é fundamental para a estabilização do pool plasmático do colesterol. Já no transporte reverso, o colesterol esterificado é levado dos tecidos periféricos para o fígado. Esse processo tem início a partir da interação das diferentes subfrações da HDL com os transportadores celulares ABCA1 e ABCG1 (*ATP-binding cassette transporter A1/G1*).⁸

Inúmeras outras funções são atribuídas à HDL, tais como, anti-inflamatória, antitrombótica, antioxidante, antiapoptótica e de vasodilatação, que parecem exercer papel reparador frente à injúria endotelial, prevenindo a instalação e o desenvolvimento do processo aterosclerótico e suas manifestações clínicas.⁹

RELAÇÃO INVERSA ENTRE O RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E O HDL-C

Recentemente, o *Framingham Heart Study* celebrou 72 anos, e desde a inclusão do primeiro voluntário em 1948, o estudo tem fornecido uma importante visão sobre epidemiologia e os fatores de risco associados às doenças cardiovasculares (DCV).¹⁰ Com base nessa coorte, no final da década de 70, foi publicado o primeiro estudo que mostrou a relação inversa entre os níveis do colesterol da HDL (HDL-C) e o risco de DCV. A partir de então, foi estabelecendo o que chamamos de "Hipótese do HDL-colesterol".^{11,12}

Após essa observação inicial, estudos posteriores relataram uma associação entre valores elevados do HDL-C e longevidade.^{13,14} Em 2009, o *Emerging Risk Factors Collaboration*, ao reunir dados de 68 estudos prospectivos, somando mais de 300.000 participantes sem doença vascular prévia, conduziu uma análise multivariada para investigar associações entre as principais lipoproteínas plasmáticas e o risco de DCV. Nessa análise foi observado que para cada incremento de 15 mg/dL no HDL-C o risco de evento cardiovascular era reduzido em 22% (IC 95%, 18 – 26%).¹⁵ Essa mesma relação inversa de risco se manteve em diferentes ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes em uso de estatinas. Dessa forma, mesmo em pacientes que apresentavam LDL-C inferior a 50 mg/dL, níveis baixos do HDL-C e da apo A-I foram preditivos de eventos cardiovasculares maiores, segundo uma metanálise que reuniu dados de oito desses grandes estudos (4S, AFCAPS-TexCAPS, LIPID, CARDS, TNT, IDEAL, SPARCL e JUPITER).¹⁶

Em contrapartida, dois estudos prospectivos atuais de base populacional dinamarquesa associaram paradoxalmente níveis altos do HDL-C com mortalidade. Tais dados foram apresentados em um trabalho que agrupou as coortes do *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) e do *Copenhagen General Population Study* (CGPS), reunindo 116.508 participantes adultos de ambos os sexos. Nesse trabalho, concentrações extremamente altas do HDL-C se associaram a maior risco de mortalidade por todas as causas tanto em homens quanto em mulheres e níveis muito baixos foram associados com mortalidade por DCV e câncer. Foi observado um platô nos níveis do HDL-C entre os intervalos de 58 a 76 mg/dL em homens, e de 77 a 96 mg/dL, em mulheres, onde mesmo após análise multivariada ajustada, nenhum risco adicional de mortalidade foi observado. Tais dados sugerem que há uma curva em U correlacionando o HDL-C com mortalidade, e que valores alvo do HDL-C devem ser aqueles que se distanciam dos extremos.¹⁷

No estudo CANHEART (*Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team*), os investigadores observaram um padrão semelhante de associação em forma de U entre os níveis do HDL-C e mortalidade. Na coorte canadense, composta por 631.762 indivíduos adultos de ambos os sexos sem doença cardiovascular pré-existente, valores baixos do HDL-C (≤ 30 mg/dL) se correlacionaram com mortalidade por DCV e câncer, e valores altos (> 90 mg/dL), com mortalidade por causa não-cardiovascular. O estudo CANHEART mostrou que tanto em homens quanto em mulheres, níveis altos do HDL-C não reduziram a mortalidade por DCV, indicando que o HDL-C elevado não necessariamente se associa a cardioproteção.¹⁸

ESTUDOS DE RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA, HDL-C E EVENTOS CARDIOVASCULARES

Em um estudo de randomização mendeliana que incluiu no total 54.500 participantes provenientes da *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) e do *Copenhagen General Population Study* (CGPS), foi sugerido que baixos níveis do colesterol da HDL, por si só, não causariam infarto do miocárdio (IM). Nesse estudo, 380 participantes do CCHS foram genotipados para seis diferentes variantes identificadas no gene da LCAT, sendo uma delas eleita para o estudo de causalidade (S208T), por associar-se especificamente aos níveis plasmáticos do HDL-C. Durante o seguimento, no CCHS foi observado um aumento de 18% no risco de IM para aqueles indivíduos que apresentavam HDL-C mais baixo. No entanto, a análise de randomização mendeliana mostrou que a presença da variante S208T, associada a diminuição de 13% nos níveis do HDL-C (~ 8,0 mg/dL), não apresentou relação com o aumento do risco de IM ou qualquer outro desfecho relativo à isquemia. Os autores concluíram que níveis baixos do HDL-C se encontram fortemente associados ao aumento do risco de IM, porém quando esses níveis são determinados geneticamente, não.¹⁹

Ainda considerando a hipótese de que níveis baixos do HDL-C estão inversamente relacionados ao risco cardiovascular, outro estudo de randomização mendeliana também testou a possibilidade de este ser um efeito causal. O objetivo do estudo foi determinar se o HDL-C baixo devido à mutações de perda de função no gene ABCA1 aumentaria o risco de doença isquêmica do coração. Os participantes eram heterozigotos para quatro tipos diferentes de mutação (P1065S, G1216V, N1800H e R2144X), e apresentavam um nível médio de colesterol da HDL de 41 mg/dL (31 – 50 mg/dL). Como conclusão, os baixos níveis plasmáticos do HDL-C devido a mutações em heterozigose de perda de função no gene ABCA1 não foram associados à risco aumentado de doença isquêmica do coração.²⁰

Por fim, em um estudo de randomização mendeliana no qual foram analisadas variações na sequência do DNA na forma de SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), o gene da lipase endotelial (*LIPG*) foi testado em 20 estudos, reunindo dados de 116.320 indivíduos. Os investigadores identificaram um SNP relacionado ao aumento do nível do HDL-C. Portadores da variante LIPG 396Ser apresentavam HDL-C mais elevado (~ 5,04 mg/dL), porém níveis similares dos outros lípidos plasmáticos. O estudo não conseguiu mostrar redução do risco de IM associado à essa elevação no HDL-C. Esses dados desafiam o conceito de que indivíduos que exibem o HDL-C mais elevado possam usufruir de redução do risco cardiovascular.²¹

ESTUDOS CLÍNICOS E AUSÊNCIA DE BENEFÍCIOS RELACIONADOS AO AUMENTO DO HDL-C

A mortalidade por DCV continua sendo a principal causa de morte em países industrializados, e apesar do uso de terapias hipolipemiantes focadas na redução do colesterol da LDL (LDL-C) terem contribuído de forma notável para o

seu controle e gestão nas últimas décadas, ainda existia um risco residual substancial de mortalidade por DCV. A observação de um risco residual aterotrombótico potencialmente tratável alavancou a busca por novos alvos terapêuticos. Sendo assim, no início dos anos dois mil, a HDL recebeu destaque como um promissor alvo terapêutico.²²

Entre as três classes de medicamentos capazes de aumentar o HDL-C por mecanismos distintos estão os fibratos, a niacina, e mais recentemente, os inibidores da CETP.²³ Todas essas drogas falharam em mostrar redução significativa de mortalidade por doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas. O aparente benefício clínico de algumas dessas terapias foi constatado apenas em estudos conduzidos na era pré-estatinas. Em estudos contemporâneos, o uso de estatinas potentes suprimiu o êxito das terapias de aumento do HDL-C. Análises de meta-regressão confirmaram que o benefício em relação à redução de infarto do miocárdio observado com uso de fibratos, por exemplo, foi devido a redução do LDL-C, e há escassez de resultados que associem o aumento do HDL-C à desfechos de interesse.²⁴

O fracasso de estudos clínicos randomizados em mostrar que o aumento do nível do HDL-C poderia ser favorável para a prevenção de eventos cardiovasculares e/ou redução da mortalidade por DCV, trouxe hesitação e insegurança quanto ao real papel cardioprotetor da HDL. Tais evidências reforçaram o fato de que a medida do HDL-C representa apenas o conteúdo de colesterol presente no total de partículas da HDL, e em geral não se associa com os aspectos qualitativos da lipoproteína ou com sua funcionalidade.¹²

FIBRATOS

Os fibratos são drogas agonistas dos receptores nucleares PPAR-alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), responsáveis pela ativação de genes relacionados ao metabolismo lipídico. Esses genes respondem com aumento de produção e atividade da LPL (*lipoprotein lipase*), e redução da síntese de apo C-III, mecanismos que estimulam a lipólise dos triglicérides nas VLDLs e nos quilomícrons. Os fibratos são frequentemente utilizados na prática clínica, pois são capazes de reduzir os níveis de triglicérides em cerca de 30 a 50%, e aumentar os níveis do HDL-C em 10 a 35%. Embora estudos iniciais com gemfibrozil tenham mostrado redução de risco cardiovascular,^{25,26} estudos mais recentes com outros fibratos, e em especial em combinação com estatinas, não apresentaram bons resultados.²⁷

Recentemente, uma nova categoria de moduladores seletivos PPAR-alfa tem sido estudada e um dos representantes dessa classe, o K-877 (pema-fibrato), reduz significativamente os triglicérides, a apo C-III, e os remanescentes de colesterol, além de elevar o HDL-C. O pema-fibrato tem uma relação risco-benefício superior quando comparado aos fibratos convencionais com maior potência e melhor perfil de segurança. O estudo PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in patients with diabetes*) pretende avaliar o efeito do pema-fibrato sobre eventos cardiovasculares em cerca de 10.000 diabéticos com triglicérides moderadamente elevados e HDL-C baixo.^{28,29}

NIACINA

A niacina, também conhecida como vitamina B3, apresenta conhecidos efeitos sobre os lipídeos plasmáticos, elevando os níveis do HDL-C, e reduzindo os níveis dos triglicérides, VLDL-C, LDL-C e Lp(a). Foi o primeiro fármaco oral utilizado no tratamento das dislipidemias, contudo seu uso foi marcado pelo rubor cutâneo. Estudos sugerem que a niacina, através de seu receptor GPR109A (*G-protein-coupled receptor*) presente abundantemente nos adipócitos, atue como inibidora da mobilização de ácidos graxos livres diminuindo assim o fornecimento de substrato para a síntese hepática de triglicérides e partículas de VLDL. Nos hepatócitos, a niacina age como inibidora da DGAT2 (*diacylglycerol O-acyltransferase 2*), diminuindo a síntese hepática de triacilglicerol e VLDL.³⁰ Há alguns anos, o interesse pelo uso da niacina aumentou devido ao risco residual apresentado por pacientes tratados com doses máximas de estatinas, no entanto, estudos recentes que associam o uso de niacina com estatinas não foram eficazes em mostrar benefício na redução de eventos cardiovasculares maiores.^{31,32}

INIBIDORES DA CETP

O estudo dos inibidores da CETP teve um longo e difícil caminho com três compostos que falharam em ensaios clínicos de fase 3 (torcetrapibe, dalcetrapibe e evacetrapibe). O estudo REVEAL foi o único a apresentar benefício relacionado à redução da incidência de eventos coronarianos com o uso do anacetrapibe adicionado à terapia com estatinas. Contudo, o desfecho favorável modesto observado nesse estudo se correlacionou à redução do não-HDL-C, não ao aumento do HDL-C. (Tabela 1) É possível que a qualidade e funcionalidade da HDL sejam ótimas apenas quando ocorre a síntese “de novo” da apo A-I, e que a inibição do *turnover*, resultante da ação dos inibidores da CETP, produzam partículas de HDL disfuncionais que são ineficazes no transporte reverso de colesterol.³³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS

A redução nos níveis do HDL-C (< 40 mg/dL) pode ocorrer de forma isolada ou em associação a outros distúrbios como o aumento do LDL-C e/ou triglicérides, e representa uma desordem do metabolismo de lipoproteínas denominado HDL-C baixo ou hipoalfalipoproteinemia.^{34,35} Frequentemente, níveis baixos do HDL-C se associam a causas secundárias comuns, no entanto, dados consistentes que relacionam distúrbios mendelianos ao metabolismo da HDL, apontam cerca de 40 genes capazes de afetar os níveis do HDL-C. Esses dados mostram a influência da herança poligênica, potencializada por causas secundárias nas hipoalfalipoproteinemias.³⁶

Entre os fatores de risco secundários não modificáveis e que influenciam os níveis plasmáticos do HDL-C estão a idade e o sexo. Por outro lado, obesidade, dieta, sedentarismo, tabagismo e o uso de determinadas drogas recreacionais, como os esteróides anabolizantes androgênicos, são considerados fatores de risco modificáveis. Algumas condições patológicas também se relacionam com HDL-C baixo, como o diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólica, distúrbios relacionados ao metabolismo dos triglicérides, doença renal crônica, doenças inflamatórias sistêmicas, doenças autoimunes e cânceres hematológicos são comumente associados ao HDL-C baixo, além do uso concomitante de fibratos com glitazonas, e de terapias com drogas antirretrovirais, como descritos no Quadro 1.³⁷

Níveis extremamente baixos do HDL-C (< 20 mg/dL), em particular na ausência de hipertrigliceridemia, representam quadros de hipoalfalipoproteinemias de causa primária, ou seja, hipoalfalipoproteinemia familiar, decorrente de distúrbios monogênicos raros resultando em profunda perturbação na biogênese e vias metabólicas da HDL.^{38,39} (Tabela 2) O diagnóstico definitivo dessas doenças é confirmado por sequenciamento de genes já implicados nessas condições.⁴⁰

Tabela 1. Ensaios clínicos randomizados com os inibidores da CETP (*cholesterol ester transfer protein*).

Estudo	Participantes e tempo de follow-up	Alterações no perfil de lipoproteínas	Resultados	Limitações e críticas
ILLUMINATE (Torcetrapibe)	15.067 pacientes de alto risco cardiovascular Tempo médio de follow-up: 1 – 2 anos	↑ HDL-C em 72% ↓ LDL-C*	↑PAS, ↑Evento cardiovascular ↑ Número de mortes	Interrompido devido ↑ mortalidade por todas as causas. Desbalanço hidroeletrólítico e hiperaldoosteronismo identificados como efeitos “off-target”
Dal-OUTCOMES (Dalcetrapibe)	15.871 pacientes pós SCA Tempo médio de follow-up: 31 meses	↑ HDL-C ~ 30% LDL-C se manteve	↑ PAS Sem redução de risco cardiovascular	Interrompido devido à causa fútil
ACCELERATE (Evacetrapibe)	12.092 pacientes pós SCA, DAC e doença vascular Tempo médio de follow-up: 28 meses	↑ HDL-C em 133% ↓ LDL-C*	↑ PAS Sem redução de risco cardiovascular	Interrompido devido à causa fútil Sem benefício clínico
REVEAL (Anacetrapibe)	30.449 pacientes com doença vascular aterosclerótica Tempo médio de follow-up: 4,1 anos	↑ HDL-C em 104% ↓ LDL-C em 17%	↑ PAS ↓ Incidência de evento cardiovascular maior. Nenhum efeito sobre a mortalidade CV ou mortalidade por todas as causas	Estudo finalizado no tempo planejado Benefício atribuído à redução do LDL-C

*LDL-C estimado pela fórmula de Friedewald (medida indireta); SCA (Síndrome Coronariana Aguda); DAC (Doença Arterial Coronariana), PAS (Pressão Arterial Sistólica). CV (Cardiovascular). Adaptado de Feghaly & Mooradian, 2020¹²; Tall & Rader, 2018.³³

DEFICIÊNCIA DE APO A-I

A deficiência de apo A-I é um tipo de hipoalfalipoproteinemia primária bastante rara caracterizada por HDL-C excepcionalmente baixo (< 5 mg/dL) e níveis praticamente indetectáveis de apo A-I no plasma. É uma doença autossômica dominante decorrente da mutação bialélica no gene *APOA1*, localizado no cromossomo 11q23.3. Até o momento, cerca de 20 casos estão descritos na literatura. Os portadores geralmente exibem xantomas cutâneos e opacidade leve das córneas devido ao acúmulo de colesterol em regiões periféricas, e de maneira geral, apresentam risco aumentado de DCV de início precoce.⁴¹

Em contraste, alterações estruturais da apo A-I quase sempre são causadas por mutação em heterozigose, resultando

Quadro 1. Causas secundárias relacionadas ao HDL-C baixo ou hipoalfalipoproteinemias.

Tabagismo
Obesidade
Síndrome metabólica
Diabetes mellitus (predominantemente tipo 2)
Distúrbios no metabolismo dos triglicérides
Doenças autoimunes (ex: lúpus eritematoso)
Doenças inflamatórias sistêmicas
Doença renal crônica
Cânceres hematológicos (ex: leucemia, linfoma e mieloma)
Uso concomitante de fibratos e glitazonas
Drogas antirretrovirais
Uso de esteroides anabolizantes androgênicos

Fonte: März et al., 2017.³⁹

em função prejudicada e/ou catabolismo aumentado da apolipoproteína. A primeira variante estrutural da apo A-I foi descrita por Sirtori em Milão, Itália em 1980⁴² e denominada apo A-I^{Milano} (Arg173Cys). Curiosamente os portadores dessa mutação apresentavam partículas de pré- β HDL mais discoidais do que o habitual, e isso parecia viabilizar maior retirada de colesterol dos tecidos, favorecendo o efluxo do colesterol. Posteriormente mais de sessenta mutações estruturais foram identificadas no gene *APOA1*. A maior parte dessas variantes, incluindo a apo A-I^{Milano}, não são associadas a risco cardiovascular, apesar dos pacientes apresentarem níveis muito reduzidos do HDL-C, geralmente abaixo de 20 mg/dL.⁴³

DOENÇA DE TANGIER

A doença de Tangier foi reportada pela primeira vez por Friedrickson et al., ao expor o caso de dois jovens irmãos, naturais da ilha de Tangier, localizada na baía de Chesapeake, no estado da Virgínia, EUA. Ambos apresentavam quase completa ausência do HDL-C e de apo A-I, LDL-C baixo e triglicérides elevados. Ao exame físico foi verificada a presença de tonsilas aumentadas e de cor alaranjada. O exame anatomopatológico constatou células espumosas nas tonsilas e nódulos linfáticos ricos em colesterol. Um dos irmãos também apresentava hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Posteriormente foi demonstrado que tal manifestação clínica se correlacionava com mutação em ambos os alelos no gene *ABCA1*. Os pais, provavelmente heterozigotos, não apresentavam os mesmos sinais clínicos característicos, somente HDL-C baixo (< 20mg/dL).⁴⁴

Há controvérsias na literatura sobre o fato de indivíduos portadores da doença de Tangier com mutação em homozigose ou

Tabela 2. Distúrbios monogênicos relacionados ao HDL-C baixo.

	Mutação gene APOA1		Mutação gene ABCA1		Mutação gene LCAT	
	Deficiência de apo A-I	Alteração estrutural da apo A-I	Doença de Tangier	Deficiência de ABCA1	Deficiência familiar de LCAT (FLD)	Doença do "olho de peixe" (FED)
Achados clínicos	Xantomas e Opacificação leve da córnea	Xantomas e Opacificação leve da córnea	Hipertrofia das tonsilas com coloração alaranjada, Linfadenopatia Hepatoesplenomegalia Trombocitopenia Neuropatia periférica	Nenhum sinal	Opacificação córnea e Hepatoesplenomegalia Anemia Proteinúria Insuficiência renal	Opacificação córnea
Apo A-I	0 - 1 mg/dL	10 - 20 mg/dL	0 - 5 mg/dL	10 - 20 mg/dL	30 - 50 mg/dL	30 - 50 mg/dL
HDL-C	< 5 mg/dL	< 20 mg/dL	< 5 mg/dL	< 20 mg/dL	< 5 mg/dL	< 10 mg/dL
LDL-C	Normal	Normal	Baixo	Normal	Baixo (presença de Lp-X)	Baixo (presença de Lp-X)
Triglicérides	Normal	Normal	Alto	Normal	Alto	Alto
Eletroforese em gel bidimensional	Ausência de apo A-I	↓ Apo A-I	Pré- β HDL discoidal presente e α -HDL ausente	Pré- β HDL discoidal presente e α -HDL baixa	Pré- β HDL discoidal presente, α 4-HDL presente e α -HDL madura ausente	Pré- β HDL discoidal presente, α 4-HDL presente e α -HDL madura ausente
Risco de DAC prematura	Risco aumentado	Geralmente incomum	Risco aumentado	Geralmente incomum	Relatado em alguns pacientes, mas geralmente incomum	Geralmente incomum

Adaptado de Weissglas-Volkv & Pajukanta, 2010³⁹; Rader & deGoma, 2012.³⁹

heterozigose composta serem mais susceptíveis a desenvolver DCV prematura. Schaefer et al., ao revisarem 185 casos próprios e da literatura, observaram dois tipos principais de pacientes: um primeiro grupo composto por indivíduos com hepatoesplenomegalia acentuada, anemia, níveis baixos do não-HDL-C (< 70 mg/dL) e ausência de DAC prematura; e um segundo grupo sem hepatoesplenomegalia acentuada ou anemia, níveis normais ou quase normais do não-HDL-C (> 70 mg/dL) e DAC prematura. Esses dados indicam que a presença ou ausência de hepatoesplenomegalia e a variabilidade nos níveis do não-HDL-C parecem ser responsáveis pelo risco de DCV nos portadores da doença de Tangier. Portanto, o uso de estatinas com o intuito de otimizar os níveis do LDL-C nesses pacientes é claramente justificado.⁴⁵

Deficiência de LCAT

A deficiência de LCAT foi descrita pela primeira vez por Norum e Gjone. É um distúrbio genético que se manifesta como deficiência familiar de LCAT (*familial LCAT deficiency - FLD*) ou “doença do olho de peixe” (*fish-eye disease - FED*). O fenótipo de ambas as condições patológicas é ditado pela presença de atividade residual da LCAT associada essencialmente a nenhuma atividade enzimática na FLD, ou a alguma atividade, geralmente em lipoproteínas contendo apo B, na FED. Indivíduos com FLD desenvolvem opacidade das córneas, anemia normocrômica, proteinúria e doença renal em estágio terminal. Indivíduos com FED, geralmente manifestam apenas opacificação das córneas.⁴⁶

O perfil lipídico desses pacientes é caracterizado por HDL-C extremamente baixo (< 10 mg / dl) e pela presença de lipoproteína X (Lp-X), inicialmente denominada vesículas multilamelares. A Lp-X é uma partícula que se difere da LDL por apresentar pouco conteúdo proteico, colesterol esterificado e triglicerídeos, e elevado conteúdo de colesterol livre e fosfolípidos, cerca de 66% e 22%, respectivamente.⁴⁷ A formação de Lp-X pode ser considerada um mecanismo de defesa do organismo contra o efeito tóxico do colesterol livre no plasma, e um modelo primitivo de transporte de lipídios que utiliza a albumina. Com base em dados experimentais, é improvável que a Lp-X possa favorecer o processo aterosclerótico, seu diâmetro é três vezes maior que o de partículas de LDL-C pequenas e densas, reconhecidamente aterogênicas. Contudo, estudos experimentais demonstram que a Lp-X é nefrotóxica, e existe uma associação de doença renal relacionada à FLD, porém não à FED.⁴⁸

A deficiência completa ou parcial de LCAT é considerada uma doença genética rara com apenas cerca de 100 casos

conhecidos globalmente. A FLD é uma doença devastadora sem boas terapias disponíveis. Estudos sobre a fisiopatologia molecular da FLD não apenas fornece esperança de um tratamento futuro para esses pacientes, mas também fornece informações valiosas sobre a função, o metabolismo e o transporte do colesterol no organismo. A terapia com LCAT humana recombinante (LCATrh) parece ser promissora e os estudos clínicos em andamento podem revelar novos *insights* para orientar a seleção de pacientes não apenas com FLD, mas também com DCV, e otimizar o uso da droga.⁴⁶

DESAFIOS TERAPÊUTICOS

As principais terapias baseadas na infusão de nanopartículas de HDL reconstituída (HDLr) visam o aumento do número de partículas de HDL circulantes e o incremento do efluxo do colesterol. Essas formulações são fonte de pré-β HDL (HDL nascente) capazes de interagir de forma eficiente com os transportadores celulares ABCA1 expressos em macrófagos na região da lesão aterosclerótica. Desta forma, essas estratégias terapêuticas têm sido exploradas para serem empregadas no tratamento de DCV. Notavelmente, tais formulações se diferem na composição, dosagem, farmacocinética e farmacodinâmica.⁴⁹ (Tabela 3)

Abordagens recentes mostraram interesse pela chamada apo A-I^{Milano}, uma variante da apo A-1 associada à cardioproteção. Sendo assim, no início dos anos dois mil, foi concebido o ETC-216, uma formulação de apo A-I^{Milano} reconstituída associada ao POPC (*palmitoyl-oleoyl phosphatidyl choline*). Inicialmente, o mimético foi testado em 123 pacientes com diagnóstico de síndrome coronária aguda (SCA) e após cinco semanas de tratamento, observou-se redução significativa do volume percentual da placa no grupo que recebeu ETC-216 (-1,06%), enquanto no placebo houve aumento (0,14%).⁵⁰

Com base nesses resultados animadores, e visando controlar efeitos adversos do ETC-216, surgiu o estudo MILANO-PILOT, desenhado para avaliar a eficácia de uma nova formulação purificada – o MDCO-216. Nesse estudo, foi avaliado o efeito dessa nova infusão sobre a carga da placa aterosclerótica de 122 pacientes com SCA em uso de estatinas. Com a finalização do estudo, mesmo após todos os esforços, os resultados não foram favoráveis, sendo observada discreta redução do volume percentual da placa de -0,21% no grupo tratado, e -0,94% no placebo (p=0,07). O MDCO-216 não foi capaz de promover regressão da placa aterosclerótica de pacientes com doença coronária estabelecida tratados com estatinas.⁵¹

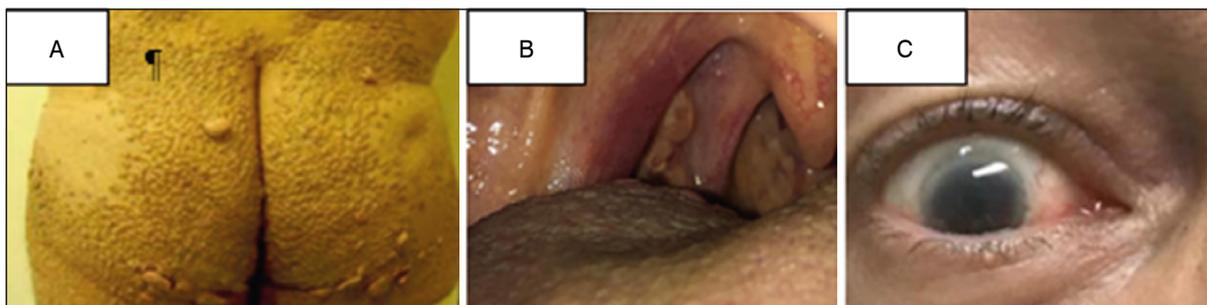


Figura 1. Achados clínicos em distúrbios monogênicos relacionados ao HDL-C extremamente baixo. (A) Xantomas planares em paciente com deficiência de apo A-I; (B) Tonsilas hipertrofiadas e de cor alaranjada em paciente com doença de Tangier; (C) Opacidade da córnea em paciente com deficiência de LCAT.

Tabela 3. Ensaios clínicos com nanopartículas de HDL reconstituída (HDLr).

Mimético	Formulação	Dose e duração	Desenho do estudo e participantes	Resultados
ETC-216 ⁵⁰	Apo A-I ^{Milano} reconstruída associada ao complexo POPC	15 ou 45mg/Kg semanalmente por 5 semanas	Estudo ApoA-I MILANO N = 123 pacientes com SCA	Regressão modesta do volume da placa (IVUS)
MDCO-216 ⁵¹	Apo A-I ^{Milano} reconstruída associada ao complexo POPC	20mg/Kg semanalmente por 5 semanas	Estudo MILANO-PILOT N = 122 pacientes com SCA em uso de estatinas	Falhou em mostrar regressão do volume da placa (IVUS)
CSL-111 ⁵²	Apo A-I humana associada à Fosfatidilcolina da soja	40 ou 80 mg/Kg semanalmente por 4 semanas	Estudo ERASE N = 183 pacientes com SCA	Nenhuma regressão percentual no volume da placa foi observada (IVUS) Melhora do escore coronariano (ACQ)
CSL-112 ⁵³⁻⁵⁴	Apo A-I purificada derivada do plasma com um misto de PCs isolada da soja	4 infusões de 2g ou 6g durante 4 semanas	Estudo AEGIS-I fase 2b N = 1147 pacientes pós IAM	Aumento imediato de forma aguda na capacidade de efluxo do colesterol
		Infusão de CSL-112	Estudo AEGIS-II fase 3* N (estimado) = 17.400 pacientes com SCA	CSL-112 tem sido bem tolerado
CER-001 ⁵⁵⁻⁵⁸	Apo A-I humana reconstituída com SPM e DPPG (32:1)	3 – 12mg/Kg semanalmente por 6 semanas	Estudo CHI-SQUARE N = 507 pacientes com SCA	Nenhuma regressão percentual no volume da placa foi observada (IVUS) nem melhora do escore coronariano (ACQ)
		12 infusões quinzenais de 8mg/Kg durante 24 semanas	Estudo MODE N = 23 pacientes HF homocigotos	Redução do volume e da área da placa na parede vascular carotídea (RM)
		3mg/Kg semanalmente por 10 semanas	Estudo CARAT N = 272 pacientes com SCA em uso de estatinas	Nenhuma regressão percentual no volume da placa foi observada (IVUS)
		8mg/Kg semanalmente por 9 semanas seguida de 8 infusões quinzenais + 12 infusões quinzenais	Estudo TANGO N = 30 pacientes com hipoalfalipoproteinemia familiar	Nenhuma redução no volume da área da placa na parede vascular carotídea (RM) ou redução da inflamação na parede do vaso (PET-CT)

*Estima-se que o estudo seja concluído em abril de 2023. POPC (palmitoil-oleoil fosfatidilcolina); SPM (esfingomielina); DPPG (dipalmitoilfosfatidilglicerol); PCs (fosfatidilcolina); SCA (Síndrome Coronariana Aguda); HF (Hipercolesterolemia Familiar); IAM (Infarto Agudo do Miocárdio); IVUS (Ultrassom Intravascular); ACQ (Angiotomografia Coronária Quantitativa); RM (Ressonância Magnética); PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada).

Formulações modernas baseadas na apo A-I nativa também têm sido testadas. Inicialmente, o CSL-112, uma partícula de apo A-I reconstituída de formato discóide associada à fosfatidilcolina e estabilizada com sacarose, teve seu protótipo (CSL-111) descontinuado em função de efeito hepatotóxico.⁵² Após aperfeiçoamento da formulação, o agente foi testado em pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular (DAC) estável em um estudo de fase 2a, e mostrou relevante incremento na capacidade do efluxo do colesterol após infusão única, sem efeitos colaterais consideráveis.⁵³ No estudo multicêntrico de fase 2b denominado AEGIS-I (*Apo-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I*), após quatro infusões de CSL-112 foi confirmando o aumento, de forma aguda, do efluxo do colesterol. O tratamento foi bem tolerado pelos 1.147 pacientes pós-infartados, e não houve qualquer alteração significativa relacionada à função renal ou hepática.⁵⁴ O potencial benefício do CSL-112 em reduzir desfechos cardiovasculares deve ser testado em um grande estudo de fase 3 (NCT03473223) que será concluído em abril de 2023.

O mimético CER-001 é uma outra formulação elaborada a partir da apo A-I reconstituída associada a SPM (*sphingomyelin*) e ao DPPG (*dipalmitoylphosphatidyl glycerol*). No estudo

randomizado multicêntrico CHI-SQUARE (*Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression*), 507 pacientes com SCA foram randomizados para receberem infusões semanais da formulação CER-001 com doses que variaram de 3mg a 12mg/Kg por um período de seis semanas. Ao final do estudo os resultados mostraram que não houve diferença no volume da placa avaliado por ultrassom intravascular (IVUS) entre os grupos tratados e o controle.⁵⁵

O estudo MODE (*Modifying Orphan Disease Evaluation*) avaliou o uso do CER-001 em 23 indivíduos com hipercolesterolemia familiar homocigótica, mostrando redução significativa do volume e da área da placa na parede vascular carotídea à ressonância magnética (RM).⁵⁶ Finalmente, em um ensaio clínico randomizado do qual participaram 272 pacientes com diagnóstico de SCA tratados com estatinas, e volume percentual da placa de ateroma > 30% (IVUS), não foi observado regressão da placa aterosclerótica mesmo após dez infusões de 3mg/Kg CER-001.⁵⁷

No estudo TANGO (*Therapy as a Novel Approach to Treat Genetic Orphan Diseases*) foram recrutados 30 pacientes com hipoalfalipoproteinemia familiar, devido à mutações de perda de função nos genes *ABCA1* e/ou *APOA1*. Os participantes

receberam 8mg/Kg de CER-001 ou placebo numa proporção 2:1. O estudo foi dividido em três fases: na primeira fase os pacientes receberam nove infusões semanais de CER-001, na segunda fase receberam oito infusões quinzenais, e por fim, mais doze infusões quinzenais, totalizando 48 semanas de tratamento. Durante o estudo os pacientes foram submetidos à exame de imagem, porém não foi observado regressão da placa carotídea ou redução da inflamação na parede do vaso em nenhuma das fases.⁵⁸ Os resultados dos estudos CHI-SQUARE, MODE e TANGO colocam em dúvida um possível benefício da CER-001 para a prevenção cardiovascular. Entretanto, devido a heterogeneidade dos miméticos de HDL não se pode descartar totalmente o benefício de algum desses compostos no futuro.

PERSPECTIVAS

A associação causal da HDL com doença cardiovascular e mortalidade total foi colocada em xeque por recentes estudos epidemiológicos, de randomização mendeliana e de intervenção com fármacos. Certamente a complexidade da

biologia das HDL vai muito além do transporte reverso do colesterol. O HDL-C baixo continua, apesar de tudo, sendo um marcador de risco cardiovascular aumentado. Obviamente são necessários mais estudos para explicar a relação paradoxal de elevação do HDL-C com aumento da mortalidade. O estudo de doenças raras no campo da lipidologia emergiu como uma forma muito eficaz de se obter informações sobre a biologia celular e molecular de diferentes vias metabólicas relacionadas à síntese e ao transporte de lípidos. Dados oriundos dessas populações ajudam no entendimento da fisiopatologia e no desenvolvimento de terapias para prevenção da DCV. Contudo no momento não se pode afirmar que procedimentos que modificam a HDL com exceção de cessação do tabagismo e atividade física trariam algum benefício para prevenção da DCV e mortalidade.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lípidos: do metabolismo à aterosclerose. São Paulo: Editora Sarvier. 2011.
2. Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(7):329-36.
3. Segrest JP, Harvey SC, Zannis V. Detailed molecular model of apolipoprotein A-I on the surface of high-density lipoproteins and its functional implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2000;10(6):246-52.
4. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry.* 1988;27(1):25-9.
5. Hall J, Qiu X. Structural and biophysical insight into cholesteryl ester-transfer protein. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):1000-5.
6. Tall AR, Sammett D, Vita GM, Deckelbaum R, Olivecrona T. Lipoprotein lipase enhances the cholesteryl ester transfer protein-mediated transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to very low-density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1984;259(15):9587-94.
7. Maranhão RC, Freitas FR. HDL metabolism and atheroprotection: predictive value of lipid transfers. *Adv Clin Chem.* 2014; 65:1-41.
8. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. **Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters.** *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):732.
9. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222-32.
10. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
11. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14.
12. Feghaly JJ, Mooradian AD. **The Rise and Fall “ing” of the HDL Hypothesis.** *Drugs.* 2020;80(4):353-62.
13. Newman AB, Glynn NW, Taylor CA, Sebastiani P, Perls TT, Mayeux R, et al. Health and function of participants in the Long-Life Family Study: A comparison with other cohorts. *Aging (Albany NY).* 2011;3(1):63-76.
14. Rahilly-Tierney CR, Spiro 3rd A, Vokonas P, Gaziano JM. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1173-7.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993-2000.
16. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation.* 2013;128(14):1504-12.
17. **Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies.** *Eur Heart J.* 2017;38(32):2478-86.
18. **Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study.** *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(19):2073-83.
19. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Qayyum AA, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E248-56.
20. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA.* 2008;299(21):2524-32.
21. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *Lancet.* 2012;380(9841):572-80.
22. Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple HDL story: Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat Med.* 2012;18(9):1344-6. doi: 10.1038/nm.2937. PMID: 22961164.
23. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high-density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials including 117,411 patients. *BMJ.* 2014;349:g4379.
24. **Riaz H, Khan SU, Rahman H, Shah NP, Kaluski E, Lincoff AM, et al. Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis.** *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(5):533-43.

25. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
26. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-8.
27. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-74. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;362(18):1748.
28. K-877-04 Study Group. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis.* 2016; 249:36-43.
29. Hennyer N, Duplan I, Paquet C, Vanhoutte J, Woitrain E, Touche V, et al. The novel selective PPAR α modulator (SPPARM α) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016; 249:200-8.
30. Song WL, FitzGerald GA. Niacin, an old drug with a new twist. *J Lipid Res.* 2013;54(10):2586-94.
31. ILLUMINATE Investigators. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22.
32. Dal-OUTCOMES Investigators. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2089-99.
33. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res.* 2018;122(1):106-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311978.
34. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;139(25):e1082-e1143.
35. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(9):663-75.
36. Oldoni F, Sinke RJ, Kuivenhoven JA. Mendelian disorders of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res.* 2014;114(1):124-42.
37. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2016; 454:143-85.
38. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2032-57.
39. Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3399-407.
40. Shapiro MD. Rare Genetic Disorders Altering Lipoproteins. 2018 In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al. editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561704/>
41. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):50-67.
42. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, Weisgraber KH, Mahley RW. A-I Milano apoprotein. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest.* 1980;66(5):892-900.
43. Zanoni P, von Eckardstein A. Inborn errors of apolipoprotein A-I metabolism: implications for disease, research and development. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(2):62-70.
44. Fredrickson DS, Altrocuhi PH, Avioli IV, Goodman DS, Goodman HC. Tangier disease. *Ann Int Med.* 1961; 55:1016.
45. Schaefer EJ, Anthonot P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high-density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(2):97-106.
46. Norum KR, Remaley AT, Miettinen HE, Strøm EH, Balbo BEP, Sampaio CATL, et al. Lecithin:cholesterol acyltransferase: symposium on 50 years of biomedical research from its discovery to latest findings. *J Lipid Res.* 2020;61(8):1142-49.
47. Fellin R, Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(1):4-8.
48. Narayanan S. Lipoprotein-X. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1979;11(1):31-51.
49. Huang J, Wang D, Huang LH, Huang H. Roles of Reconstituted High-Density Lipoprotein Nanoparticles in Cardiovascular Disease: A New Paradigm for Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):739.
50. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(17):2292-300.
51. Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, Jukema JW, Kastelein JJP, Koenig W, et al. Effect of Infusion of High-Density Lipoprotein Mimetic Containing Recombinant Apolipoprotein A-I Milano on Coronary Disease in Patients With an Acute Coronary Syndrome in the MILANO-PILOT Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):806-14.
52. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lespérance J, Heinonen TM, et al. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(15):1675-82.
53. Tricoci P, D'Andrea DM, Gurbel PA, Yao Z, Cuchel M, Winston B, et al. Infusion of Reconstituted High-Density Lipoprotein, CSL112, in Patients with Atherosclerosis: Safety and Pharmacokinetic Results From a Phase 2a Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8): e002171.
54. Michael Gibson C, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Yee M, Jain P, et al. Safety and Tolerability of CSL112, a Reconstituted, Infusible, Plasma-Derived Apolipoprotein A-I, After Acute Myocardial Infarction: The AEGIS-I Trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I). *Circulation.* 2016;134(24):1918-30.
55. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, et al. Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3277-86.
56. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, Soran H, Kwok S, de Graaf J, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: The Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) study. *Am Heart J.* 2015;169(5):736-42.e1.
57. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, Merkely B, Nissen SE, Ray KK, et al. Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre- \square High-Density Lipoprotein Mimetic, on Coronary Atherosclerosis in Patients Following Acute Coronary Syndromes in the CER-001 Atherosclerosis Regression Acute Coronary Syndrome Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):815-22.
58. Zheng KH, Kaiser Y, van Olden CC, Santos RD, Dasseux JL, Genest J, et al. No benefit of HDL mimetic CER-001 on carotid atherosclerosis in patients with genetically determined very low HDL levels. *Atherosclerosis.* 2020;311:13-9.

SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR: APRESENTAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLOGIA, ABORDAGEM DIAGNÓSTICA, DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E TERAPÊUTICA

*FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME: CLINICAL PRESENTATION,
EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTIC APPROACH, DIFFERENTIAL DIAGNOSES AND THERAPY*



Clique para acessar
o Podcast

Maria Cristina de Oliveira
Izar^{1,2}
Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca¹

1. Universidade Federal de São Paulo.
Escola Paulista de Medicina.
São Paulo, SP, Brasil.
2. Sociedade de Cardiologia do
Estado de São Paulo. São Paulo,
SP, Brasil.

Correspondência:
Maria Cristina de Oliveira Izar
Alameda das Dracenas, 290. Alphaville
5. Santana de Parnaíba, SP, Brasil.
CEP: 06539-240.
mcoizar@terra.com.br;
mcoizar@cardiol.br

RESUMO

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) é uma forma grave de dislipidemia e compreende um conjunto de múltiplos sinais e sintomas causados pela deficiência da enzima lipoproteína lipase (LPL) ou de um de seus cofatores (APOC2, LMF1, APOA5, GPHIBP1) comprometendo o metabolismo de triglicérides. Tem modo de herança autossômica recessiva e acomete cerca de 1 a 2 pessoas por milhão de indivíduos, mas pode ser mais frequente quando existe consanguinidade. Há uma grande lacuna de conhecimento sobre essa afecção e, portanto, seu diagnóstico ocorre tardiamente, quando complicações já se instalaram. O paciente com SQF pode apresentar dores abdominais recorrentes, episódios de pancreatite, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, hepatoesplenomegalia, além do aspecto leitoso do soro. Nas formas clássicas e mais graves, os achados clínicos podem ser reconhecidos logo ao nascimento ou ainda na infância, mas podem surgir em qualquer idade, especialmente nos portadores de novas mutações. Não é infrequente que o paciente com SQF tenha consultado várias especialidades médicas antes de ter seu diagnóstico firmado. A apresentação clínica da SQF pode ainda ser indistinguível da quilomicronemia multifatorial, mais frequente e também com base genética, mas sofre influência de fatores ambientais e ligados ao estilo de vida. A confirmação genética, com um painel de genes causais de SQF, é hoje realizada em poucos centros em nosso meio. Porém, quando uma mutação é encontrada, a SQF é confirmada. Algoritmos validados podem auxiliar na suspeição clínica da SQF e indicar quem deve realizar o teste genético. O tratamento da SQF requer uma abordagem multiprofissional incluindo nutricionista, psicólogo, entre outros profissionais de saúde, visando manter o bem-estar do indivíduo e o estado nutricional. A restrição de gorduras, carboidratos simples, suplementação de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais deve ser recomendada ao longo da vida. O tratamento farmacológico convencional com frequência é associado a uma resposta inferior a 20% na redução de triglicérides, razão pela qual a grande esperança desses pacientes reside na chegada de novos fármacos ao Brasil, com benefício comprovado em reduzir as concentrações de triglicérides nessa população. Situações peculiares no manuseio da SQF são a gestação e os episódios recorrentes de pancreatite, cuja mortalidade pode ser elevada e que requerem tratamentos individualizados.

Descritores: Quilomicrons; Pancreatite; Lipemia; Hiperlipoproteinemia Tipo I; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a severe form of dyslipidemia and consists of a set of multiple signs and symptoms caused by a deficiency of lipoprotein lipase (LPL) or one of its cofactors (APOC2, LMF1, APOA5, GPHIBP1), compromising the metabolism of triglycerides. It has an autosomal recessive inheritance model and affects around 1 or 2 people per million, but can be more frequent when there is consanguinity. There is a big gap of knowledge about this condition and, therefore, its diagnosis occurs late, when complications are already established. Patients with FCS present recurrent abdominal pain, episodes of pancreatitis, eruptive xanthomas, lipemia retinalis, hepatosplenomegaly, as

well as a milky aspect to the serum. In the classic and more severe forms, clinical findings may be recognized at birth or in infancy, but they can manifest at any age, especially in carriers of new mutations. It is not unusual that the FCS patient has consulted several medical specialties before the diagnosis is determined. The clinical presentation of FCS can be undistinguishable from multifactorial chylomicronemia (MFC), more frequent and also with a genetic basis, but which is influenced by environmental and lifestyle factors. Genetic confirmation with a causative gene panel for FCS is currently performed in few centers in our country, however, when a mutation is found, FCS is confirmed. Validated algorithms can help when there is clinical suspicion of FCS and can indicate who should undergo genetic testing. The treatment of FCS requires a multiprofessional approach including a dietician and a psychologist, among other health professionals, focused on maintaining the patient's well-being and nutritional status. Restriction of fats and simple carbohydrates and supplementation of liposoluble vitamins and essential fatty acids should be recommended throughout life. The response to conventional drug therapy is frequently associated with less than a 20% reduction in triglycerides. For this reason, the great hope of these patients lies in the arrival of new drugs in Brazil with the proven benefit of reducing triglyceride concentrations in this population. Special situations in the management of FCS include pregnancy and recurrent episodes of pancreatitis, where mortality rates can be high and which require individualized treatment.

Keywords: Chylomicrons; Pancreatitis; Lipemia; Hyperlipoproteinemia Type I; Diagnosis; Treatment.

INTRODUÇÃO

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) é uma doença herdada, muito rara, acometendo cerca de 1-2:1.000.000 de indivíduos, com modo de transmissão autossômico recessivo, caracterizada por concentrações muito elevadas de triglicérides (em geral muito acima de 1000 mg/dL), que se acompanha de soro lipêmico com aspecto cremoso, *lipemia retinalis*, dores abdominais recorrentes, xantomas eruptivos, episódios de pancreatites de repetição, distúrbios cognitivos, neurológicos e comprometimento da qualidade de vida e da sociabilidade.¹

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA SQF

Os pacientes com SQF podem apresentar uma variedade de sintomas como xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, hepatoesplenomegalia, episódios agudos e recorrentes de dores abdominais ou pancreatite. O início dos sintomas, como em geral ocorre nas doenças monogênicas, se dá na infância ou adolescência. As manifestações clínicas, no entanto, aparecem em frequência variável nos portadores de SQF. Os xantomas eruptivos foram descritos em 17-23%,

a *lipemia retinalis* em 4-36%, hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia isolada em 12-25%, dor abdominal em 26-63%, pancreatite em 60-88%, com múltiplas pancreatites em 17-48% dos pacientes com SQF.²⁻⁴ O aspecto do soro é importante para diferenciar situações que causam o aumento do glicérol livre no sangue levando a uma superestimação dos níveis de triglicérides (TG), sem a turvação do soro, observado após permanecer por 12 horas em geladeira e excluindo-se causas de aumento de gliceroemia (exercício físico recente, ingestão alcoólica, doença hepática aguda, diabetes descompensada, nutrição parenteral ou medicação intravenosa contendo glicérol).^{5,6} A Figura 1 apresenta os principais sinais físicos e o aspecto do soro na SQF.

PAPEL FISIOLÓGICO DA LIPOPROTEÍNA LIPASE (LPL) E SEUS COFATORES NA CASCATA LIPOLÍTICA

Na SQF, a hipertrigliceridemia grave resulta da incapacidade da metabolização dos TG e outras gorduras. As gorduras são absorvidas pelo intestino delgado, onde os quilomicrons são formados. Quando a lipoproteína lipase (LPL) tem sua

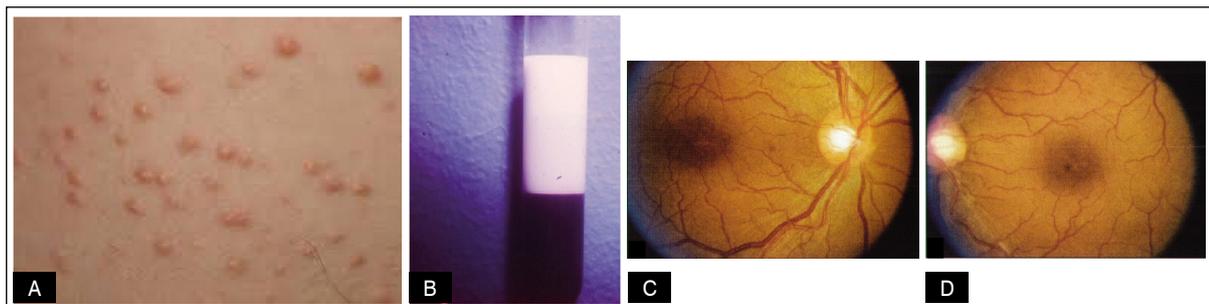


Figura 1. Sinais clínicos característicos na SQF. A) xantomas eruptivos; B) soro lipêmico com aspecto cremoso; C e D) lipemia retinalis.

atividade normal, ela participa da hidrólise dos TG de quilomírons em ácidos graxos livres, por meio da via dependente da LPL.⁷ Na SQF, os quilomírons, os quilomírons remanescentes e as lipoproteínas ricas em TG não podem ser metabolizados e se acumulam no plasma. Desta forma, o acúmulo de TG pode prejudicar o fluxo sanguíneo pancreático e ativar processos inflamatórios, resultando em pancreatite aguda.⁸⁻¹⁰

O papel da LPL e de seus cofatores é crucial para se entender o metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides.¹ A síntese de LPL ocorre no intracelular de adipócitos e células musculares lisas. Ela é produzida como um monômero e o fator de maturação da lipase (LMF-1) é necessário para que ocorra a correta homodimerização da LPL. Após esse passo, a GPIHBP1 (*Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1*), uma glicoproteína, envolvida no transporte da LPL no lúmen dos capilares, facilita a ancoragem da LPL aos capilares endoteliais, onde hidrolisa os triglicérides dos quilomírons (QM) e de *very-low-density lipoprotein* (VLDL). As apolipoproteínas (Apo) C2 e A5 participam como co-fatores na ativação da LPL. A hidrólise dos TG dessas lipoproteínas libera ácidos graxos livres e monoglicerídeos, que são transportados aos miócitos ou adipócitos onde são utilizados para produção de energia ou para estocar lípidos.¹ A Figura 2 representa a síntese e secreção da LPL e o papel de seus cofatores nesses passos.

ASPECTOS GENÉTICOS DA SQF

Mutações em cinco genes diferentes têm sido implicadas no desenvolvimento de SQF, todas com efeito sobre a atividade da lipoproteína lipase (LPL), responsável pela remoção dos triglicérides dos quilomírons e de outras lipoproteínas ricas em triglicérides (TG) na circulação, quebrando-os em ácidos graxos livres. Pacientes com SQF têm perda de função do gene *LPL* levando a níveis de quilomírons extremamente elevados na

circulação e, portanto, hipertrigliceridemia grave. Outros genes também foram descritos como cofatores na ativação da LPL, a saber, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1*.^{11,12} As Tabelas 1 e 2 apresentam a classificação das hipertrigliceridemia e das formas monogênicas de quilomiconemia, respectivamente. A Tabela 3 mostra os fenótipos possíveis na SQF. Os defeitos da *LPL* constituem a forma mais frequente de SQF, enquanto defeitos do gene *APOC2* foram descritos em mais de 20 famílias. Ambos têm apresentação mais precoce, em geral na infância ou adolescência. Já os defeitos de *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1* são mais raros e podem se manifestar na vida adulta. Os heterozigotos compostos são caracterizados por apresentarem mutações distintas em um gene em homozigose e os heterozigotos duplos, por mutações em dois desses cinco genes. Já a quilomiconemia multifatorial (QMF), embora também de base genética, apresenta-se com heterozigose para uma das mutações patogênicas nos cinco genes causais e uma variante de susceptibilidade. O fenótipo pode ser muito semelhante, porém apresenta forte componente ambiental e fatores predisponentes à hipertrigliceridemia, enquanto a SQF é expressa mesmo na ausência de fatores de risco adicionais. A figura 3 mostra a representação esquemática dos fatores genéticos e ambientais associados à SQF e QMF.¹³

PRIMEIROS CASOS DE SQF

A primeira descrição da SQF foi feita por Gaskins em 1953, quando acompanhou três casos em uma família de oito pessoas, com diagnóstico de hiperlipoproteinemia familiar idiopática. Os pacientes apresentavam soro leitoso, com triglicérides muito elevados e, a dieta restrita em gorduras seguida da administração de heparina endovenosa reduzia muito os TG, sugerindo que o defeito fosse relacionado à remoção de TG da circulação.⁶

Em 1960 essa família foi estudada e suspeitou-se que a lipoproteína lipase (LPL), enzima ancorada ao endotélio

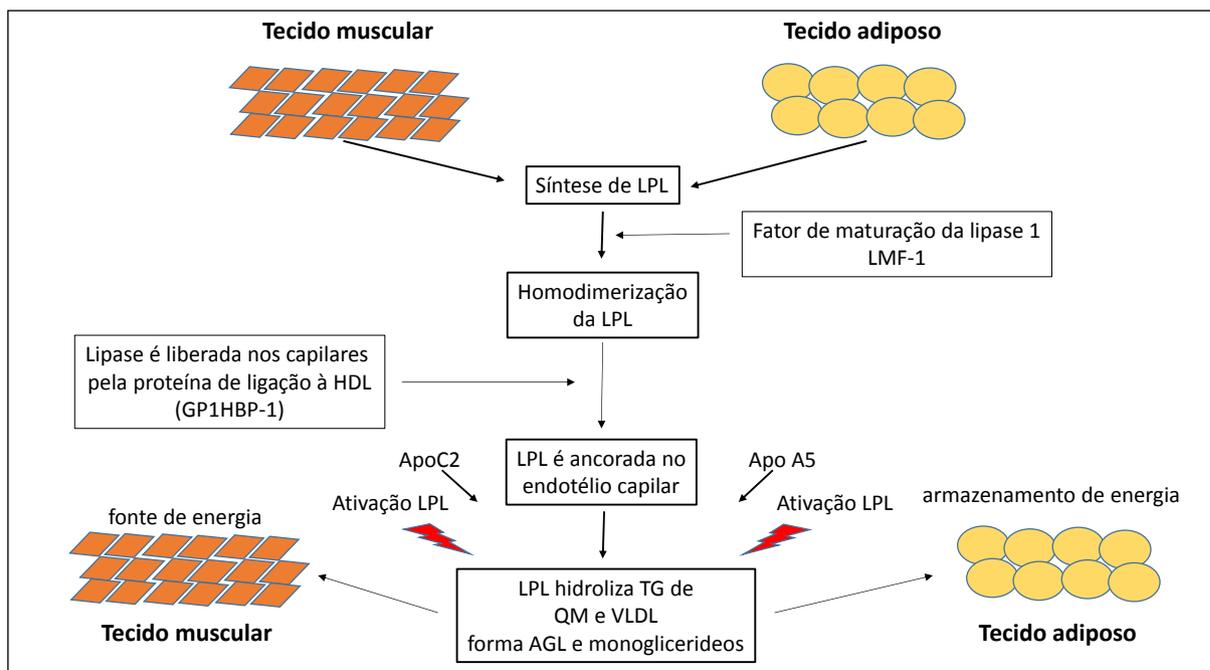


Figura 2. Papel fisiológico da LPL e de seus cofatores na cascata lipolítica.

Tabela 1. Classificação das hipertrigliceridemias de acordo com a anormalidade lipoproteica primária.

Nome	Anormalidade lipoproteica primária	Perfil lipídico	Manifestação clínica	Prevalência populacional
Quilomicronemia familiar (tipo 1)	QM elevados	Aumento TG +++ Aumento CT +	Xantomas eruptivos, lipemia retinalis, dores abdominais recorrentes, pancreatite, hepatoesplenomegalia, sintomas neurológicos focais	1:1.000.000
Hiperlipidemia familiar combinada (tipo 2b)	VLDL elevado	Aumento TG ++ Aumento CT ++	Achados de xantomas ou xantelasmas são incomuns	1:40
	LDL elevado			
Disbetalipoproteinemia (tipo 3)	IDL elevado	Aumento TG ++ Aumento CT ++	Xantomas tuberosos e palmares Risco aumentado de DAC	1:10.000
	Remanescentes de QM elevados			
Hipertrigliceridemias primária simples (tipo 4)	VLDL elevado	Aumento TG ++ Aumento CT +	Risco aumentado de DAC, DM, obesidade, hipertensão, hiperuricemia e resistência à insulina	1:20
Hipertrigliceridemias primária mista (tipo 5)	QM elevados	Aumento TG +++ Aumento CT +++	Semelhante ao tipo 1, mas surge na vida adulta e é exacerbada por fatores secundários	1:600
	VLDL elevado			

Adaptado de Brahm AJ, Hegele RA. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(6):352-62.

Tabela 2. Genes associados às formas monogênicas na síndrome da quilomicronemia familiar.

Gene	Prevalência da doença	Idade de aparecimento	Base molecular
Lipoproteína lipase (<i>LPL</i>)	1:1.000.000 (95% dos casos)	Infância ou adolescência	Atividade da LPL muito reduzida ou ausente
Apolipoproteína CII (<i>APOC2</i>)	Mais de 20 famílias descritas	Adolescência ou vida adulta	Apo CII não funcionante ou ausente
Glycosil-phosphatidyl-inositol-anchored HDL-binding protein (<i>GPIHBP1</i>)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de GPIHBP1
Apo A-V (<i>APOAV</i>)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de Apo A-V
Fator de maturação da lipase-1 (<i>LMF1</i>)	Mais de cinco famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de LMF1

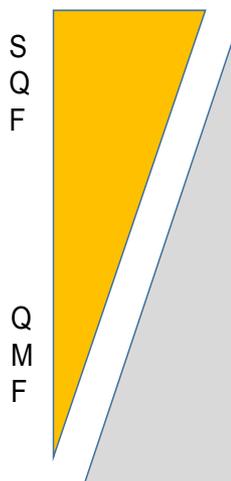
Adaptado de Brahm AJ, Hegele RA. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(6):352-62.

Tabela 3. Fenótipos possíveis na SQF.

Gene	LPL	APOC3	APOAV	GPIHBP1	LMF	Anti-LPL, Anti-GPIHBP1
Transmissão	Recessiva	Recessiva	Co-dominante	Recessiva	Recessiva	Esporádica
Variabilidade de expressão	+	++	++++	++	+++	-
Início	Precoce	Precoce	Variável	Variável	Variável	Adulto
Resistência terapêutica	+++	±	+++/+	+++	?	+++
Frequência relativa na SQF	30-50%	5%	10%	5%	1%	<1%

Adaptado de Moulin P, et al. Atherosclerosis 275 (2018) 265-272.

Hipertrigliceridemia grave permanente



- Homozigoto para mutação codificante, LPL
- Homozigoto para mutação codificante, Apo C2, Apo AV, GPIHBP1, LMF-1
- Heterozigoto composto ou duplo para mutações codificantes, LPL, Apo C2, Apo AV, GPIHBP1, LMF-1
- Heterozigoto composto para mutação codificante + variante de susceptibilidade, LPL, Apo C2, Apo AV, GPIHBP1, LMF-1
- Combinação de variantes/ carga genética, LPL, Apo C2, Apo AV, GPIHBP1, LMF-1, Apo E, Apo C3...
- Quilomicronemia esporádica, uma ou nenhuma variante funcional

Fatores secundários

Adaptado de Moulin P, et al. *Atherosclerosis* 275 (2018) 265e272

Figura 3. Representação esquemática da carga genética e de fatores ambientais associados à SQF e QMF.

vascular e liberada da parede pela heparina, seria a responsável pelo defeito lipídico.¹⁴ Estudando três irmãos afetados pela condição, os autores também sugeriram que um outro defeito além da LPL poderia causar a então chamada síndrome da hiperlipoproteinemia familiar Idiopática.

EPIDEMIOLOGIA DA SQF NO MUNDO

Por ser uma doença muito rara, os relatos de especialistas contribuem grandemente nas estimativas de prevalência. Hegele et al.¹² reportaram que de uma série de amostras biológicas de 381 pacientes com triglicérides acima de 1000 mg/dL, quatro pacientes, ou 1% apresentavam duas mutações com largo efeito por perda de função em ambos os alelos do gene da lipoproteína lipase (*LPL*), caracterizando a clássica deficiência da *LPL* autossômica recessiva. Quando foram considerados pacientes com mutações em ambos os alelos dos quatro genes ditos menores (do inglês *minor*), que modulam a atividade da *LPL*, a saber, apolipoproteína C2 (*APOC2*), apolipoproteína A5 (*APOA5*), fator de maturação da lipase 1 (*LMF1*), e no gene *glycoprotein-inositol high-density lipoprotein-binding protein 1* (*GPIHBP1*), foram encontrados outros quatro pacientes, ou seja, mais 1%.^{15,16}

Pacientes com duas mutações no gene *LPL* ou em seus genes reguladores, os heterozigotos compostos, possuem duas mutações diferentes com perda de função e aqueles com duas mutações em heterozigose em dois genes causais distintos, ou seja, heterozigotos duplos, somaram mais 1%.^{15,16}

Assim, estimou-se que cerca de 3% dos pacientes com hipertrigliceridemia (HTG) grave (TG \geq 1000 mg/dL) dessa amostra tinham mutações em ambos os alelos dos genes que codificam a *LPL* ou uma das proteínas moduladoras

de sua atividade. Esses pacientes podem ser homozigotos, heterozigotos compostos, ou heterozigotos duplos. Essas condições foram descritas entre os franco-canadenses da província de Quebec, onde a porcentagem de pacientes com dois alelos mutantes é maior devido a efeito fundador. Tal prevalência pode parecer pequena se comparada à imensa maioria de pacientes com HTG grave. Porém, na ausência de teste genético, não se pode separar a SQF (tipo I) da quilomicronemia multifatorial (QMF, ou tipo V) em pacientes com TG \geq 1000 mg/dL. Na verdade, a maioria dos pacientes com HTG grave (97%) apresenta uma base genética, ainda não muito bem esclarecida, que inclui heterozigose para uma mutação com perda de função no gene *LPL* ou seus cofatores e outras variantes de menor impacto, ou ainda possuem forte componente de fatores ambientais. Há assim, uma base poligênica com muitas variantes possíveis em diferentes combinações que estão super-representadas entre esses pacientes com HTG graves, que perfazem a forma multifatorial (QMF).¹⁶⁻¹⁸

Os dados de Surendran et al. mostram que dos cinco genes causais, 34% das mutações encontradas foram no gene *LPL*.¹⁵ Comparando-se os dados clínicos e laboratoriais de pacientes com SQF de várias etiologias genéticas, as SQF decorrentes de defeito no gene *LPL* são fenotipicamente muito semelhantes aos defeitos não relacionados ao gene *LPL*. No entanto, pacientes com defeito no gene *LPL* apresentam menor atividade da lipase pós-heparina e tendem a ter TG mais elevados. Já as concentrações de LDL-C são, em geral, maiores entre os portadores de defeitos em genes que não a *LPL*.^{19,20}

Utilizando-se dos dados do NHANES (*National Health and*

Nutrition Examination Survey) de 2001 a 2006, estimou-se a prevalência de HTG grave entre 5.680 adultos com mais de 20 anos, que dispunham de resultados de TG obtidos em jejum. Nesses, a prevalência de TG entre 500-2000 mg/dL foi de 1,7% (87 indivíduos) e acima de 2000 mg/dL, encontrou-se apenas três indivíduos.²⁰ Esses dados extrapolados para a população norte-americana dariam uma estimativa de 3.357.214 de adultos com HTG grave com TG entre 500-2000 mg/dL e 81.877 \geq 2000 mg/dL.²¹

Um estudo retrospectivo transversal avaliou pacientes da *Oregon Health & Science University* de julho de 2012 a julho de 2017.²² Foram revisados os dados eletrônicos dos pacientes atendidos naquele período baseando-se em quatro critérios: TG \geq 880 mg/dL, história de pancreatite aguda, ausência de causas secundárias de HTG e resposta insuficiente (<20%) à terapia redutora de triglicérides. Quando três desses quatro critérios eram preenchidos, considerava-se provável SQF. Na presença de quatro critérios, ou se houvesse confirmação da presença de mutação em genes causais, considerava-se diagnóstico definitivo de SQF. Dos 2.342.136 dados eletrônicos avaliados, 578 pacientes tinham TG \geq 880 mg/dL (0,025%), dos quais 86 tinham história documentada de pancreatite. Cinco pacientes que preencheram os critérios de SQF foram identificados e três obtiveram confirmação genética, resultando em uma prevalência estimada de 1-2 por 1.000.000 de pessoas. Já a QMF foi identificada em 186 pacientes, correspondendo a uma prevalência estimada de um em 12.000 pessoas. Houve 5.181 casos de pancreatite (0,22% de toda a coorte), 86 destes ocorreram em indivíduos com TG \geq 880 mg/dL (1,7% dos casos de pancreatite). As taxas de pancreatite nesta sub-amostra se elevaram para 6,5%, 100%, e 17,8%, entre pacientes com QMF, SQF e hipertrigliceridemias de causas secundárias, respectivamente.²²

Em outro estudo retrospectivo, utilizando-se de dados de 70.201 pacientes atendidos na *Cleveland Clinic Lipid Center* de janeiro a dezembro de 2006 e usando o valor de corte de TG \geq 750 mg/dL e, a presença de pancreatite prévia como critérios, foram encontrados 361 indivíduos que perfaziam estas condições. Desses, 333 correspondiam a causas secundárias, ou os dados eram inconsistentes ou faltantes e foram excluídos. Dos 36 participantes restantes, 14 tinham critérios de SQF.²³ Segundo os autores, nessa coorte de SQF, a prevalência encontrada foi de pelo menos 1:5.000, com base em critérios diagnósticos estabelecidos.^{7,24} Estes dados representam uma prevalência >20-200 vezes os dados de prevalência de relatos anteriores.

Um rastreamento de pacientes com TG \geq 1.000 mg/dL e história de pancreatite a partir dos dados eletrônicos da *North Texas Division of the Baylor Scott & White Health System*, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016, evidenciou que de 297.891 pacientes adultos com valores disponíveis de TG, 334 (0,11%) tinham valores de TG \geq 1000 mg/dL, e 30 (9%) desses tiveram pancreatite. Desses, seis casos foram excluídos devido a causas secundárias. Dos 24 casos restantes, os maiores valores médios de TG encontrados foram de 3.085 \pm 1.211 mg/dL. Assim, o rastreio eletrônico dos TG \geq 1.000 mg/dL e a história de pancreatite permitiram afastar 99,99% das HTG graves, restando 24 casos em que a SQF não pôde ser excluída, sugerindo uma prevalência de um em 12.413 pessoas. Uma importante limitação aos

dados desses dois estudos foi a indisponibilidade de confirmação genética.²⁵

Um outro estudo em Quebec avaliou a aparência do plasma e classificou os pacientes de acordo com os valores de TG, a provável etiologia e características bioquímicas. Um total de 354 pessoas com plasma lactescente foi comparado a 482 pacientes com plasma claro, mas com TG > 5 mmol/L (cerca de 440 mg/dL) e com 364 controles normolipidêmicos (TG < 2mmol/L, ou < 176 mg/dL). Os autores observaram que o plasma lactescente representava um grupo heterogêneo de pacientes de alto risco e, entre aqueles, foram encontrados 28 pacientes com SQF, 62 com disbetalipoproteinemia (por defeitos no gene *APOE*, E2E2), 182 com HTG tipo IV e 82 pacientes com HTG tipo V. Do ponto de vista clínico, quanto maiores as concentrações de TG e quanto mais leitoso o plasma, houve maior risco de pancreatites. O exame visual do plasma e o fenótipo clínico foram úteis para estabelecer o risco cardiometabólico dos pacientes, sendo o reconhecimento do plasma lactescente uma ferramenta diagnóstica simples que pode auxiliar na identificação daqueles de maior risco.²⁶

Já os dados de Dron et al.¹⁸ sugeriram que apenas 1-2% dos pacientes com HTG \geq 1.000 mg/dL tinham SQF, sendo a maioria dos demais QMF. Analisando variantes raras e comuns em duas coortes independentes de 251 e 312 pacientes caucasianos com HTG grave e, sequenciando-se por NGS (*Next Generation Sequencing*) 73 genes e 185 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados com hiperlipidemia, além dos cinco genes causais para SQF (*LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*, e *LMF1*) encontrou-se que 1,1% tinham variantes bialélicas raras, 14,4% tinham variantes raras em heterozigose e 32% possuíam um acúmulo de variantes comuns, ou seja, um escore poligênico elevado e, 52% permaneceram não identificados. Os pacientes com HTG grave eram 5,77 vezes mais propensos a carrear uma dessas variantes de suscetibilidade do que os controles.¹⁸

Um relato de SQF em uma família com três membros afetados que apresentavam hipertrigliceridemia grave e episódios de pancreatite tiveram seu painel genético analisado.²⁷ O caso índice era de uma mulher com múltiplos episódios de pancreatite, um deles durante a gestação e que necessitou de plasmáfereze. Foi também avaliada a prevalência de HTG grave a partir de dados populacionais obtidos de um laboratório de referência onde se afastou causas secundárias (207.926 participantes, com idade de 58 anos, 52% mulheres) e diabetes. A mulher de 28 anos tinha HTG e pancreatites recorrentes, com início aos três meses de idade. Obtinha controle razoável dos TG com dieta pobre em gorduras até os 20 anos. Quando passou a apresentar episódios recorrentes de pancreatites e TG em jejum > 2000 mg/dL, necessitando múltiplas hospitalizações, a despeito do tratamento. Além da dieta restrita, recebeu fenofibrato, triglicérides de cadeia média, ácido nicotínico e, ácidos graxos ômega-3, sem resposta satisfatória. Durante a gestação, aos 30 anos, necessitou de plasmáfereze semanal ou a cada duas semanas até o parto. Seus pais e uma irmã tinham HTG e história de pancreatite. A paciente era heterozigótica composta para mutações no gene *LPL* [deleção c.708delA (p.G237fs*15) e variante missense c.644G.A (p.G215E)], que comprometem a função da LPL. O pai apresentava a variante com deleção c.708delA (p.G237fs*15), a mãe e a irmã a variante c.644G.A

(p.G215E). A análise de 207.926 indivíduos da população encontrou 25 com TG em jejum > 2000 mg/dL, sem evidências de causas secundárias, estimando-se uma prevalência de 120/1 milhão de indivíduos.²⁷

Em outro estudo, a prevalência de SQF foi avaliada em uma área basicamente rural na região central do estado de Nova Iorque com uma população estimada em 870.000 habitantes. Analisando-se os dados de prontuários eletrônicos de 385.000 pacientes, foram encontrados 998 com TG > 750 mg/dL, sendo que 994 foram eliminados por causas secundárias de HTG, resposta satisfatória ao tratamento ou por dados incompletos. Restaram quatro pacientes com critérios de SQF. Assim, a chance de encontrar quatro casos em 870.000 seria de 0,01, o que sugere que a prevalência de 1/1.000.000 seja subestimação. Atribuiu-se a alta prevalência a um provável efeito fundador.²⁸

A prevalência de SQF foi também avaliada de forma retrospectiva a partir de dados de prontuários eletrônicos de 7.699.288 pacientes da Universidade da Califórnia do Sul, com TG > 880 mg/dL, pelo menos um episódio de pancreatite, resposta à terapia hipolipemiante < 20% e afastadas causas secundárias. Essa análise mostrou uma prevalência de SQF de 0,26 a 0,65 por milhão de indivíduos.²⁹

Finalmente, a prevalência de SQF foi determinada num centro de atenção quaternária.³⁰ Foram revistos dados de 1.627.763 pacientes atendidos no Hospital Johns Hopkins de 2013 a 2017. O critério para SQF incluiu pacientes com a) TG > 750 mg/dL em pelo menos uma dosagem, b) história de pancreatite aguda, dores abdominais recorrentes não explicadas e/ou história familiar de hipertrigliceridemia e c) ausência de causas secundárias de HTG. Foram encontrados 21 casos de SQF e 89 de causas secundárias de HTG. A prevalência de SQF nesse estudo foi de 13:1.000.000 (IC95% 8-20).³⁰

EPIDEMIOLOGIA DA SQF EM CRIANÇAS

Em crianças, não existem dados a cerca da prevalência de HTG grave e de SQF. Análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de um hospital pediátrico terciário (*Children's Medical Center, Dallas*) e dos dados do NHANES de 2000-2015 foram pesquisados. De 30.623 crianças do *Children's Medical Center*, 36 (1 em 1.000) tinham TG com elevação extrema (≥ 2000 mg/dL) e um terço dessas desenvolveu pancreatite aguda. A maioria desses casos correspondia a causas secundárias de HTG, sendo a prevalência estimada de SQF em crianças de 1:6.000 num centro de atenção terciária e de 1:300.000 em crianças da população geral. Dos dados do NHANES 2000-2015, nenhuma das 2.362 crianças preencheu os critérios de HTG extrema, enquanto nos adultos do NHANES a prevalência estimada era de 0,02%.³¹

EPIDEMIOLOGIA DA SQF NO BRASIL

Em nosso país, os relatos de casos de SQF são muito escassos. São descritos casos de SQF em várias regiões do país, com maior concentração de casos em regiões onde existe efeito fundador, especialmente na região Nordeste, com poucas publicações sobre o tema. O primeiro relato de caso foi de uma criança do sexo masculino, com três anos de idade, que apresentou soro lipêmico e concentrações de triglicérides plasmáticos de 25.000mg/dL aos três meses

de idade com aleitamento materno exclusivo. Aos três anos apresentava hepatoesplenomegalia, e após dieta restrita em gorduras e leite desnatado os TG foram para 990 mg/dL. Apresentava atividade da LPL nula e foi detectada a mutação G188E no éxon 5 da lipoproteína lipase em homozigose na criança e em heterozigose nos pais.³²

Outro relato consiste em dois casos de crianças, uma com 21 dias e a outra com quatro meses e 15 dias de vida. Em ambos os casos a HTG foi achado casual realizado a partir do aspecto descrito como xantocrômico do sangue durante coleta de exames. Os níveis de triglicérides ao diagnóstico eram de 18.019 mg/dl e 5.333 mg/dL, respectivamente. Após intervenção dietética hospitalar e ambulatorial, os menores níveis alcançados de triglicérides foram de 602 mg/dL e 615 mg/dL. Um dos pacientes evoluiu com episódios recorrentes de pancreatite aguda, relacionados a níveis elevados de triglicérides.³³

Outro caso descrito é de uma criança de 15 meses com quilotorax, e perfil lipídico sugestivo de SQF, com TG > 1000 mg/dL, sem episódios de pancreatite, em paciente oriundo de região no Rio Grande do Norte.³⁴ Outro caso identificado foi o de uma mulher de 45 anos com HTG grave e diabetes e xantomas eruptivos exuberantes.³⁵

Dois outros casos de irmãos com SQF com confirmação genética de mutação no gene *LPL* foram identificados oriundos de região do interior da Paraíba.³⁶ Outro relato de caso é de uma criança de 45 dias de vida com queixa de vômitos e irritabilidade, TG de 6541 mg/dL e com análise molecular alterada em três variantes: Chr8:19.811.733 G>A, promovendo a substituição do aminoácido glicina no códon 215 por glutamato (p.Gly215Glu); Chr8:19.813.385 G>A, promovendo a substituição do aminoácido arginina no códon 270 por histidina (p.Arg270His) e Chr8:19.811.823 T>C, promovendo a substituição do aminoácido isoleucina no códon 245 por treonina (p.Ile245Thr). A conduta dietética foi leite desnatado, triglicéridios de cadeia média (TCM) e vitaminas A, D E e K. Após a alta foi mudada a dieta recebendo fórmula láctea que levou a aumento dos TG (11760 mg/dL). Instituído jejum e restituída a conduta dietética anterior, o que permitiu controle razoável da trigliceridemia, crescimento e ganho ponderal adequados.³⁷

A falta de critérios clínicos padronizados, a semelhança com a quilomiconemia multifatorial, a escassez de testes genéticos confirmatórios, a falta de registros nacionais e internacionais e ainda o efeito fundador dos genes causais faz com que os dados de prevalência da SQF sejam tão variáveis de estudo para estudo.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA SQF E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico de SQF envolve critérios clínicos, laboratoriais e confirmação genética. Isto porque existe semelhança entre a SQF e a quilomiconemia multifatorial (QMF). Assim, como visto nos aspectos epidemiológicos, elementos importantes são os triglicérides muito elevados, história de episódios de dor abdominal recorrente ou de pancreatites, o aspecto leitoso do soro, a presença de xantomas eruptivos, lipemia retinalis, além de alterações de comportamento, neurológicas e da sociabilidade.^{1,2,38,39} Dados do período basal de 66 pacientes com SQF que foram incluídos no estudo APPROACH

(A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients With FCS; NCT02211209) mostraram que 76% tinham pelo menos um episódio prévio de pancreatite aguda, sendo que 23 desses pacientes relataram 53 episódios de pancreatite cinco anos antes da inclusão. Os valores basais em mediana e intervalos interquartis foram 1985 (1179 - 3047 mg/dL) e todos os pacientes seguiam uma dieta restrita em gorduras, 43% recebiam fibratos, 27% ácidos graxos ômega-3, e 21% estatinas.³⁹ Entretanto, nesse estudo os pacientes realizaram teste genético com confirmação de mutações causais em 79% dos pacientes, sendo a maioria destas no gene *LPL*.

Os aspectos clínicos e laboratoriais seguem algumas orientações. O perfil laboratorial básico e o painel adicional para diagnóstico de SQF e QMF são apresentados nos Quadros 1 e 2.³⁸ Um dos algoritmos para diagnóstico de SQF é apresentado na Figura 4. Além desse algoritmo, que deve servir de triagem para SQF, existe um escore de SQF, (Figura 5) que pode orientar em quem deve ser feito o diagnóstico genético e demonstrou bom desempenho quando testado nas coortes de Montreal, Roma e Palermo, discriminando a SQF da QMF.¹³

Outro aspecto diz respeito ao impacto dos sintomas da SQF na vida dos pacientes. O estudo In-FOCUS, uma

pesquisa realizada por meio de uma plataforma eletrônica capturou dados sobre o impacto na vida das pessoas vivendo com SQF de uma série de sinais e sintomas clínicos. Aspectos sobre o impacto da doença (Bol, do inglês, *Burden of Illness*) e qualidade de vida (QoL, do inglês, *Quality of Life*), foram pesquisados. Participaram 66 pacientes dos Estados Unidos da América diagnosticados com SQF. Os pacientes descreveram múltiplos sintomas nos domínios físico, emocional e cognitivo. Em média, os pacientes tinham procurado cinco diferentes médicos ou especialidades médicas antes do diagnóstico da SQF, mostrando a lenta jornada do paciente até que o diagnóstico fosse feito. Praticamente todos os respondedores relataram impacto maior da doença na QoL e Bol, o que influenciou suas escolhas de carreira, a situação profissional (empregados ou não), causando perdas de trabalho devido à doença.⁴⁰ Assim, a SQF acarreta substancial impacto em múltiplos domínios com comprometimento das atividades da vida diária e da qualidade de vida.

TERAPIA NUTRICIONAL

Como os pacientes com SQF não são capazes de metabolizar os TG, a orientação nutricional atual consiste de dieta com muito baixo teor de gorduras (<10-15% das calorias

Quadro 1. Painel lipídico para diagnóstico de SQF/QMF.

Parâmetro lipídico (mg/dL)	Valor de Referência (mg/dL)	Valor suspeito na SQF
Colesterol total	< 200	Em geral elevado devido ao colesterol dos QM
HDL-c	> 40 homens > 50 mulheres	< 40, em geral muito baixo
Triglicérides	< 150	> 880 ou > 1000
LDL-c (calculado)	< 100	Em geral baixo em dosagem direta, ou corrigido pela fórmula de Martin, devido aos TG elevados
CT/HDL-c (calculado)	< 5	-
Não-HDL-c	< 130	Em geral elevado devido ao colesterol dos QM
Apo B	< 130	Baixo ou normal na SQF; pode ser aumentado na QMF

Adaptado de Falko J. Endocr Pract. 2018;24:756-763.

Quadro 2. Painel Adicional no diagnóstico de SQF/QMF.

Parâmetro	Valor de referência	Racional
Contagem de plaquetas	> 150.000	Pode estar diminuída
HbA1c (%)	<6,5	HbA1c alta pode contribuir para altos níveis de TG; no entanto, devido aos episódios de pancreatite na SQF, pode haver insuficiência pancreática endócrina e DM insulini-dependente
TSH (UI/L)	0,4-4,5	Hipotireoidismo pode elevar TG
IMC (kg/m ²)	Adultos (>20 anos) Baixo peso: <18,5 Normal: 18,5-24,9 Sobrepeso: 25,0-29,9 Obeso: > 30	Pacientes com SQF podem ter IMC normal ou baixo, em parte devido à restrição alimentar

Adaptado de Falko J. Endocr Pract. 2018;24:756-763.

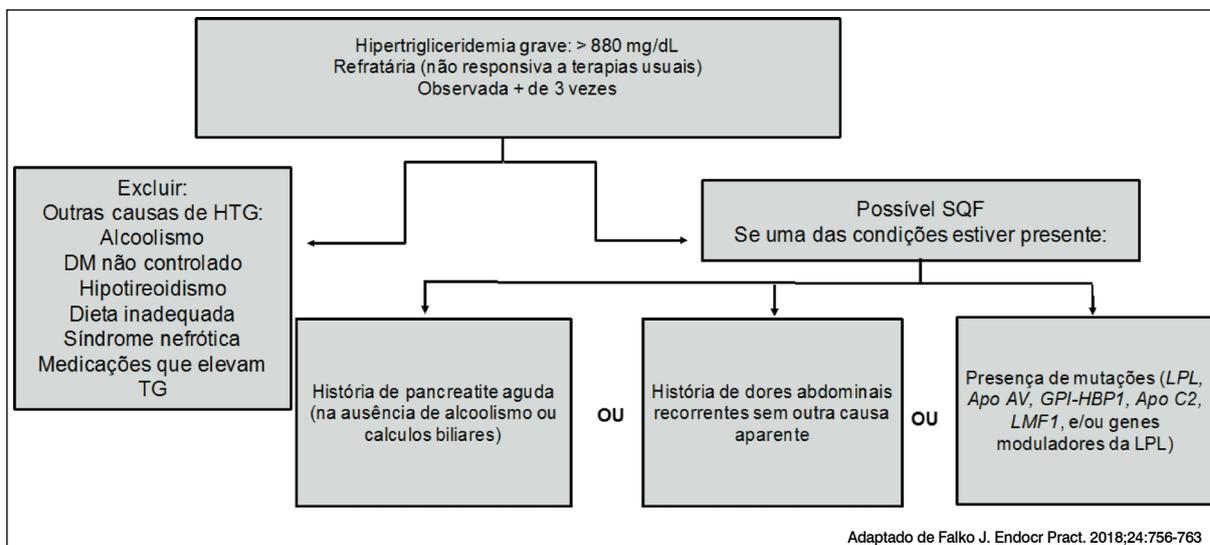


Figura 4. Algoritmo clínico para diagnóstico de HTG graves.

Pré-seleção (fora da fase aguda)	
1. TG em jejum > 885 mg/dL em 3 dosagens.....(+5)	
TG em jejum em pelo menos uma dosagem > 1760 mg/dL.....(+2)	
2. TG prévio < 170 mg/dL.....(-2)	
3. Sem fatores secundários (exceto gestação e etinilestradiol).....(+2)	
4. História de pancreatite.....(+1)	
5. Dor abdominal recorrente sem outra causa.....(+1)	
6. Sem história de hiperlipidemia familiar combinada (HFC).....(+1)	
7. Sem resposta ao tratamento (redução de TG < 20%).....(+1)	
8. Idade de início dos sintomas:	
< 40 anos.....(+1)	
< 20 anos.....(+2)	
< 10 anos.....(+3)	
Diagnóstico de SQF: ≥ 10 pontos, muito provável; ≤ 9 pontos, improvável; ≤ 8 pontos, muito improvável	
Adaptado de Moulin P, et al. / <i>Atherosclerosis</i> 275 (2018) 265-272.	

Figura 5. Escore para diagnóstico de SQF.

totais, ou cerca de 15-20 g de gorduras por dia), restrição a carboidratos refinados, e retirada de álcool.⁴¹ Adicionalmente, indivíduos portadores de SQF, de todas as idades, devem ser regularmente monitorados quanto ao consumo de micronutrientes, particularmente as vitaminas lipossolúveis. Dependendo da tolerabilidade individual, os triglicérides de cadeia média (TCM) podem ser indicado para aporte calórico da dieta. Os medicamentos que sabidamente elevam os TG também devem ser usados com cautela, como diuréticos, beta-bloqueadores, corticosteroides sistêmicos, retinóides, sequestrantes de ácidos biliares, inibidores de protease, anti-depressivos (sertralina). A suplementação com ácidos graxos ω3 e outros medicamentos utilizados para tratamento das hipertrigliceridemias tem resultado inconsistente na redução dos TG.⁴²⁻⁴⁴

TRIGLICÉRIDES DE CADEIA MÉDIA

Triglicérides de cadeia média (TCM) são definidos como lípidos estruturados compostos por uma mistura de ácidos graxos de cadeia saturada, contendo de seis a 12 carbonos, formados por ácido capríco (C6, 1% a 2%), ácido caprílico (C8: 65% a 75%), ácido cáprico (C10: 25% a 35%) e láurico (C12: 1% a 2%).⁴⁵ Os ácidos graxos do TCM são obtidos pelo fracionamento dos

óleos de coco ou de palma. Com exceção do láurico, os demais ácidos graxos são absorvidos diretamente por meio da circulação portal e, por não serem incorporados aos quilomícrons, não induzem elevação da concentração plasmática de triglicérides.⁴⁵⁻⁴⁸ O ácido láurico é preferencialmente transportado via linfática por meio dos quilomícrons.⁴⁸ Por esse motivo, para o tratamento da hiperquilomiconemia familiar, em que se observa ausência de LPL, indica-se o uso de TCM preferencialmente composto por ácido capríco, caprílico e cáprico.^{41,46}

TERAPIA FARMACOLÓGICA

O pilar do tratamento da SQF é a dieta restrita em gorduras. A adesão no longo prazo é extremamente difícil de manter e, tem impacto negativo na qualidade de vida e com isto, não se reduz o risco de pancreatites. Os hipolipemiantes tradicionais como os fibratos e ácidos graxos omega-3 trazem resultados em geral muito modestos nesses pacientes, com redução de TG, em geral inferior a 20%.¹

PLASMAFÉRESE

Na SQF, a quilomiconemia pode ser exacerbada por fatores de risco adicionais, como diabetes descompensado,

abuso de álcool ou gestação. No pâncreas ocorre um comprometimento do fluxo sanguíneo, ativação do processo inflamatório, resultando em pancreatites, representando 10% de todas as causas de pancreatite.⁴⁹

Nos episódios agudos de pancreatite, sessões de plasmáfese reduziram os TG de 4.972 +/- 2.469 mg/dL na admissão para 1.614 +/- 1.276 mg/dL (-70%). Uma ou duas sessões promoveram rápida regressão das pancreatites e uma das pacientes, que era gestante, teve boa evolução até o parto.⁵⁰ Em outro estudo, com 33 pacientes admitidos num hospital terciário na Turquia com pancreatite aguda relacionada à hipertrigliceridemia, a plasmáfese reduziu os TG em 54,4% e o colesterol total em 52,1% após uma única sessão. Após uma segunda sessão, houve redução de TG em 79,4%. As complicações das pancreatites foram coleção de fluido pancreático em 13 pacientes (39,4%), pancreatite necrótica em um paciente (3%), necrose pancreática delimitada em um paciente (3%), não se observando casos com pseudocisto. A taxa de morte nos pacientes com pancreatite aguda grave foi de 33,3%. A mortalidade global foi de 3%, sem casos relacionados ao procedimento de plasmáfese.⁵¹

NOVOS FÁRMACOS

Na SQF as concentrações de triglicérides são frequentemente de 10 a 100 vezes aquelas encontradas em indivíduos normais (<150 mg/dL), podendo variar de 1500 a 15000 mg/dL, ou maiores. A hipertrigliceridemia na SQF resulta da incapacidade em metabolizar os TG e outras gorduras. Normalmente, os TG são metabolizados por uma via dependente da LPL. Embora exista uma via independente da LPL, esta não é suficiente para compensar a perda da função da LPL. Na SQF, o acúmulo de quilomicrons e seus remanescentes não pode ser metabolizado e se acumula no plasma.¹ A falta de resposta aos tratamentos convencionais levou à busca de novas terapias baseadas em alvos específicos.

TERAPIA GÊNICA COM ALVO NA LPL

Entre as novas terapêuticas, foram tentados terapia gênica com um vetor viral adeno-associado, tendo como alvo a lipoproteína lipase [adeno-associated viral vector (AAV)1-lipoprotein lipase (LPL)S447X] denominado Alipogene Tiparovec (Glybera). A terapia gênica com AAV1-LPLS447X baseou-se no racional de que adicionando-se cópias funcionantes do gene LPL em células musculares que não possuem a enzima ativa, a função metabólica possa ser restaurada.⁵²⁻⁵⁴ Os resultados em dois estudos observacionais, três estudos abertos de intervenção e uma revisão mostraram efetividade após dois anos de tratamento.⁵² Entretanto, mesmo com parecer favorável à sua aprovação na Europa, o custo elevado inviabilizou sua comercialização.

TERAPIAS BASEADAS EM CRISPR/CAS9

CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*)/Cas9 é uma terapia baseada em um novo sistema de edição gênica que permite modificação direta e reparo de sequências alvo e também *knockout* de genes. Como existem mutações que inativam naturalmente genes como a ApoC3⁵⁵ e ANGPTL3⁵⁶ demonstrando efeitos lipídicos favoráveis na SQF, a idéia de mimetizar esses fenótipos com

auxílio da tecnologia de CRISPR/Cas9 parece uma terapia promissora. A edição de bases do CRISPR/Cas9 em vetor de adenovírus demonstrou *downregulation* eficiente da ANGPTL3 e redução de TG e colesterol, sugerindo um outro método para tratamento das dislipidemias mistas.⁵⁷

TERAPIAS TENDO COMO ALVO O RNA

Fármacos antisentido (ASO)

Volanesorsen (ISIS 304801, IONIS-APOCIIIrx)

A SQF caracteriza-se por inativação de genes da cascata lipolítica (*LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* e *LMF1*). Níveis elevados de ApoCIII constituem um fator de risco maior para hipertrigliceridemia, por ser essa apolipoproteína um inativador da LPL. Assim, a utilização de ASO anti-ApoC3 foi testada em pacientes com SQF com alvo no mRNA para APOC3 nas células hepáticas com o fármaco Volanesorsen. Essa terapia levou à redução de TG de 56-86%, achados que sugerem a hipótese de que a APOCIII inibe a LPL por mecanismos dependentes e independentes da LPL.⁵⁸ No estudo APPROACH⁵⁹ em 66 pacientes com SQF, randomizados 1:1 para volanesorsen ou placebo, houve redução de TG de 77% e redução na Apo C3 de 84% com a dose de 300 mg por via subcutânea, semanalmente. Os principais eventos adversos foram reações no local da injeção, plaquetopenia, que requereu monitoramento das plaquetas e, se necessário, redução ou interrupção de dose. O Volanesorsen é aprovado nos Estados Unidos para uso em SQF e no Brasil foi submetido à ANVISA.

IONIS-APOCIII-Lrx

Outro oligonucleotídeo antisentido, o IONIS-APOCIII-Lrx, ainda em estudos de fase 2 com múltiplas doses por via subcutânea, possui uma modificação em relação ao Volanesorsen, sendo conjugado a N-acetil galactosamina (Gal-Nac), com maior seletividade pelas células hepáticas, o que irá permitir o uso de menores doses com menos eventos adversos.⁶⁰

IONIS-ANGPTL3-Lrx

Outro oligonucleotídeo antisentido, tendo como alvo a ANGPTL3, o IONIS-ANGPTL3-Lrx, demonstrou em estudos de fase 1 redução de TG de 33,2-63,1% e de LDL-c de 1,3-32,9%. Atualmente em estudos de fase 2, esse ASO também é conjugado a N-acetil galactosamina (Gal-Nac), com seletividade pelas células hepáticas.⁶⁰

siRNA anti-ApoC3 (ARO-APOC3)

O ARO-APOC3 é um RNA pequeno de interferência desenhado para silenciar a expressão da APOC3. Em estudos de fase 1/2a, com voluntários saudáveis, a aplicação de dose única de ARO-APOC3 reduziu APOC3 em 72% [10 mg] a 94% [100 mg], TG em 53-64%, VLDL-c em 53% (16 mg/dL) [10 mg] a 68% (19 mg/dL) [50 mg] e está sendo estudado em portadores de HTG e SQF [*Study of ARO-APOC3 in Healthy Volunteers, Hypertriglyceridemic Patients and Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)* (NCT03783377)].

siRNA anti-ANGPTL3 (ARO-ANG3)

O ARO-ANG3 é um RNA pequeno de interferência desenhado para silenciar a expressão da ANGPTL3. Em estudos

de fase 1/2a, com voluntários saudáveis, a aplicação de dose única de ARO-ANG3 reduziu de maneira dose-dependente a ANGPTL3 (55-83%), reduziu TG (31-63%, com 35-200mg), VLDL-c (30-65%), LDL-c (9%) e HDL-c (8-26%), semelhante aos portadores de mutações com perda de função da ANGPTL3. Com a aplicação de duas doses nos dias 1 e 29, o nadir médio para os níveis de ANGPTL3 ocorreu duas semanas após a segunda dose (-83-93%), com mínimas mudanças entre as doses de 200 e 300 mg, mas com 16% de recuperação para 100 mg na semana 16. Os valores médios de TG e VLDL alcançaram nadir mais cedo (em três semanas, -61-65%) sem aparente efeito dose-resposta e com mínimas mudanças para qualquer dose na semana 16. O nadir do LDL-c ocorreu quatro-seis semanas após a segunda dose (-45-54%), novamente, com mínima evidência de um efeito dose-resposta ou mudança até a semana 16. O HDL-c reduziu em 14-37% na semana 16. O ARO-ANG3 foi bem tolerado, sem eventos

adversos sérios ou graves, ou descontinuação relacionada ao fármaco. Os principais eventos adversos foram cefaléia e infecções do trato respiratório.⁶²

CONCLUSÃO

A SQF é condição genética rara, subdiagnosticada, que cursa com triglicérides muito elevados, episódios de dor abdominal recorrente, pancreatites, comprometimento da qualidade de vida e da sociabilidade, e ainda sem um tratamento eficaz disponível em nosso meio. Novos fármacos são promissores para o tratamento dessa condição rara, mas devastadora.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2017;23:1-7.
2. Brown WV, Goldberg I, Duell B, Gaudet D. Roundtable discussion: Familial chylomicronemia syndrome: Diagnosis and management. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(2): 254-63.
3. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis.* 2019; 283: 137-42.
4. Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Diaz-Diaz JL, Mangas A, et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1482-92.e3.
5. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele R. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Int Med.* 2020;287(4):340-8.
6. Gaskins AL, Scott RB, Kessler AD. Report of three cases of idiopathic familial hyperlipemia: use of acth and cortisone. *Pediatrics.* 1953;11(5):480-8.
7. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):352-62.
8. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7197-202.
9. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8):689-694.
10. Brown WV, Goldberg IJ, Young SG. JCL Roundtable: Hypertriglyceridemia due to defects in lipoprotein lipase function. *J Clin Lipidol.* 2015;9(3): 274-80
11. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66.
12. Brown WV, Gaudet D, Hegele R. JCL Roundtable: Roundtable on etiology of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol.* 2018;12:5-11.
13. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018;275:265-72.
14. Havel RJ, Gordon RS. Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected Family. *J Clin Invest.* 1960;39(12):1777-90.
15. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang JP, Defesche JC, Kuivenhoven JA, et al. Mutations in *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPI-HBP1* and *LMF1* in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2012;272(2):185-96.
16. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, Braun LT, Duell PB, Underberg JA, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A Scientific Statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):398-413.
17. Wang J, Ban MR, Zou GY, Cao H, Lin T, Kennedy BA, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet.* 2008;17(18):2894-9.
18. Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol.* 2019;13(1):80-8.
19. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, Minicocci I, Polito L, Montali A, et al. Spectrum of mutations and long-term clinical outcomes in genetic chylomicronemia syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(12):2531-41.
20. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4): 920-27.
21. Christian JB, Burgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):891-97.
22. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? *J Clin Lipidol.* 2020;14(2):201-6.
23. Shan NP, Cho L, Ahmed HM. Familial chylomicronemia syndrome: clinical characteristics and long-term cardiovascular outcomes. *JACC.* 2018;72(10):1177-9.
24. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(2):2292-333
25. Rengarajan R, McCullough A, Chowdhury A, Tecson KM. Identifying suspected familial chylomicronemia syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(3):284-8.
26. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(1):37-44.
27. Chyzyk V, Schaefer E, Diffenderfer M, Hegele R. Familial chylomicronemia and population prevalence of marked hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:554-5.

28. Khavandi M, Victory J, Myerson M. Prevalence of familial chylomicronemia syndrome (FCS): Are we underestimating? *J Clin Lipidol.* 2018;12:529-30.
29. Tripathi M, Wong A, Solomon V, Yassine HN. The prevalence of probable familial chylomicronemia syndrome in a Southern California population. *Endocr Pract.* 2021;27(1):71-6.
30. Pallazola VA, Sajja A, Derenbecker R, Ogunmoroti O, Park J, Sathiyakumar V, et al. Prevalence of familial chylomicronemia syndrome in a quaternary care center. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(19):2276-78.
31. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):305-10.
32. Takata RT, Schreiber R, Prado E, Mori M, Faria EC. Primeiro relato de uma criança brasileira portadora da mutação G188E do gene da lipoproteína lipase. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28(4):405-8.
33. Mendonça MSF, Cunha LR, Pimenta JR, Nascimento Júnior RC, Liu PMF, Figueiredo Filho PP, et al. Quilomicronemia familiar. Relato de dois casos. Apresentado no 14o Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica. 2012; 1. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/14-congresso-brasileiro-de-gastroenterologia-pediatrica/0120-quilomicronemia-familiar-relato-de-dois-casos.pdf>. Acesso em 17 de Novembro de 2020.
34. Mendonça I, Peixoto K, Salazar M, Dantas M, Silva M, Sá H, et al. Síndrome De Quilomicronemia Familiar: Relato De Caso. Apresentado no 38o Congresso Brasileiro de Pediatria. 2017. Disponível em: <http://anais.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/38-congresso-brasileiro-de-pediatria/1922-sindrome-de-quilomicronemia-familiar-relato-de-c.pdf>. Acesso em 20 de Janeiro de 2021.
35. Marques SA, Pelafsky VPC, Marques MEA. Xantoma eruptivo: relato de caso com exuberantes manifestações clínicas e laboratoriais. *Diagn Tratamento.* 2009;14(2):70-3.
36. Izar MC, Fonseca FAH. Familial chylomicronemia syndrome: a challenge for physicians and a burden to patients. 2020. Disponível em: <https://GlobalScientificExchangeMeeting2020>.
37. Coutinho ER, Carvalho DSO, Garcia E, Lottenberg AM, Giraldez VZR, Salgado W, Miname MH, Brunca B, Santos RD, Chacra APM. Síndrome da Quilomicronemia Familiar: Relato de caso em lactente com hipertrigliceridemia grave. 2020. Trabalho a ser apresentado em 41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 2021. Disponível em: <http://socesp2020.socesp.org.br/trabalho/resumo/1781>.
38. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract.* 2018;24(8):756-63.
39. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1234-43.
40. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Exp Ver Cardiovasc Therap.* 2017;15(5):415-23.
41. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. for the patients and families living with FCS. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):908-19.
42. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176(8):1113-20.
43. Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci.* 1993;683:16-34.
44. Pschierer V, Richter WO, Schwandt P. Primary chylomicronemia in patients with severe familial hypertriglyceridemia responds to long-term treatment with (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 1995;125(6):1490-94.
45. Bach AC, Ingenbleek Y, Frey A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res.* 1996; 37(4):708-26.
46. Williams L, Wilson DP. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):462-5.
47. Hill JO, Peters JC, Swift LL, Yang D, Sharp T, Abumrad N, et al. Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J Lipid Res.* 1990; 31(3):407-16.
48. Swift LL, Hill JO, Peters JC, Greene HL. Medium-chain fatty acids: evidence for incorporation into chylomicron triglycerides in humans. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(5):834-6.
49. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia - induced pancreatitis: A case-based review. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7197-202.
50. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher.* 1999;3(3):227-33.
51. Kandemir A, Coşkun A, Yavaşoğlu I, Bolaman Z, Ünübol M, Yaşa MH, et al. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(6):676-683.
52. Gaudet D, Méthot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(4):310-20.
53. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):55-60.
54. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, Hinderer C, Rodriguez JL, Smith JB, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Human Gene Ther Clin Dev.* 2013;24(2):55-64.
55. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2014;371(1): 32-41.
56. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med.* 2010;36(23):2220-27.
57. Chadwick AC, Evitt NH, Lv W, Musunuru K. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation.* 2018;137(9):975-77.
58. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2200-6.
59. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med,* 2019;381(6):531-42.
60. Tirronen A, Hokkanen K, Vuorio T, Ylä-Herttuala S. Recent advances in novel therapies for lipid disorders. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R1):R49-R54.
61. Study of ARO-APOC3 in Healthy Volunteers, Hypertriglyceridemic Patients and Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Clinical Trials.* 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03783377>.
62. Watts GF, Schwabe C, Scott R, Gladding P, Sullivan D, Baker J, et al. RNAi inhibition of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement 2):ehaa946.3331.

LIPODISTROFIAS DE BASE GENÉTICA: APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, COMORBIDADES E TRATAMENTO

GENETIC-BASED LIPODYSTROPHIES: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, COMORBIDITIES AND TREATMENT



Clique para acessar
o Podcast

Josivan Gomes Lima¹
Bartira Miridan Xavier C.R.
Reboucas Feijo²
Debora Nobrega Lima³
Julliane Tamara Araújo de
Melo Campos⁴

1. Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)/UFRN. Departamento de Medicina Clínica. Natal, RN, Brasil.

2. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Programa de Pós-Graduação do CCS. Natal, RN, Brasil.

3. Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas, Recife, PE, Brasil.

4. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Biociências. Laboratório de Biologia Molecular e Genômica. Departamento de Biologia Celular e Genética. Natal, RN, Brasil.

Correspondência:

Josivan Gomes de Lima. Rua Joaquim Fabrício, 233. Natal, RN, Brasil.
CEP: 59012-340.
josivanlima@gmail.com

RESUMO

As lipodistrofias de base genética são doenças raras, com prevalência mundial de três casos em um milhão de habitantes, sendo 0,23 casos para cada um milhão para as lipodistrofias congênitas generalizadas (LCG) e 2,84 casos para cada um milhão para as lipodistrofias parciais familiares (LPF). Devido à sua raridade, ao mimetismo com outros casos de síndrome metabólica e à indisponibilidade de testes genéticos, frequentemente não são diagnosticadas. Em virtude da escassez de tecido adiposo ou da deposição em locais ectópicos, cursam com resistência insulínica e suas consequências: diabetes, hipertensão arterial, esteato-hepatite, dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL baixo, LDL pequeno e denso). Nos casos de LCG, a mortalidade é precoce e muitas vezes não dá tempo para desenvolver doença aterosclerótica clínica. Infecções, insuficiência renal e cirrose são as causas mais frequentes de óbito. As LPF tendem a desenvolver mais complicações cardiovasculares. O diagnóstico clínico baseia-se na composição alterada da gordura corporal, associada a acantose *nigricans* e hepatomegalia. Quanto aos exames laboratoriais, além das alterações usuais decorrentes de diabetes e dislipidemia, há redução de leptina e adiponectina séricas. A quantificação e análise da distribuição da gordura corporal através de DEXA de corpo inteiro auxilia o diagnóstico. Os testes genéticos, apesar de não obrigatórios, confirmam o diagnóstico. Além do tratamento do diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia, o uso de metreleptina tem sua utilidade nos casos de LCG.

Descritores: Lipodistrofia; Leptina; Tecido Adiposo.

ABSTRACT

Genetic-based lipodystrophies are rare diseases, with a worldwide prevalence of 3 cases in 1 million inhabitants, with 0.23 cases per million for congenital generalized lipodystrophies (CGL) and 2.84 cases per million for familial partial lipodystrophies (FPL). Due to its rarity, to its mimicry of other cases of metabolic syndrome, and to the unavailability of genetic tests, it often goes undiagnosed. Due to the scarcity of adipose tissue or deposition in ectopic locations, they are associated with insulin resistance and its consequences: diabetes, arterial hypertension, steatohepatitis, and dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low HDL, small dense LDL). In cases of CGL, mortality is precocious and there is often not enough time for the development of clinical atherosclerotic disease. Infections, kidney failure, and cirrhosis are the most frequent causes of death. FPL tends to have more cardiovascular complications. The clinical diagnosis is based on the altered composition of body fat associated with acanthosis nigricans and hepatomegaly. Regarding laboratory examinations, in addition to the usual changes resulting from diabetes and dyslipidemia, there is a reduction in serum leptin and adiponectin. The quantification and analysis of the distribution of body fat through whole-body DXA help the diagnosis. Genetic tests, although not mandatory, confirm the diagnosis. In addition to the treatment of diabetes, high blood pressure, and dyslipidemia, the use of metreleptin is useful in cases of CGL.

Keywords: Lipodystrophy; Leptin; Adipose Tissue.

INTRODUÇÃO

As síndromes lipodistróficas constituem um grupo de doenças raras heterogêneas que são caracterizadas pela ausência quase completa do tecido adiposo sem evidência

de distúrbios nutricionais. A deficiência do tecido adiposo subcutâneo (do inglês: *subcutaneous adipose tissue: SAT*) deve ser investigada quando um paciente apresenta deficiência congênita de SAT, perda progressiva de SAT

associada a doenças autoimunes ou perda de SAT nos membros associada ao acúmulo de gordura em outras regiões do corpo. Elas podem estar relacionadas às formas severas de síndrome metabólica causadas pela deposição ectópica de lipídios que não podem ser estocados apropriadamente nas vesículas lipídicas nos adipócitos. O excesso de calorías tende a ser depositado em órgãos como fígado e músculo, resultando em resistência à insulina, hipertrigliceridemia e esteatose hepática.¹

As lipodistrofias são classificadas como congênicas ou adquiridas, dependendo se a causa da mesma está ou não relacionada a mutações em genes relacionados ao tecido adiposo, respectivamente. De acordo com o grau do acometimento do SAT, são classificadas ainda como parciais ou generalizadas. Dentro do grupo das congênicas, as causas primárias são mutações em genes fundamentais para a homeostase do tecido adiposo.¹ As lipodistrofias congênicas apresentam prevalência mundial de três casos para um milhão de habitantes, sendo 0,23 casos para cada um milhão de habitantes para as lipodistrofias congênicas generalizadas (LCG) e 2,84 casos para cada um milhão de habitantes para as lipodistrofias parciais familiares (LPF).² No Brasil, mais especificamente no estado do Rio Grande do Norte (RN), há uma elevada prevalência da LCG, com cerca de 32 casos para um milhão de habitantes.^{1,3} Devido a sua raridade e heterogeneidade, as lipodistrofias são constantemente subdiagnosticadas, o que dificulta a determinação real da sua prevalência a nível nacional e mundial. A doença ainda é desconhecida pelos profissionais de saúde,⁴ sendo de extrema importância fornecer subsídios para que os

mesmos possam se capacitar, trazendo benefícios tanto para o encaminhamento ao diagnóstico correto como para a promoção de um tratamento adequado.

Neste artigo iremos descrever as lipodistrofias herdadas mais estudadas na literatura, apesar de existirem outros tipos pouco frequentes e sem anormalidades metabólicas importantes.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A alteração da disposição do tecido adiposo metabolicamente ativo ocasiona uma série de complicações clínicas como disglícemia, hipertrigliceridemia, queda do HDL-colesterol e resistência à insulina, além das complicações como diabetes, esteatose hepática, síndrome de ovários policísticos e doença cardiovascular. A Tabela 1 evidencia a classificação das lipodistrofias congênicas clássicas.

Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG) ou Síndrome de Berardinelli-Seip

LCG Tipo 1 (Mutação no gene AGPAT2)

Os pacientes com LCG tipo 1 apresentam ausência total da gordura subcutânea desde nascimento; porém, apresentam preservação da gordura mecânica, a qual possui efeito protetor contra impactos e está presente na plantas dos pés, palmas das mãos, gordura renal e periorbitária.⁵ Desde a infância, os pacientes apresentam apetite voraz, hipertricrose, hepatoesplenomegalia, proeminência de cicatriz umbilical,⁶ veias proeminentes e crescimento acelerado, além de achados acromegaloides, como aparência musculosa (hipertrofia e

Tabela 1. Lipodistrofias congênicas clássicas.

Tipo	Código da doença (#OMIM)	Nome da doença	Código do gene (*OMIM)	Nome da proteína
Generalizada	BSCL1 ou CGL1 (#608594)	Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo 1	AGPAT2 (*603100)	1-AGPAT 2
Generalizada	BSCL2 ou CGL2 (#269700)	Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo 2	BSCL2 (*606158)	Seipina
Generalizada	BSCL3 ou CGL3 (#612526)	Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo 3	CAV1 (*601047)	Caveolina-1
Generalizada	BSCL4 ou CGL4 (#613327)	Lipodistrofia Congênita Generalizada do tipo 4	CAVIN1 (*603198)	Cavina-1
Parcial	FPLD1 (#608600)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 1	-	-
Parcial	FPLD2 (#151660)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 2	LMNA (*150330)	Lamina-A/C
Parcial	FPLD3 (#604367)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 3	PPARG (*601487)	PPAR γ
Parcial	FPLD4 (#613877)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 4	PLIN1 (*170290)	Perilipina-1
Parcial	FPLD5 (#615238)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 5	CIDEA (*612120)	Ativador de morte celular CIDE-3
Parcial	FPLD6 (#615980)	Lipodistrofia Parcial Familiar do tipo 6	LIPE (*151750)	Lipase sensível a hormônio
Parcial	FPLD7 ou LCCNS (#606721)	Lipodistrofia Parcial com catarata congênita e síndrome de neurodegeneração	CAV1 (*601047)	Caveolina-1
Parcial	MSL (#151800)	Lipomatose Simétrica Múltipla	MFN2 (*608507)	Mitofusina 2

Fonte: autoria própria. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (disponível em <https://www.omim.org/>)

hiperplasia), aumento do tamanho de mandíbula, mãos e pés.⁷ *Acantose nigricans* se desenvolve durante a infância e, durante a puberdade, os pacientes podem apresentar lesões líticas em ossos apendiculares, que são mais frequentes no tipo 1. As mulheres podem apresentar hirsutismo, irregularidade menstrual e algumas possuem clitoromegalia. É comum um quadro sugestivo de síndrome de ovários policísticos (SOP) desencadeado pela resistência insulínica severa. A fertilidade masculina é normal, mas é reduzida entre as mulheres.⁸ Diabetes *mellitus* pode iniciar ainda na infância, mas mais frequentemente acontece na adolescência.⁷

LCG Tipo 2 (Mutação no gene BSCL2)

Esses pacientes são clinicamente semelhantes aos pacientes com LCG tipo 1, no entanto, a ausência de gordura atinge tanto o tecido adiposo metabolicamente ativo como o tecido com papel mecânico (palma das mãos e na planta dos pés). O exame físico cuidadoso das mãos e pés pode sugerir o tipo da LCG.⁹ Pode haver deficiência cognitiva de graus variados e cardiomiopatia.^{7,10} Na nossa série de pacientes, o índice de massa corporal (IMC) médio é de 19,6 kg/m² e o percentual de gordura corporal medido por densitometria óssea foi de 5,4%.⁷ Outras características marcantes são perda da bola gordurosa de Bichat e prognatismo. Leptina e adiponectina são usualmente baixas.^{7,11} Devido à esteatose hepática, elevações de aminotransferases e de gamaglutamiltransferase são frequentes, estando presente já na infância.

A frequência de diabetes varia de 35 a 68%.^{7,12} Em publicação prévia, avaliando 54 pacientes, encontramos o diabetes acometendo 68,2% dos indivíduos e quase metade (46,7%) precisavam de insulino terapia.⁷ Hipertensão arterial estava presente em 27,2% destes pacientes. Presença de cardiomiopatia hipertrófica variou de 42% a 50% dos pacientes. Aterogênese é pouco relatada nesses pacientes, provavelmente devido à mortalidade precoce por outras causas.¹³ Entretanto, doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP) e casos de morte súbita são descritos na literatura.¹³

Avaliando dados de 20 pacientes da nossa casuística que foram a óbito, encontramos que as principais causas de morte foram infecções, especialmente as infecções pulmonares, e a cirrose hepática, uma complicação da esteatose hepática.¹³ A infecção é a principal causa de morte na infância e a idade média de óbito está entre os 27 e 32 anos.^{13,14} Lupsa et al. descreveram duas mortes por falência renal e duas mortes por insuficiência cardíaca.¹⁵ A pancreatite aguda pode acontecer entre pacientes com triglicérides maiores que 1000mg/dl, porém não é frequente na nossa casuística.

LCG tipo 3 (Mutação no gene CAV1)

Os grandes diferenciais clínicos desta forma de LCG são a ausência de crescimento acelerado, a resistência à vitamina D, o megaesôfago, a diminuição de tecido adiposo mecânico e a preservação do tecido adiposo da medula óssea. Foi descrito apenas um caso desta forma de apresentação na quarta filha de pais consanguíneos no Brasil. Ela apresentou lipoatrofia facial aos três meses, com episódios recorrentes de pneumonia, diarreia crônica e baixa estatura.¹⁶ Aos oito anos apresentava lipoatrofia generalizada, hepatoesplenomegalia e resistência à insulina com *acantose nigricans* e hirsutismo. Aos nove anos apresentou hipocalcemia secundária à

resistência à vitamina D. Diabetes foi diagnosticado aos 13 anos, associado à hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Aos 20 anos, evoluiu com amenorreia primária. A avaliação da distribuição de gordura demonstrou ausência de tecido adiposo subcutâneo quase total, apenas presente em pescoço e dorso, com ausência total em bochechas e têmporas. A gordura visceral estava ausente, porém apresentou preservação de gordura mecânica e na medula óssea. Apesar de ausente em couro cabeludo, apresentou distribuição normal de gordura em região retro-orbitária e periarticular. A baixa estatura era grave, permanecendo abaixo do percentil 2,5 aos oito anos, em contraste com as características de crescimento acelerado na LCG tipo 1 e 2. Realizou correção cirúrgica do megaesôfago aos 15 anos. Resistência à vitamina D com osteopenia secundária, hipocalcemia e hipomagnesemia eram presentes. Pressão arterial e avaliação cardiológica foram normais.

LCG tipo 4 (Mutação no gene CAVIN1)

Caracteriza-se como o tipo de LCG que poupa tecido adiposo mecânico e gordura na medula óssea. O tipo 4 de LCG se diferencia dos demais pela presença de distúrbios metabólicos leves, distrofia muscular com níveis elevados de creatinofosfoquinase sérica (CPK) diagnosticada ao nascimento, arritmias cardíacas, instabilidade atlanto-axial e estenose pilórica ao nascimento.

A distrofia muscular se apresenta como atraso nos marcos do desenvolvimento e pode haver mioedema após percussão muscular de bíceps braquial. A estenose pilórica se manifesta como vômitos logo após o nascimento. Há relato de atraso do desenvolvimento psicomotor. A arritmia mais comum é a taquicardia ventricular polimórfica com característica catecolaminérgica, além da síndrome do QT longo. A mortalidade por arritmias não tratadas chega a 30%.¹⁷ Necropsia em menino de 15 anos demonstrou fibrose de íntima e placas coronarianas.⁸ Os indivíduos apresentam hipertrigliceridemia mais leve, hipercolesterolemia e resistência à insulina. Não há relatos de casos de diabetes.¹⁷

Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF)

LPF tipo 1 (Síndrome de Kobberling)

A lipodistrofia parcial familiar (LPF) tipo 1 é uma doença que se manifesta na infância em 56%, puberdade em 31% e na perimenopausa em 13% dos pacientes. Caracteriza-se pela perda de gordura na região glútea e membros inferiores e acúmulo anormal de gordura na região visceral abdominal e subcutânea de tronco, associada à resistência à insulina e distúrbios metabólicos mais graves que na lipodistrofia parcial familiar mais comum, a lipodistrofia de Dunnigan (tipo 2). Pode ocorrer acúmulo de tecido adiposo em região cervical e face. A presença de *acantose nigricans*, acrocórdons e hirsutismo é comum. Quanto menor o depósito de gordura subcutânea em membros inferiores, mais graves são as alterações metabólicas. Glicemia de jejum, Hemoglobina A1c, índice HOMA e GGT são mais altos que controles normais, no entanto aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e leptina não diferem.¹⁸

Diabetes está presente em 81% dos sujeitos, enquanto afeta apenas 30% dos controles. Hipertensão arterial sistêmica acomete 68% dos casos contra 48% dos controles.

Esteatose hepática e hipertrigliceridemia são mais comuns. Maior prevalência de diabetes gestacional e oligomenorreia, com mesmas taxas de fecundidade e SOP que a população geral. No entanto, quando ajustada para a presença de diabetes, as pacientes com LPF tipo 1 apresentam complicações obstétricas e SOP mais frequentemente.¹⁸ Ainda não se sabe qual é o gene associado com o desenvolvimento da LPF tipo 1.

LPF tipo 2 (Síndrome de Dunnigan)

Apresenta-se com perda gradual de gordura subcutânea de extremidades superiores e inferiores, região glútea e tronco, com início na puberdade. Esta perda de gordura relacionada a mutações no gene *Lamina-A/C* é mais acentuada que aquelas relacionadas às mutações no gene *PPARγ* e *PLIN1*. Paradoxalmente, estes pacientes apresentam aspecto cushingoide devido ao acúmulo de gordura no pescoço, face e axilas, além de deposição de gordura visceral e perineal. Na LPF tipo 2 também existe aumento do volume muscular. As alterações metabólicas são comuns àquelas relacionadas à maioria das lipodistrofias, cursando com hipertrigliceridemia grave, resistência à insulina, diabetes, esteatose hepática e aterosclerose prematura.¹⁹ Um quarto das mulheres possui hirsutismo e irregularidade menstrual, sugestivos de SOP. O fenótipo e as alterações metabólicas são mais graves nas mulheres²⁰ e, apesar dos triglicerídeos permanecerem em torno de 400mg/dl nos homens, podem chegar a 10.000mg/dl nas mulheres. A prevalência de diabetes e as taxas de hospitalização também são maiores no sexo feminino. O HDL-C é baixo e apresenta níveis semelhantes entre homens e mulheres. Leptina e adiponectina estão baixas. Grau leve de miopatia, cardiomiopatia e alterações do sistema de condução cardíaco indicam que a doença se trata de uma distrofia sistêmica. A DAC está presente em 34,8% dos pacientes e apenas em 5,9% dos controles familiares. A idade média do evento cardiovascular é 46 anos e a prevalência é igual entre homens e mulheres, diferente do esperado, já que é menor entre mulheres da população geral.²⁰

LPF tipo 3 (por mutação no gene PPARG)

Caracteriza-se por uma forma mais leve de lipodistrofia, com perda da gordura das extremidades, especialmente das regiões distais. Ocorre o acúmulo de gordura na face e no pescoço.¹⁸ Lipoatrofia distal com obesidade visceral variável, hipertensão, hipertrigliceridemia, esteatohepatite não alcoólica e SOP foram descritos.⁸ Existem em torno de 30 casos de LPF tipo 3 descritos na literatura.

As lipodistrofias são doenças raras e os demais tipos são menos frequentes. (Tabela 1) A LPF tipo 4 (mutação no gene *PLIN1*) cursa com lipodistrofia de membros inferiores e depósito de gordura fêmuro glútea, fibrose de tecido adiposo e resistência à insulina.²¹ O tipo 7 (por mutação no gene *ADRA2A*) associa-se com hipertensão grave. A LPF por mutação no gene *MFN2* causa a Lipomatose Simétrica Múltipla, com deposição adiposa na parte superior do corpo, lipomatose sem encapsulação e baixos níveis de leptina e adiponectina, além de neuropatia periférica semelhante à Charcot-Marie tipo 2 em metade dos casos. Mutação de *CAV1* está associada a doença neurodegenerativa, cursando com ataxia cerebelar, catarata congênita e surdez neurossensorial. Ocorre perda da gordura da porção superior do corpo até a cintura e acúmulo da gordura na região inferior do corpo.

A lipodistrofia por mutação no gene *PCYT1A* é quase total de grave extensão, podendo ser classificada como um tipo de LCG por alguns autores. Acomete braços, pernas e nádegas. Preserva tronco, região dorsal e cervical, submandibular e monte púbico. Apresenta-se com resistência à insulina e esteatose hepática grave.

Lipodistrofias progeroides

Na lipodistrofia progeroide atípica, a perda de gordura assemelha-se à lipodistrofia de Dunnigan, porém é mais extensa e está associada miopatia, defeitos cutâneos, arritmias e cardiomiopatia.²¹ Na displasia mandibuloacral, os pacientes apresentam retardo de crescimento pós-natal, anomalias craniofaciais como hipoplasia mandibular, fâcies parecida com ave, osteólise progressiva das falanges terminais e clavículas. Os achados progeroides são atrofia cutânea com proeminente vasculatura superficial, hiperpigmentação mosqueada, nariz de ponta fina e queda de cabelos. Ocorre atraso na denteição e fechamento de suturas cranianas, dentes apinhados e rigidez articular. São comuns criptorquidia e hipogonadismo.

A lipodistrofia pode ser parcial (Tipo A) ou generalizada (Tipo B). A lipodistrofia tipo A ocorre por mutações no gene *LMNA*, enquanto a tipo B ocorre por mutações no gene *ZMPSTE24*. Manifestam-se com prematuridade, possuem apresentação clínica precoce e maiores chances de desenvolver glomeruloesclerose focal e segmentar e nódulos cutâneos calcificados.²²

A síndrome MDPL (hipoplasia mandibular, surdez e características progeroides) é causada por mutação no gene *POLD1*. É autossômica dominante e ocorre de forma progressiva. A fâcies é típica, com olhos proeminentes, hipoplasia mandibular, dentes supranumerários, nariz pontiagudo e voz estridente. A surdez neurossensorial surge entre a infância e a adolescência. Possuem resistência à insulina e hipertrigliceridemia e os homens apresentaram hipogonadismo e criptorquidia. As mulheres podem apresentar amenorreia secundária.²³

A lipodistrofia associada a Síndrome de Werner (WRN) apresenta-se com envelhecimento prematuro, que inicia na terceira década de vida, enquanto que a Síndrome Marfanoide Progeroide por mutação no gene *FBN1* tem hábito marfanoide associado à subluxação de cristalino, miopia, dilatação de bulbo aórtico, sem anormalidades metabólicas associadas.

Na Síndrome Progeroide Neonatal (Síndrome de Wiedemann–Rautenstrauch Syndrome - WRS), o paciente apresenta rosto triangular de aparência envelhecida já ao nascimento, com veias proeminentes e cabelo esparso em couro cabeludo, fontanela anterior grande e lipodistrofia generalizada. Tecido adiposo glúteo e sacral não são acometidos.²³

Síndromes Autoinflamatórias

A síndrome lipodistrófica JMP (do inglês *Joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced*) caracteriza-se por febre intermitente, hipergamaglobulinemia, velocidade de hemossedimentação elevada, hepatoesplenomegalia e calcificação dos gânglios da base. Foram descritos seis pacientes de Portugal, México e Japão.

Pacientes com Síndrome CANDLE (do inglês *Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*) apresentam febre e placas violáceas anulares

que surgem durante a infância, evoluindo para perda de gordura subcutânea em face e membros superiores. Outros achados incluem edema palpebral violáceo, hepatoesplenomegalia, artralgias, anemia hipocrômica, aumento da velocidade de hemossedimentação.²¹

A Síndrome SHORT se trata de um mnemônico para pequena estatura (*short*), hiperextensibilidade (*hyperextensibility*), depressão ocular (*ocular depression*), anomalia de Rieger (*Rieger anomaly*), e atraso da formação dos dentes (*teething delay*). Não são necessárias essas cinco características para fechar o diagnóstico desta doença. Devemos suspeitar se existir lipodistrofia parcial com fácies típica. As características faciais são os dados mais importantes para estabelecimento do diagnóstico, orientando a realização do teste genético específico para pesquisa de mutações no gene *PIK3R1*. A face é triangular com fronte larga e olhos profundos, nariz de ponta fina e asas delgadas e orelhas aumentadas. As veias do couro cabeludo são aparentes. Os bebês nascem pré-termo e com restrição de crescimento uterino leve. Apesar da ingestão calórica adequada, apresentam déficit de crescimento, com baixa estatura durante a infância.

DIAGNÓSTICO

O estudo e a divulgação científica dessas doenças raras permitem um diagnóstico e tratamento mais precoces e eficazes. Todos os pacientes com diabetes precoce ou que requerem altas doses de insulina, apresentando hipertrigliceridemia grave, esteatohepatite não alcoólica, hepatoesplenomegalia, *acantose nigricans* e SOP devem ter as lipodistrofias entre seus diagnósticos diferenciais.²⁴ O exame físico e a avaliação da distribuição da gordura corporal devem ser rotina nestes casos. Dosagens dos parâmetros bioquímicos e dos níveis de leptina e adiponectina podem ajudar no diagnóstico. A pesquisa genética, apesar de não ser obrigatória, confirma o diagnóstico, ajuda na implementação do tratamento e no aconselhamento genético familiar.

As queixas mais comuns são dor abdominal, hirsutismo, espaniomenorreia e disglícemia. Deve ser realizada a procura de antecessores pessoais e familiares de miopatias, arritmias, cardiomiopatias, fenótipo lipodistrófico e morte súbita.²⁴

O IMC normalmente é menor que 25 kg/m². Deve ser realizada a inspeção cuidadosa dos pacientes tanto na posição frontal como em perfil. Realizar a medida das circunferências de cintura, quadril e membros, além da adipometria, se possível. Fotografias podem ser realizadas para acompanhar a evolução do quadro lipodistrófico.²⁴

A LCG apresenta fenótipo clínico clássico de ausência quase total do tecido adiposo subcutâneo desde o nascimento, associada à hipertrofia ou hiperplasia muscular, prognatismo, proeminência da cicatriz umbilical e hipertricosidade.^{7,13} A ausência de gordura mecânica nas mãos e pés é fortemente sugestiva de LCG 2.⁹ O diagnóstico da LCG é, teoricamente, mais fácil, porém, devido a sua raridade, ainda há subnotificação e diagnóstico errôneo.⁴

As LPFs e algumas síndromes progeroides menos específicas exigem maior perspicácia para diagnóstico por apresentarem alterações clínicas mais sutis.²⁴ A deposição gordurosa excessiva em tronco e pescoço e diminuída em abdome e pernas é sugestiva de Síndrome de Dunnigan,

assim como o aspecto cushingoide e “pescoço de rã”. O diâmetro biacromial é maior que o diâmetro bitrocantérico, apresentam membros inferiores curtos e mãos pequenas com dedos largos pela infiltração gordurosa das mãos.

Outros achados comuns das lipodistrofias são veias proeminentes, pseudoacromegalia, musculatura proeminente e hipomastia (característica que diferencia a LPF tipo 2 da obesidade androide).

Nas LPFs pode ocorrer a deposição de tecido adiposo em região púbica e vulva, com dificuldade do uso de calças. Outras características que devem ser levadas em conta na inspeção são a presença de cifose, escoliose, ptose de ombro, hipoplasia mandibular e escápula alada. Também é importante pensar em lipodistrofia caso o paciente apresente aparência atlética na ausência de atividade física que justifique o fenótipo.

Hirsutismo, pele espessa, acne, seborreia, *acantose nigricans*, leucodermia e xantomas eruptivos ou tendinosos podem ocorrer.

Avaliação laboratorial inclui dosagens de glicemia, lipídios séricos, função hepática, CPK e ácido úrico. A dosagem de leptina e adiponectina séricas é realizada para ajudar a estabelecer o diagnóstico, uma vez que a hipoleptinemia e a adiponectinemia é característica nos casos de LCG. No entanto, não existe um valor de referência que descarte a doença. Avaliação radiológica para investigação de lesões líticas do esqueleto apendicular (LCG) e defeitos de mandíbula (Síndrome MDPL) podem ser necessários nos casos duvidosos.

De acordo com cada caso, podem ser realizados eletrocardiograma, holter, ecocardiograma e testes de estresse para avaliar cardiomiopatia e DAC, além de doppler para análise do índice tornozelo-braquial para determinação de DAOP.²⁵

Testes genéticos estão disponíveis para os genes relacionados à LCG (*AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1* e *CAVIN1*), LPF (*LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *CIDEA*, *LIPE*, *AKT2*, *MFN2* e *ADRA2A*), e síndromes progeroides (*ZMPSTE24*, *POLD1*, *ERCC6*, *ERCC8*, *SPRTN*, *RECQL2* (*WRN*), *BLM*, *FBN1*).²⁵

Densitometria de corpo inteiro e a ressonância magnética de corpo inteiro ponderada em T-1 podem ser realizadas para avaliar a composição da gordura corporal e ajudam no diagnóstico, principalmente quando os testes genéticos não estão disponíveis.

COMORBIDADES ASSOCIADAS

Dislipidemias

Apesar da marcada heterogeneidade das lipodistrofias, há uma alta prevalência de dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia acentuada e baixo HDL colesterol. Quanto mais grave a perda de tecido adiposo subcutâneo, mais proeminente a dislipidemia. Pacientes com hipertrigliceridemia grave podem apresentar xantomas eruptivos e tuberosos, pancreatite recorrente e lipemia retiniana. Essas alterações são mais comuns na LCG, que apresenta prevalência de hipertrigliceridemia de 70%. Pacientes com LPF possuem hipertrigliceridemia moderada no sexo masculino, mas grave ou muito grave no sexo feminino, podendo chegar a 10.000mg/dl e, algumas vezes, evoluindo com xantomas eruptivos e pancreatite aguda. Elevações leves são observadas em portadores de mutações em *PPARG* e

AKT2 e Síndrome SHORT. Não há relato de dislipidemias em pacientes com Progeria de Hutchinson-Gilford ou Síndrome Progeroide Neonatal.²⁶

Esteatose Hepática

Pacientes com lipodistrofias apresentam resistência à insulina proporcional à perda de SAT. Uma de suas complicações mais importantes é a esteatose hepática. A hepatomegalia é um achado característico da maioria das lipodistrofias,²⁶ estando presente em 84% dos pacientes com LCG e 54% daqueles com LPF, sendo mais grave na LCG.²⁷ Os testes de função hepática podem apresentar alterações de leves até graves, mas podem ser normais nas síndromes parciais e não estão relacionados à gravidade da doença hepática. A resistência à insulina explica a fase inicial da esteatose hepática, mas não sua evolução para inflamação e cirrose.²⁷ Em pacientes com LCG, a cirrose está entre as duas principais causas de morte, somada às infecções respiratórias.¹³

Doença cardiovascular

O envolvimento cardíaco da LCG se apresenta especialmente com síndrome do QT longo, arritmias e cardiomiopatia hipertrófica. A doença aterosclerótica é pouco estudada, porém há vários relatos descritos de pacientes que morreram por essa causa. Shastry et al. descreveram dois casos de taquicardia ventricular polimórfica induzida pelo exercício físico em pacientes com LCG.²⁸ Ecocardiograma realizado em 25 pacientes mostrou disfunção de ventrículo esquerdo em quatro destes¹⁵ e as disfunções ventriculares podem aparecer precocemente, em pacientes ainda jovens.¹⁰ Ressonância nuclear magnética e espectrofotoscopia mostram que estes casos apresentaram três vezes mais triglicerídeos no miocárdio.²⁹ Estudos de necropsia demonstram rigidez de coronárias intramurais com fibrose de íntima, bem como depósito de colágeno subendocárdico.

Em estudo com 38 pacientes com LCG tipo 1 entre três e 65 anos, 13% apresentavam cardiopatia.³⁰ Estudo com

21 pacientes com idade média de 26 anos mostrou 19% de cardiomiopatia hipertrófica. Nenhum desses estudos mostrou DAC. Por sua vez, Lupsa et al., avaliaram 19 pacientes com idade média de 23 anos e mostrou que 10 destes possuíam hipertrofia ventricular esquerda e quatro tinham disfunção de ventrículo esquerdo.¹⁵ Um indivíduo com 45 anos com cardiopatia hipertrófica leve desenvolveu DAC grave com revascularização.¹⁵

Um estudo turco com 10 mulheres e seis homens com idade entre 11-21 anos evidenciou três casos de DAC entre mulheres com 30 a 62 anos, havendo duas mortes por IAM.³¹ Existe ainda um relato de transplante cardíaco em mulher lipodistrófica de 19 anos por insuficiência cardíaca secundária à hipertrofia ventricular¹⁵ e um relato de uma mulher lipodistrófica com 24 anos com oclusão de aproximadamente 20% de tronco e descendente anterior.

Hipertensão arterial estava presente em 27,2% dos indivíduos com LCG tipo 2.⁷ Cardiomiopatia hipertrófica acomete 42% a 50% desses pacientes. DAC foi demonstrada em autópsia de jovem aos 32 anos que tinha fibrose intersticial e perivascular e 50% de oclusão de artéria descendente anterior. Foi relatado um IAM em indivíduo de 18 anos, e DAOP em outro paciente.⁷ Foram relatados dois casos de morte súbita entre as causas de morte dos pacientes com LCG tipo 2.⁴

Na LCG tipo 4, a arritmia mais comum é a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, além da síndrome do QT longo. A mortalidade por arritmias não tratadas chega a 30%. Autopsia após morte em menino de 15 anos demonstrou fibrose de íntima e placas coronarianas.

Na LPF tipo 1, hipertensão arterial sistêmica está presente em 68% dos pacientes contra 48% dos controles. Por sua vez, cardiomiopatia e alterações do sistema de condução na LPF tipo 2 indicam que a doença pode se tratar de uma distrofia sistêmica. Na LPF tipo 7, foi achada hipertensão arterial grave e na síndrome progeroide atípica foram descritas arritmias e cardiomiopatia. A Figura 1 evidencia os principais achados clínicos relacionados ao sistema cardiovascular em pacientes com lipodistrofias herdadas.

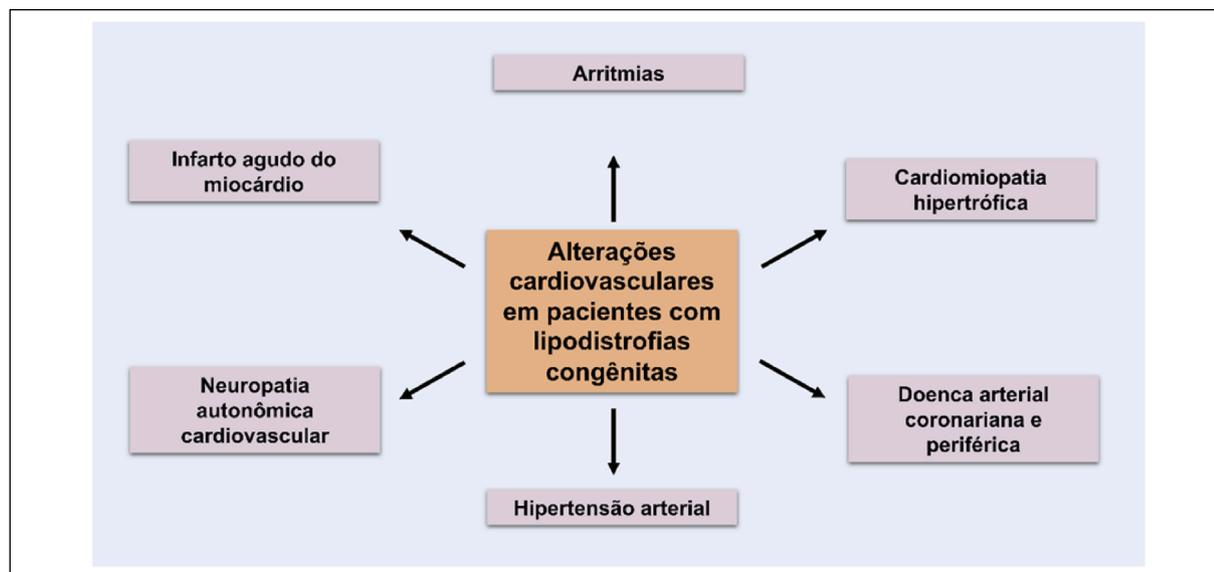


Figura 1. Principais comorbidades do sistema cardiovascular descritas para pacientes com lipodistrofias congênicas.

Síndrome de ovários policísticos

A lipodistrofia em mulheres é frequentemente acompanhada por SOP, cuja principal ligação entre essas duas condições é o estado de resistência à insulina grave, presente na maioria das mulheres com LCG. Um quarto das mulheres com LPF possui SOP.²⁰ Um estudo que investigou a prevalência de SOP entre pacientes encaminhadas a ambulatório de ginecologia durante 10 anos mostrou que 1% delas apresentaram LPF, sendo a lipodistrofia mais comum a LPF tipo 2, a qual esteve presente em 0,75% dos indivíduos. Um caso apresentava LPF tipo 3 e dois casos LPF tipo 4. Não foram observadas diferenças clínicas substanciais entre a apresentação de SOP secundária à LPF tipo 2 e em outras LPF, nem entre a forma de SOP secundária à LPF tipo 2 e as formas de SOP causadas por resistência à insulina grave.³²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser realizado o diagnóstico diferencial com doenças que causam importante perda de peso, como anorexia nervosa, fome, desnutrição, diabetes descompensada, hipotireoidismo, insuficiência adrenal e caquexia.

O leprechaunismo e a Síndrome de Rabson-Mendenhall também devem ser lembrados. O primeiro se apresenta com anormalidades craniofaciais, retardo de crescimento, falta acentuada de tecido adiposo, diminuição da massa muscular, hipertricose, paquiderma, *acantose nigricans*, virilização e resistência à insulina severa com hipoglicemia paradoxal. Já a Síndrome de Rabson-Mendenhall se caracteriza por prognatismo, apinhamento dentário, baixa estatura, biotipo magro, *acantose nigricans* grave, aumento fálco ou clitoromegalia, hipoglicemia paradoxal, hiperinsulinemia e cetoacidose diabética. Outros diagnósticos diferenciais são de Lipomatose Simétrica Múltipla, Síndrome de Cushing, Síndrome diencefálica, obesidade generalizada e obesidade troncular.²⁴

TRATAMENTO

O tratamento das lipodistrofias inclui o tratamento específico de cada uma das comorbidades associadas e deve ser implementado na medida em que as alterações clínicas e laboratoriais forem se apresentando. Dieta com restrições de carboidratos complexos é recomendada já na infância (nos casos de LCG), pois as crianças já se apresentam com resistência insulínica severa, com *acantose nigricans* intensa, mesmo se ainda não apresentarem diabetes. Restrição de gorduras saturadas também é indicada nesses casos, pois a esteatose hepática é frequente, bem como a hipertrigliceridemia. Apesar de hipertensão arterial acontecer em menor frequência, a restrição de sal na dieta também é recomendada.

Exercícios físicos regulares são recomendados também com o intuito de ajudar na prevenção e controle da hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia, bem como para melhorar a resistência insulínica, característica comum da maioria das lipodistrofias. As recomendações não diferem daquelas que usualmente se faz para os pacientes com síndrome metabólica (150 minutos/semana de atividade de intensidade moderada ou 75 minutos/semana de atividade mais intensa).

Apesar de haver racional fisiopatológico (resistência insulínica), o uso precoce de metformina naqueles pacientes com *acantose nigricans*, mas sem hiperglicemia não foi estudado

especificamente e, essa utilização deve ser avaliada considerando a particularidade de cada caso. A pioglitazona é uma boa opção nos casos de LPF, pois atua especificamente na resistência insulínica e tende a redistribuir a gordura corporal. Entretanto, nos casos de LCG, não é uma boa opção. Nesses casos, devido às mutações específicas, o estímulo da adipogênese pela pioglitazona pode desencadear piora da hipertrigliceridemia, uma vez que a capacidade de depositar lipídeos nos adipócitos está comprometida. Sulfonilureias e inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) podem ser utilizados, mas geralmente perdem potência na medida em que a doença progride e a célula beta entra em falência. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), apesar de não agirem na resistência insulínica, são boas opções por atuarem de forma independente da insulina, podendo ser utilizados mesmo na fase mais avançada da doença. Análogos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) também são boas opções, e atuam ajudando a controlar hiperfagia decorrente da hipoleptinemia nos pacientes com LCG; entretanto, o peso corporal normal ou até mesmo baixo para a altura pode limitar o uso dessa classe, já que ela tende a causar perda ponderal. Insulinoterapia geralmente é necessária precocemente (muitas vezes, antes de cinco anos de diagnóstico de diabetes); não raramente, doses elevadas (maior que 2U/kg/dia) são necessárias. A escassez de tecido adiposo subcutâneo dificulta a aplicação das doses elevadas, e uso de insulinas mais concentradas (U-300) pode ser necessária e ajudar a obter melhor controle.³³

O tratamento da hipertensão arterial é feito como usual, dando preferência às drogas que têm maior potencial de nefroproteção (inibidores de IECA e BRAs).

Em relação às dislipidemias, a hipertrigliceridemia é um achado precoce e, quando acima de 1000 mg/dl, pode causar pancreatite aguda. Nessa situação, os fibratos devem ser prescritos. Nos casos em que a trigliceridemia esteja pouco elevada, sem risco de pancreatite, os fibratos ainda podem ser utilizados com o intuito de reduzir a trigliceridemia, mas principalmente para aumentar o HDL, que usualmente é muito baixo. O LDL geralmente não é elevado, mas os pacientes podem desenvolver aterogênese, principalmente devido a partícula ser pequena e densa. Assim, evidenciando qualquer alteração, clínica ou laboratorial, de doença aterosclerótica, estatina deve ser prescrita, em associação ou não com fibratos.

A metreleptina está aprovada em alguns países para o tratamento das LCGs.³⁴ A resposta terapêutica é boa, causando redução significativa na trigliceridemia, melhorando a esteatose hepática, controlando a glicemia e reduzindo (ou até suspendendo) a necessidade de insulinoterapia.³⁵ A redução no apetite é facilmente perceptível, mas a melhora metabólica independe desse efeito.

O tratamento deve ser feito com equipe multidisciplinar (médico, nutricionista, psicólogo, assistente social, geneticista, biólogo) e, como todo tratamento de doença crônica, deve ter acompanhamento em longo prazo.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Lima JG, Santos MCF, Melo Campos JTA. Congenital Generalized Lipodystrophy. *J Rare Dis Res Treat*. 2018;3(2):1-6.
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:375-83.
- de Azevedo Medeiros LB, Candido Dantas VK, Craveiro Sarmiento AS, Agnez-Lima LF, Meireles AL, Xavier Nobre TT, et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:80.
- Candido Dantas VK, Soares JDS, de Azevedo Medeiros LB, Craveiro Sarmiento AS, Xavier Nobre TT, de Andrade FB, et al. Nurses' knowledge about Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197784.
- Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies - new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):522-34.
- Lima JG, Lima NN, Oliveira CF, Castro Dantas REF, Baracho MFP, Nobrega LHC, et al. Umbilical Hernia in Patients with Berardinelli-Seip Syndrome: Is it Really Hernia. *J Clin Molec Endocrinol*. 2015;1:1.
- Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento Santos MG, Baracho MF, Jeronimo SM. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:23.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3313-25.
- Montenegro RM, Fernandes VO, Penaforte Saboia JG, Montenegro A, Lima JG. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. *J Pediatr*. 2019;207:257.
- Liberato CBR, Olegario N, Fernandes VO, Montenegro A, Lima G, Batista LAA, et al. Early Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Young Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:107-15.
- Craveiro Sarmiento AS, Gomes Lima J, de Souza Timoteo AR, Galvao Ururahy MA, Antunes de Araujo A, Carvalho Vasconcelos R, et al. Changes in redox and endoplasmic reticulum homeostasis are related to congenital generalized lipodystrophy type 2. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(4):158610.
- Akinci B, Oral EA, Neidert A, Rus D, Cheng WY, Thompson-Leduc P, et al. Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5120-35.
- Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, Dos Santos MCF, Silva PHD, Baracho MFP, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199052.
- Van Maldergem L, Magre J, Khallouf TE, Gedde-Dahl T, Jr., Delepine M, Trygstad O, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*. 2002;39(10):722-33.
- Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(4):245-50.
- Kim CA, Delepine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1129-34.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2623-33.
- Guillin-Amarelle C, Sanchez-Iglesias S, Castro-Pais A, Rodriguez-Canete L, Ordóñez-Mayan L, Pazos M, et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Kobberling syndrome. *Endocrine*. 2016;54(2):411-21.
- Guenantin AC, Briand N, Bidault G, Afonso P, Bereziat V, Vatié C, et al. Nuclear envelope-related lipodystrophies. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;29:148-57.
- Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1776-82.
- Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):143.
- Simha V, Agarwal AK, Oral EA, Fryns JP, Garg A. Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2821-4.
- Reinier F, Zoledziewska M, Hanna D, Smith JD, Valentini M, Zera I, et al. Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome in the context of inherited lipodystrophies. *Metabolism*. 2015;64(11):1530-40.
- Araujo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(1):61-73.
- Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):170-89.
- Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(4):300-8.
- Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism*. 2019;96:66-82.
- Shastri S, Delgado MR, Dirik E, Turkmen M, Agarwal AK, Garg A. Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(9):2245-53.
- Nelson MD, Victor RG, Szczepaniak EW, Simha V, Garg A, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am J Cardiol*. 2013;112(7):1019-24.
- Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4840-7.
- Akinci B, Onay H, Demir T, Ozen S, Kayserili H, Akinci G, et al. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2759-67.
- Gambineri A, Zanotti L. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2): basic and clinical aspects. *Nucleus*. 2018;9(1):392-7.
- Lima JG, Lima NN, Lima RLM, Baracho MFP, Nobrega LHC. Glargine U300 Insulin as a Better Option than Degludec U100 to Treat a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient. *Clin Diabetes Res*. 2017;1(1):14-5.
- Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araujo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*. 2018;60(3):479-89.
- Brown RJ, Valencia A, Startzell M, Cochran E, Walter PJ, Garraffo HM, et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2018;128(8):3504-16.

LIPOPROTEÍNA(a) MUITO ELEVADA E RISCO CARDIOVASCULAR

VERY HIGH LIPOPROTEIN(a) LEVELS AND CARDIOVASCULAR RISK



Clique para acessar
o Podcast

Fernando Henpin Yue
Cesena¹

1. Hospital Israelita Albert Einstein.
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Fernando Henpin Yue Cesena
Hospital Israelita Albert Einstein.
Avenida Brasil, 953, São Paulo, SP,
Brasil. CEP: 01431-000.
fernando.cesena@einstein.br,
cesenaf@gmail.com

RESUMO

A lipoproteína(a) [Lp(a)] corresponde estruturalmente à lipoproteína de baixa densidade adicionada à apolipoproteína(a). Evidências robustas de estudos epidemiológicos prospectivos e genéticos relacionam a Lp(a) elevada de forma independente e causal com doença aterosclerótica e estenose valvar aórtica. Os mecanismos implicados na patogenidade da Lp(a) incluem efeitos pró-ateroscleróticos, pró-inflamatórios (sobretudo devido à presença de fosfolípidos oxidados) e, possivelmente, ação antifibrinolítica. O nível plasmático da Lp(a) é cerca de 90% geneticamente determinado, com pouca ou nenhuma interferência de fatores ambientais, como dieta. Estima-se que 20% a 30% da população global apresente níveis de Lp(a) > 30-50 mg/dl ou > 75-125 nmol/l, limiares tradicionalmente considerados para indicar elevação do risco cardiovascular. A dosagem de Lp(a) pode ajudar na estratificação de risco aterosclerótico. Níveis ≥ 50 mg/dl ou ≥ 125 nmol/l podem ser considerados fatores agravantes do risco, favorecendo a prescrição de estatina para pacientes com risco calculado intermediário. Níveis muito elevados (> 180 mg/dl ou > 430 nmol/l) podem indicar um risco coronariano ao longo da vida equivalente ao risco de indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar. Algumas diretrizes contemporâneas têm recomendado a mensuração da Lp(a) pelo menos uma vez na vida. As estatinas podem aumentar o nível de Lp(a), enquanto os inibidores de PCSK9 reduzem sua concentração em até ~30%. Um oligonucleotídeo antissenso direcionado para o RNA mensageiro do gene que codifica a apolipoproteína(a) reduziu a concentração de Lp(a) em até 80% em um estudo de fase 2. Este medicamento está sendo avaliado em um ensaio clínico randomizado de desfecho duro em pacientes com doença aterosclerótica e Lp(a) elevada.

Descritores: Lipoproteína(a); Apoproteína(a); Doença da Artéria Coronariana; Estenose da Valva Aórtica; Oligonucleotídeos Antissenso.

ABSTRACT

Lipoprotein(a) [Lp (a)] corresponds structurally to low-density lipoprotein added to apolipoprotein(a). Robust evidence from prospective epidemiological and genetic studies associates high Lp(a) independently and causally with atherosclerotic disease and aortic valve stenosis. The mechanisms involved in the pathogenicity of Lp(a) include pro-atherosclerotic, pro-inflammatory effects (the latter mainly due to the presence of oxidized phospholipids), and possibly antifibrinolytic action. The plasma level of Lp(a) is ~90% genetically determined, with little or no interference from environmental factors, such as diet. It is estimated that 20-30% of the global population has Lp(a) levels >30-50 mg/dL or >75-125 nmol/L, thresholds traditionally considered to indicate high cardiovascular risk. The measurement of Lp(a) can help in the stratification of atherosclerotic risk. Levels ≥ 50 mg/dL or ≥ 125 nmol/L can be considered aggravating risk factors, favoring the prescription of statins in patients with intermediate calculated risk. Very high levels (> 180 mg/dL or >430 nmol/L) may indicate a lifelong coronary risk equivalent to that associated with familial hypercholesterolemia. Some contemporary guidelines recommend the measurement of Lp(a) at least once in life. Statins can increase Lp(a) levels, while PCSK9 inhibitors reduce their concentration by up to ~30%. An antisense oligonucleotide targeting the messenger RNA of the gene encoding apolipoprotein(a) reduced the Lp(a) concentration by up to 80% in a phase 2 study. This drug is being evaluated in a randomized clinical trial with hard outcomes in patients with atherosclerotic disease and high Lp(a).

Keywords: Lipoprotein(a); Apoprotein(a); Coronary Artery Disease; Aortic Valve Stenosis; Oligonucleotides, Antisense.

INTRODUÇÃO

A lipoproteína(a) ou Lp(a), descoberta no plasma humano por Kåre Ingmar Berg em 1963, é considerada um fator de risco genético independente para doença aterosclerótica e estenose aórtica calcificada.^{1,2} Após décadas de sua descrição, muitos aspectos de seu metabolismo e de suas ações permanecem pouco elucidados. Apesar da relação entre Lp(a) e doença cardiovascular ser conhecida há muito tempo, o interesse pela partícula renovou-se nos últimos anos, sobretudo a partir do desenvolvimento de medicamentos específicos e potentes para a redução de seus níveis plasmáticos.

ESTRUTURA E ORIGEM DA Lp(a)

A Lp(a) corresponde estruturalmente à partícula de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ligada a uma glicoproteína, a apolipoproteína(a) ou apo(a). Assim como a LDL, a Lp(a) é composta por fosfolípidos, ésteres de colesterol, colesterol livre, triglicérides e única molécula de apolipoproteína B-100 (apoB-100), que se liga covalentemente por uma ponte dissulfeto à apo(a). (Figura 1)³ Fosfolípidos oxidados podem se ligar tanto à apo(a) como à apoB-100 e à fase lipídica da Lp(a), sendo implicados com a patogenicidade da partícula.

Durante a evolução, o gene LPA no cromossomo 6, que codifica a apo(a), surgiu nos primatas como uma duplicação do gene do plasminogênio.³ Assim como o plasminogênio, a apo(a) constitui-se de um domínio protease [que na apo(a) é inativo] e estruturas triplamente enlaçadas de ~80 aminoácidos conhecidas por *kringles* (o termo faz alusão ao *bretzel* escandinavo de mesmo nome, Figura 1). Enquanto o plasminogênio apresenta 5 *kringles* (KI a KV), a apo(a)

apresenta somente os *kringles* KIV e KV, sendo que o *kringle* KIV apresenta-se em 10 tipos (KIV₁ a KIV₁₀) originários por substituições de aminoácidos. Cada apo(a) tem uma única cópia de cada tipo de KIV, com exceção do tipo KIV₂, que pode se repetir até mais de 40 vezes.^{1,3} Consequentemente, mais de 40 isoformas de apo(a) são possíveis e sua massa molecular pode variar de 300 a 800 kDa, um polimorfismo não usual entre proteínas e partículas circulantes.⁴

METABOLISMO E FUNÇÃO FISIOLÓGICA DA Lp(a)

As principais etapas do metabolismo da Lp(a) são resumidas na Tabela 1. O local exato da ligação da apo(a) com a apoB-100 e o mecanismo pelo qual a Lp(a) é clareada da circulação são motivo de controvérsia. Em particular, não se sabe exatamente o papel do receptor de LDL (LDLR) no catabolismo da Lp(a). Estudos *in vitro* sugerem que o LDLR pode ser uma via de depuração da Lp(a), o que não é suportado por outros estudos *in vivo*. Estatinas, por exemplo, aumentam a expressão do LDLR no hepatócito [mecanismo pelo qual o LDL-colesterol (LDL-c) é reduzido], mas não diminuem o nível plasmático de Lp(a). Existe a possibilidade de que o LDLR seja importante para o clareamento de Lp(a) apenas quando os níveis hepáticos do receptor são muito altos e os níveis de LDL estão baixos, como no caso de terapia com inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina (PCSK9).⁴

A verdadeira função fisiológica da Lp(a) é desconhecida. Faz-se a hipótese de que o aparecimento da apo(a) a partir do plasminogênio possa ter relação com alguma vantagem no processo evolutivo, como ocorreu com outras proteínas. Uma

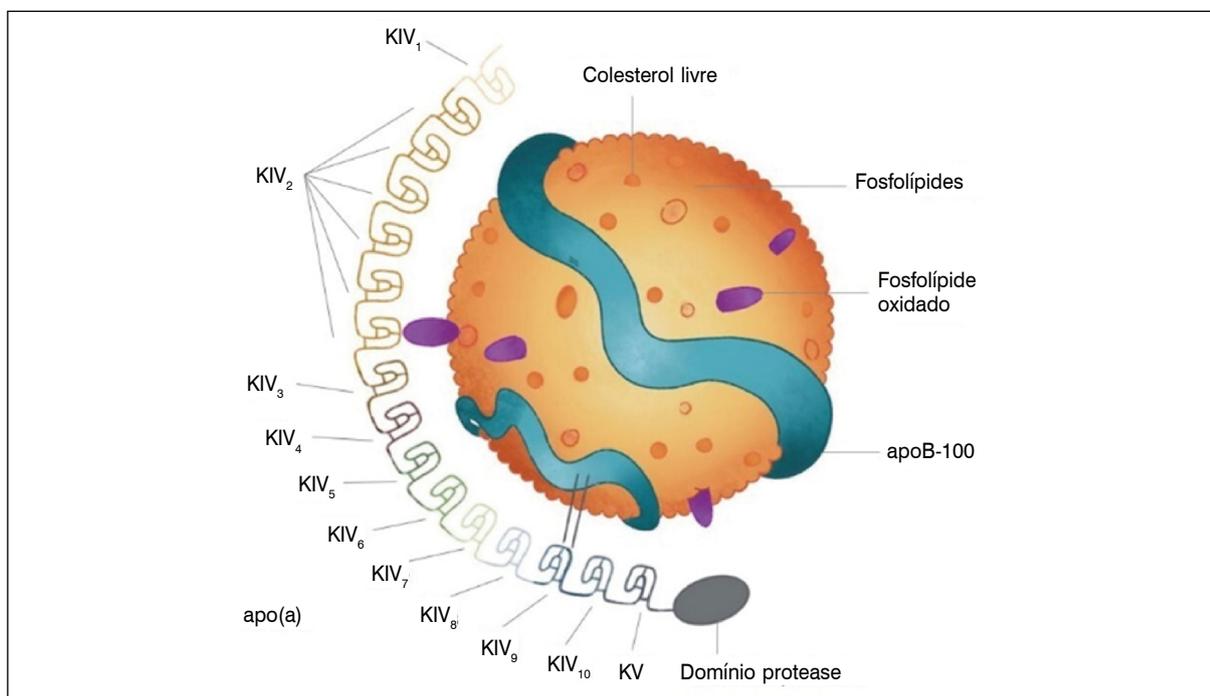


Figura 1. Estrutura da lipoproteína(a) [Lp(a)]. A Lp(a) é uma partícula semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), com uma única molécula de apolipoproteína B-100 (apoB-100) ligada a uma glicoproteína, a apolipoproteína(a) [apo(a)] por uma ponte dissulfeto. A camada externa da partícula apresenta fosfolípidos e colesterol livre, não esterificado, enquanto que o interior da partícula contém ésteres de colesterol e triglicérides. Fosfolípidos oxidados podem se ligar à apo(a), apoB-100 ou à fase lipídica da partícula. A apo(a) consiste de um domínio protease inativo e de *kringles* (KIV, a KIV₁₀ e KV). O KIV₂ pode apresentar um número variável de repetições (na figura são representadas seis cópias), o que determina o tamanho da partícula.

Tabela 1. Etapas fundamentais do metabolismo da lipoproteína(a).

Etapa	Descrição
Biossíntese da apo(a)	Quase que exclusivamente no hepatócito ³ Regulação da expressão do gene LPA no hepatócito não bem entendida
Ligação da apo(a) com a apoB-100 e formação da Lp(a)	Local exato não conhecido; debate-se se extracelular (superfície dos hepatócitos ou circulação) ou intracelular ³
Catabolismo da Lp(a)	Depuração principalmente pelo fígado, com alguma participação do rim Principal mecanismo responsável não estabelecido Múltiplos receptores potencialmente envolvidos: receptores clássicos de lipoproteínas (exemplo: LDLR), receptores de varredura, receptores <i>toll-like</i> , receptores de carboidratos ou lectinas, e receptores de plasminogênio ³

apo(a): apolipoproteína(a); apoB-100: apolipoproteína B-100; LDLR: receptor da lipoproteína de baixa densidade; Lp(a): lipoproteína(a).

possível contribuição para a cicatrização é especulada.³ Em um estudo analisando indivíduos com fenótipos ou genótipos extremos, níveis elevados de Lp(a) associaram-se a menor risco de sangramento importante cerebral e de vias aéreas.⁵

O NÍVEL PLASMÁTICO DA Lp(a) E SEUS DETERMINANTES

O nível plasmático da Lp(a) é essencialmente (~90%) geneticamente determinado.³ Cada ser humano herda um alelo do gene LPA de cada um dos pais, de forma que mais de 80% dos indivíduos apresentam duas isoformas de apo(a) de diferentes tamanhos. Cada alelo determina a produção de uma certa quantidade de apo(a). O nível plasmático de Lp(a) será determinado pela produção total de apo(a) correspondendo à somatória de cada isoforma produzida.

O principal determinante do nível de Lp(a) no plasma é a taxa de produção de apo(a); o catabolismo da lipoproteína tem um papel menor. Este conhecimento tem suma importância para o tratamento da Lp(a) elevada: as estratégias em desenvolvimento baseiam-se na inibição da produção de apo(a). Isto difere de outras terapias hipolipemiantes, como estatinas e inibidores de PCSK9, que reduzem o LDL-c via aumento da expressão do LDLR e consequente maior clareamento de partículas LDL da circulação.

A taxa de produção de apo(a), por sua vez, tem estreita relação com o número de cópias repetidas do *kringle* KIV₂. Quanto menor o número de cópias, menor é o tamanho da apo(a) e maior a sua produção por unidade de tempo, o que deve ter relação com a facilidade da proteína em atravessar as vias secretórias no fígado. Assim, o nível de Lp(a) é inversamente proporcional ao tamanho da isoforma de apo(a), podendo variar de menos de 0,1 mg/dL a mais de 300 mg/dL.^{3,6} Em estudos na população de Copenhague, Dinamarca, o polimorfismo do tamanho da Lp(a) relacionado ao número de repetições do *kringle* KIV₂ explicou 21% a 27% da variação dos níveis plasmáticos de Lp(a).⁶ Dentro de um grupo com mesmo número de cópias do KIV₂, a concentração de Lp(a) pode variar devido a outros fatores, incluindo variantes genéticas no locus LPA ou outros genes e mesmo influências não genéticas.^{4,7}

Em um estudo de associação genômica ampla com mais de 290.000 indivíduos do *UK Biobank*, os autores relataram a presença de 127 variantes na região do gene LPA independentemente associadas com o nível plasmático de Lp(a). As quatro variantes mais importantes explicaram 40% da variância nos níveis de Lp(a), enquanto que as outras

123 variantes explicaram 9%. A variante rs10455872, que se associa com uma isoforma de Lp(a) de tamanho menor (menor número de repetições do KIV₂), foi a que mais fortemente se associou com a concentração de Lp(a), explicando 29% da sua variação.⁸

Variantes dos genes APOE, CETP e APOH também têm mostrado influenciar os níveis de Lp(a) no plasma.^{8,9}

Influência ambiental

Fatores dietéticos, inflamação e estado prandial exercem pouca ou nenhuma influência sobre os níveis de Lp(a) no sangue. Em ensaios clínicos, intervenções dietéticas provocaram alterações modestas e inconsistentes sobre o nível de Lp(a), frequentemente na direção oposta a do efeito sobre a concentração de LDL-c. Substituição de gordura saturada por carboidratos, gordura mono ou poli-insaturada, estratégias que reduzem o LDL-c, mostraram efeitos heterogêneos sobre a concentração de Lp(a).¹⁰

Em pequenas coortes, a redução de peso induzida por modificações da dieta associou-se a um aumento de Lp(a) em indivíduos obesos com ou sem diabetes *mellitus*.¹¹ Por outro lado, em um estudo pequeno não controlado envolvendo indivíduos com sobrepeso ou obesidade, a adoção de uma dieta baseada em vegetais por quatro semanas resultou em diminuição de peso e de Lp(a).¹²

Como consequência da limitada influência dos fatores ambientais, os níveis de Lp(a) são relativamente estáveis ao longo do tempo em um determinado indivíduo,¹³ embora possa haver uma variação >25% em pelo menos um momento da vida em alguns indivíduos.¹⁴

MENSURAÇÃO DA Lp(A) NO PLASMA

Os ensaios comercialmente disponíveis para a mensuração da Lp(a) na circulação são baseados em massa da Lp(a) (reportados em mg/dL) ou em número de partículas de Lp(a) (reportados em nmol/L). Os métodos tradicionais baseados em massa, utilizados na maior parte dos estudos publicados até o momento, usam anticorpos específicos que reconhecem vários *kringles* da apo(a), transformando o sinal em massa da partícula inteira (não só colesterol da partícula, como no caso do LDL-c). Como a contribuição da apo(a) para a massa total da partícula varia bastante de indivíduo para indivíduo, devido à heterogeneidade de tamanho da apo(a) na população, a acurácia dos resultados pode ser comprometida se a amostra em análise contiver isoformas de apo(a) com tamanhos diferentes do material de referência.

Amostras contendo isoformas de apo(a) menores terão valores subestimados de Lp(a), enquanto que os resultados serão superestimados nas amostras com isoformas maiores.¹⁵

Devido a esta limitação, recomenda-se que a dosagem de Lp(a) seja realizada, de preferência, por métodos que independam da isoforma de apo(a) e que determinem o número de partículas, reportando o resultado em nmol/L. Tais métodos devem ser bem validados, ter precisão aceitável e rastreabilidade a um calibrador reconhecido internacionalmente.^{1,4,16} Amostras frescas, e não descongeladas, devem preferencialmente ser utilizadas para a mensuração de Lp(a).

A transformação de concentração de massa para concentração molar utilizando fatores de conversão (exemplo: 1 mg/dL = 2,0 a 2,5 nmol/L), embora muitas vezes utilizada na literatura, é desaconselhada por não ter acurácia satisfatória.^{1,4,16}

O colesterol da Lp(a)

Como as partículas LDL e Lp(a) não se separam pelos métodos tradicionais, como ultracentrifugação, ensaios rotineiros que permitem o cálculo indireto ou que dosam diretamente o colesterol da LDL contemplam também o colesterol da Lp(a) [Lp(a)-colesterol ou Lp(a)-c]. Como aproximadamente 30% a 45% da massa da Lp(a) é constituída por colesterol,¹⁷ o valor verdadeiro (corrigido) do LDL-c pode ser bastante diferente do reportado pelo laboratório de análises clínicas. Por exemplo, se um indivíduo apresenta LDL-c de 150 mg/dL e Lp(a) de 100 mg/dL, o Lp(a)-c pode ser de até 45 mg/dL, o que resultaria em um nível de LDL-c corrigido de 105 mg/dL.

De acordo com um consenso recente da *European Atherosclerosis Society* e da *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, a correção do LDL-c mensurado ou calculado, considerando o Lp(a)-c, é recomendada em indivíduos com suspeita ou diagnóstico de Lp(a) elevada e naqueles que apresentem redução de LDL-c abaixo da expectativa com medicamentos específicos.¹⁸

A influência do Lp(a)-c sobre o nível de LDL-c fornecido

pelos laboratórios pode também introduzir ruído na relação tão solidificada na literatura entre LDL-c e risco aterosclerótico. Em uma metanálise com dados individuais de mais de 18.000 participantes de cinco ensaios clínicos com estatinas, o LDL-c deixou de ser preditor de eventos cardiovasculares quando o seu nível foi corrigido para o Lp(a)-c.¹⁷

DISTRIBUIÇÃO DA Lp(a) PLASMÁTICA NA POPULAÇÃO E PREVALÊNCIA DE Lp(a) ELEVADA

A distribuição da concentração plasmática de Lp(a) na maior parte das populações estudadas mostra-se desviada para a direita, ou seja, a maior parte das pessoas apresenta valores mais baixos. (Figura 2)

Diferentemente do que ocorre com a grande maioria de outros biomarcadores, existe grande variação da concentração plasmática de Lp(a) entre diferentes etnias. Em populações africanas, onde a distribuição da Lp(a) é menos desviada e mais gaussiana, os níveis plasmáticos de Lp(a) chegam a atingir mais do que o dobro dos observados em caucasianos, hispânicos e muitas populações asiáticas. Uma análise de mais de 460.000 indivíduos da coorte *UK Biobank* identificou os seguintes valores medianos de Lp(a): 16 nmol/L em chineses, 19 nmol/L em brancos, 31 nmol/L em sul-asiáticos e 75 nmol/L em negros.² Em um outro estudo, a mediana da concentração de Lp(a) foi 46 mg/dL em norte-americanos descendentes de africanos e apenas 5 mg/dL em finlandeses.¹⁹

Estima-se que 20-30% da população global apresente níveis de Lp(a) >30-50 mg/dL ou >75-125 nmol/L, limiares tradicionalmente considerados para elevação do risco cardiovascular.⁴ (Figura 2) Esta porcentagem mostra-se ainda maior se considerarmos dosagens de laboratórios de referência ou pacientes atendidos em serviços terciários.²⁰ Utilizando um limiar mais elevado (≥ 150 nmol/L ou ~ 70 mg/dL), a prevalência de Lp(a) elevada no *UK Biobank* foi de 12,2% e 20,3% entre indivíduos sem e com doença cardiovascular aterosclerótica, respectivamente.² Portanto, Lp(a) elevada não

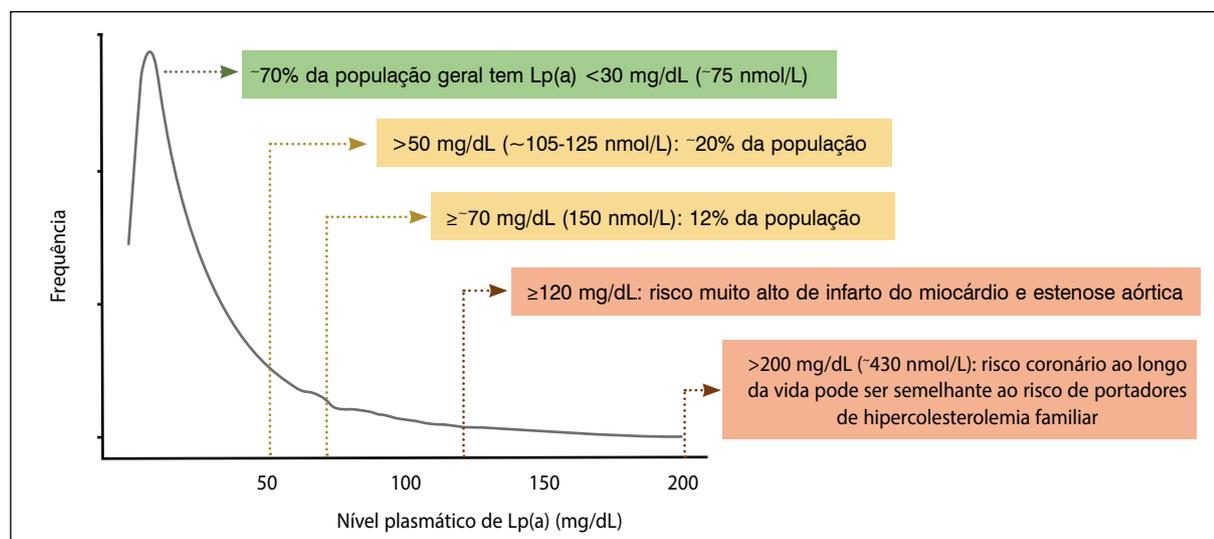


Figura 2. Representação esquemática de uma típica distribuição da lipoproteína(a) [Lp(a)] em uma população caucasiana (em descendentes de africanos, a distribuição tende a ser mais gaussiana). Níveis acima de 30 a 50 mg/dL ou 75 a 125 nmol/L são comumente associados a elevação do risco cardiovascular. As informações mostradas na figura são baseadas nas referências.^{2,4,18,29,31,45,46}

é uma condição rara. Pelo contrário, trata-se da alteração lipídica monogênica mais prevalente no mundo, devendo estar presente em mais de 1,4 bilhão de pessoas.

Lp(a) E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Existe ampla evidência de grandes estudos epidemiológicos prospectivos e estudos genéticos, incluindo de randomização mendeliana, suportando uma relação independente e causal entre Lp(a) elevada e desfechos ateroscleróticos e estenose aórtica calcificada, além de insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.^{6,16,21-30} A maior parte dos estudos envolveu populações europeias, asiáticas e dos Estados Unidos. Não apenas o nível de Lp(a) no sangue, mas também fatores genéticos relacionados, como o número de repetições do *kringle* KIV₂ e algumas variantes genéticas (exemplo: rs10455872) também se mostraram preditores de eventos cardiovasculares,^{6,22,23} embora a dosagem de Lp(a) seja suficiente para fins de estratificação de risco cardiovascular na prática clínica atual.

Em particular, estudos de randomização mendeliana podem estabelecer relações de causalidade ao simular um ensaio clínico randomizado, utilizando a distribuição randômica de variantes genéticas no momento da concepção para avaliar a relação entre uma determinada exposição [exemplo: Lp(a) elevada] e um determinado desfecho (exemplo: eventos cardiovasculares). A demonstração de que um fator não só se associa a um desfecho, mas tem participação causal, faz do fator candidato natural a alvo terapêutico para reduzir a ocorrência do desfecho.

Lp(a) e doença aterosclerótica na população geral

Estudos observacionais mais antigos sugeriam uma relação algo curvilínea entre concentração plasmática de Lp(a) e doença cardiovascular, com o risco elevando-se de forma mais proeminente a partir de um determinado limiar. Em uma importante publicação do *Emerging Risk Factors Collaboration* de 2009 envolvendo mais de 20 coortes prospectivas, o risco coronário e de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico mostrou-se significativamente aumentado somente a partir de níveis de Lp(a) acima de ~30 mg/dL, em análises ajustadas para sexo, idade, colesterol total e outros fatores de risco convencionais.²¹

No entanto, numa grande análise mais recente do *UK Biobank* onde mais de 460.000 participantes foram seguidos por um tempo mediano de 11 anos, o risco de eventos ateroscleróticos (doença arterial coronária ou AVC isquêmico) elevou-se linearmente em 11% para cada incremento de 50 nmol/L na Lp(a). Entre indivíduos sem doença cardiovascular aterosclerótica pré-existente, um nível de Lp(a) ≥ 150 nmol/L (~70 mg/dL) associou-se a um aumento de 50% no risco de eventos ateroscleróticos (aumento de 63% no risco de evento coronário e de 16% no risco de AVC isquêmico), em análises ajustadas.²

Dados da Dinamarca mostram que, em relação às pessoas com Lp(a) <5 mg/dL (percentil <24), o risco de infarto do miocárdio é ~2 vezes maior entre indivíduos com Lp(a) ≥ 47 mg/dL (percentil ≥ 80) e 2,5 vezes maior entre aqueles com Lp(a) >115 mg/dL (percentil 95), em análises ajustadas para os principais fatores de risco.²³ Em um outro estudo dinamarquês, comparado a Lp(a) <10 mg/dL (18 nmol/L, percentil ≤ 50), níveis >93 mg/dL (199 nmol/L, percentil ≥ 96)

associaram-se a aumento de 50% no risco de morte cardiovascular e de 20% no risco de morte por qualquer causa.³⁰

Utilizando técnicas de randomização mendeliana, os estudos dinamarqueses também mostraram que quanto menor o número de repetições do KIV₂, maior a concentração plasmática de Lp(a) e mais elevado o risco de infarto do miocárdio.⁶ A presença da variante rs10455872, associada a menor número de repetições do KIV₂ e maior concentração plasmática de Lp(a), também se associa a aumento do risco de doença coronária.²² Resultados semelhantes foram observados para os desfechos AVC isquêmico e mortalidade cardiovascular e total.²⁹

Em um outro grande estudo de randomização mendeliana, envolvendo dados individuais de participantes de cinco estudos (mais de 20.000 com doença coronária e mais de 27.000 controles) e com validação externa em dados de 48 estudos (incluindo mais de 62.000 pacientes com doença coronária e mais de 127.000 controles), os autores relataram uma associação linear entre variação absoluta da concentração de Lp(a) geneticamente predita e risco coronário. Cada decréscimo de 10 mg/dL no nível de Lp(a) predito por um escore genético associou-se a um risco coronário 5,8% menor. Os autores concluíram que, se a relação linear com o risco coronário se mantiver em níveis muito altos de Lp(a), uma concentração de Lp(a) >200 mg/dL poderia se associar a um risco coronário ao longo da vida semelhante àquele de portadores de hipercolesterolemia familiar (HF).³¹

Lp(a) e prevenção secundária de doença aterosclerótica

Vários estudos populacionais e análises secundárias de ensaios clínicos randomizados mostram que a Lp(a) elevada persiste como um fator preditivo de eventos cardiovasculares no contexto da prevenção secundária, embora a sua relevância possa ser menor em relação ao que se observa na população em prevenção primária.²⁸

Em análises ajustadas da coorte do *UK Biobank*, por exemplo, entre indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica pré-existente, um nível de Lp(a) ≥ 150 nmol/L (~70 mg/dL) associou-se a um aumento estatisticamente significativo de 23% no risco de doença coronária, mas não se associou com risco de AVC isquêmico.² Já em estudos observacionais da Dinamarca com indivíduos em prevenção secundária, em relação àqueles com Lp(a) <10 mg/dL (18 nmol/L), o risco de evento cardiovascular maior recorrente em análises ajustadas aumentou em 28% naqueles com Lp(a) entre 10-49 mg/dL (18-104 nmol/L), 44% nos com Lp(a) entre 50-99 mg/dL (105-213 nmol/L) e em mais de duas vezes naqueles com Lp(a) ≥ 100 mg/dL (214 nmol/L).³²

No ensaio clínico controlado e randomizado ODYSSEY OUTCOMES (alirocumabe *versus* placebo em pacientes após síndrome coronária aguda em uso de estatina), os níveis basais de Lp(a) no grupo placebo foram preditivos de eventos cardiovasculares maiores de forma independente do nível basal de LDL-c corrigido para o Lp(a)-c.³³

Já no ensaio FOURIER (evolocumabe *versus* placebo em pacientes com doença aterosclerótica estável em uso de estatina), no qual o tratamento com inibidor de PCSK9 reduziu o nível de LDL-c para 30 mg/dL, observou-se uma relação significativa entre nível atingido de Lp(a) em 12

semanas e risco coronário, sem modificação do efeito pelo nível de LDL-c atingido. A menor taxa de eventos coronários foi observada naqueles que atingiram níveis baixos tanto de LDL-c, como de Lp(a).³⁴

Estas análises sugerem que a Lp(a) elevada pode ser responsável por parte do risco residual observado em pacientes que já apresentaram eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Lp(a) e doença aterosclerótica de acordo com nível de LDL-c e na vigência de estatinas

Considerando que muitos estudos epidemiológicos que investigaram a Lp(a) datam de vários anos atrás, quando o uso de hipolipemiantes era mais restrito e os níveis de LDL-c da população geral eram mais elevados, uma questão relevante é saber se o impacto da Lp(a) elevada sobre o risco cardiovascular altera-se na vigência de níveis baixos de LDL-c.

Neste sentido, em uma população de prevenção primária dos estudos *EPIC-Norfolk* e *Copenhagen City Heart Study*, os autores avaliaram a relação entre Lp(a) elevada (percentil ≥ 80 versus percentil < 80) e risco cardiovascular, de acordo com o nível de LDL-c corrigido para o Lp(a)-c, em análises ajustadas para múltiplas variáveis. Apesar de não constatarem interação significativa entre os níveis de Lp(a) e LDL-c corrigido sobre o risco cardiovascular, o aumento do risco associado à Lp(a) elevada atenuou-se quando o LDL-c corrigido foi < 97 mg/dL.²⁷

Por outro lado, em uma robusta metanálise com mais de 29.000 pacientes de prevenção primária e secundária que fizeram parte de ensaios clínicos com estatinas, a Lp(a) elevada, seja no momento basal, seja sob tratamento com estatina, associou-se de forma independente com aumento de eventos cardiovasculares, não se observando interação entre o nível de LDL-c e de Lp(a).³⁵ Participantes com Lp(a) ≥ 50 mg/dL em uso de estatina apresentaram risco de doença cardiovascular mais de 40% maior em relação àqueles com Lp(a) < 15 mg/dL em análises multiajustadas.

Portanto, em conjunto com as informações relatadas acima provenientes dos ensaios clínicos FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES, as evidências atuais dão apoio para a manutenção da Lp(a) como fator preditivo de complicações cardiovasculares em indivíduos em uso de estatina e independentemente do nível de LDL-c, embora esta relação possa ser atenuada no contexto de prevenção primária com níveis baixos de LDL-c.

Lp(a) e estenose aórtica calcificada

Vários estudos prospectivos mostraram que a Lp(a) elevada, bem como variações genéticas no locus LPA (baixo número de repetições do KIV₂ e portadores de alelos rs10455872 e rs3798220), associam-se a aumento do risco de estenose aórtica calcificada e necessidade de troca de valva aórtica.^{24,25} Estima-se que aproximadamente 1/3 dos casos de estenose aórtica calcificada associam-se com Lp(a) elevada.³⁶ Em grandes estudos populacionais da Dinamarca com seguimento tão longo quanto 20 anos, níveis de Lp(a) > 90 mg/dL (percentil 95) associaram-se a aumento de ~ 3 vezes no risco de estenose valvar aórtica em relação a indivíduos com Lp(a) < 5 mg/dL (percentil < 22), em análises ajustadas para múltiplos fatores.²⁵

Em um estudo menor com 145 portadores de estenose aórtica, comparado a pacientes com Lp(a) ≤ 35 mg/dL, aqueles com Lp(a) > 35 mg/dL (maior tercil) apresentaram maior progressão do escore de cálcio valvar à tomografia computadorizada, maior progressão hemodinâmica da valvopatia ao ecocardiograma e aumento do risco de troca valvar ou morte após um seguimento mediano de cinco anos em análises ajustadas. Resultados semelhantes foram observados analisando fosfolípidos oxidados ligados à apolipoproteína B em vez de Lp(a),³⁷ suportando um papel relevante de fosfolípidos oxidados da Lp(a) na calcificação valvar e progressão da estenose aórtica.

A relação entre Lp(a) e estenose aórtica abre espaço para um possível papel da Lp(a) na estratificação de risco e também como alvo terapêutico na estenose aórtica.

Lp(a) e hipercolesterolemia familiar

Lp(a) elevada é encontrada em cerca de 30% a 50% dos indivíduos com HF, constituindo-se em fator preditivo independente de eventos cardiovasculares.³⁸ Em pacientes com HF geneticamente comprovada, aqueles com doença cardiovascular apresentam Lp(a) mais elevada.³⁹

Além disso, o colesterol presente na Lp(a) pode contribuir para o diagnóstico clínico de HF. Como mencionado acima, o colesterol da Lp(a) “contamina” o nível de colesterol total e LDL-c fornecido pelos laboratórios de análises clínicas. Em uma análise do *Copenhagen General Population Study*, em uma proporção expressiva (25%) dos indivíduos diagnosticados com HF por critérios clínicos, o aumento do colesterol plasmático deveu-se, na verdade, ao alto conteúdo de Lp(a)-c. Os autores sugerem que a Lp(a) elevada possa ser uma causa do fenótipo clínico de HF.⁴⁰

Portanto, a dosagem de Lp(a) e o cálculo do LDL-c corrigido para o Lp(a)-c nos casos suspeitos ou diagnosticados de HF tornam-se oportunos, seja para o diagnóstico de Lp(a) elevada, condição com perspectiva de tratamento específico para uso clínico, seja para auxiliar a estratificação de risco destes pacientes.³⁸

MECANISMOS DE PATOGENICIDADE

Os mecanismos propostos para explicar a relação entre Lp(a) elevada e doença cardiovascular podem ser divididos em três vertentes: efeitos pró-ateroscleróticos à semelhança dos propiciados pela LDL, efeitos pró-inflamatórios associados a fosfolípidos oxidados e ação pró-trombótica.

Por sua estrutura similar à LDL e por ter um diâmetro (< 70 nm) que permite a passagem pela barreira endotelial, a Lp(a) pode ficar retida no espaço subintimal e contribuir para o processo inflamatório na parede arterial e aterogênese. Em apoio a este argumento, a apo(a) pode ser detectada em placas ateroscleróticas humanas e apresenta colocalização com macrófagos. De forma semelhante, a apo(a) também pode ser detectada em lesões da valva aórtica.

Mais do que outras lipoproteínas, a Lp(a) serve como berço preferencial para fosfolípidos oxidados que se ligam covalentemente à apo(a) e ativam vias de sinalização intracelular em células endoteliais e macrófagos, com consequente efeito pró-inflamatório e pró-aterosclerótico.⁴¹ De forma concordante, estudos epidemiológicos demonstram que níveis de fosfolípidos oxidados na Lp(a) são importantes

preditores de eventos cardiovasculares e doença calcificada da valva aórtica.⁴

Uma ação pró-trombótica da Lp(a) também é postulada. Devido à homologia entre a apo(a) e o plasminogênio, acredita-se que a Lp(a) possa interferir na conversão do plasminogênio em plasmina, inibindo a fibrinólise. Embora tal efeito tenha sido documentado *in vitro*, sua verdadeira relevância fisiopatológica *in vivo* é motivo de controvérsia. Por um lado, a Lp(a) elevada associou-se a menor risco de sangramento, o que pode suportar um papel fisiopatológico da Lp(a) sobre a fibrinólise.⁵ Por outro lado, o número de moléculas apo(a) na circulação é muito menor do que de plasminogênio, e uma redução potente de Lp(a) em pacientes com Lp(a) elevada não alterou medidas de fibrinólise *ex vivo*, colocando em questão a verdadeira relevância de um suposto efeito antifibrinolítico da Lp(a).⁴²

Lp(a) NA PRÁTICA CLÍNICA: AUXÍLIO NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Apesar de ainda não existir um tratamento específico para a redução de Lp(a) aprovado para uso clínico, a dosagem de Lp(a) pode ocupar um lugar na prática clínica no contexto do refinamento da estratificação de risco cardiovascular aterosclerótico, principalmente nos indivíduos considerados de risco intermediário pela análise de fatores de risco clássicos. Pacientes identificados como de maior risco podem se beneficiar de uma intensificação das medidas preventivas, sobretudo de uma redução mais agressiva do LDL-c.

No estudo ARIC, a Lp(a) elevada associou-se com doença cardiovascular aterosclerótica independentemente da presença ou não de história familiar de doença coronária. Ambos os fatores apresentaram efeitos aditivos em melhorar a predição de risco aterosclerótico.⁴³ No entanto, a capacidade da Lp(a) de melhorar a discriminação do risco de eventos ateroscleróticos na população geral, em relação a escore de risco tradicional, tem se mostrado, no máximo, modesta.⁴⁴

A Tabela 2 resume as recomendações das diretrizes mais contemporâneas sobre dislipidemias do *American College of Cardiology/American Heart Association*⁴⁵ e da *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis*

Society,⁴⁶ no que diz respeito à dosagem e interpretação da Lp(a). Condições adicionais nas quais a dosagem de Lp(a) também pode ser considerada incluem: doença aterosclerótica prematura, história familiar de Lp(a) elevada ou doença aterosclerótica prematura, diagnóstico clínico de HF, eventos cardiovasculares recorrentes a despeito de terapia redutora de colesterol otimizada, resposta a estatina menor que a antecipada e, eventualmente, pacientes com estenose aórtica.^{16,18}

Como os níveis de Lp(a) são relativamente estáveis ao longo do tempo, em geral não há necessidade de repetir a mensuração, com exceção das seguintes situações: transição para menopausa, gravidez, uso de contraceptivo oral e alteração da função renal.¹⁸

TRATAMENTO DA Lp(a) ELEVADA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Tratamentos não-específicos

Vários tratamentos hipolipemiantes podem modificar os níveis de Lp(a), embora não tenham sido desenvolvidos para este fim. (Tabela 3)

• Niacina

A niacina, apesar de reduzir os níveis de Lp(a), não mostrou redução de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos randomizados, não sendo recomendada em pacientes sob uso de estatinas de pelo menos moderada intensidade e LDL-c <80 mg/dL.¹⁶

• Anticorpos monoclonais contra PCSK9

Algumas evidências sugerem que a redução de Lp(a) proporcionada por inibidores de PCSK9 possa contribuir para o benefício clínico observado, além da redução do LDL-c. No estudo FOURIER, o evolocumabe reduziu eventos coronários em 23% naqueles com Lp(a) basal acima da mediana e 7% nos com Lp(a) abaixo da mediana (p de interação 0,07).³⁴ Já no estudo ODYSSEY OUTCOMES, reduções de Lp(a) e de LDL-c corrigido induzidas pelo alirocumabe foram preditores independentes de menor risco de eventos cardiovasculares maiores, após ajuste para várias variáveis, incluindo níveis basais de Lp(a) e LDL-c. A contribuição da redução de Lp(a) para a diminuição de eventos cardiovasculares maiores foi mais notada naqueles com níveis basais mais elevados de

Tabela 2. Recomendações das diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* e da *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* sobre dosagem e interpretação da lipoproteína(a).

Diretriz	Quando dosar Lp(a) e como interpretar
Diretriz de Dislipidemia da ESC/EAS (2019) ⁴⁶	Dosagem deve ser considerada pelo menos uma vez na vida adulta a fim de identificar indivíduos com níveis muito elevados (>180 mg/dL ou >430 nmol/L) que podem ter um risco de eventos ateroscleróticos ao longo da vida equivalente ao risco associado à hipercolesterolemia familiar (classe IIa) Dosagem deve ser considerada em pacientes selecionados com histórico familiar de doença cardiovascular prematura e para reclassificação em indivíduos com risco limítrofe entre moderado e alto (classe IIa)
Diretriz de Colesterol da AHA/ACC (2018) ⁴⁵	Indicação relativa para dosagem: histórico familiar de doença cardiovascular aterosclerótica prematura ou histórico pessoal de doença cardiovascular aterosclerótica não explicada por fatores de risco tradicionais Níveis ≥50 mg/dL ou ≥125 nmol/L (valores geralmente próximos do percentil 80) podem ser considerados fatores agravantes de risco cardiovascular (favorecem a prescrição de estatina em pacientes com risco calculado limítrofe ou intermediário)

ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*; EAS: *European Atherosclerosis Society*; ESC: *European Society of Cardiology*; Lp(a): lipoproteína(a).

Tabela 3. Efeito de tratamentos selecionados sobre a concentração plasmática de lipoproteína(a).

Tratamento	Efeito sobre o nível de Lp(a)	Comentários
Tratamentos não-específicos		
Niacina	↓ ~30% ²⁸	Inibe o promotor do gene LPA
Inibidores da PCSK9	↓ ~30% ²⁸	Mecanismo exato para ↓ Lp(a) não conhecido ↑ expressão do LDLR
Estatinas	Efeito heterogêneo ↑ médio de 8,5% a 24% em ensaios clínicos ⁴⁸	Inibem a HMG-CoA redutase, ↑ expressão do LDLR, o que não se traduz por ↓ Lp(a). ↑ expressão do gene LPA, ↑ produção e secreção de apo(a) em cultura de células ⁴⁸
Inibidores da CETP	↓ 25%	Mecanismo exato para ↓ Lp(a) não conhecido
Mipomersen	↓ 21-33% ²⁸	OAS contra RNAm de apoB-100, ↓ síntese hepática de apoB-100, ↓ formação de Lp(a) e LDL Comercialização descontinuada nos EUA (antes indicado para HF homozigótica) Não aprovada para uso clínico na Europa
Aférese lipídica	↓ 30-40% (média ajustada pelo tempo) ²⁸	Remoção extracorpórea de lipoproteínas plasmáticas contendo apoB-100, como Lp(a) e LDL Associação com atenuação da progressão da aterosclerose e ↓ eventos clínicos, concomitantemente a ↓ LDL-colesterol Alto custo Muito pouco acessível
Medicamentos específicos		
Pelacarsem (denominações antigas: IONIS-APO(a)-L _{Rx} , AKCEA-APO(a)-L _{Rx} e TQJ230)	↓ até 80% (fase 2, injeção subcutânea semanal de 20 mg) ⁴⁹	OAS contra RNAm de apo(a), ↓ síntese hepática de apo(a) ↓ fosfolípidos oxidados Estudo de fase 3 com desfechos clínicos duros em andamento (pacientes com Lp(a) ≥70 mg/dL e doença aterosclerótica estabelecida)
AMG 890		RNA interferente pequeno Estudos de fase 2 em andamento

apo(a): apolipoproteína(a); apoB-100: apolipoproteína B-100; CETP: proteína de transferência de ésteres de colesterol; HF: hipercolesterolemia familiar; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDLR: receptor da lipoproteína de baixa densidade; Lp(a): lipoproteína(a); OAS: oligonucleotídeo antisense; PCSK9: proproteína convertase subtilisina/kexina; RNAm: RNA mensageiro.

Lp(a), embora, mesmo neste subgrupo, a maior contribuição tenha sido da redução do LDL-c corrigido.³³

Em um ensaio clínico controlado por placebo que incluiu especificamente pacientes com Lp(a) elevada (nível mediano de 200 nmol/L, n = 129), o evolocumabe reduziu a Lp(a) em 14%, mas não modificou significativamente a inflamação de parede arterial, o que pode sugerir que o decréscimo de Lp(a) observado tenha sido insuficiente para a obtenção de benefício.⁴⁷

• Estatinas

Estatinas podem aumentar o nível de Lp(a), embora resultados heterogêneos tenham sido observados nos ensaios clínicos. Em uma extensa metanálise, analisando ensaios em que estatinas foram comparadas a placebo, em relação a valores basais, a Lp(a) aumentou de 8,5% a 19,6% nos grupos “estatina”, enquanto que a variação nos grupos “placebo” foi de -0,4% a -2,3%. Nos ensaios comparando pravastatina *versus* atorvastatina, observou-se aumento de 11,6% a 20,4% nos grupos “pravastatina” e 18,7% a 24,2% nos grupos “atorvastatina”.⁴⁸ No entanto, este efeito deletério de estatinas sobre a Lp(a) não deve inibir o seu uso em pacientes de risco mais elevado ou com LDL-c mais alto, uma vez que o benefício da redução do colesterol suplanta o aumento de risco associado ao aumento da Lp(a).

Medicamentos específicos em desenvolvimento

Mais recentemente, medicamentos específicos para a redução da Lp(a) têm sido desenvolvidos. Tais tratamentos visam inibir a síntese de apo(a), já que a secreção da proteína é o principal fator determinante da concentração plasmática de Lp(a).

O tratamento específico para redução de Lp(a) em fase mais adiantada de desenvolvimento é um oligonucleotídeo antisense, uma terapia baseada em RNA. Oligonucleotídeos antisenses são sintetizados em fita simples, contêm tipicamente 5 a 25 nucleotídeos e ligam-se ao RNA mensageiro (RNAm) que codifica determinada proteína [no caso, apo(a)], levando a degradação catalítica do RNAm por ribonuclease H e diminuição da síntese proteica. São administrados por via parenteral. Seguindo uma estratégia comum para melhorar as propriedades farmacocinéticas do medicamento, o antisense direcionado para o RNAm da LPA foi conjugado com N-acetilgalactosamina (GalNAc), que se liga a um receptor bastante expresso nas células do fígado, mas não em tecidos extra-hepáticos. Esta modificação proporciona uma absorção altamente específica e rápida nos hepatócitos, aumentando a potência do fármaco e permitindo a utilização de doses menores, de forma a reduzir potenciais reações indesejadas.

Em um estudo de fase 2B, 286 pacientes com doença

cardiovascular estabelecida e Lp(a) ≥ 60 mg/dL (150 nmol/L) foram randomizados para receberem o oligonucleotídeo antis-senso pelacarsem (denominações antigas: IONIS-APO(a)-L_{Rx}, AKCEA-APO(a)-L_{Rx} e TQJ230) ou placebo. Diferentes dosagens foram testadas. Os resultados mostraram uma diminuição da Lp(a) dose-dependente, chegando a 80% na dose de 20 mg por semana, comparado com uma redução de 6% com placebo. Com a mesma dose, observou-se também redução de 88% dos fosfolípidos oxidados ligado à apolipoproteína B, enquanto que no grupo placebo houve um aumento de 14%.⁴⁹

Em um outro estudo, redução potente da Lp(a) com pelacarsem reduziu o estado pró-inflamatório de monócitos circulantes *ex vivo* em pacientes com Lp(a) elevada, o que não foi observado com reduções mais discretas de Lp(a) com inibidor de PCSK9,⁵⁰ sugerindo que reduções substanciais de Lp(a) possam ser necessárias para a obtenção de um benefício clínico.

A capacidade do pelacarsem de reduzir eventos cardiovasculares está sendo testada em um ensaio randomizado, controlado por placebo, o Lp(a)HORIZON (NCT04023552). Planeja-se avaliar 7.680 indivíduos com doença aterosclerótica e Lp(a) > 70 mg/dL (~ 175 nmol/L).

Uma outra droga que tem como alvo o RNAm do LPA, um RNA interferente pequeno de fita dupla conjugado com GalNAc (AMG 890), está sendo avaliado em estudos de fase 2 (NCT04270760 e NCT03626662).

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Existem múltiplas e robustas evidências epidemiológicas e genéticas atestando uma relação independente e causal entre Lp(a) elevada e doença coronária, AVC isquêmico e estenose valvar aórtica. Tal associação se faz presente tanto entre indivíduos em prevenção primária, como para pacientes que já manifestaram um evento aterosclerótico, mesmo sob

estatina e na vigência de níveis baixos de LDL-c. Em outras palavras, a Lp(a) elevada pode contribuir para o risco residual na prevenção secundária.

Identificar indivíduos com Lp(a) elevada pode ajudar a refinar a estratificação de risco cardiovascular aterosclerótico, principalmente naqueles com risco percebido como intermediário pela análise de fatores de risco tradicionais. Consequentemente, o diagnóstico da Lp(a) elevada pode ajudar a direcionar as medidas preventivas, baseadas em estilo de vida ou fármacos, como a instituição de terapia com estatinas, intensificação do tratamento ou busca por uma meta de LDL-c mais baixa.

Diretrizes e consensos contemporâneos têm progressivamente reconhecido a importância da Lp(a) de forma mais enfática, inclusive recomendando sua dosagem pelo menos uma vez na vida.^{18,46}

Um tratamento específico baseado em RNA está em fase avançada de desenvolvimento, sendo testado em ensaio clínico randomizado com desfechos duros. Caso mostre benefícios clínicos, a redução farmacológica de Lp(a) poderá se somar ao arsenal terapêutico para o controle das doenças cardiovasculares.

AGRADECIMENTO

O autor agradece à Carolina Simões Yue Cesena pelo desenvolvimento artístico da Figura 1.

CONFLITOS DE INTERESSE

Apoio a atividade educacional e recebimento de honorário pela atividade de palestrante: Novartis.

REFERÊNCIAS

1. Afshar M, Thanassoulis G. Lipoprotein(a): new insights from modern genomics. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):170-6. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000392.
2. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):465-74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315291.
3. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57(8):1339-59. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
4. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
5. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High Lipoprotein(a) and Low Risk of Major Bleeding in Brain and Airways in the General Population: a Mendelian Randomization Study. *Clin Chem*. 2017;63(11):1714-23. DOI: 10.1373/clinchem.2017.276931.
6. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331-9. DOI: 10.1001/jama.2009.801.
7. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2017;135(3):251-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611.
8. Hoekstra M, Chen HY, Rong J, Dufresne L, Yao J, Guo X, et al. Genome-Wide Association Study Highlights APOH as a Novel Locus for Lipoprotein(a) Levels-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):458-64. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314965.
9. Moriarty PM, Varvel SA, Gordts PLSM, McConnell JP, Tsimikas S. Lipoprotein(a) Mass Levels Increase Significantly According to APOE Genotype: An Analysis of 431 239 Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(3):580-88. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308704.
10. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020;12(7):2024. DOI: 10.3390/nu12072024.
11. Berk KA, Yahya R, Verhoeven AJM, Touw J, Leijten FP, van Rossum EF, et al. Effect of diet-induced weight loss on lipoprotein(a) levels in obese individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(6):989-97. DOI: 10.1007/s00125-017-4246-y.
12. Najjar RS, Moore CE, Montgomery BD. Consumption of a defined, plant-based diet reduces lipoprotein(a), inflammation, and other atherogenic lipoproteins and particles

- within 4 weeks. *Clin Cardiol.* 2018;41(8):1062-68. DOI: 10.1002/clc.23027.
13. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(1):87-100. DOI: 10.1007/s10557-016-6648-3.
 14. Marcovina SM, Viney NJ, Hughes SG, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Temporal variability in lipoprotein(a) levels in patients enrolled in the placebo arms of IONIS-APO(a). *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):122-29. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.024.
 15. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* 1995;41(2):246-55.
 16. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):374-92. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
 17. Willeit P, Yeang C, Moriarty PM, Tschiderer L, Varvel SA, McConnell JP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Corrected for Lipoprotein(a) Cholesterol, Risk Thresholds, and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23):e016318. DOI: 10.1161/JAHA.119.016318.
 18. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Champman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis.* 2020;294:46-61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005.
 19. Zekavat SM, Ruotsalainen S, Handsaker RE, Alver M, Bloom J, Poterba T, et al. Deep coverage whole genome sequences and plasma lipoprotein(a) in individuals of European and African ancestries. *Nat Commun.* 2018;9(1):2606. DOI: 10.1038/s41467-018-04668-w.
 20. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2239-45. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308011.
 21. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302(4):412-23. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.
 22. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0902604.
 23. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(11):1146-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.023.
 24. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503-12. DOI: 10.1056/NEJMoa1109034.
 25. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038.
 26. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):78-87. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006.
 27. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, Stiekema LCA, Verweij SL, Hovingh GK, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2589-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy334.
 28. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol.* 2020;126:94-102. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043.
 29. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):54-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
 30. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2760-70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy902.
 31. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):619-27. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
 32. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):255-66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312951.
 33. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):133-44. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.
 34. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483-92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
 35. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018;392(10155):1311-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
 36. Tsimikas S. Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Circ Res.* 2019;124(3):405-15. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864.
 37. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2150-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.070.
 38. Yeang C, Willeit P, Tsimikas S. The interconnection between lipoprotein(a), lipoprotein(a) cholesterol and true LDL-cholesterol in the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(6):305-12. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000713.
 39. Pavanello C, Pirazzi C, Bjorkman K, et al. Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp(a) levels. *J Clin Lipidol.* 2019;13(5):778-87. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.06.011.
 40. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):577-87. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
 41. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(5):305-18. DOI: 10.1038/s41569-018-0153-2.
 42. Boffa MB, Marar TT, Yeang C, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, et al. Potent reduction of plasma lipoprotein (a) with an antisense oligonucleotide in human subjects does not affect ex vivo fibrinolysis. *J Lipid Res.* 2019;60(12):2082-89. DOI: 10.1194/jlr.P094763.
 43. Mehta A, Virani SS, Ayers CR, et al. Lipoprotein(a) and Family History Predict Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(7):781-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.040.
 44. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, Aragam KG, Natarajan P. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular

- Disease. *JAMA Cardiol.* 2020;e205398. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5398.
45. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
46. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
47. Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL, Kassahun H, Chen L, Wasserman SM, et al. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein(a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2775-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy862.
48. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2275-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
49. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tarfid JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
50. Stiekema LCA, Prange KHM, Hoogeveen RM, Verweij SL, Kroon J, Schnitzler JG, et al. Potent lipoprotein(a) lowering following apolipoprotein(a) antisense treatment reduces the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with elevated lipoprotein(a). *Eur Heart J.* 2020;41(24):2262-71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa171.

OUTRAS FORMAS DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS: DISBETALIPOPROTEINEMIA, HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR, QUILOMICRONEMIA MULTIFATORIAL

*OTHER FORMS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DYSBETALIPOPROTEINEMIA,
FAMILIAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA, MULTIFACTORIAL CHYLOMICRONEMIA*

Henrique Tria Bianco¹

1. Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Henrique Tria Bianco
Rua Loefgren 1350, - Vila Clementino,
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04040-001.
henriquetria@uol.com.br

RESUMO

Nem todas as manifestações de hipertrigliceridemia têm o mesmo risco de doença cardiovascular. Os níveis elevados de triglicérides plasmáticos que acompanham a hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia familiar, diabetes mellitus, e obesidade central parecem estar ligados ao desenvolvimento de doenças isquêmicas prematuras. Nesse contexto, este artigo faz uma breve revisão de outras causas de hipertrigliceridemia, enfocando aspectos metabólicos e moleculares interessantes e destacando também as características genótípicas dessas doenças. A apresentação fenotípica e os diagnósticos diferenciais também serão abordados neste manuscrito.

Descritores: Hipertrigliceridemia; Doença Cardiovascular; Disbetalipoproteinemia; Hipertrigliceridemia Familiar.

ABSTRACT

Not all manifestations of hypertriglyceridemia have the same risk for cardiovascular disease. Elevated plasma triglyceride levels accompanying familial combined hyperlipidemia, familial dysbetalipoproteinemia, diabetes mellitus and central obesity appear to be linked to the development of premature ischemic diseases. Within this context, this article briefly reviews other causes of hypertriglyceridemia, focusing on interesting metabolic and molecular aspects, highlighting the genotypic characteristics of these disorders. Phenotypic presentation and differential diagnoses will also be addressed in this review.

Keywords: Hypertriglyceridemia; Cardiovascular Disease; Dysbetalipoproteinemia, Familial Hypertriglyceridemia.

METABOLISMO DOS LÍPIDES E DAS LIPOPROTEÍNAS

Definição e Função

Lípides

Os lípides são biomoléculas que se caracterizam por sua insolubilidade em meio aquoso e solubilidade em solventes orgânicos. Quimicamente, são compostos que produzem ácidos graxos por hidrólise ou álcoois complexos que combinando com os ácidos graxos formam ésteres. Alguns lípides são extremamente complexos, contendo um grupo não lipídico como o ácido siálico, fosforil, amino ou grupos sulfatos, conferindo, desta forma a propriedade anfipática, adquirindo afinidade no meio aquoso, cenário fundamental na estruturação e formação de membranas.¹ Conceitualmente, os lípides podem ser classificados em grupos com base em sua estrutura química. (Quadro 1)

a) ácidos graxos

Os ácidos graxos mais importantes para a nutrição são os de cadeia longa e são classificados em função do grau

de saturação. Os saturados não possuem dupla ligação entre os átomos de carbono; os monoinsaturados possuem uma dupla ligação; e os poli-insaturados mais de uma dupla ligação. Os ácidos graxos apresentam importante função energética e participam da síntese de prostaglandinas e fornecem acetilCoA para a estruturação de outros lípides.²

b) triglicérides

Também nominados como triacilgliceróis são provenientes da dieta ou sintetizados a partir da esterificação do glicerol com três moléculas de ácidos graxos, fundamentalmente na mucosa intestinal, no tecido hepático ou no tecido adiposo. Têm função energética, tanto para utilização imediata ou para estocagem e posterior utilização.

c) fosfolípides

Possuem uma molécula de glicerol, sobre a qual dois ácidos graxos são esterificados nos carbonos 1 e 2, e o terceiro carbono possui um ácido fosfórico por meio de ligação fosfodiéster. Desta feita, os fosfolípides apresentam ambos

Quadro 1. Classificação dos lípides de relevância clínica.

Derivados esteroides	Ésteres de glicerol
Colesterol e éster de colesterol	Tri-; di- ; monoglicerídeos (acilgliceróis)
Hormônios esteroidais	Fosfoglicérides
Ácidos biliares	
Vitamina D	
Derivados de esfingosíneos Esfingomielina Glicoesfingolípides	
Ácidos graxos	Terpenos (polímeros de isoprene)
Cadeia pequena (2-4 átomos de carbono)	Vitamina A
Cadeia média (6-10 átomos de carbono)	Vitamina E
Cadeia longa (12-26 átomos de carbono)	Vitamina K
Prostaglandinas	

Adaptado de: Rifai N, Bachorik OS, Albers J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Inc: Tietz textbook of clinical chemistry. 3 ed. Filadélfia: Saunders. 1999; 809-61.¹

os domínios, ou seja, um hidrofílico (grupo fosfato) e outro hidrofóbico (ácido graxo), conferindo função estrutural para as membranas celulares e na superfície das lipoproteínas.

d) colesterol

Encontrado exclusivamente em animais destaca-se como o principal esteróide. Pode apresentar-se na forma livre ou de maneira esterificada, por meio da ação da enzima lecitina-colesterol aciltransferase [*lecithin-cholesterol acyl transferase*-(LCAT)], e ativada pela apoA1.² A etapa que regula a velocidade enzimática na via de síntese é a conversão da 3-hidroxi-3metilglutarilcoenzima-A em mevalonato, catalizado pela hidroximetilglutarilCoA redutase (HMGCoA redutase) notadamente no fígado. O colesterol também serve como precursor para a síntese dos hormônios esteroidais, ácidos biliares e da vitamina D.

Lipoproteínas

As lipoproteínas são macromoléculas constituídas de uma fração lipídica e outra proteica (apolipoproteínas). São estruturas esféricas hidrofílicas contendo proteínas de superfície (apoproteínas ou apolipoproteínas) que são cofatores e ligantes das enzimas que processam os lipídios.

Sendo insolúveis em meio aquoso organizam-se naturalmente na forma de partículas na qual as hidrofóbicas situam-se no centro e as hidrofílicas na região externa, tornando-se desta forma solúveis no plasma. Já as apolipoproteínas permeiam as lipoproteínas, conferindo solubilidade à macromolécula. Diferem quanto à composição química, tamanho e mobilidade eletroforética. Podem desta feita, serem classificadas de acordo com seu tamanho e densidade

CLASSIFICANDO AS LIPOPROTEÍNAS BASEADAS NA DENSIDADE

Gofman e cols observaram que as lipoproteínas se repartem por zonas de concentrações ao longo de um gradiente de densidade de de 0,99 g/mL a 1,21 g/mL e as estratificaram

em classes.³ Avaliaram ainda o significado clínico da associação entre hiperlipoproteinemia, termo que tinham introduzido em 1950, e a susceptibilidade para o aparecimento precoce da doença aterosclerótica.⁴ Utilizando uma técnica de ultracentrifugação mais simples e bem adaptada à análise química, ultracentrifugação preparativa, Havel, Eder e Bragdon publicaram em 1955 os primeiros resultados de conjunto sobre a composição das lipoproteínas nas diversas afecções hiperlipidêmicas.⁵ É ainda hoje a técnica de referência de isolamento de lipoproteínas.

Lipoproteína de alta densidade (HDL)

HDL tem uma escala da densidade entre 1,063 e 1,121 g/mL e tamanho entre 5 e 12 nanômetros. As lipoproteínas HDL são formadas em sua maior parte por ésteres de colesterol e recobertas pelas apoproteínas; a Apo A-I é a principal. Contém também em menor quantidade, as apoA-II, apoA-IV; apoC, apoE e apoJ. Algumas proteínas associadas com a HDL têm atividade enzimática como: LCAT, CETP (proteína de transferência de éster de colesterol), PLTP (proteína de transferência de fosfolípides), hidrolase acetil-PAF, esterase e paraoxonase.

Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

A densidade das LDL está entre 1,019 e 1,063 g/mL e diâmetro de 18 a 28 nanômetros. Possui o núcleo central composto quase exclusivamente de ésteres de colesterol e na superfície só uma proteína (a apoB-100). Os indivíduos podem ser categorizados de acordo com a predominância de partículas grandes, menos densas (fenótipo A) ou pequenas e densas (fenótipo B).

Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)

A densidade das IDL está entre 1,006 e 1,019 g/mL e diâmetro de 25 a 50 nanômetros.

Lipoproteína muito de baixa densidade (VLDL)

VLDL tem uma densidade entre 0,950 e 1,006 g/mL e diâmetro de 30 a 80 nanômetros. As VLDL são produzidas no fígado e se caracterizam pelo seu alto conteúdo de triacilgliceróis. A apoproteína principal é a B-100, mas contém também apoC-II e apoE na sua superfície.

Quilomícrons

A densidade dos quilomícrons é menor que 0,95 g/mL e com diâmetro de 100 a 1000 nanômetros. Os quilomícrons são sintetizados nas células da mucosa intestinal, têm um núcleo central composto de grande quantidade de triacilgliceróis (80 a 95%) e uma pequena quantidade de ésteres de colesterol derivados da gordura ingerida com a dieta. Sua principal proteína estrutural é a apoB-48.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As dislipidemias correspondem à expressão laboratorial e clínica dos distúrbios do metabolismo das lipoproteínas. Podem ser primárias quando relacionadas às alterações de base genética ou secundárias quando associadas a uma plêiade de enfermidades ou situações específicas. Seu diagnóstico fundamenta-se na história clínica e sobretudo nas dosagens laboratoriais, considerando que raramente

apresentam alterações ao exame físico. A classificação de Fredrickson deve ser utilizada unicamente para nortear o diagnóstico, visto que não considera os níveis de HDL e das apolipoproteínas, defeitos metabólicos e alterações genéticas.⁶ (Quadro 2)

METABOLISMO LIPÍDICO

Digestão e absorção dos lípidos

Na dieta, a maior parte dos lípidos está sob a forma de triglicérides, fosfoglicérides, colesterol esterificado e colesterol livre; estes, são emulsificados no lúmen intestinal.^{7,8} A emulsificação ocorre fundamentalmente no duodeno, onde os lípidos interagem com a bile. Estes compostos anfipáticos agem como verdadeiros detergentes biológicos, convertendo gorduras provenientes da dieta em micelas mistas de sais biliares e triglicérides. Em uma primeira etapa, a formação destas micelas aumenta de forma substancial a fração de moléculas lipídicas acessíveis à ação de lipases solúveis em água no intestino. A ação da lipase converte os triglicérides em monoglicérides e diglicérides, ácidos graxos livres e glicerol. Na segunda etapa deste processo, estes produtos da ação da lipase se difundem para a mucosa intestinal. Na terceira fase, os lípidos absorvidos no interior das células são convertidos em triglicérides, e, junto com o colesterol da dieta, são acrescidos de proteínas sintetizadas nas células da parede intestinal, para então formar os quilomícrons em uma fase final.

Proporção considerável do colesterol proveniente da dieta se apresenta na forma esterificada, não sendo, portanto, absorvido diretamente neste estado. O suco pancreático contém uma enzima, a colesteril-esterase, que, na presença de certos ácidos biliares, catalisa a hidrólise dos ésteres de colesterol no intestino, liberando, desta forma, ácido graxo e colesterol livre. O colesterol não esterificado presente na luz intestinal é englobado nas micelas mistas e torna-se um componente destas, difundindo-se para as células epiteliais da mucosa.

Os triglicérides são os lipídios mais abundantes da dieta e constituem a forma de armazenamento de todo o excesso de nutrientes, quer este excesso seja ingerido sob a forma de carboidratos, proteínas ou dos próprios lipídios e representam, portanto, a principal reserva energética do organismo, perfazendo, em média, 20% do peso corpóreo. De forma simplificada, um triacilglicerol, como também são conhecidos

os triglicérides, é formado pela união de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol, cujas três hidroxilas (grupos -OH) ligam-se aos radicais carboxílicos dos ácidos graxos. São armazenados nas células adiposas, sob forma anidra, e podem ocupar a maior parte do volume celular. A mobilização do depósito dos triglicérides é obtida por ação de lipases, presentes nos adipócitos, que os hidrolisam a ácidos graxos e glicerol, oxidados por diferentes vias. Os triglicérides podem ser hidrolisados, liberando com isso ácidos graxos e glicerol. Apenas como curiosidade, se esta hidrólise for feita em meio alcalino, formam-se sais de ácidos graxos, os sabões, e o processo chamado de saponificação, sendo esse o processo de fabricação de sabão a partir de gordura animal, em um meio com NaOH ou KOH.

Por sua vez, o glicerol não pode ser reaproveitado pelos adipócitos, que não têm glicerol quinase, sendo então liberado no sangue. No fígado, por ação da glicerol-quinase, é convertido a glicerol 3-fosfato e transformado em diidroxiacetona fosfato, um intermediário da glicose ou da gliconeogênese. Os ácidos graxos liberados pelos adipócitos são transportados pelo sangue ligados à albumina e utilizados, principalmente pelo fígado e músculos, como fonte de energia.

Importante destacar, que o perfil lipídico é definido pelas determinações do colesterol total (CT), TG (triglicérides) e HDL-C (colesterol contido nas HDL) e cálculo do LDL-C (colesterol contido nas LDL), utilizando - se a fórmula de Friedewald: $(LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5))$. Esta fórmula não deve ser empregada quando os níveis dos TG forem iguais ou superiores a 400 mg/dL.

Ciclo exógeno

Os enterócitos absorvem os lípidos da dieta na forma de colesterol livre, ácidos graxos e monoacilglicerol. Após a reesterificação, os ésteres de colesterol e triglicérides são incorporados ao centro da partícula de quilomícron (Qm). A síntese da apoB-48 pelas células intestinais, além de outras apolipoproteínas do grupo A, junto com os fosfolípidos, forma a camada superficial dos quilomícrons. Na fase pós-prandial, os quilomícrons são despejados nos vasos linfáticos, passam pelo ducto torácico e entram na circulação sistêmica na altura da veia subclávia. São as maiores lipoproteínas e surgem no plasma por volta de 60 minutos após a ingestão

Quadro 2. Classificação de Fredrickson.

Nome	Classificação Fredrickson	Causa
Síndrome da Quilomicronemia	I (aumento Qm) V (aumento Qm; aumento VLDL)	Deficiência de LLP ou de apoC-II
Hipercolesterolemia comum	IIa (aumento LDL)	Poligênica: fatores genéticos e ambientais
Hipercolesterolemia familiar	IIa (aumento LDL) IIb (aumento LDL; VLDL)	Ausência parcial ou total de receptores da LDL (R-LDL)
Hiperlipidemia familiar combinada	IIa (aumento LDL) IIb (aumento LDL; VLDL) IV (aumento VLDL)	Síntese aumentada da apoB-100
Disbetalipoproteinemia	III (aumento IDL)	apoE ₂ alterada
Hipertrigliceridemia comum	IV (aumento VLDL)	Poligênica: fatores genéticos e ambientais
Hipertrigliceridemia familiar	IV (aumento VLDL) V (aumento Qm; aumento VLDL)	Desconhecida
Hiperalfalipoproteinemia	Aumento HDL	Desconhecida

Qm: quilomícrons; VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; LLP: lipase lipoproteica; HDL: lipoproteína de alta densidade; R-LDL: receptores da LDL.

de gordura e são usualmente removidos da circulação nas seis a oito horas seguintes. Na circulação sistêmica, os Qm realizam trocas com as HDL, adquirindo apoC-II, apoC-III, ApoE, colesterol livre, colesterol esterificado e fosfolípidios. As HDL, por sua vez, recebem partes da apoA-I e IV dos Qm. Uma vez adquirida a ApoC-II, tornam-se capazes de ativar a lipase lipoprotéica (LPL), enzima localizada no endotélio, responsável pela hidrólise dos triglicérides (TG) nos Qm e VLDL. A hidrólise de TG dos Qm resulta em partículas menores, chamadas de remanescentes, relativamente enriquecidas com proteína, com superfície coberta com colesterol livre e fosfolípidios, que são transferidos para as HDL para manter a estabilidade das partículas de Qm. A transferência da apoC-II, aliada ao aumento da inacessibilidade do núcleo dos Qm ao sítio ativo da LPL, resulta na interrupção da remoção de TG. A apoB-48 e a apoE permanecem nas partículas remanescentes, que são retirados da circulação pelo fígado, por meio de um receptor próprio.⁹ As principais características físico-químicas das lipoproteínas. (Quadro 3)

Ciclo endógeno

O metabolismo dos lipídios endógenos tem início com a síntese hepática da VLDL, onde a enzima MTP (*Microsomal triglyceride transfer protein*) combina os lipídios com a apoB-100.¹⁰⁻¹² Ao captar ésteres de colesterol e apolipoproteínas C-II, C-III e E, recebidas da HDL no plasma, as partículas de VLDL se tornam capazes de interagir com a enzima LPL do endotélio capilar, liberando ácidos graxos aos tecidos, a partir de TG que esta lipoproteína carrega. Outra troca que ocorre entre VLDL e HDL é a transferência de apoC e apoE para as HDL. E, num período de três a seis horas, devido às várias alterações na sua composição que ocorrem com a metabolização dos seus constituintes, as VLDL passam a ser classificadas como IDL, lipoproteínas de densidade intermediária, que têm uma meia-vida curta. Essas partículas seguem dois caminhos: cerca de dois terços das IDL podem ser captados no fígado e degradados em seus componentes; o terço restante sofre ação da lipase hepática, formando a LDL. Tanto a LDL como a IDL são retiradas da circulação

pelos receptores celulares B100/E, existentes principalmente no fígado. Essa captação da LDL e a liberação do colesterol, no fígado em particular, tem três efeitos importantes: inibição da síntese endógena de colesterol; ativação da LCAT, para esterificação e armazenamento do colesterol; bem como a diminuição do número de receptores para apoB-100 na membrana dos hepatócitos, aumentando com isso, seu nível plasmático. O transporte reverso de colesterol é uma via de transporte que remove o colesterol das células extra-hepáticas para o fígado e talvez para o intestino, para excreção. Ainda pela redução do acúmulo de colesterol das paredes das artérias, esse transporte previne o desenvolvimento de aterosclerose. Este processo é determinado parcialmente pela concentração plasmática de HDL, apoA-I e pelo metabolismo entre as subclasses de HDL (pré β 1-HDL em pré β 2-HDL principalmente), e está negativamente correlacionado com a incidência de doenças cardiovasculares.¹³

O transporte reverso de colesterol segue cinco passos: 1) retirada do colesterol das células extra-hepáticas por aceptores específicos (efluxo de colesterol); 2) esterificação do colesterol dentro da HDL por ação da enzima LCAT; 3) transferência do colesterol para lipoproteínas que contêm a ApoB; 4) remodelagem da HDL e 5) captura da HDL pelo fígado, rim e, possivelmente, intestino delgado. O precursor inicial do transporte reverso é uma partícula de apoA-I, sintetizada e secretada pelo fígado, pobre em lipídio que rapidamente adquire colesterol livre e fosfolípidios de tecidos através do receptor ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter ABCA-1*) na superfície das células, formando a pré β 1-HDL.^{14,15}

O acúmulo de colesterol nesta partícula promove sua conversão a pré β 2-HDL e a esterificação do colesterol pela LCAT e aquisição de mais apoA-I leva à maturação da mesma, formando o α 3-HDL. Esta partícula adquire mais colesterol, continua a esterificação do mesmo e assim se transforma na α 2-HDL e α 1-HDL. Posteriormente, a α 1-HDL realiza trocas de colesterol esterificado e triacilgliceróis com outras lipoproteínas através da ação da enzima CETP e, por fim é capturada pelo fígado e tecidos esteroideogênicos por meio de um receptor varredor chamado de SR-B1.^{16,17}

Quadro 3. Principais características das lipoproteínas.

	Quilomícrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidade (g/mL)	0,95	0,95/1006	1006/1019	1019/1063	1063/1210
Mobilidade eletroforética	origem	Pré-beta	beta	beta	alfa
Constituição (%)					
Colesterol éster	5	12	23	38	16
Colesterol livre	2	7	8	10	6
Triglicérides	84	55	32	9	4
Fosfolípidos	7	18	21	22	30
Apolipoproteína	2	8	16	21	44
Apolipoproteínas	B-48	B-100	B-100	B-100	A-I
	C-III	C-I	E		A-II
	A-I	C-II			A-III
	A-II	C-III			C
		E			E

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; IDL: lipoproteínas de densidade intermediária; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; LPL: lipase lipoprotéica; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Com essas modificações, a apoA-I se dissocia do colesterol e dos fosfolípidios. Os triacilgliceróis e fosfolípidios são hidrolisados pela lipase hepática e o material restante é remodelado para formação da α 3-HDL e partícula de apoA-I livre, para recomeçar o ciclo ou catabolizadas no rim. O receptor ABCA1 controla o efluxo de colesterol dos tecidos e dos macrófagos. Ele se localiza na superfície da célula, e está envolvido no reconhecimento da partícula de apoA-I e na sua associação com fosfolípidios e colesterol livre. Os mecanismos de transporte deste receptor ainda não estão bem compreendidos, mas evidências sugerem que ele é o “porteiro” do efluxo de colesterol, e que sua elevada expressão gênica esteja diretamente relacionada ao nível de HDL no plasma, diminuindo os riscos de doenças cardiovasculares retirando o excesso de colesterol das células extra-hepáticas. Aproximadamente 9 mg de colesterol/kg de peso corporal/dia sintetizados pelos tecidos periféricos vão ser transportados para o fígado para o catabolismo, onde pode ser excretado na bile (principal via para eliminação), ou reabsorvido (circulação entero-hepática). Apesar da HDL exercer um papel importante no transporte reverso, 80% do colesterol captado e esterificado nas partículas de HDL são transportados para outras lipoproteínas (1500 mg/dia), por ação da enzima CETP (*Cholesterylester transfer protein*).

DISLIPIDEMIAS

Conceitualmente as dislipidemias consistem na elevação dos triglicérides e/ou alterações no colesterol plasmático (elevação do LDL-C e/ou redução do HDL-C). Estas têm sido exaustivamente estudadas nas últimas décadas devido à inquestionável correlação com as doenças do aparelho circulatório, notadamente com as doenças cardiovasculares. As dislipidemias podem decorrer de alterações de base genética específica (primárias) ou em virtude de hábitos de vida inadequados, comorbidades específicas ou ambos, definido assim as formas secundárias.

Neste capítulo iremos nos aprofundar no reconhecimento das dislipidemias genéticas, secundárias a alterações no metabolismo das lipoproteínas descritas previamente. Estas alterações são de conhecimento de muitas décadas, entretanto, somente há poucos anos sua base molecular tem sido elucidada, muito pelo melhor entendimento do metabolismo das lipoproteínas. Em muitas formas de dislipidemias genéticas, alterações monogênicas são as implicadas pelas manifestações clínicas observadas. Entretanto, em outras formas, talvez com maior representatividade, uma etiologia poligênica parece ser a causa mais provável. Estas desordens genéticas afetam os níveis plasmáticos das lipoproteínas por meio de aumento de sua produção e/ou diminuição de sua remoção. Podemos ainda classificar estas alterações associando-as especificamente ao tipo de lipoproteína ou partículas lipídicas com veremos adiante. Foco deste capítulo, iremos destacar as dislipidemias genéticas decorrentes de alterações no metabolismo dos triglicérides, em especial a disbetalipoproteinemia, a hiperquilomicronemia familiar e a hipertrigliceridemia familiar.

OUTRAS FORMAS DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Disbetalipoproteinemia

Descrita inicialmente sob o nome de xantomatose tuberosa, foi individualizada em 1967 por Fredrickson, Levy e Lees.⁶ Pouco depois de Havel e Kane terem descrito o

predomínio de apoE no plasma de pacientes com o tipo III, Gerd Utermann isolou a ApoE das VLDL destes doentes; o seu trabalho incluiu a separação por focagem isoelétrica da apoE em três componentes, E2, E3 e E4.¹⁸ Este polimorfismo da apoE é importante nas dislipidemias do tipo III, caracterizada por colesterol e triglicérides elevados como resultado da diminuição da depuração das remanescentes de quilomícrons e VLDL. A E2 tem a afinidade para o receptor LDL diminuída, sendo responsável pelo fraco reconhecimento destas lipoproteínas pelos receptores.¹⁹ A apoE é uma proteína importante do sistema de transporte de lipoproteínas. É necessária para a eliminação de remanescentes de lipoproteínas da circulação e essencial para a ateroproteção.²⁰ A apoE ligada à lipoproteína é o ligante do receptor de LDL e de outros receptores *in vitro*.²¹

Certos fenótipos e genótipos da apoE estão associados a formas recessivas ou dominantes de hiperlipoproteinemia tipo III. A forma recessiva do tipo III é encontrada em indivíduos com o fenótipo E2 / E2 que resulta da substituição de Cys por Arg-158.²² Esta mutação combinada com outros fatores genéticos ou ambientais afeta o catabolismo das lipoproteínas contendo apoE e resulta no acúmulo no plasma de remanescentes do catabolismo da lipoproteína.^{23,24} O perfil lipídico característico desta condição é apresentado por elevação dos triglicérides, (às custas de IDL e remanescentes de Qm) e do colesterol total (à custa da IDL-C). Níveis de LDL-C usualmente estão baixos, pois as LDL são removidas por meio de interação de sua apoproteína (apoB) com o receptor das LDL (LDL-R) nos hepatócitos. Remanescentes de lipoproteínas ricas de triglicérides competem com as LDL pelos mesmos receptores. Usualmente a apoE apresenta maior afinidade do que a apoB pelos receptores da LDL. Pelo fato da variante E2 ter pequena afinidade por estes receptores, as partículas de LDL são removidas com maior velocidade. Entretanto, para a expressão das manifestações lipídicas descritas, além do genótipo em homozigose para o alelo E2, é necessário haver produção aumentada de VLDL.^{25,26}

Desta forma, a combinação de fatores associados a aumento da produção das VLDL, é fundamental para a expressão do fenótipo lipídico, quer por hábitos inadequados (dieta hipercalórica, obesidade e etilismo), desordens metabólicas (diabetes, hipotireoidismo) ou de base genética (Hiperlipidemia familiar combinada).²⁷ Isto explica, em parte, que não obstante ser uma alteração geneticamente determinada, seu aparecimento ou manifestação somente se expressam na idade adulta e sobretudo após a menopausa em mulheres. Estes pacientes usualmente apresentam, estigmas como xantomas tuberosos, xantomas nas dobras palmares e arco corneano. Pancreatites decorrentes da hipertrigliceridemia podem ocorrer.

Hipertrigliceridemia familiar

Distúrbio genético de característica autossômica dominante, com expressão fenotípica de altos níveis de triglicérides. A hipertrigliceridemia familiar (dislipidemia familiar do tipo IV) é um distúrbio caracterizado pela superprodução de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) do fígado. Como resultado, o paciente terá um número excessivo de triglicérides e VLDL no perfil lipídico.²⁸

A apo-CIII, inibidora não competitiva da lipase lipoproteica

(LLP), elevada nestes pacientes comparativamente aos controles, ou, polimorfismos do gene da apo-CIII associados à hipertrigliceridemia, poderão ter um papel proeminente na expressão desta dislipidemia.²⁹ A apo-CIII é ainda moduladora da interação da ApoE com os receptores hepáticos, podendo diminuir a captação das lipoproteínas ricas em triglicérides e suas remanescentes.³⁰ As formas poligênicas são mais frequentes; estas ocorrem frequentemente em adultos obesos, hiperuricêmicos ou diabéticos, podendo o álcool, os estrógenos exógenos, o hipotireoidismo, serem fatores exacerbantes. Desconhece-se o fator genético que lhe está subjacente, mas Schaefer e cols observaram uma maior frequência de E4 e apoCIII. Muitos pacientes podem flutuar entre os fenótipos IV e V de Fredrickson.³¹ A frequência de portadores heterozigotos de várias mutações patológicas no gene LLP varia de 0,06% a 20%, embora haja diferentes mutações com diferentes graus de patologia.³²

Pacientes com hipertrigliceridemia familiar geralmente não apresentam sintomas. Porém, ao exacerbar a doença por outro estressor ou em casos excepcionais, a apresentação pode ser mais proeminente. Em distúrbios lipídicos hereditários, um paciente pode apresentar as variantes de xantomas cutâneos. Um xantoma é uma coleção de macrófagos que são "carregados de lipídios". Esses macrófagos acumulam quantidades excessivas de lipídios livres. Mais comumente, a variante do xantoma eruptivo pode ser indicativa de hipertrigliceridemia. No entanto, deve-se notar que os níveis de triglicérides necessários para apresentar essas lesões estão bem acima dos níveis sanguíneos típicos de pacientes com hipertrigliceridemia familiar.³³

Quilomicronemia multifatorial

Em qualquer nível de secreção de quilomícrons e VLDL, a eficiência da lipólise mediada pela lipoproteína lipase (LPL) e a captação hepática de partículas remanescentes determinarão os níveis circulantes de triglicérides em jejum e pós-prandial. A lipólise mediada pela LLP é um processo saturável e, à medida que as taxas de secreção e os níveis plasmáticos de triglicérides aumentam, a lipólise diminui.³⁴

Em geral, o aumento da produção de VLDL é o fator inicial mais comum para as hipertrigliceridemias. Muitos indivíduos com hipertrigliceridemia também têm resistência à insulina, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, abrangidos pelo termo "síndrome metabólica". Este cenário metabólico leva ao aumento da secreção de VLDL, que é particularmente aumentada quando ácidos graxos e a insulina estão em excesso.³⁵ Além disso, a hiperglicemia estimula, enquanto o peptídeo semelhante ao glucagon-1 inibe a secreção de quilomícrons e adicionalmente, a apo C-III inibe a remoção de remanescentes;

assim, em estados de secreção aumentada de VLDL, quando a apoC-III está elevada, a captação de partículas remanescentes será reduzida, agravando a dislipidemia.³⁶

A quilomicronemia pode ser monogênica ou multifatorial. A forma monogênica, a saber, síndrome de quilomicronemia familiar, é uma doença autossômica recessiva rara que predispõe fortemente à pancreatite, caracterizada pela ausência de atividade da LPL em todos os tecidos, determinando aumento dos triglicérides desde o nascimento. É uma condição clínica associada ao acúmulo plasmático de quilomícrons na presença de hipertrigliceridemia grave, geralmente níveis de triglicérides extremamente elevados, cuja prevalência foi estimada em 150 a 400 por 100.000 indivíduos em populações caucasianas, e está associada a aumento do risco de dor abdominal, xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, *lipemia retinalis* e pancreatite aguda e de repetições.^{37,38}

Os quilomícrons são grandes lipoproteínas ricas em triglicérides produzidas na parede intestinal no estado pós-prandial. Eles são rapidamente eliminados da corrente sanguínea através da hidrólise pela LPL, a principal forma de eliminação de lipoproteínas ricas em triglicérides, como os quilomícrons e as VLDL. A quilomicronemia é um distúrbio multifatorial, na maioria das vezes poligênico, e frequentemente associado ao sobrepeso (ou obesidade) e outros elementos da síndrome metabólica, além de hábitos de vida pouco saudáveis.³⁹ Embora os riscos clínicos associados com a quilomicronemia possam parecer semelhantes independentemente de sua etiologia, pancreatite e riscos cardiometabólicos, a resposta ao tratamento medicamentoso e o manejo da doença são diferentes para a quilomicronemia multifatorial e para a síndrome da quilomicronemia familiar.⁴⁰⁻⁴²

Ambos distúrbios diferem de acordo com o histórico genético. No entanto, como o teste genético apropriado pode nem sempre estar disponível, pode ser difícil distinguir entre essas duas doenças.⁴³ Várias terapias emergentes foram desenvolvidas especificamente para a apresentação familiar da quilomicronemia, enquanto outras têm como alvo a forma multifatorial, aumentando a necessidade de um diagnóstico preciso, sugerindo que o perfil clínico e de expressão gênica possa contribuir para a identificação de mecanismos-chave e levar à identificação de potenciais alvos para o desenvolvimento de novos tratamentos.⁴⁴

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Rifai N, Bachorik OS, Albers J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Inc: Tietz textbook of clinical chemistry. 3 ed. Filadelfia: Saunders. 1999; 809-61.
2. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2000;1529(1-3): 245-56.
3. Gofman JW, Lindgren FT. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*. 1950; 111(2877):161-71.
4. Jones HB, Gofman JW, Lindgren FT, Lyon TP, Graham DM, Strisower BS, et al. Lipoproteins in atherosclerosis. *Am J Med*. 1951; 11(3):358-80.
5. Havel RJ, Eder HA, Bragdon J. Distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*. 1955; 34(9):1345-53.
6. Fredrickson DS, Levy RI, Lee RS. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med*. 1967; 276(1):34-42.
7. Dubois C, Armand M, Mekki N, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, et al. Effects of increasing amounts of dietary cholesterol on postprandial lipemia and lipoproteins in human subjects. *J Lipid Res*. 1994;35 (11): 1993-2007.

8. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 3 ed. São Paulo: Sarvier. 2002; 975.
9. Sethi S, Gibney MJ, Williams CM. Postprandial lipoprotein metabolism. *Nutr Res Rev*. 1993;6(1):161-83.
10. Schaefer EJ, Audelin MC, McNamara JR, Shah PK, Tayler T, Daly JA, et al. Comparison of fasting and postprandial plasma lipoproteins in subjects with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1129-33.
11. Sharp D, Ricci B, Kienzle B, Lin MC, Wetterau JR. Human microsomal triacylglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry* 1994;33 (31): 9057-61.
12. Wang J, Hegele RA. Microsomal triacylglyceride transfer protein (MTP) gene mutations in Canadian subjects with abetalipoproteinemia. *Hum. Mutat*. 2000;15(3): 294-5.
13. Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002; 161(2): 245-54.
14. Langmann T, Klucken J, Reil M, Liebisch G, Luciani MF, Chimini G, et al. Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):29-33.
15. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, et al. **Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol.** *Front Physiol*. 2018;9:526.
16. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science*. 1996;271(5248):518-20.
17. Landschulz KT, Pathak RK, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high-density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *Clin Invest*. 1996;98(4):984-95.
18. Utermann GN, Jaeschke M, Menzel J. Familial HLP type III – deficiency of a specific apolipoprotein (apoEIII) in very low density lipoprotein. *Febs Lett*. 1975;56(2):352-55.
19. Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL, Utermann G, Weber W, et al. Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits and cows. *J Clin Invest*. 1981;68(4):1075-85.
20. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 1992; 71(2):343-53.
21. Takahashi S, Kawarabayashi Y, Nakai T, Sakai J, Yamamoto T. Rabbit very low density lipoprotein receptor: a low density lipoprotein receptor-like protein with distinct ligand specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(19):9252-56.
22. Breslow JL, Zannis VI, SanGiacomo TR, Third JL, Tracy T, Glueck CJ. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J Lipid Res*. 1982;23(8): 1224-35.
23. Rall Jr SC, Newhouse YW, Clarke HR, Weisgraber KH, McCarthy BJ, Mahley RW, et al. Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E phenotype E3/3. Structure and genetics of an apolipoprotein E3 variant. *J Clin Invest*. 1989;83(4): 1095-1101.
24. Havel RJ, Kane JP. Primary dysbetalipoproteinemia: predominance of a specific apoprotein species in triglyceride-rich lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70(7): 2015-9.
25. Zannis VI, Breslow JL. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry*. 1981; 20(4):1033-41.
26. Rall Jr SC, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem*. 1982; 257(8):4171-78.
27. Havel RJ. Familial dysbetalipoproteinemia: new aspects of pathogenesis and diagnosis. *Med Clin North Am*. 1982;66(2):441-54.
28. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1999;99(22):2901-7.
29. Aalto-Setälä K, Fischer EA, Chen X, Chajek-Shaul T, Hayek T, Zechner R, et al. Mechanisms of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein CIII transgenic mice. Diminished very low density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased ApoCIII and reduced ApoE on the particles. *J Clin Invest*. 1992;90(5):1889-1900.
30. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and human on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res*. 1985;26(5):556-65.
31. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med*. 1985; 312(20):1300-10.
32. Laskarzewski PM, Houry P, Kelly K, Mellies MJ, Morrison JA, Glueck CJ. Prevalence of familial hypertriglyceridemia: the Princeton School District Family Study. *Prev Med*. 1982;11(3):317-45.
33. Nayak KR, Daly RG. Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1235.
34. Chait A, Eckel RH. **The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment.** *Ann Intern Med*, 2019;170(9):626-34.
35. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. **Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol.** *Diabetes*. 2016;65(7):1767-78.
36. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. **The atherogenic dyslipidemia complex and novel approaches to cardiovascular disease prevention in diabetes.** *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604.
37. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011;52(2):189-206.
38. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):572-78.
39. Chait A, Eckel RH. **The Chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment.** *Ann Intern Med*. 2019;170(9):626-34.
40. Brahm AJ, Hegele RA. **Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies.** *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-62.
41. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein JJP, John K, et al. **Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: results from a survey of lipidologists.** *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):680-1.
42. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. **Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia.** *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42.
43. Dron JS, Hegele RA. **Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis.** *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(7):31.
44. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. **Clinical review on triglycerides.** *Eur Heart J*. 2020;41(1):99-109c.

TROMBOFILIA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

THROMBOPHILIA AND CORONARY ARTERY DISEASE



Clique para acessar
o Podcast

Miguel Antonio Moretti^{1,2}
Antonio Carlos Palandri
Chagas^{1,2}

1. Instituto do Coração do Hospital
das Clínicas da FMUSP, São Paulo,
SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina do ABC,
Santo André, SP, Brasil.

Correspondência:
Miguel Antonio Moretti
Rua: Taquarytinga, 45 ap 114C.
CEP 03170-010 – São Paulo, SP,
Brasil. mamorett@uol.com.br

RESUMO

Já é bem conhecido o papel da trombofilia como causa de trombose venosa e suas complicações. Há alguns anos os estudos têm demonstrado uma relação de causa e efeito também com a trombose arterial, provocando eventos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e obstruções arteriais periféricas. A trombofilia ou hipercoagulabilidade é a propensão de desenvolver trombose decorrente de anomalia no sistema de coagulação. Essa anomalia pode ser adquirida, genética ou ambas. Muitas vezes, a trombofilia hereditária, de causa genética, é associada aos fatores de risco tradicionais de trombose. Essa associação, tem efeito sinérgico sobretudo com o diabetes e aumenta sobretudo o risco de trombose arterial. As principais trombofilias genéticas são deficiência de antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e mutações dos genes do Fator V de Leiden (FVL) e da protrombina. As deficiências de PC e PS pareceram ser mais pronunciadas em comparação com a deficiência de AT na trombose arterial, e o risco conferido por deficiências de AT, PC e PS foi apenas ligeiramente maior do que no caso de FVL ou FII20210A. O diagnóstico é feito a partir da ocorrência de um evento de infarto ou trombose arterial sem a presença de aterosclerose obstrutiva, principalmente em pacientes jovens e/ou tabagistas. A presença de antecedentes familiares, aumenta essa suspeição. Exames laboratoriais para identificar as trombofilias hereditárias são indicados depois de afastadas as causas de trombofilia adquirida. Apesar de os testes para trombofilia nas tromboses arteriais serem controversos, o recente conceito de que as tromboses arterial e venosa têm muitos pontos em comum fortalece a pesquisa de trombofilia nos eventos de trombose arterial.

Descritores: Trombofilia; Trombose; Doença da Artéria Coronariana.

ABSTRACT

The role of thrombophilia as a cause of venous thrombosis and its complications is already well known. For some years, studies have also shown a cause-and-effect relationship with arterial thrombosis, causing myocardial infarction, stroke and peripheral arterial obstruction events. Thrombophilia or hypercoagulability is the propensity to develop thrombosis due to an anomaly in the coagulation system. This anomaly can be acquired, genetic or both. Hereditary genetic thrombophilia is often associated with the traditional risk factors for thrombosis. This association has a synergistic effect, especially with diabetes, and increases the risk of arterial thrombosis. The main genetic thrombophilias are a deficiency of antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) and mutations in factor V Leiden (FVL) and prothrombin genes. PC and PS deficiencies appeared to be more pronounced than AT deficiency in arterial thrombosis, and the risk conferred by AT, PC and PS deficiencies was only slightly higher than in the case of FVL or FII20210A. The diagnosis is made from the occurrence of infarction or arterial thrombosis event without the presence of obstructive atherosclerosis, mainly in young patients and/or smokers. The presence of a family history increases this suspicion. Laboratory tests to identify hereditary thrombophilia are indicated after eliminating the causes of acquired thrombophilia. Although testing for thrombophilia in arterial thromboses is controversial, the recent concept that arterial and venous thrombosis have many points in common strengthens the study of thrombophilia in arterial thrombosis events.

Keywords: Thrombophilia, Thrombosis; Coronary Artery Disease.

INTRODUÇÃO

O conceito de risco aumentado de eventos arteriais subsequentes em pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) tem sido motivo de debate e vários estudos. Uma revisão

sistemática e metanálise de 17 estudos mostrou que o risco de eventos cardiovasculares arteriais é maior em pacientes com TEV não provocado em comparação com os controles (OD 1,87; IC 95%, 1,32–2,65) e do que em pacientes com

TEV provocado (OD 1,86; IC 95%, 1,19–2,89).¹ Em outro estudo prospectivo com mais de quatro mil pacientes com TEV, verificou-se que os pacientes têm risco 2,2 vezes maior de doença cardiovascular subsequente em comparação com os controles (IC de 95%, 1,2–3,8).² No entanto, depois que os fatores de confusão (idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, malignidade, doença crônica, trombofilia genética, marcadores pró-coagulantes) também foram considerados, a estimativa de risco não aumentou mais nos pacientes em comparação com os controles. Esses resultados demonstram que há um risco de doença cardiovascular subsequente após TEV, embora esse risco seja baixo ou, na melhor das hipóteses, moderado, e que a relação entre TEV e doença cardiovascular subsequente não é causal, podendo ser explicada por fatores etiológicos comuns, incluindo de trombofilia hereditária.

Num estudo mais direto e já relacionando o Fator V de Leiden (Uma causa genética de Trombofilia), os autores mostraram a relação da trombofilia com a trombose arterial. Além disso, o estudo já chama a atenção para um possível efeito sinérgico dos fatores de risco tradicionais e da trombofilia na patogênese da doença arterial coronária (DAC).³ A principal relação entre trombofilia e DAC está na presença do trombo. Sendo, dessa forma, uma situação mais relacionada com a DAC aguda manifesta sobretudo na forma do infarto do miocárdio (IM).

DA TROMBOSE

A fisiopatogenia da trombose envolve causas adquiridas, genéticas, desconhecidas ou a interação dessas. O equilíbrio entre a hemostático (sangramento & trombose) é na realidade dependente de múltiplos fatores: longevidade, doenças associadas (como neoplasias por exemplo), polifarmácia, associação de anticoagulantes e antiplaquetários; hábitos alimentares e sociais; atividade física e cirurgias, assistência circulatória, e outros fatores.⁴

O entendimento da cascata de coagulação e sua relação com outras estruturas e sistemas (Figura 1) permite visualizar o quanto esse equilíbrio depende dos vasos; do sistema

plaquetário e dos sistemas plasmáticos (sistema de coagulação; sistema de anticoagulação e sistema fibrinolítico). Dando a real dimensão da relação entre a trombose venosa e arterial e sua participação na gênese da DAC.⁵

Estudos mais recentes confirmam a íntima interação entre o sistema hemostático e a vasculatura, diretamente entre fatores de coagulação e endotélio, e indiretamente através dos sistemas complementares. E os dados experimentais mostram o papel potencial das plaquetas e o do sistema de coagulação como aterógenos e aterotrombótico.⁶

DO INFARTO

O IM é definido como um evento clínico de isquemia miocárdica com evidência de lesão do músculo cardíaco. O diagnóstico é confirmado com o aumento da troponina, associado a evidências clínicas (sintomas típicos de isquemia miocárdica), alterações eletrocardiográficas ou de imagens sugestiva de lesão miocárdica.⁷ A maioria dos casos de IM é causado pela ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica com a subsequente formação de um trombo. Outras causas estão relacionadas ao desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio na presença de uma obstrução aterosclerótica.⁸

O IM sem aterosclerose coronária obstrutiva (MINOCA - *Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*), é uma situação clínica caracterizada pela evidência de infarto com artérias coronárias normais ou quase normais na angiografia.⁹ São descritas várias causas ou mecanismos fisiopatológicos para explicar essa síndrome e o prognóstico e abordagem terapêutica são diferentes para cada uma delas. A taxa média de prevalência de MINOCA entre pacientes com infarto agudo do miocárdio é de seis por cento (6%) com variação de um a 14%, dependendo do estudo.¹⁰ Mais frequente entre pacientes jovens, com predomínio do sexo feminino. O seu diagnóstico não pode ser feito sem a realização de angiografia coronária. Além da angiografia coronariana, outros testes podem ajudar no diagnóstico e/ou na identificação da causa do quadro: tomografia de coerência óptica ou ultrassom intravascular; ressonância nuclear magnética com contraste; biópsia endomiocárdica; ecocardiografia

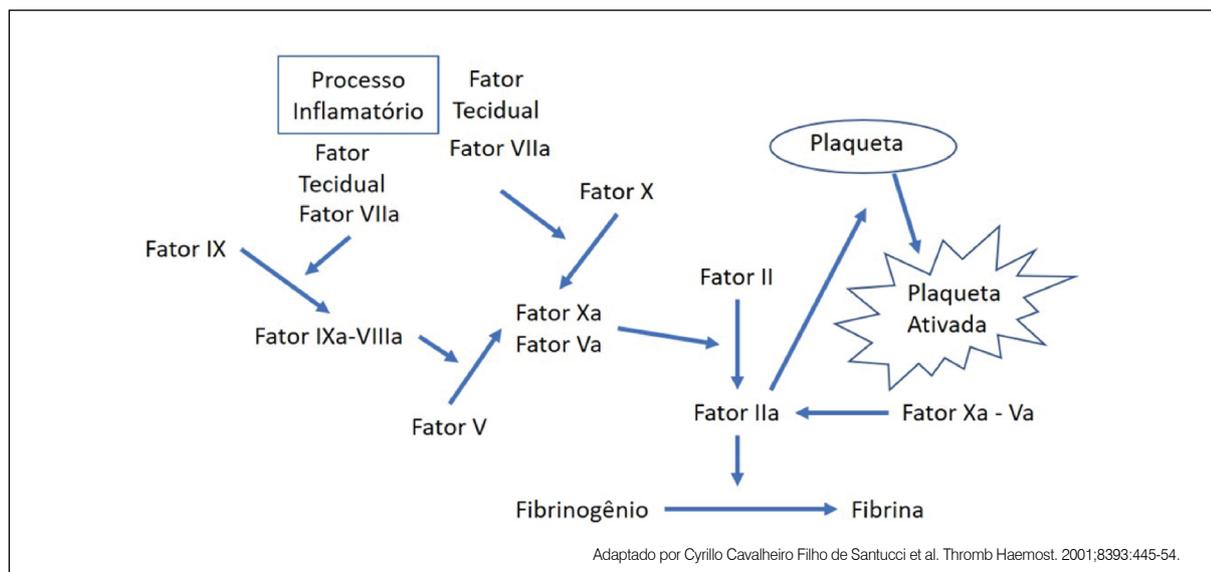


Figura 1. Cascata da coagulação dependente do fator tecidual/fator viia e do processo inflamatório.

com contraste; e teste para marcadores de trombofilia (por exemplo, deficiência de proteína C e S, bem como atividade aumentada do Fator VII).¹¹ Dentre as principais causas de MINOCA destacamos: o espasmo coronário, a trombose em placa não obstrutiva, a cardiomiopatia de Takotsubo, a disfunção microvascular, as miocardites virais, a embolia coronária e as trombofilias.⁹

Um estado de hipercoagulabilidade pode predispor à formação de trombos. O fator V de Leiden é um fator de risco comum para TEV, mas também está associado ao MINOCA em pacientes mais jovens assim como a mutação no gene da protrombina. A deficiência de proteínas C e S, bem como a atividade aumentada do Fator VII, também estão relacionadas ao MINOCA. Na realidade, parece que tais condições de trombofilia podem favorecer o IM, mas não são capazes de causar o IM “*per se*.”¹²

DA TROMBOFILIA

O termo trombofilia foi utilizado pela primeira vez por Nyaard e Brown em 1937, quando relacionaram eventos de tromboembolismo venoso (TEV) a estados de hipercoagulabilidade. Décadas depois, o termo trombofilia é usado para descrever um distúrbio de hemostasia que eleva o risco de trombose, e que pode ser adquirido, hereditário ou ambos.¹³

Trombofilia ou hipercoagulabilidade é a propensão de desenvolver trombose devido a uma anomalia no sistema de coagulação.

Várias anomalias associadas a hiperatividade do sistema de coagulação e predisposição a manifestações trombóticas já foram identificadas, e a descrição desses “estados de hipercoagulabilidade” modificou substancialmente nossa visão sobre a doença trombótica. Estima-se que mais de 60% da predisposição a trombose seja atribuível a componentes genéticos. Essas novas informações solidificaram o termo “trombofilia” para descrever a maior predisposição a ocorrência de TEV.⁴ Os pacientes com trombofilia de origem genética possuem maior predisposição a eventos trombóticos, e que tendem a ocorrer em idades mais precoces.

Alguns dos componentes do sistema de coagulação estão relacionados com a trombofilia. Entre eles, o fator V Leiden e o gene protrombina G20210A (mais frequentes, mas considerados fatores fracos). Já as deficiências de antitrombina, proteína C ou proteína S são menos frequentes, mas representam fatores de risco mais importantes.¹⁴ Conforme descrito por Shen e Nagalla as alterações no sistema de coagulação atribuíveis aos defeitos trombofílicos são potenciais mecanismos patogênicos nos pacientes com tromboembolismos arteriais.¹⁵

A origem da Trombofilia pode ser adquirida, genética ou ambas. Os principais fatores de risco para a Trombofilia adquirida estão descritas no Quadro 1.

As principais causas genéticas, serão discutidas separadamente a seguir.

A trombofilia também está relacionada a outros fatores de risco, conforme publicado por Milgrom et al.¹⁷ Nesse estudo compararam 153 pacientes com menos de 45 anos de idade, que tinham doença coronária comprovada, com 110 pacientes que tinham tido TEV e sem doença coronária descrita e outro grupo de 110 pacientes considerados normais,

Quadro 1. Fatores de Risco para Trombofilia Adquirida.¹⁶

Cirurgia/Trauma/Fratura recente	Trombocitopenia induzida pela heparina
Imobilização Prolongada	Síndrome Nefrótica com microalbuminúria
Neoplasia Ativa	Gravidez ou puerpério
Tabagismo	Contraceptivo Oral (estrógeno e progesterona)
Síndrome Antifosfolípide	Hemoglobinúria Paroxística
Doenças autoimunes	Drogas com oTamoxifeno
Doenças Mieloproliferativas	Quimioterápicos Pró-trombóticos

saudáveis. Os casos com doença coronária apresentaram maiores taxas de fator VIII (22% x 7%), homocisteinemia (21% x 5%), PS livre (11% x 2%), anticorpos anticardiolipina (9% x 2%), anticoagulante lúpico (11% x 2%) e Lp(a) (30% x 19%) em relação ao grupo controle de normais. E em relação ao grupo que havia tido TEV apresentaram uma menor taxa de PS livre (11% x 28%) e maior taxa de Lp(a) (30% x 17%).

Como visto, a hiper-homocisteinemia é um fator de risco para a ocorrência de trombose. Seus mecanismos são parcialmente conhecidos e as causas adquiridas incluem deficiências nutricionais (vit.B12, vit.B6 e folato), idade avançada, insuficiência renal crônica e uso de fármacos anti-fólicas. Uma importante contribuição nesse sentido vem de um estudo brasileiro de Morelli et al.,¹⁸ que demonstrou importante aumento de risco trombótico associado a essa anormalidade. Um estudo pioneiro na investigação de hiper-homocisteinemia como fator de risco para trombose no Brasil.

A Lp(a), também, tem um importante papel na estenose vascular e coronária. Interferindo na trombose arterial através de efeitos sobre a agregação plaquetária, inibição do inibidor da via do fator tecidual e reduzindo a produção de plasmina e aumentando a expressão do ativador do plasminogênio,¹⁹ destacando-se como uma causa de Trombofilia.

A síndrome do anticorpo antifosfolípideo é uma trombofilia adquirida que envolve anticorpos contra antígenos nos fosfolípidos da membrana celular, as proteínas plasmáticas associadas ou moléculas de coagulação plasmática. Essa situação aumenta o risco de trombose arterial e venosa por meio de múltiplos mecanismos que podem resultar em lesão endotelial e ativação da coagulação. Ao contrário de outras Trombofilias, os anticorpos antifosfolípidos estão mais claramente associados à trombose arterial. O diagnóstico da síndrome antifosfolípide requer suspeição clínica (trombose ou complicação na gestação) e exames laboratoriais com testes individuais para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, anti- β_2 anticorpos glicoproteína-1 e anticorpos antiprotrombina.²⁰

Outro, importante estudo brasileiro, sobre as bases moleculares da trombofilia foi o “BRATOS - *Brazilian Thrombosis study*.”²¹ Um estudo caso-controle que investigou a contribuição de fatores genéticos para o risco de doença trombótica venosa. Foram incluídos pacientes com TEV, os com mais de 70 anos ou com evidência de doença neoplásica foram excluídos. Foram avaliados os fatores de risco “clássicos” para trombose (imobilização, intervenção cirúrgica, trauma, infecção) e no caso de mulheres informações sobre uso de contraceptivos orais e terapêutica de reposição hormonal,

gestação e puerpério foram também pesquisadas. História familiar de trombose foi investigada em todos os casos e considerada positiva quando o paciente referiu um diagnóstico médico de trombose venosa ou embolia pulmonar em um parente de primeiro grau. À medida que os pacientes foram incluídos no estudo, amostras foram também colhidas de 420 controles sem história pessoal de trombose venosa. Cada controle foi pareado por idade, sexo e etnia para um paciente. A Tabela 1 apresenta os principais resultados, com destaque para as diferenças significativas dos fatores de risco genéticos para trombofilia.

Tabela 1. "Brazilian Thrombosis Study" – BRATROS – principais resultados. * $p < 0,05$.

Característica	Pacientes	Controle
Idade média	41	41
Proporção homens/mulheres	0,6	0,6
Branco	84,8%	84,8%
História Familiar de TEV	22%	0
Trombose Espontânea	54%	0
Fator V de Leiden*	16%	2,3%
Protrombina (Fator II)*	9%	1,3%
Deficiência de AT/PC/OS*	12%	1%
Hiper-homocisteinemia*	16,5%	3,3%

Muitas vezes a trombofilia hereditária, de causa genética, está presente junto com os fatores de risco tradicionais de DAC e TEV. Essa associação, possui um efeito sinérgico sobretudo com o diabetes, aumentando o risco de trombose arterial. Nesse estudo de Mahmoodi et al., a trombofilia esteve associada ao risco de trombose, e essa associação tornou-se mais forte com a presença de outros fatores de risco, principalmente na presença do diabetes. Outro aumento nessa relação se deu também em mulheres com menos de 55 anos, quando comparado com homens da mesma idade.³ (Figura 2)

TROMBOFILIAS GENÉTICAS

Antitrombina

A Antitrombina (AT) é o principal inibidor da trombina (Fator IIa da cascata de coagulação). Ela também é capaz de inibir outros fatores da cascata da coagulação (Fator IXa, Fator Xa e os Fatores XIa e XIIa). Além disso também acelera a dissociação do complexo Fator VIIa & Fator Tecidual, impedindo a religação. A deficiência de AT pode ser tipo I (deficiência quantitativa, caracterizada por níveis plasmáticos reduzidos do antígeno e da atividade funcional da AT) ou tipo II (deficiência qualitativa, caracterizada pela presença de AT variante no plasma, com níveis antigênicos normais e com atividade diminuída). A forma heterozigótica é associada a

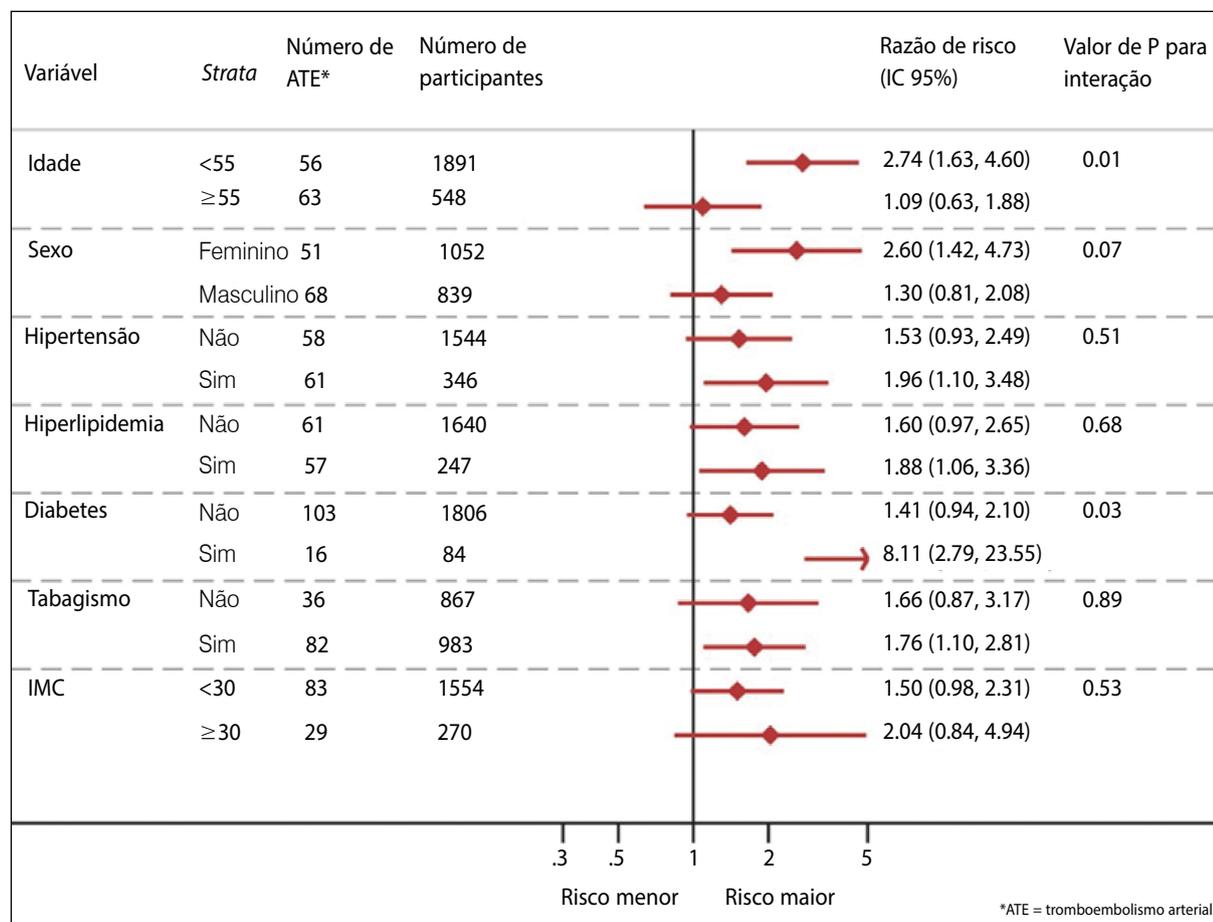


Figura 2. Associação ajustada de trombofilia com tromboembolismo arterial (ATE) em vários fatores de risco cardiovasculares tradicionais, sexo e idade. As razões de risco e os intervalos de confiança correspondentes representam a associação da trombofilia com ATE estratificada por idade, sexo e vários fatores de risco cardiovasculares tradicionais.

maior aumentado de TEV. Já a homozigótica é extremamente raro e assume-se que seja incompatível com a vida.²²

Assim como no caso da deficiência de Proteína C ou S, a maioria dos estudos publicados relacionando a deficiência de AT e aterotrombose são relatos de caso e poucos estudos de coorte. Em geral com pacientes jovens (< 50 anos) na sua primeira manifestação de trombose arterial (seja em território coronariano, cerebral ou periférico). Podendo sugerir que essas alterações são graves o suficiente para desencadear precocemente complicações trombóticas. Mas, esse achado pode ser pelo fato de não se ter o hábito de investigar trombofilia em pacientes mais idosos com Infarto ou Acidentes Vasculares Cerebrais isquêmicos (AVCi).²³ Em estudos de caso controle a deficiência de AT aumentou o risco de IM em 5,66 vezes num estudo espanhol²⁴ e não mostrou efeito no AVCi na população chinesa.²⁵ Em conjunto, os dados desses diferentes estudos destacam que a deficiência de AT é uma causa, embora incomum, de trombofilia. Desencadeando, precocemente (cerca de 20 anos antes), eventos de trombose arterial.

Proteína C e Proteína S

As proteínas C (PC) e S (PS) são glicoproteínas plasmáticas dependentes da vitamina K. A PC é ativada após a ligação da trombina a seu receptor no endotélio (trombomodulina). A PC ativada cliva e inativa os fatores Va e VIII da coagulação, inibindo, portanto, a formação do coágulo de fibrina. A PS atua como cofator não enzimático da PC ativada, aumentando a eficiência dessas reações. Além disso a PS está envolvida na proliferação e sobrevivência celular, apoptose, regulação da liberação de citocinas inflamatórias, aterosclerose, vasculogênese e desenvolvimento de câncer trombose.^{26,27} Ambas as deficiências podem ser causadas por mutações que levam à doença quantitativa (tipo I) ou alterações qualitativas (tipo II).²⁸ A homozigose para as deficiências de PC e PS é usualmente associada a um fenótipo clínico grave conhecido como purpura fulminans, caracterizado por quadro de trombose maciça de microcirculação que se manifesta logo após o nascimento, embora formas menos graves de deficiência homozigótica de PC de início tardio tenham sido também descritas.

Suas deficiências (heterozigose) estão ligadas a hipercoagulabilidade e ao risco aumentado de trombose em diferentes populações. Como no caso da deficiência de AT, as informações sobre prevalência e risco trombótico das deficiências heterozigóticas de PC e PS variam em diferentes estudos. Acredita-se que as deficiências de PC e PS estejam associadas a riscos trombóticos semelhantes, aproximadamente dez vezes maiores do que em não portadores dessas deficiências.²⁹

Fator V de Leiden (FVL)

A forma ativa do fator V (FVa) atua como um cofator para ativar o fator X na cascata de coagulação. O fator V é ativado pela trombina e sua forma ativa é suscetível à clivagem e inativação pela Proteína C ativada. Na presença da mutação, ocorre uma mudança de aminoácido na posição 506. Como resultado, o local de clivagem é alterado, tornando o FVL resistente à inativação proteolítica, resultando em uma meia-vida mais longa e maior geração de trombina.³⁰

A mutação do FVL é a causa genética de trombofilia

mais comum. Predominando mais entre europeus que em africanos, asiáticos ou americanos. O risco relativo de TEV associada a FVL é de três a sete vezes maior para heterozigotos e de até 80 vezes para homozigotos.

Uma metanálise com 12.518 pacientes e 23.374 controles, foi a primeira a fornecer evidências de que a presença de FVL está associada a um risco modesto de IM (odds ratio 1,22; IC de 95%, 1,10-1,35).³¹ Esses resultados foram confirmados por um estudo mais recente, com um risco estimado semelhante de IM em portadores de FVL (odds ratio 1,61; IC de 95%, 1,30-1,98).³² Desde a publicação de Rosendaal et al.,³³ questões relacionadas ao efeito do FVL em subpopulações (como jovens, fumantes e mulheres) ainda precisam ser respondidas. Esse e outros estudos³⁴ confirmam um risco de IM maior na população de tabagistas e de pacientes jovens.

Polimorfismo G20210A no gene da protrombina

A protrombina (FII), o precursor da trombina (FIIa) (enzima central da cascata de coagulação), é uma glicoproteína dependente da vitamina K. Uma mutação comum no gene da protrombina (FII20210A), identificada em 1996, é o segundo defeito trombofílico hereditário mais comum³⁵ encontrada em 1 a 3% de indivíduos na população geral, e em 6 a 18% dos pacientes com TEV. Como consequência, aumenta os níveis de protrombina que podem ser prontamente convertidos em trombina quando necessário. Os indivíduos heterozigotos têm risco aumentado de duas a quatro vezes de TEV, enquanto em homozigotos o risco é pouco maior que 10 vezes.³⁰

Numa revisão sistemática, Li et al., (incluindo um total de 33 estudos com 13 488 casos e 77 085 controles) mostrou uma associação significativa entre FII20210A e IM (OR, 1,43; 95% CI, 1,18-1,72). Uma conclusão importante deste trabalho é que o polimorfismo FII20210A está associado ao risco de IM em pacientes jovens (≤ 55 anos), mas não em idosos.³⁶ Dados semelhantes a outros estudos, porém estudo prospectivos com um número grande de pacientes ainda são necessários, para estabelecer uma relação robusta de causa e efeito.

As deficiências de PC e PS pareceram ser mais pronunciadas em comparação com a deficiência de AT na trombose arterial, e o risco conferido por deficiências de AT, PC e PS foi apenas ligeiramente maior do que no caso de FVL ou FII20210A.

IDENTIFICAÇÃO

A avaliação genética na suspeita da Trombofilia Hereditária é a uma forma confiável de definir o diagnóstico. Na ausência dessa possibilidade a história clínica e a investigação do histórico familiar, são um bom ponto de partida para iniciar a investigação. Os testes generalizados em pacientes não selecionados, podem frustrar a sua utilização.¹³ As indicações para testes de trombofilia em pacientes com TEV foram resumidas em várias diretrizes e revisões; no entanto, ainda faltam orientações validadas sobre quem e o que testar.³⁷ Como não existe um único método bem padronizado e amplamente aceito para o rastreamento de trombofilia hereditária, uma lista de investigações deve ser realizada em um paciente com suspeita de trombofilia. A triagem de trombofilia geralmente inclui testes de FVL, FII20210A (protrombina), bem

como testes de AT, PC e PS. Algumas diretrizes também recomendam o teste para níveis elevados de FVIII e outros fatores de coagulação.³⁸ É importante lembrar de não colher os exames muito próximo do evento agudo (recomenda-se após seis semanas) e de suspender, na maioria dos casos, as drogas antocoagulantes. Os testes para trombofilia nas trombozes arteriais é controverso, mas o conceito mais recente de que as trombozes arterial e venosa têm muitas

coisas em comum fortalece a pesquisa de trombofilia nos eventos de trombose arterial.³⁹

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(56):891-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03777.x.
2. Roach RE, Lijfering WM, Flinterman LE, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of CVD after VT is determined by common etiologic factors. *Blood.* 2013;121:4948-54. doi: 10.1182/blood-2013-01-479238.
3. Mahmoodi BK, Veeger NJGM, Middeldorp S, Lijfering WM, Brouwer JLP, Ten Berg J, et al. Interaction of hereditary thrombophilia and traditional cardiovascular risk factors on the risk of arterial thromboembolism: pooled analysis of four family cohort studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(1):79-85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001211.
4. Senst B, Tadi P, Goyal A, Jan A. Hypercoagulability. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538251/>
5. Bonar RA, Lippi G, Favaloro EJ. Overview of Hemostasis and Thrombosis and Contribution of Laboratory Testing to Diagnosis and Management of Hemostasis and Thrombosis Disorders. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:3-27; https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_1
6. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1746-60. doi: 10.1056/NEJMra1011670.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 13(4): 305-338. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617
8. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064.
9. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8): 475-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehu469.
10. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131(10): 861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
11. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
12. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med.* 2007;261(4):330-48. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01788.x
13. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):1-9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1.
14. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(6):588-96. doi: 10.1055/s-2007-985755.
15. Shen YM, Nagalla S. Hypercoagulable Workup in Thrombotic Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2018;138(3):229-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031699.
16. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, Bois MC, Maleszewski JJ, Tilbury RT, et al. Coronary Embolus: An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):172-80 doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.057.
17. Milgrom A, Lee K, Rothschild M, Makadia F, Duhon G, Min S, et al. Thrombophilia in 153 patients with premature cardiovascular disease < age 45. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(2):295-302. doi: 10.1177/1076029617703481
18. Morelli VM, Lourenço DM, D'Almeida V, Franco RF, Miranda F, Zago MA, et al. Hyperhomocysteinemia increases the risk of venous thrombosis independent of the C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in selected Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(3):271-5. doi: 10.1097/00001721-200204000-00014.
19. Labudovic D, Kostovska I, Trajkovska KT, Cekovska S, Kavrakova JB, Topuzovska S. Lipoprotein(a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep.* 2019;120(2-3):39-51. doi: 10.14712/23362936.2019.9
20. Erkan D, Zuilly S, Pisetsky DS, Curtis MR, Tirmauer JS. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome – UpToDate. 2021. - <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-antiphospholipid-syndrome/print? www.uptodate.com © 2021 UpToDate, Inc.>
21. Pieroni F, Lourenço DM, Morelli VM, Maffei FH, Zago MA, Franco RF. Cytokine gene variants and venous thrombotic risk in the BRATROS (BRAZILIAN THROMBOSIS STUDY). *Thromb Res.* 2007;120(2):221-9. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.015.
22. Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, Spannagl M, Bergmann F, Krause M, et al. Impact of the type of SERPINC₁ mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2014; 111(2): 249-57. doi: 10.1160/TH13-05-0402
23. Bereczky Z, Balogh L, Bagoly Z. Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol.* 2019;77(4):419-29. doi: 10.33963/KP.14804
24. Roldán V, Ordoñez A, Marín F, Zorio E, Soria JM, Miñano A, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S) supports a role for antithrombin deficiency in arterial thrombosis. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):483-6.
25. Zhang GS, Tang YM, Tang MQ, Qing ZJ, Shu C, Tang XQ, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S) mutation frequency and antithrombin activity levels in 120 of deep venous thrombosis and 150 of cerebral infarction patients in a single center in Southern China. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(6):588-91. doi: 10.1097/MBC.0b013e32833d3be68.
26. Bereczky Z, Kovacs KB, Muszbek L. Protein C and protein S deficiencies: similarities and differences between two brothers playing in the same game. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48 Suppl 1:S53-66. doi: 10.1515/CCLM.2010.369.
27. Suleiman L, Negrier C, Boukerche H. Protein S: a multifunctional

anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):637-54. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.004.

28. Castoldi E, Maurissen LF, Tormene D, Spiezia L, Gavasso S, Radu C, et al. Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. *Haematologica*. 2010;95(9):1563-71. doi: 10.3324/haematol.2009.021923.
29. Mahmoodi BK, Brouwer JLP, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008;118(16):1659-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759.
30. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19-27. doi: 10.1182/blood-2008-01-077909.
31. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006;367(9511):651-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9.
32. Dowaidar M, Settin A. Risk of myocardial infarction related to factor V Leiden mutation: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(4):493-8. doi: 10.1089/gtmb.2010.0017.
33. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT Jr, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89(8):2817-21.
34. Mannucci PM, Asselta R, Duga S, Guella I, Spreafico M, Lotta L, et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2116-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x.
35. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
36. Li C, Ren H, Chen H, Song J, Li S, Lee C, et al. **Prothrombin G20210A (rs1 799 963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: a systematic review and meta-analysis.** *Sci Rep*. 2017;7(1):13550. doi: 10.1038/s41598-017-13623-6.
37. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the guidelines from scientific societies and working groups. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):697-705. doi: 10.1160/TH13-01-0011.
38. Linnemann B, Hart C. **Laboratory diagnostics in thrombophilia.** *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49-61. doi: 10.1055/s-0039-1677840.
39. Lippi G, Favaloro EJ. **Venous and arterial thromboses: two sides of the same coin? Semin Thromb Hemost**. 2018;44(3):239-48. doi: 10.1055/s-0037-1607202.

HDL-C MUITO BAIXO: QUAL A ETIOLOGIA, O QUE SIGNIFICA E O QUE DEVEMOS FAZER

VERY LOW HDL-C: WHAT IS THE ETIOLOGY, WHAT DOES IT MEAN AND WHAT SHOULD WE DO?



Clique para acessar
o Podcast

Beatriz Martinelli Luchiari¹
Isabella Bonilha¹
Andrei Carvalho Sposito¹

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose, Centro de Pesquisa Clínica, Campinas, SP, Brasil

Correspondência:
Andrei Carvalho Sposito
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Centro de Pesquisas Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas. CEP: 13084-971, Campinas, SP, Brasil.
andreisposito@gmail.com

RESUMO

A avaliação de pacientes com teor muito baixo de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) permanece sendo um desafio clínico pela complexidade de sua associação com o risco cardiovascular e pela multicausalidade. Em indivíduos com HDL colesterol (HDL-C) muito reduzido decorrente de doenças monogênicas como doença de Tangier, deficiência de LCAT e hipoalfalipoproteinemia familiar há risco elevado de aterosclerose prematura. Apesar de estudos observacionais também demonstrarem essa associação entre o HDL-C e a doença aterosclerótica, análises baseadas em comparações de populações com pequenas variações da HDL-C mediadas por alterações poligênicas, isto é, randomização mendeliana, não confirmam esses achados, sugerindo ser uma associação indireta ou de heterogeneidade nas diversas fisiopatogenias relacionadas com o mecanismo de redução do HDL-C. Os ensaios que avaliaram algumas das funções da HDL demonstram um grau de associação mais robusto entre o sistema HDL e o risco aterosclerótico, mas como não foram primariamente delineados para modificar a funcionalidade dessa lipoproteína, não temos dados suficientes para estabelecer uma relação de causalidade. O que temos no presente são ensaios clínicos randomizados de terapias que aumentam a concentração de HDL-C por uma ampla gama de mecanismos e essa elevação farmacológica do HDL-C ainda não mostrou redução de eventos cardiovasculares de modo independente. Em conjunto, essas evidências tornam claro que: (i) é insuficiente dosar o HDL-C como forma de estimar a função do sistema ateroprotetor relacionado à HDL ou mesmo o risco cardiovascular e (ii) não sabemos até o presente como aumentar a proteção cardiovascular com terapias voltadas ao metabolismo da HDL. Esses dois elementos nos têm obrigado a um esforço maior na compreensão dos mecanismos de ação molecular e interação celular da HDL, abandonando completamente a visão tradicional centrada na concentração plasmática de HDL-C. Novos agentes terapêuticos direcionados para aprimorar a funcionalidade da HDL estão sendo desenvolvidos. Nesta revisão, detalharemos esse novo entendimento e o novo horizonte do uso do sistema HDL na atenuação do risco aterosclerótico residual.

Descritores: HDL Colesterol; Doença de Tangier; Hipoalfalipoproteinemias; Aterosclerose.

ABSTRACT

The evaluation of patients with very low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol content remains a clinical challenge due to the complexity of its association with cardiovascular risk and due to its multiple causes. In individuals with very low HDL cholesterol (HDL-C) due to monogenic diseases such as Tangier disease, LCAT deficiency, and familial hypoalphalipoproteinemia there is an increased risk of premature atherosclerosis. Although observational studies have also demonstrated this association between HDL-C and atherosclerotic disease, analyses based on comparisons of populations with small variations in HDL-C mediated by polygenic changes, i. e., Mendelian randomization, do not confirm these findings suggesting that there is an indirect association or one of heterogeneity in the various physiopathologies related to the HDL-C reduction mechanism. The trials that evaluated some of the HDL functions demonstrate a more robust degree of association between the HDL system and atherosclerotic risk, but as they were not primarily designed to modify the functionality of this lipoprotein, we do not have enough data to establish a causal relationship. What we do have at present are randomized clinical trials of therapies that increase the concentration of HDL-C through a wide range of mechanisms and this

pharmacological elevation of HDL-C has not yet independently shown a reduction in the risk of cardiovascular events. Taken together, this evidence makes it clear that (i) measuring HDL-C as a way to estimate the function of the HDL-related atheroprotective system or even cardiovascular risk is insufficient and (ii) we do not yet know how to increase cardiovascular protection with therapies aimed at the metabolism of HDL. These two elements have forced us to make a greater effort to understand the mechanisms of molecular action and cellular interaction of HDL, completely abandoning the traditional view centered on plasma HDL-C concentration. New therapeutic agents aimed at improving HDL functionality are being developed. In this review, we will detail this new understanding and the new horizon of using the HDL system to mitigate residual atherosclerotic risk.

Keywords: Cholesterol, HDL; Tangier Disease; Hypoalphalipoproteinemias; Atherosclerose.

INTRODUÇÃO

Por mais de três décadas, uma das perspectivas abordadas para atenuação do risco residual aterosclerótico tem sido ampliar a função do sistema ateroprotetor relacionado à lipoproteína de alta densidade (HDL). Essa expectativa se ensejou há mais de 70 anos com achados de estudos observacionais como *Framingham*,¹ *Tromsø Heart*² e o *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM)³ que descreveram a associação inversa entre o HDL colesterol (HDL-C) e a doença aterosclerótica.

O HDL-C muito baixo é observado em condições clínicas distintas que diferem entre si quanto a seu potencial desenvolvimento da doença aterosclerótica. A abordagem clínica desses pacientes está resumida na Figura 1 e será detalhada abaixo. Os indivíduos acometidos por doenças monogênicas como doença de Tangier, deficiência de LCAT e hipoalphalipoproteinemia familiar apresentam alto risco de aterosclerose prematura.^{4,5} Reduções menos intensas do HDL-C podem decorrer de mutações menos graves ou de conjuntos de mutações em genes relacionados ao metabolismo intravascular ou à síntese da HDL.⁶ Nesses indivíduos, pequenas variações da HDL-C justificadas geneticamente não resultaram em aumento do risco de doença aterosclerótica.⁷ Nesse sentido, é plausível que se questione o uso da concentração de HDL-C como marcador de risco ou alvo terapêutico. Mais lógico seria considerar para ambos intuitos os defeitos metabólicos que dão origem à redução do HDL-C com aumento de risco cardiovascular.

Em se tratando de etiologias secundárias de HDL-C muito baixo, destaca-se a resistência à insulina e em sua decorrência o desenvolvimento da dislipidemia aterogênica ou tríade lipídica, *i.e.* níveis baixos de HDL-C, níveis elevados de triglicérides e aumento da proporção de lipoproteínas pequenas e densas tanto para HDL quanto para LDL.⁸ Nestes indivíduos com dislipidemia aterogênica, o tratamento com fibratos ou com ácido eicosapentaenoico em altas doses atenua o risco cardiovascular.^{9,10} Não há, no entanto, uma relação clara entre a variação do HDL-C após tratamento e a redução de desfechos cardiovasculares.^{11,12} É possível que a identificação do paciente com dislipidemia aterogênica seja essencial para a escolha da intervenção, mas o sucesso do tratamento independa da ação sobre a concentração de HDL-C. De fato, considerando a população em geral, não exclusivamente indivíduos com dislipidemia aterogênica, ensaios clínicos randomizados com terapias que elevam os níveis de o HDL-C falharam consistentemente na redução

do risco de eventos cardiovasculares.¹³ Os agentes farmacológicos que aumentam o HDL-C variam não apenas na intensidade da elevação desses níveis, mas também na forma pela qual o metabolismo da HDL é modificado. Assim, a heterogeneidade nos distúrbios metabólicos que motivam a redução do HDL-C pode igualmente justificar o resultado desfavorável desses estudos.¹⁴

Um conjunto de dados de modelos celulares e animais e de estudos de tradução têm demonstrado que a ação antiaterogênica do HDL depende não apenas de sua concentração plasmática, mas também da funcionalidade da partícula de HDL em combinação um sistema complexo, dinâmico e continuamente remodelado: o sistema HDL.¹⁵ Os ensaios envolvendo marcadores de função de HDL, como o efluxo de colesterol e mensuração de sua atividade antioxidante, demonstram associação do sistema HDL com o risco aterosclerótico de modo independente da concentração plasmática de HDL-C.¹⁶ Esses estudos, no entanto, não seriam suficientes para estabelecer uma relação de causalidade entre os fatores em questão. Segundo os postulados de Bradford-Hill, três critérios de causalidade permanecem insuficientes: (i) critério de especificidade, diante do desafio de calcular o benefício independente da elevação farmacológica do HDL-C; (ii) critério de consistência, pois apesar do consenso dos estudos observacionais na associação inversa entre a concentração de HDL e a ocorrência de doença aterosclerótica, ainda não há consistência nos ensaios clínicos e estudos de randomização mendeliana; e (iii) critério de reversibilidade, uma vez que a remoção do estímulo (níveis baixos de HDL-C) deveria reduzir o efeito (risco aterosclerótico).¹⁷ Terapias focadas em aumentar a funcionalidade da HDL são necessárias para que se avance nesse entendimento. Até que novos estudos forneçam elementos a fim de consolidar esses critérios, a evidência de uma relação causal entre o sistema HDL e o processo de aterogênese permanecerá indefinida. Nesta revisão, detalharemos esse novo entendimento e o novo horizonte do uso do sistema HDL na atenuação do risco residual aterosclerótico.

LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE

Lipoproteínas definidas como HDL são nanopartículas endógenas que resultam de uma complexa interação de proteínas e lipídeos e que diferem de tamanho, composição química e densidade.¹⁸ Essa diversidade é resultado de um remodelamento intravascular contínuo pela ação de enzimas e de proteínas de transporte. Entre os componentes funcionais

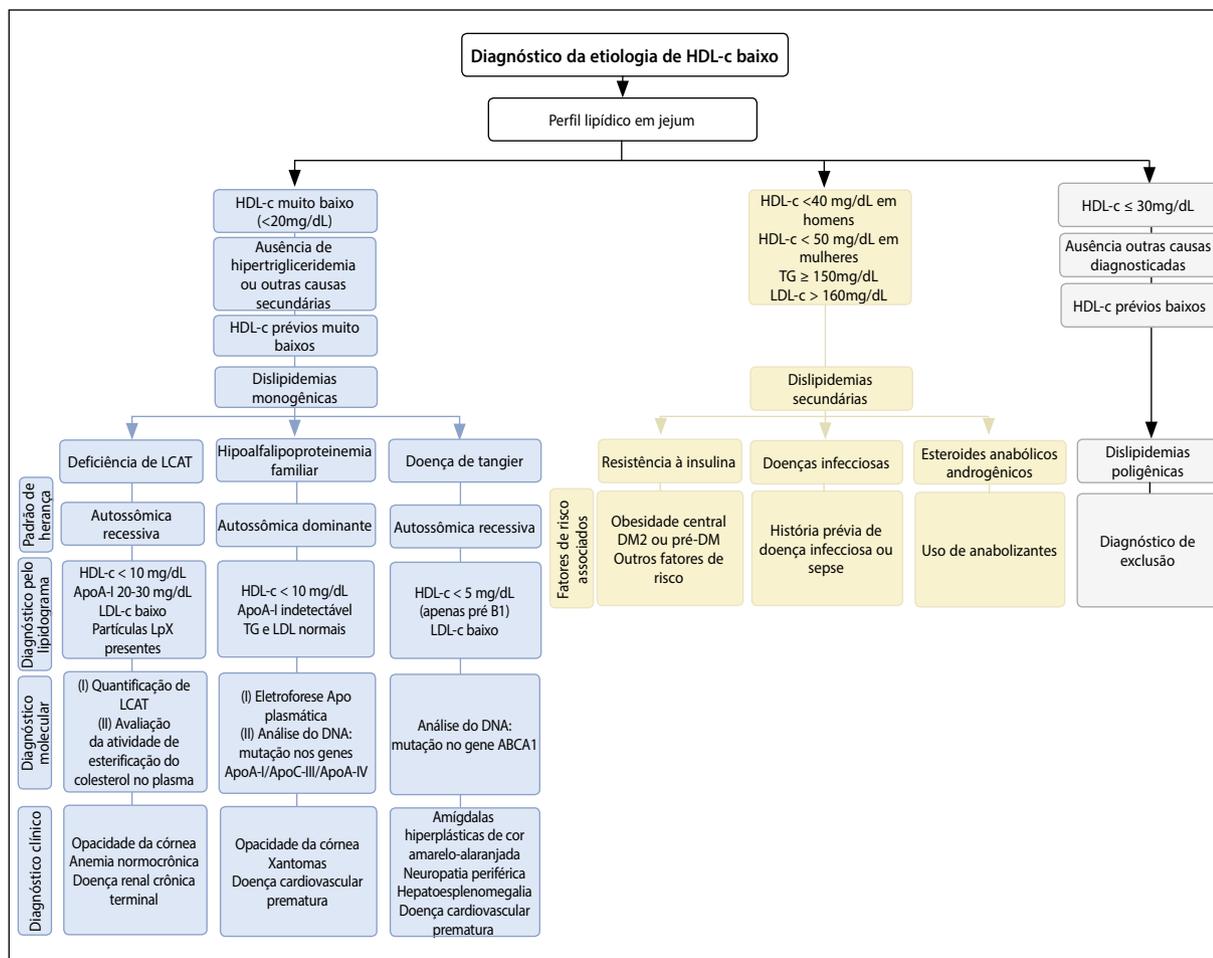


Figura 1. Diagnóstico da etiologia de HDL-c baixo.

da HDL se destacam as apolipoproteínas (ApoA-I, ApoA-II e ApoM), fosfolípidos, proteínas envolvidas nos mecanismos antioxidantes e diversos microRNAs.^{18,19} As partículas de HDL possuem origem no fígado e no intestino a partir de um complexo fosfolípido-apolipoproteína, conhecido como HDL nascente. O primeiro passo envolve a secreção de ApoA-I que constitui cerca de 70% da estrutura da HDL. Para se tornar uma partícula madura, a HDL passa por alguns processos de aquisição de lipídios, em sua maioria ésteres de colesterol, fosfolípidos e esfingomiélin, o que favorece a associação de complexos enzimáticos na sua estrutura.

A HDL nascente capta colesterol livre após a ligação entre ApoA-I e o receptor *ATP Binding Cassette-1* (ABCA1) de células periféricas, permitindo o transporte reverso do colesterol (TRC). Ao mesmo tempo, ocorre enriquecimento com fosfolípidos derivados de outras lipoproteínas por meio da *Phospholipid Transfer Protein* (PLTP). Em sequência, a enzima *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) catalisa a transferência de ácidos graxos dos fosfolípidos para o colesterol, promovendo sua esterificação e, conseqüente, formação de partículas de HDL ricas em ésteres de colesterol. Desta forma, atividade da LCAT é essencial para o desenvolvimento de HDL de tamanho normal contendo ApoA-I, e a sua deficiência reduz intensamente os níveis de HDL-C,²⁰ como discutiremos adiante.

O TRC se completa quando as partículas de HDL são

captadas pelos receptores hepáticos *Scavenger Receptor-B1* (SR-B1), que removem o colesterol e iniciam o processo de excreção pela bile. Os ésteres de colesterol, por outro lado, podem ser transferidos para outras lipoproteínas pela ação da *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP), que troca o colesterol por triglicéridos de lipoproteínas que contêm apolipoproteína B (apoB).²¹ Esse processo é capaz de reduzir o conteúdo de colesterol e por conseqüência o diâmetro e a área de superfície da HDL. Assim, as interações para efeito de transferência de lipídios podem ser atenuadas como resultado da deformação ou eliminação de proteínas da superfície da HDL e pela simples redução da área total da HDL disponível para interação com células e outras lipoproteínas.²² Além do TRC, a HDL pode atenuar a aterogênese por um amplo espectro de ações que incluem: inibição da oxidação, da adesão de células endoteliais induzidas por citocinas, ações anti-inflamatórias, anticoagulantes e mesmo antiapoptóticas.^{18,23} Para cada uma destas funções existe um fenótipo ideal da HDL. Por exemplo, HDL de grande diâmetro são melhores aceptoras de colesterol dos tecidos em razão da maior superfície e afinidade ao SR-B1 enquanto que HDL pequenas são mais potentes anti-oxidantes pela mudança que induzem na interação entre suas proteínas e na concentração relativa de paroxonase.²⁴ Nesse sentido, terapias para HDL não deverão ser genéricas, mas intimamente relacionadas ao efeito que se pretende com elas. Em indivíduos saudáveis,

o pool de partículas de HDL passa por uma remodelação intravascular contínua ajustando suas características, de modo que a HDL tenha sua função priorizada à necessidade biológica. A incapacidade ou insuficiência nesse remodelamento é o alvo terapêutico que se tem buscado. No nosso laboratório de pesquisa, por exemplo, revelamos que na região promotora do gene da esfingosina quinase 1 existe receptor para *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) do subtipo gama (PPAR- γ) e que o tratamento com esses agonistas aumentam sua transcrição e desta forma a produção da enzima Sphingosine 1-Phosphate (S1P) enriquecendo seu conteúdo na HDL.²⁵ Vimos que apesar de não haver alteração na concentração de HDL-C, em duas semanas de tratamento, a ação antiapoptótica da HDL num modelo de infarto do miocárdio ex-vivo é aumentada em decorrência do seu enriquecimento de S1P. Em outras palavras, caso esse achado se confirme em ensaios clínicos o seu uso se destinaria a proteção miocárdica e não necessariamente redução da aterogênese por atenuação do estresse oxidativo ou aumento do TRC. Abordagens mais profundas e dirigidas para o sistema HDL são parte de uma nova página na história da investigação dos efeitos antiaterogênicos da HDL e apesar de promissoras, estão apenas nos primeiros passos.

DOENÇAS QUE CURSAM COM HDL-C MUITO BAIXO

Dislipidemias monogênicas

Reduções acentuadas do HDL-C (< 30-35 mg/dL) na ausência de causas secundárias representam cerca de 1% da população geral.²⁶ Múltiplos defeitos monogênicos podem originar estes casos clínicos e dentre estes genes se destacam: (I) *ApoA-I*, (II) *LCAT*, e (III) *ABCA1*. De acordo com estudos populacionais, 18,7% dos indivíduos com HDL-C muito baixo carregam variantes genéticas raras de grande efeito e 19,3% carregam variantes comuns de pequeno efeito.²⁷ Desta forma, a base genética de doença com HDL-C muito baixo é frequentemente poligênica, com contribuições de variantes raras de grande efeito e variantes comuns de pequeno efeito na patologia de dislipidemias extremas.

Doença de Tangier

A doença de Tangier, descrita pela primeira vez em 1961,²⁸ é uma deficiência autossômica recessiva de ambos os alelos do gene *ABCA1* caracterizada pela ausência quase completa de HDL-C (sempre inferior a 5 mg/dL) e ApoA-I devido à rápida depuração plasmática. Algumas mutações foram descritas tanto exônica no *ABCA1*²⁹ quanto intrônica causando *splicing* aberrante do mRNA.³⁰ Nestes indivíduos, além da redução de HDL-C, observa-se acúmulo de ésteres de colesterol em todo o organismo, principalmente no sistema retículo-endotelial e no tecido adiposo, além de tonsilas hiperplásicas de cor amarelo-laranja que, quando concomitante a níveis muito baixos de HDL-C, é considerado indicativo para a doença. Além da deficiência de HDL, esses indivíduos apresentam triglicérides elevados e uma redução de até 50% na concentração de LDL-C.³¹

Aproximadamente um terço dos pacientes com doença de Tangier apresentam doença coronariana prematura,⁵ o que parece decorrer do efeito antagônico que resulta da redução de ambos HDL-C e LDL-C. Desta forma, é esperado

um aumento do risco cardiovascular, mas este aumento não é tão intenso quanto se poderia esperar. Uma revisão de 185 casos de doença de Tangier mostrou uma prevalência de doença cardiovascular de 25%, mas entre indivíduos acima de 40 anos de idade essa prevalência atingiu 52% em contraste com a prevalência de 11% em controles pareados para idade e gênero.³² Esse mesmo estudo sugeriu que dois subgrupos principais de pacientes com doença de Tangier poderiam ser identificados: (I) aqueles com hepatoesplenomegalia acentuada, anemia e baixos níveis de colesterol não-HDL (< 70 mg/dL) sem doença cardíaca coronariana prematura; e (II) sem hepatoesplenomegalia acentuada ou anemia, níveis normais de colesterol não-HDL (> 70 mg/dL) e com doença cardíaca coronariana prematura.³² Esses dados indicam que baixos níveis de LDL-C, observados no primeiro subgrupo, apresentam alguma proteção cardiovascular e reforçam que o tratamento com estatinas deve ser otimizado na doença de Tangier para o gerenciamento do risco cardiovascular.

Um estudo observacional investigou 30 indivíduos heterozigotos com mutações no gene *ABCA1* e demonstrou aumento na espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (IMT).³³ Os autores também descreveram uma relação direta entre a magnitude do efluxo celular de colesterol mediado pelo *ABCA1* e o IMT indicando haver um efeito dose-resposta entre o grau de defeito na *ABCA1* e o risco aterogênico.³³ Apesar da apresentação homozigota ser rara, a heterozigose não é incomum entre pacientes com níveis muito baixos de HDL-C. Em um estudo com 255 indivíduos com níveis plasmáticos de HDL-C menor que o percentil 10, 30% apresentavam mutações funcionais de redução de HDL, a maioria destas no *ABCA1*.²⁷

Deficiência familiar de LCAT e *Fish-eye disease*

A LCAT catalisa a conversão de colesterol livre em ésteres de colesterol que migram para o núcleo hidrofóbico da HDL, formando α -HDL esférico.³⁴ Sua ação, portanto, é etapa fundamental na maturação da HDL. A deficiência familiar de LCAT é um distúrbio autossômico recessivo muito raro que leva ao desenvolvimento de duas síndromes: (I) deficiência familiar de LCAT; (II) doença do olho de peixe (*fish-eye disease*). A deficiência familiar de LCAT é caracterizada por mutações que resultam na ausência ou inatividade completa da enzima LCAT e apresentam a doença em sua forma grave, enquanto a doença do olho de peixe é resultado de mutações que inibem a capacidade da LCAT de esterificar o colesterol em HDL, porém não afeta a capacidade de esterificar o colesterol em lipoproteínas que possuem apoB, logo os pacientes são relativamente menos sintomáticos. O quadro clínico da deficiência de LCAT inclui opacificação corneana bilateral em todos os portadores, anemia hemolítica e doença renal precoce, esta última representando a principal causa de morbimortalidade nos indivíduos afetados.³⁵

Em uma série de casos de uma extensa família canadense com deficiência de LCAT, nenhum evento cardiovascular ou óbito foi relatado durante 25 anos após o diagnóstico inicial.³⁶ Nos dois homozigotos, o IMT estava acima do 75º percentil esperado para idade e sexo. No entanto, as anormalidades foram muito mais pronunciadas nos indivíduos heterozigotos, quatro dos quais apresentavam placas detectáveis, indicando que a heterozigose pode estar associada a um perfil lipídico aterogênico e a anormalidades vasculares.³⁶

Notavelmente, os portadores homocigotos apresentam baixa concentração plasmática de LDL-C, o que pode explicar porque esses indivíduos podem estar mais protegidos contra a aterogênese do que a forma heterocigótica.

Foi observado aumento no IMT tanto em heterocigotos como em homocigotos, mas as alterações foram significativas apenas em heterocigotos afetados.³⁷ No entanto, um estudo mais extenso avaliou o IMT em 40 portadores de mutações do gene *LCAT* e em 80 controles saudáveis e não observou diferença significativa entre os portadores da mutação.³⁸ Sabe-se que a velocidade da onda de pulso aórtica é aumentada em portadores da mutação *LCAT*, mostrando uma associação significativa entre IMT e rigidez arterial nesses pacientes.³⁹ Os resultados divergentes entre os estudos mantêm incerto se a baixa atividade da *LCAT*, determinada geneticamente, está associada com aterosclerose pré-clínica aumentada.

De modo geral, devido ao baixo número de relatos de indivíduos com mutações no gene *LCAT*, a carência de dados clínicos detalhados e o potencial viés comprometem uma conclusão significativa sobre o risco cardiovascular. Além disso, a *LCAT*, por si só, não é o único regulador das vias de TRC.⁴⁰ Isso porque, tanto a superexpressão como a deficiência de *LCAT* apresentaram TRC dos macrófagos preservados em modelo animal.⁴¹ Ainda, o soro de indivíduos com deficiência de *LCAT* apresentam a mesma capacidade do soro de indivíduos controles em reduzir o conteúdo de colesterol dos macrófagos.⁴² Desta forma, ainda é questionável se a elevação da expressão ou atividade de *LCAT* é ou não uma estratégia terapêutica promissora para reduzir o risco cardiovascular.

Hipoalfalipoproteinemia Familiar

A principal proteína constituinte de HDL, ApoA-I, fornece tanto estrutura para a partícula, como exerce inúmeras funções participando da etapa inicial na montagem de HDL, lipidação por ABCA1 e promovendo a ativação de *LCAT*. A hipoalfalipoproteinemia familiar é um grupo heterogêneo de mutações que causam deficiência de ApoA-I, associados a deficiência acentuada de HDL-C. Esses distúrbios são caracterizados por mutações nos genes *ApoA-I*, *ApoC-III* e *ApoA-IV*, que são agrupados em um *cluster* no cromossomo humano 11. O perfil lipídico de indivíduos com hipoalfalipoproteinemia familiar contém nível de ApoA-I circulante indetectável e HDL-C muito baixo (inferior a 5 mg/dL). Pacientes com deficiência de ApoA-I podem apresentar xantomas cutâneos ou leve opacificação da córnea devido ao acúmulo de colesterol do efluxo celular periférico prejudicado.⁴³ A determinação do risco cardiovascular associado aos distúrbios monogênicos de HDL-C muito baixo é pouco conhecida em decorrência da raridade dos casos. O diagnóstico molecular é realizado através da eletroforese das apolipoproteínas plasmáticas e pela análise do DNA, para determinar a mutação. Dado o risco aumentado de doença cardiovascular associado à deficiência de ApoA-I, o tratamento é direcionado à redução intensiva de LDL-C e não-HDL-C, uma vez que aumentar o HDL-C nesta população é improvável com medidas farmacológicas.⁴⁴

DISLIPIDEMIAS POLIGÊNICAS

Estudos recentes indicam que a base genética de concentrações extremas de HDL-C encontradas clinicamente é

frequentemente poligênica, sendo anteriormente consideradas como um distúrbio arquetípico “monogênico”. Como mencionado acima, cerca de 18,7% dos indivíduos com HDL-C muito baixo são heterocigotos para mutações raras de grande efeito e 19,3% dos casos de HDL-C muito baixo mostram acúmulo de mutações comuns.²⁷ Além disso, alguns pacientes com dislipidemia poligênica também podem apresentar dislipidemias mistas (baixo HDL-C e elevações de triglicérides) associada como parte de uma outra condição clínica como síndrome metabólica ou obesidade.

A identificação de *loci* e polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) que têm efeitos modestos sobre o HDL-C plasmático têm sido utilizados para confirmar ou refutar o papel do HDL no desenvolvimento de doença aterosclerótica e como ferramenta para identificar indivíduos com dislipidemias poligênicas. Um estudo clássico de randomização mendeliana demonstrou que um polimorfismo no gene da lipase endotelial e um escore genético de 14 SNPs comuns que especificamente aumentaram o HDL-C não foram associados ao risco de infarto agudo do miocárdio, sugerindo que alguns mecanismos genéticos que aumentam ou reduzem o HDL-C não reduzem o risco cardiovascular.¹⁵ Outro estudo que utilizou como instrumento SNPs dos genes alvo demonstraram que nem todas as alterações metabólicas que modificam os níveis de HDL-C sérico influenciam o risco cardiovascular.¹⁶

Consistentemente, estudos que se utilizaram de randomizações mendelianas revelaram que enquanto o aumento de origem poligênica na concentração de lipoproteínas associadas a ApoB se associa com o aumento do risco cardiovascular, nenhuma associação foi encontrada com a variação mediada pelos SNPs nas lipoproteínas associadas a ApoA-I.^{45,46}

Embora esses achados possam sugerir a ausência de relação causal, os níveis plasmáticos de HDL-C ou de ApoA-I não representam variáveis instrumentais confiáveis, considerando que o aumento da concentração circulante de HDL-C ou ApoA-I nem sempre equivale à uma mudança das funções da partícula de HDL ou de sua interação com as células, *i.e.* no sistema HDL. No entanto, estas informações deixam claro que o aumento farmacológico das concentrações de HDL-C não deve ser mais uma meta científica ou clínica se utilizada isoladamente ou genericamente.

DISLIPIDEMIAS SECUNDÁRIAS COM HDL-C BAIXO

Resistência à insulina, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2

Algumas dislipidemias não são explicáveis por mutações, mas estão relacionadas com mecanismos epigenéticos que podem ser influenciados por intervenções medicamentosas, estilo de vida e fatores ambientais. Níveis reduzidos de HDL-C frequentemente estão presentes na resistência à insulina, na obesidade e no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e são associados à hipertensão e dislipidemia, fatores que podem levar ao desenvolvimento precoce de doença aterosclerótica. De fato, a dislipidemia no DM2 é observada em 60-70% dos pacientes e é caracterizada por altos níveis de triglicérides e diminuição de HDL-C, sendo essa redução fator independente não apenas para o desenvolvimento

de doenças cardiovasculares, mas também para a própria manifestação do DM2.⁴⁷ Essas mudanças juntamente com a presença de partículas de LDL pequenas e densas contribuem para a aceleração da aterogênese. Nessa condição clínica, um dos mecanismos que promovem redução da HDL-C é a elevação dos níveis de lipoproteínas ricas em triglicérides que, por meio da CETP, transferem triglicérides para HDL em troca por ésteres de colesterol de forma unimolar.⁴⁸ A remoção subsequente desse excesso triglicérides na HDL pela lipase hepática resulta em partículas de HDL menores e mais densas.⁴⁹ O mesmo mecanismo promove a formação de LDL pequenas e densas.⁵⁰ Nesse grupo de indivíduos, subanálises de estudos com fibratos e estudos com um derivado do ácido eicosapentaenoico, o *icosapent ethyl*, se associou com a redução do risco cardiovascular.⁵¹ Não se pode, no entanto atribuir o benefício desta terapia mesmo que parcialmente ao aumento do HDL-C. Portanto, embora o papel isolado da HDL não esteja esclarecido na dislipidemia aterogênica, o seu diagnóstico permanece sendo um marcador prognóstico e de benefício com terapias como fibrato e *icosapent ethyl*.

Doenças infecciosas

Durante a infecção, ocorrem alterações significativas no metabolismo lipídico e na composição das lipoproteínas. Os níveis de HDL-C e LDL-C circulantes diminuem, enquanto os níveis de triglicérides e VLDL-C aumentam.⁵² Mais importante, a endotoxemia modula a composição e o tamanho de HDL: os fosfolípidios são reduzidos, bem como a ApoA1, enquanto a amiloide A sérica (SAA) e a fosfolipase secretora A2 (sPLA2) aumentam dramaticamente. Apesar do número de partículas HDL total não mudar, é observada uma redução significativa no número de partículas de tamanho pequeno e médio.⁵³

O HDL, assim como outras lipoproteínas plasmáticas, pode se ligar e neutralizar o lipopolissacarídeo bacteriano gram-negativo e o ácido lipoteicóico bacteriano gram-positivo, favorecendo a depuração desses produtos.⁵⁴ Curiosamente, as HDLs também apresentam papel no combate de infecções parasitárias, e um componente específico da HDL, a apolipoproteína L1 (apoL-1), confere imunidade inata contra o tripanoma ao favorecer o inchaço lisossomal que mata o parasita.⁵⁵

Ao mesmo tempo em que o HDL-C sofre redução nas doenças infecciosas, concentrações baixas de colesterol HDL também estão associadas a um maior risco de adquirir infecções, sendo que estudos de coorte prospectivas observaram uma relação em forma de U entre os níveis de HDL e o risco de doença infecciosa.⁵⁶ Além disso, um estudo de randomização mendeliana demonstrou que níveis geneticamente determinados de HDL-C têm uma influência significativa no risco de hospitalização por doenças infecciosas.⁵⁷ Ademais, níveis baixos de HDL-C se correlacionam inversamente com a gravidade da doença séptica e se associam com uma resposta inflamatória sistêmica exagerada. Um estudo observacional recente sugeriu que HDL-C baixo está correlacionado com a gravidade dos pacientes adultos com COVID-19.⁵⁸

Utilização de esteroides anabólicos androgênicos

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) são derivados sintéticos da testosterona e são amplamente utilizados por atletas para melhorar seu desempenho físico.

Estudos observacionais demonstraram que o uso de EAAs está associado a efeitos adversos, incluindo uma diminuição significativa dos níveis de HDL-C e aumento do LDL-C⁵⁹ que são reversíveis em cerca de 10 semanas após a descontinuação dos anabolizantes.⁶⁰ Os mecanismos pelos quais os EAAs afetam as concentrações de HDL-C não são completamente elucidados. Até o presente, sabe-se que EAAs estimulam a atividade da enzima lipase hepática (LH) de modo a favorecer o catabolismo do HDL e inibem a biossíntese de ApoA-I.⁶¹

ABORDAGENS TERAPEUTICAS VOLTADAS PARA HDL

Como lidar com indivíduos com alto risco ou doença cardiovascular manifesta que se apresentam com HDL-C muito baixos permanece um enigma médico-científico. Varias abordagens são possíveis para aumentar o HDL-C incluindo terapias farmacológicas convencionais e novas modalidades terapêuticas que ainda estão sob desenvolvimento. O grande desafio encontra-se em melhorar a funcionalidade do sistema HDL de modo a favorecer as vias anti-aterotrombóticas. Nos parágrafos seguintes, iremos comentar brevemente algumas terapias testadas ou em investigação para essa finalidade.

Estatinas

As estatinas inibem competitivamente a HMG-CoA redutase, enzima que limita a taxa de biossíntese do colesterol, reduzem o LDL-C e os triglicérides e aumentam ligeiramente HDL-C e ApoA-I. Pela inibição que promove na HMG-CoA redutase e supressão da atividade de Rho, as estatinas podem estimular a síntese de apo A-I de forma dose-dependente e aumentam a expressão de ABCA1, elevando assim a produção de HDL e o enriquecimento do conteúdo de colesterol pela captação dos tecidos via ABCA1.^{62,63} Em paralelo, as estatinas inibem a síntese de CETP e a biodisponibilidade de lipoproteínas ricas em triglicérides, o que pode contribuir para o aumento da HDL-C.²⁴

Dados de ensaios controlados com placebo relataram que os aumentos de HDL-C foram cerca de duas vezes aqueles da ApoA-I.⁶⁴ Esses achados foram consistentes com outros estudos que demonstraram alterações de subpopulações de HDL em direção a formas maiores e mais ricas em colesterol, características de populações saudáveis de baixo risco cardiovascular.⁶⁵ Os dados dos grandes estudos de morbimortalidade sugeriram que os efeitos induzidos pelas estatinas no HDL-C e ApoA-I foram sustentados ao longo do tempo, oferecendo uma vantagem interessante em relação as terapias de infusão de HDL, por exemplo, cujo efeito é de curto prazo.⁶⁶ Os aumentos percentuais dos níveis de HDL-C se mostraram maiores nos indivíduos com HDL-C basal mais baixos.⁶⁵ O impacto clínico isolado do aumento do HDL-C pelo tratamento com estatinas é intangível pela concomitância dos seus efeitos na LDL-C, em lipoproteínas ricas em triglicérides e demais efeitos paralelos. Apesar desta limitação, análises de registros de pacientes em tratamento de longo prazo com estatinas ou de ensaios randomizados indicaram que a redução do risco cardiovascular foi mais intensa nos pacientes que elevaram a HDL-C em uso de estatinas.⁵¹

Niacina (ácido nicotínico)

A niacina inibe a atividade da diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2) nos hepatócitos, enzima chave na síntese de triglicerídeos, além de promover inibição seletiva da captação de ApoA-I, sem influenciar a síntese *de novo*. Entre as terapias que aumentam a concentração sérica de HDL-C, a niacina apresenta o maior efeito, com elevação de 15 a 40%,⁶⁷ elevando preferencialmente a subfração HDL₂. Apesar de mostrar-se muito eficaz no aumento do HDL-C não há evidências de que a adição de niacina à terapia com estatinas resulte em benefício cardiovascular. Dois ensaios clínicos randomizados testaram essa hipótese e falharam em demonstrar qualquer benefício na adição de niacina à terapia de base com estatinas.^{68,69} Em 2019, a Diretriz de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) definiu baseando-se nessas evidências que não há benefício no tratamento com niacina em indivíduos com HDL-C baixo em uso de estatinas.⁷⁰

Fibratos

Os fibratos são agonistas dos PPAR do subtipo alfa (PPAR- α). Ativam enzimas lipolíticas, principalmente a lipoproteína lipase, promovendo um aumento do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e, conseqüente, aumento indireto do HDL-C.⁷¹ Também aumentam a síntese de ApoA-I e ApoA-II e, possivelmente, a expressão de ABCA1.⁷² Dois estudos demonstraram redução de eventos cardiovasculares em pacientes com HDL-C baixo após tratamento com genfibrozil sem adição de estatinas.^{73,74} Embora o bezafibrato tenha sido mais eficaz que o genfibrozil na elevação dos níveis de HDL-C, o seu uso em prevenção secundária não se provou benéfico na redução dos eventos cardiovasculares em pacientes com HDL-C baixo.⁷⁵ Em pacientes com DM2 com ou sem uso de estatinas, a terapia com fenofibrato igualmente não demonstrou benefício cardiovascular.^{76,77} No entanto, a análise *post-hoc* de todos esses estudos considerando somente aqueles com dislipidemia aterogênica, i.e HDL-C < 35 mg/dL e triglicérides > 200 mg/dL, indicou benefício cardiovascular consistente entre os ensaios.⁷⁰ Com base nesse achado, apesar de se tratar de uma evidência insuficiente, o uso de fibratos tem sido considerado como opcional para indivíduos em uso de estatina em dose adequada e que apresentam dislipidemia aterogênica.⁷⁰

Inibidores de CETP

O desenvolvimento dos inibidores de CETP foi motivado pela descoberta de que indivíduos com deficiência genética de CETP apresentam alta concentração de HDL-C circulante, encorajando a busca por moléculas com atividade inibitória. Os inibidores aumentam os níveis de HDL-C de forma bastante expressiva (40 a 160%), devido a diminuição na transferência de colesterol das partículas de HDL para lipoproteínas ricas em triglicerídeos.⁷⁸ No entanto, três ensaios clínicos falharam em demonstrar quaisquer benefícios cardiovasculares com o tratamento com esses inibidores.⁷⁹⁻⁸¹ Recentemente, o estudo REVEAL⁸² mostrou que o anacetrapibe diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares maiores quando adicionado à terapia com estatinas. Nesse último ensaio houve redução de 18% do colesterol não-HDL com o anacetrapibe, um efeito suficiente para a redução obtida de eventos cardiovasculares. Portanto, é consenso em todas

as diretrizes que o tratamento com inibidores de CETP não acrescenta benefício clínico além de uma possível redução das lipoproteínas associadas a ApoB.

Terapias de infusão baseadas com HDL recombinante

A infusão de nanopartículas que mimetizam a HDL ou HDL reconstituído (rHDL) tem sido usado como forma de aumentar agudamente a concentração da HDL e escolher a composição e fenótipo da partícula que se deseja infundir. Em um estudo clínico de fase 2, a administração de um rHDL com ApoA-I Milano, o ETC-216, produziu uma regressão significativa no volume da placa aterosclerótica em indivíduos com síndrome coronariana aguda, medido por ultrassonografia intravascular,⁸³ sugerindo que a infusão nas primeiras semanas após um evento agudo estimularia o TRC. Um ensaio subsequente confirmou a segurança e eficácia de infusões únicas de ETC-216 em ambos pacientes saudáveis e com doença arterial coronariana estável e, mostrou aumento do efluxo de colesterol mediado por ABCA1.⁸⁴ Uma outra versão, chamada MDCCO-16, testada em ensaio multicêntrico, mostrou que após cinco infusões semanais, tanto o volume percentual do ateroma quanto o volume total normalizado do ateroma e volume do ateroma no segmento mais doente não diferiram significativamente entre pacientes com doença coronariana angiográfica documentada e grupo controle, encerrando seu desenvolvimento.⁸⁵ Em ambas formulações de rHDL houve aumento de transaminases o que levou a buscar regimes com doses mais baixas de rHDL.

Outra formulação do rHDL tem sido estudada, o CER-001, contendo um complexo de lipoproteína carregada negativamente que mimetiza pré- β HDL discoidal, baseado em ApoA-I humana recombinante e uma combinação de dois fosfolípidos, difosfatidilglicerol e esfingomielina. No estudo MODE,⁸⁶ o CER-001 foi administrado em infusões seriadas em 23 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica sugerindo redução da espessura média da parede carotídea. No estudo CHI-SQUARE,⁸⁷ no entanto, sua administração não reduziu a carga aterosclerótica coronariana. É possível que parte da limitação desse rHDL decorra de sua curta duração, de cerca de 48–72 horas.

Por fim, o ensaio ERASE⁸⁸ avaliou a segurança e eficácia de infusões de curto prazo e dose mais baixa de outra preparação de rHDL, o CSL-111, que consistia em ApoA-I nativa combinada e fosfatidilcolina de soja. As infusões não resultaram em reduções significativas na alteração percentual no volume do ateroma ou na mudança nominal no volume da placa, porém impactou significativamente o índice de caracterização da placa no ultrassom intravascular. O estudo de fase 3 AEGISII (com previsão de conclusão em 2022) (NCT03473223) avalia a eficácia e segurança do CSL-112 em reduzir eventos cardiovasculares maiores, e fornecerá mais informações sobre o efeito deste tratamento na progressão da doença cardiovascular aterosclerótica. Até que esse conjunto de estudos estejam disponíveis, a terapia com rHDL permanece em perspectiva científica isoladamente, sem aplicação clínica.

LCAT recombinante

A infusão intravenosa de LCAT recombinante é outra abordagem que está sendo explorada para estimular o TRC nos tecidos. A justificativa para essa estratégia é baseada

em estudos que observaram uma redução na progressão da aterosclerose em camundongos com expressão aumentada de LCAT,⁸⁹ além do aumento de lesões ateroscleróticas em camundongos com deficiência da enzima.⁹⁰ Nesse contexto, um ensaio clínico de fase I demonstrou que uma única infusão endovenosa de ACP-501 apresentou um perfil de segurança aceitável e alterou favoravelmente o metabolismo de HDL, apoiando a investigação dessa terapia em futuros ensaios em indivíduos com doença aterosclerótica e deficiência de LCAT.⁹¹ Entretanto, os avanços dos estudos clínicos em LCAT recombinante são desestimulados pelos resultados inconsistentes entre aterosclerose e deficiência genética de LCAT, como já mencionado. A utilização certamente mais promissora da LCAT recombinante seria em pacientes com deficiência de LCAT, no entanto, não estão disponíveis até o presente estudos que demonstrem a segurança e eficácia nesse tratamento.

Suprarreguladores da transcrição de ApoA-I

Outro conceito promissor em termos de eficácia clínica é a estratégia de supra regulação direta e epigenética da secreção hepática de ApoA-I, de modo a aumentar o número de partículas de HDL. RVX-208 é uma dessas moléculas que acelera a síntese da ApoA-I, através da inibição do bromodomínio e domínios extra terminais, responsáveis pela inibição da transcrição do gene ApoA-I.⁹² Apesar da eficácia em elevar os níveis de HDL-C observada no estudo de fase II,⁹³ em estudo de fase III⁹⁴ o RVX-208 não aumentou a ApoA-I ou HDL-C e não regrediu a carga aterosclerótica coronariana.

Peptídeos miméticos de ApoA-I

Os peptídeos miméticos de ApoA-I são pequenos peptídeos helicoidais anfipáticos que estruturalmente se assemelham à ApoA-I e exibem atividades biológicas semelhantes. Esses peptídeos contêm análogos estruturais das hélices anfipáticas de classe A e um impacto benéfico tanto no metabolismo quanto nas atividades biológicas de HDL, ativando todas as etapas principais do TRC, incluindo efluxo de colesterol celular, esterificação do colesterol por LCAT e entrega de colesterol ao fígado. O uso desses pequenos peptídeos pode superar as dificuldades relacionadas à administração e fabricação de ApoA-I de comprimento completo, além do fato que podem ser administrados por via oral. Esses peptídeos estão atualmente em desenvolvimento. As limitações incluem a indução de hipertrigliceridemia como resultado da inibição da lipase lipoproteica, cinética transitória da elevação do HDL-C como resultado de sua rápida remoção da circulação via rins, instabilidade no sistema digestivo e baixa biodisponibilidade.^{95,96}

Antagonistas de microRNAs

Vários estudos relataram o papel que os microRNAs desempenham na regulação das diferentes etapas do metabolismo e função do HDL, incluindo a sua síntese, efluxo de colesterol, captação de colesterol no fígado e síntese e secreção de ácido biliar. Por essa razão, os microRNAs surgiram como potenciais alvos terapêuticos para combater as doenças cardiovasculares. A família miR-33, especificamente, é descrita como reguladora essencial do metabolismo lipídico. Ensaio funcionais em hepatócitos e macrófagos

humanos e de camundongo que superexpressam miR-33 demonstraram uma diminuição de ABCA1, bem como, uma inibição no efluxo de colesterol para ApoA-I e HDL. Enquanto isso, antagonistas de miR-33 *in vivo* aumentaram a expressão hepática de ABCA1 e os níveis plasmáticos de HDL-C. Desta forma, a inibição do miR-33 tem sido almejada como estratégia para a proteção vascular relacionada ao aumento de função da HDL.⁹⁷ No entanto, ainda são necessários mais estudos para investigar a segurança e eficácia desse tratamento a longo prazo.

Oligonucleotídeos antisense para CETP e ApoC-III

Tendo em vista que a CETP e ApoC-III regulam o metabolismo lipídico, as modalidades terapêuticas que inibem essas proteínas, como os oligonucleotídeos antisense (ASO), estão atualmente em desenvolvimento. Um estudo comparou um inibidor ASO de CETP com o inibidor anacetrapib em camundongos hiperlipidêmicos e ambas as terapias resultaram na diminuição do colesterol plasmático total, diminuição na atividade da CETP e elevação dos níveis de HDL-C. Apesar disso, somente os camundongos tratados com o inibidor antisense mostraram um efeito intensificado no TRC dos macrófagos associando-se a um menor acúmulo de colesterol aórtico.⁹⁸ O ASO contra ApoC-III diminuiu fortemente a sua produção e, conseqüentemente, a lipólise intensificada de lipoproteínas ricas em triglicerídeos resulta em um aumento dos níveis de HDL-C e diminuição dos níveis de triglicérides.⁹⁹ Esses achados sugerem que os ASOs de CETP e ApoC-III podem representar uma alternativa terapêutica promissora, no entanto o desenvolvimento desta abordagem é atualmente limitado por desafios técnicos associados à entrega de oligonucleotídeos *in vivo*.

Agonistas de LXR

Os LXRs são receptores nucleares que regulam a expressão de genes que controlam absorção, excreção, catabolismo e efluxo celular de colesterol em órgãos-alvo. Por meio da coordenação da expressão de genes-alvo em vários tecidos, os agonistas de LXR aumentam o fluxo de colesterol da periferia para o fígado, onde é metabolizado e excretado.¹⁰⁰ Esteróis oxidados representam ligantes naturais para LXRs; além disso, existem potentes agonistas de LXR sintéticos, incluindo T0901317, GW3965, LXR-623, GW6340, AZ876 e ATI-111. Os LXRs desempenham um papel central na regulação da expressão de ABCA1 em macrófagos,¹⁰¹ e também induzem expressão de ABCG1,¹⁰² aumentando assim a formação de HDL mediada por esses transportadores e do efluxo de colesterol. No entanto, os efeitos antiaterogênicos da ativação de LXR visto em roedores normalmente não são reproduzidos em espécies que expressam CETP.¹⁰³ Além disso, essa abordagem tem como desafio a indução de esteatose hepática que ocorre como consequência da síntese de ácidos graxos ativados via estimulação da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1).¹⁰³

Inibidores da lipase endotelial

A lipase endotelial (LE) hidrolisa componentes lipídicos de lipoproteínas, principalmente fosfolipídios e triglicerídeos. Estudos em modelo animal estabeleceram o papel da LE na

regulação do HDL-C.¹⁰⁴ A inativação de LE aumentou o nível de HDL-C plasmático e inibiu a aterosclerose em modelos animais.¹⁰⁵ Ainda, a superexpressão do gene da LE humana no fígado de camundongos reduziu significativamente os níveis de HDL-C e Apo-AI circulantes.¹⁰⁶ Outros estudos recentes sugerem que a LE pode ter um efeito pró-inflamatório e pode estar envolvida na aterogênese. Esses achados sugerem que a inibição da enzima é um alvo clínico atraente para a elevação dos níveis plasmáticos de HDL-C e o tratamento de doenças cardiovasculares.¹⁰⁷

CONCLUSÃO

Apesar do número substancial de evidências de estudos observacionais, não há evidência para que se utilize o HDL-C como marcador de risco ou mesmo se busque terapêuticamente o aumento do HDL-C como forma de prevenir a aterosclerose. Desta forma, o diagnóstico e intervenção em pacientes com HDL-C muito baixo visam a exclusão de causas secundárias, identificação das causas monogênicas para que se possa antecipar os riscos potenciais e realizar aconselhamento e, por fim, para que se intensifique as medidas paralelas de prevenção da aterosclerose. Os principais argumentos para a falta de causalidade vêm das análises de randomização mendeliana e da dificuldade em demonstrar melhores resultados com terapias que aumentam o HDL-C. Intervenções terapêuticas, como fibratos, niacina e inibidores

da CETP, aumentaram os níveis plasmáticos, mas falharam repetidamente em reduzir eventos cardiovasculares. Em conjunto, essas evidências tornam claro que (i) é insuficiente dosar o HDL-C como forma de estimar a função do sistema ateroprotetor relacionado à HDL e (ii) não sabemos até o presente como aumentar a proteção cardiovascular com terapias voltadas ao metabolismo da HDL. Esses dois elementos nos têm obrigado a um esforço maior na compreensão dos mecanismos de ação molecular e interação celular da HDL, abandonando completamente a visão tradicional centrada apenas na concentração plasmática de HDL-C. O caminho mais promissor para o desenvolvimento de terapias que melhorem ou aumentem a função do sistema HDL deve conter abordagens sobre mecanismos celulares de proteínas relacionadas ao funcionamento da HDL e em paralelo a elevação da concentração de partículas HDL adequadas à condição clínica. Essa abordagem difere substancialmente da lógica utilizada nos estudos com agentes redutores de LDL-C e permanece no presente nos seus primeiros passos, longe da aplicabilidade clínica.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977;55(5):767-72.
- Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy. *Circulation*. 2013;128(11):1189-97.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S11-20.
- Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Ocampo-Arcos WA, Villarreal-Molina MT, Vargas-Alarcón G, Antúnez-Argüelles E, et al. Premature and severe cardiovascular disease in a Mexican male with markedly low high-density-lipoprotein-cholesterol levels and a mutation in the lecithin:cholesterol acyltransferase gene: a family study. *Int J Mol Med*. 2014;33(6):1570-6.
- Serfaty-Lacrosniere C, Civeira F, Lanzberg A, Isaia P, Berg J, Janus ED, et al. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;107(1):85-98.
- Brunham LR, Hayden MR. Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function. *Prog Lipid Res*. 2015;58:14-25.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.
- Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):379-87.
- Asztalos IB, Gleason JA, Sever S, Gedik R, Asztalos BF, Horvath KV, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular disease risk factors: a randomized clinical trial. *Metabolism*. 2016;65(11):1636-45.
- Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(1):55-61.
- Hewing B, Moore KJ, Fisher EA. HDL and cardiovascular risk: time to call the plumber? *Circ Res*. 2012;111(9):1117-20.
- Mahdy Ali K, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol--current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012;167(6):1177-94.
- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, Miller NE. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):445-64.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005;96(12):1221-32.
- Sposito AC. HDL metrics, let's call the number thing off? *Atherosclerosis*. 2016;251:525-7.
- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2383-93.
- Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(6):709-20.
- Sposito AC, de Lima-Junior JC, Moura FA, Barreto J, Bonilha I, Santana M, et al. Reciprocal Multifaceted Interaction Between HDL (High-Density Lipoprotein) and Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1550-64.
- Kuai R, Li D, Chen YE, Moon JJ, Schwendeman A. High-Density Lipoproteins: Nature's Multifunctional Nanoparticles. *ACS Nano*. 2016;10(3):3015-41.
- Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Yamashita S, Miller M, Franceschini G, et al. Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J Lipid Res*. 2007;48(3):592-9.

21. **Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res.* 2019;124(10):1505-18.**
22. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med (Berl).* 2006;84(4):276-94.
23. Vaisar T. Proteomics investigations of HDL: challenges and promise. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(4):410-21.
24. **Sposito AC, Carmo HR, Barreto J, Sun L, Carvalho LSF, Feinstein SB, et al. HDL-Targeted Therapies During Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(3):371-81.**
25. **Sposito NPB, Rossato LM, Bueno M, Kimura AF, Costa T, Guedes DMB. Assessment and management of pain in newborns hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit: a cross-sectional study. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017;25:e2931.**
26. **Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-66.**
27. **Dron JS, Wang J, Low-Kam C, Khetarpal SA, Robinson JF, McIntyre AD, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res.* 2017;58(11):2162-70.**
28. Hoffman HN, Fredrickson DS. Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults. *Am J Med.* 1965;39(4):582-93.
29. **El Khoury P, Couvert P, Elbitar S, Ghaleb Y, Abou-Khalil Y, Azar Y, et al. Identification of the first Tangier disease patient in Lebanon carrying a new pathogenic variant in ABCA1. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1374-82.**
30. **Maranghi M, Truglio G, Gallo A, Grieco E, Verrienti A, Montali A, et al. A novel splicing mutation in the ABCA1 gene, causing Tangier disease and familial HDL deficiency in a large family. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(2):487-93.**
31. Chung S, Timmins JM, Duong M, Degirolamo C, Rong S, Sawyer JK, et al. Targeted deletion of hepatocyte ABCA1 leads to very low density lipoprotein triglyceride overproduction and low density lipoprotein hypercatabolism. *J Biological Chemistry.* 2010;285(16):12197-209.
32. **Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(2):97-106.**
33. van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks-Wilson A, et al. Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. *Lancet.* 2002;359(9300):37-42.
34. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol.* 2009;4(1):113-24.
35. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem.* 2015;48(7-8):472-5.
36. Ayyobi AF, McGladdery SH, Chan S, John Mancini GB, Hill JS, Frohlich JJ. Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease: 25 year follow-up. *Atherosclerosis.* 2004;177(2):361-6.
37. Hovingh GK, Hutten BA, Holleboom AG, Petersen W, Rol P, Stalenhoef A, et al. Compromised LCAT function is associated with increased atherosclerosis. *Circulation.* 2005;112(6):879-84.
38. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnovo S, Conca P, Bocchi L, Candini C, et al. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation.* 2009;120(7):628-35.
39. van den Bogaard B, Holleboom AG, Duivenvoorden R, Hutten BA, Kastelein JJ, Hovingh GK, et al. Patients with low HDL-cholesterol caused by mutations in LCAT have increased arterial stiffness. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):481-5.
40. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res.* 2012;53(9):1783-99.
41. Tanigawa H, Billheimer JT, Tohyama J, Fuki IV, Ng DS, Rothblat GH, et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase expression has minimal effects on macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation.* 2009;120(2):160-9.
42. Calabresi L, Favari E, Moleri E, Adorni MP, Pedrelli M, Costa S, et al. Functional LCAT is not required for macrophage cholesterol efflux to human serum. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):141-6.
43. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(4):289-97.
44. Shapiro MD. Rare Genetic Disorders Altering Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MD-Text.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
45. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003062.
46. **Karjalainen MK, Holmes MV, Wang Q, Anurrieva O, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Apolipoprotein A-I concentrations and risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2020;299:56-63.**
47. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO, Hillege HL, Stolk RP, et al. Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: the PREVEND study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1352-9.
48. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem.* 2003;36(6):421-9.
49. Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(10):1750-4.
50. Oi K, Hirano T, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. Role of hepatic lipase in intermediate-density lipoprotein and small, dense low-density lipoprotein formation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1999;71:S227-8.
51. **Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):Cd009753.**
52. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1359-66.
53. de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, Byrne M, Joshi MR, Nguyen V, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis.* 2012;222(2):390-4.
54. Parker TS, Levine DM, Chang JC, Laxer J, Coffin CC, Rubin AL. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun.* 1995;63(1):253-8.
55. Miao Q, Ndao M. Trypanosoma cruzi infection and host lipid metabolism. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:902038.
56. **Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1181-90.**
57. **Trinder M, Walley KR, Boyd JH, Brunham LR. Causal Inference for Genetically Determined Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Infectious Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):267-78.**
58. **Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):204.**
59. Fontana K, Oliveira HC, Leonardo MB, Mandarim-de-Lacerda CA, da Cruz-Höfling MA. Adverse effect of the anabolic-androgenic

- steroid mesterolone on cardiac remodelling and lipoprotein profile is attenuated by aerobic exercise training. *Int J Exp Pathol.* 2008;89(5):358-66.
60. Li M, Rabkin SW. **Extremely Low HDL Cholesterol and Increased LDL Cholesterol Induced by the use of Anabolic Steroids in a Body Builder: A Case Study.** *Int J Sports Exerc Med.* 2018;4(4):109.
 61. Langfort J, Jagsz S, Dobrzym P, Brzezinska Z, Klapińska B, Galbo H, et al. Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;399(4):670-6.
 62. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, Tamaki T, Sato F, Kitahara M, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324(2):835-9.
 63. Zanotti I, Favari E, Sposito AC, Rothblat GH, Bernini F. Pitavastatin increases ABCA1-mediated lipid efflux from Fu5AH rat hepatoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004;321(3):670-4.
 64. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
 65. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51(6):1546-53.
 66. Kingwell BA, Chapman MJ. Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease. *Circulation.* 2013;128(10):1112-21.
 67. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *Jama.* 1994;271(9):672-7.
 68. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
 69. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Haynes R, Jiang L, Hopewell JC, Li J, Chen F, et al. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279-91.
 70. **Précoma DB, Oliveira GMMd, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCdO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019.** *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891.
 71. **Geldenhuis WJ, Lin L, Darvesh AS, Sadana P. Emerging strategies of targeting lipoprotein lipase for metabolic and cardiovascular diseases.** *Drug Discov Today.* 2017;22(2):352-65.
 72. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. [Molecular mechanism of action of the fibrates]. *J Soc Biol.* 1999;193(1):67-75.
 73. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation.* 1992;85(1):37-45.
 74. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001;285(12):1585-91.
 75. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(1):21-7.
 76. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes *mellitus*. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):9-20.
 77. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes *mellitus* (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.
 78. Tall AR, Rader DJ. **Trials and Tribulations of CETP Inhibitors.** *Circ Res.* 2018;122(1):106-12.
 79. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
 80. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2089-99.
 81. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. **Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease.** *N Engl J Med.* 2017;376(20):1933-42.
 82. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. **Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease.** *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27.
 83. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290(17):2292-300.
 84. Kallend DG, Reijers JA, Bellibas SE, Bobillier A, Kempen H, Burggraaf J, et al. **A single infusion of MDCO-216 (ApoA-I Milano/POPC) increases ABCA1-mediated cholesterol efflux and pre-beta 1 HDL in healthy volunteers and patients with stable coronary artery disease.** *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(1):23-9.
 85. Reijers JAA, Kallend DG, Malone KE, Jukema JW, Wijngaard PLJ, Burggraaf J, et al. **MDCO-216 Does Not Induce Adverse Immunostimulation, in Contrast to Its Predecessor ETC-216.** *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(4):381-9.
 86. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, Soran H, Kwok S, de Graaf J, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: The Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) study. *Am Heart J.* 2015;169(5):736-42.e1.
 87. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3277-86.
 88. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lespérance J, Heinson TM, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2007;297(15):1675-82.
 89. Mertens A, Verhamme P, Bielicki JK, Phillips MC, Quarck R, Verreth W, et al. Increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defense are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: LCAT gene transfer decreases atherosclerosis. *Circulation.* 2003;107(12):1640-6.
 90. Furbee JW Jr, Sawyer JK, Parks JS. Lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency increases atherosclerosis in the low density lipoprotein receptor and apolipoprotein E knockout mice. *J Biol Chem.* 2002;277(5):3511-9.
 91. **Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Shamburek AM, Freeman LA, Amar MJ, Auerbach B, et al. Safety and Tolerability of ACP-501, a Recombinant Human Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, in a Phase 1 Single-Dose Escalation Study.** *Circ Res.* 2016;118(1):73-82.
 92. Picaud S, Wells C, Felletar I, Brotherton D, Martin S, Savitsky P, et al. RVX-208, an inhibitor of BET transcriptional regulators with selectivity for the second bromodomain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(49):19754-9.
 93. Andriotti T, Stavale R, Nafee T, Fakhry S, Mohamed MMA, Sofiyeva

- N, et al. ASSERT trial - How to assess the safety and efficacy of a high frequency rTMS in postpartum depression ? A multicenter, double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017;5:86-91.
94. Nicholls SJ, Gordon A, Johannson J, Ballantyne CM, Barter PJ, Brewer HB, et al. ApoA-I induction as a potential cardioprotective strategy: rationale for the SUSTAIN and ASSURE studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(2):181-7.
95. Millar JS, Cuchel M. ApoA-I-Directed Therapies for the Management of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(10):60.
96. Stoekenbroek RM, Stroes ES, Hovingh GK. ApoA-I mimetics. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:631-48.
97. **Canfrán-Duque A, Lin CS, Goedeke L, Suárez Y, Fernández-Hernando C. Micro-RNAs and High-Density Lipoprotein Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(6):1076-84.**
98. Bell TA, 3rd, Graham MJ, Lee RG, Mullick AE, Fu W, Norris D, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of cholesteryl ester transfer protein enhances RCT in hyperlipidemic, CETP transgenic, LDLr^{-/-} mice. *J Lipid Res.* 2013;54(10):2647-57.
99. **Schmitz J, Gouni-Berthold I. APOC-III Antisense Oligonucleotides: A New Option for the Treatment of Hypertriglyceridemia. *Curr Med Chem.* 2018;25(13):1567-76.**
100. Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest.* 2006;116(3):607-14.
101. Laffitte BA, Repa JJ, Joseph SB, Wilpitz DC, Kast HR, Mangelsdorf DJ, et al. LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(2):507-12.
102. Baldán A, Bojanic DD, Edwards PA. The ABCs of sterol transport. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S80-5.
103. Belfowski J. Liver X receptors (LXR) as therapeutic targets in dyslipidemia. *Cardiovasc Ther.* 2008;26(4):297-316.
104. Ishida T, Choi S, Kundu RK, Hirata K, Rubin EM, Cooper AD, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest.* 2003;111(3):347-55.
105. O'Connell DP, LeBlanc DF, Cromley D, Billheimer J, Rader DJ, Bachovchin WW. Design and synthesis of boronic acid inhibitors of endothelial lipase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(3):1397-401.
106. Goodman KB, Bury MJ, Cheung M, Cichy-Knight MA, Dowdell SE, Dunn AK, et al. Discovery of potent, selective sulfonylfuran urea endothelial lipase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(1):27-30.
107. Tang NP, Wang LS, Yang L, Zhou B, Gu HJ, Sun QM, et al. Protective effect of an endothelial lipase gene variant on coronary artery disease in a Chinese population. *J Lipid Res.* 2008;49(2):369-75.

DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS E ATEROSCLEROSE

IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND ATHEROSCLEROSIS



Clique para acessar
o Podcast

Priscila Dias Cardoso Ribeiro¹
Antônio Silaide de Araújo
Júnior¹
Flávia Maria Matos Melo
Campos Peixoto¹
Edgard Torres dos Reis Neto²

1. Médico(a) Reumatologista, Pós-graduando(a) (Mestrado / Doutorado) em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

2. Médico Reumatologista, Professor Adjunto da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Edgard Torres dos Reis Neto.
Disciplina de Reumatologia/ Unifesp.
Rua Pedro de Toledo,
n. 720, 3 Andar. Vila Clementino.
CEP 04039-002.
edgard.torres@unifesp.br

RESUMO

As doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) caracterizam-se por manifestações heterogêneas e pleomórficas com acometimento de diversos órgãos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, seja por lesão cardíaca direta (endocárdio, miocárdio, pericárdio ou sistema de condução) ou mesmo por aumento do risco cardiovascular com o desenvolvimento de aterosclerose precoce. Por sua vez, a aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória, sendo um ponto comum entre diversas DRIM e um importante fator de morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na artrite reumatoide (AR) e nas espondiloartrites (EpA). A maior frequência de aterosclerose nessas doenças não é atribuída apenas aos fatores de risco cardiovasculares (FRCV) tradicionais, sendo a imunodesregulação e o processo inflamatório crônico persistentes importantes para a maior risco e precocidade da doença cardiovascular nesses pacientes. Neste artigo, abordaremos especificamente a aterosclerose no LES, AR e EpA, o manejo do risco cardiovascular em cada doença e como interpretar criticamente os escores de risco cardiovascular disponíveis na literatura nesse cenário. Deve-se estar atento a suas possíveis complicações, uma vez que muitas destas manifestações são silenciosas e indolentes e o reconhecimento precoce com controle da atividade de doença e dos FRCV são fundamentais. Além disso, os escores de risco para estratificação cardiovascular atualmente disponíveis devem ser interpretados com cautela nessa população, uma vez que o risco cardiovascular pode ser subestimado.

Descritores: Aterosclerose; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Artrite Reumatoide; Espondilite.

ABSTRACT

Immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) are characterized by heterogeneous and pleomorphic manifestations with involvement of several organs and systems, including the cardiovascular system, either by direct cardiac injury (endocardium, myocardium, pericardium or conduction system) or even by increased cardiovascular risk with the development of early atherosclerosis. Atherosclerosis is recognized as an inflammatory disease, being a common point among several IMRDs and an important factor in cardiovascular morbidity and mortality, especially in systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA). The higher frequency of atherosclerosis in these diseases is not attributed only to traditional cardiovascular risk factors (CVRF). Immune dysregulation and the persistent chronic inflammatory process also being important for the higher risk and earlier onset of cardiovascular disease in these patients. In this article, we will specifically address atherosclerosis in SLE, RA and SpA, the management of cardiovascular risk in each disease and how to critically interpret the cardiovascular risk scores available in the literature for these diseases. We should be aware of its possible complications since many of these manifestations are silent and indolent, and early recognition with control of disease activity and CVRFs are essential. In addition, the risk scores for cardiovascular stratification currently available should be interpreted with caution in these population since cardiovascular risk may be underestimated.

Keywords: Atherosclerosis, Lupus Erythematosus, Systemic; Arthritis, Rheumatoid; Spondylitis.

INTRODUÇÃO

Existem mais de 100 doenças reumáticas descritas compreendendo um desafio na prática clínica diária uma vez que apresentam etiopatogenia, fatores de risco, manifestações clínicas e tratamentos distintos. Algumas destas doenças podem apresentar manifestações heterogêneas e pleomórficas com acometimento de diversos órgãos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, seja através de lesão cardíaca direta (endocárdio, miocárdio, pericárdio ou sistema de condução) ou mesmo através do aumento do risco cardiovascular com desenvolvimento de aterosclerose precoce.^{1,2}

Por sua vez, a aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória,³ sendo um ponto comum entre diversas doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) e importante fator de morbimortalidade, especialmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na artrite reumatoide (AR) e nas espondiloartrites (EpA). A maior frequência de aterosclerose nestas doenças não é atribuída apenas aos fatores de risco cardiovasculares (FRCV) tradicionais, sendo a imuno-desregulação e o processo inflamatório crônico persistente importantes para a maior frequência e precocidade da doença cardiovascular nestes pacientes, comparando-os em alguns cenários ao paciente com diabetes *mellitus* (DM). São mecanismos imunológicos semelhantes entre a aterosclerose e algumas DRIM: recrutamento de células mononucleares, aumento da expressão de moléculas de adesão, liberação de citocinas pró-inflamatórias e de enzimas degradadoras de matriz e inibição da fibrinólise.^{1,2}

Desta forma, reconhecer as DRIM como um grupo de risco para as doenças cardiovasculares possibilita que seja realizado o manejo oportuno, incluindo não apenas o controle rígido da atividade da doença, mas também obrigatoriamente dos FRCV tradicionais. Neste artigo, abordaremos especificamente a aterosclerose no LES, AR e EpA, o manejo do risco cardiovascular em cada doença e como interpretar criticamente os escores de risco cardiovascular disponíveis na literatura para estas doenças.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, que pode acometer diversos órgãos e sistemas. É mais frequente em mulheres e tem incidência variável, com 8,7 casos /100.000 habitantes na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.⁴ Com a melhora do tratamento e diminuição da mortalidade nas últimas décadas, a doença vascular aterosclerótica tem sido apontada como importante causa de morbimortalidade.⁵ Em 1976, Urowitz et al., descreveram um padrão bimodal de mortalidade na doença, de forma prematura por atividade ou infecção, e tardia por complicações de doença aterosclerótica.⁶ Em países desenvolvidos, a doença vascular aterosclerótica é responsável por até 30% dos óbitos.⁷ Mulheres com LES entre 35 e 44 anos têm 52 vezes mais chance de infarto agudo do miocárdio (IAM) que aquelas sem LES da mesma faixa etária.⁵

Embora estudos prévios tenham demonstrado que pacientes com LES apresentem maior prevalência de FRCV tradicionais e não tradicionais, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, dislipidemia, menopausa precoce e sedentarismo,^{5,7} o aumento do risco cardiovascular não é decorrente apenas da presença destes fatores,⁸ sugerindo

que a doença desempenhe importante papel no desenvolvimento da doença aterosclerótica precoce.

Em 2002, estudo realizado na Disciplina de Reumatologia da Unifesp demonstrou, de forma pioneira, que pacientes com LES apresentam disfunção endotelial, mesmo na ausência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Neste estudo foi observado que a disfunção endotelial, através da técnica de vasodilatação mediada pelo fluxo, não apresentava associação direta com diversos fatores como, tempo de doença, dose cumulativa de prednisona, uso de antimalárico, anticorpos anticardiolipina, HAS, fenômeno de Raynaud, escore de atividade de doença ou presença de vasculite.⁹ Além disso, pacientes com LES apresentam maior frequência de placas em carótidas, sendo esta semelhante à encontrada em pacientes com AR e DM,¹⁰ com maior velocidade de progressão da placa.¹¹

De maneira interessante, Sella et al., encontraram anormalidades em cintilografia miocárdica em 28% de 82 pacientes com LES (média de idade de 37 ± 10 anos) assintomáticas do ponto de vista cardiovascular. Alteração cintilográfica foi associada a HDL baixo, DM e vasculite digital.¹² Vinte e uma pacientes foram submetidas a cateterismo cardíaco com achado de placas ateroscleróticas em 38% (87% descendente anterior em área correspondente à cintilografia), com associação com HAS, menopausa e presença de mais de quatro FRCV.¹³

Com relação ao perfil lipídico, é descrito que pacientes com LES apresentam aumento dos níveis séricos de VLDL e de triglicérides associado a diminuição dos níveis séricos de HDL e da apolipoproteína A-I, com piora deste perfil com a atividade da doença.¹⁴ Sabe-se que a HDL é considerada um fator protetor independente para doença cardiovascular, com efeito pleiotrópico incluindo potencial antioxidante, anti-inflamatório, antiapoptótico, antitrombótico e melhora da função endotelial.¹⁵

Entretanto, nos últimos 20 anos alguns estudos demonstraram que, mesmo quando em níveis sanguíneos adequados, o HDL pode não desempenhar as suas funções, perdendo seu efeito protetor ou mesmo tornando-se aterogênico. É caracterizado por alterações na sua composição proteica, com aumento dos níveis de ceruloplasmina e substância amiloide A e diminuição da apo-AI, da paraoxonase e do fator ativador de plaquetas-acetilhidrolase. Estas modificações podem ser induzidas por enzimas (mieloperoxidase, triptase-quimase, metaloproteinases, etc) que degradam ou oxidam as apolipoproteínas; por alterações metabólicas, como a glicação em estados hiperglicêmicos; e mesmo por modificações induzidas por estados inflamatórios e autoimunes.^{15,16}

Assim, o HDL pode ter um papel anti-inflamatório, protegendo o LDL da oxidação ou, em algumas situações, pode ser disfuncional, ou seja, falhar em prevenir a formação do LDL oxidado, ou mesmo pró-inflamatório, aumentando a sua formação^{15,17} e o risco da doença aterosclerótica. Desta forma, evidências recentes sugerem que o estado inflamatório crônico da doença é capaz de promover a conversão do HDL em um estado pró-oxidante e pró-inflamatório, aumentando o risco da aterosclerose.¹⁶⁻¹⁸

McMahon et al., encontraram maior frequência de HDL pró-inflamatório em pacientes com LES, principalmente naqueles com antecedente de doença arterial coronariana, sem correlação com atividade da doença.¹⁷ Em outro estudo,

McMahon et al., encontraram que o HDL pró-inflamatório aumentou o risco em 17 vezes para placa de carótida e três vezes para espessamento médio-intimal.¹⁸ Em estudo do mesmo grupo, McMahon et al., encontraram níveis aumentados de leptina em pacientes com LES, principalmente naqueles com placa em carótida e mais HDL pró-inflamatório,¹⁹ sugerindo que as adipocinas desempenham um papel imunomodulador, como elo de ligação entre o sistema imune, o metabolismo e a aterosclerose.²⁰ Por sua vez, em estudo transversal em pacientes com LES, Volkmann et al., demonstraram que baixo nível de atividade física esteve associado com aterosclerose subclínica e HDL pró-inflamatório.²¹

MANEJO DO RISCO CARDIOVASCULAR NO LES

Além do controle da atividade de doença, prevenção de danos e uso dos corticosteroides na menor dose possível pelo menor tempo necessário, o controle dos FRCV é fundamental, sendo essenciais a educação do paciente e orientações acerca de modificações do estilo de vida.

Dentre as medidas não farmacológicas, estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa já demonstraram melhora da função endotelial, sem piora da atividade de doença, com o exercício físico aeróbio por 16 semanas em pacientes com LES,²² demonstrando possíveis mecanismos efetores do exercício com impacto no sistema imune e FRCV de pacientes com LES.

A hidroxicloroquina (HCQ) é uma medicação que deve ser prescrita no tratamento de todos os pacientes com LES ao menos que haja contraindicação ao seu uso, uma vez que apresenta múltiplos benefícios, incluindo: melhora da atividade da doença e redução de novos *flares*; prevenção de dano cumulativo; possível redução no risco de mortalidade; benefícios no metabolismo glicêmico e lipídico; redução de fenômenos trombóticos e da prevalência de síndrome metabólica.²³ Reduz em até 68% o riscos de trombooses venosas ou arteriais (OR = 0,31; IC95% 0,13-0,71).²⁴ Penn et al., demonstraram que o uso da HCQ foi associado a menor glicemia de jejum e índice HOMA em pacientes com LES.²⁵ O exato mecanismo pelo qual a HCQ atua no metabolismo lipídico ainda não está claro, porém, provavelmente envolve redução na síntese hepática do colesterol com inibição da função lisossomal, bloqueio do transporte e metabolismo do colesterol lisossomal, estimulação da atividade do receptor de LDL, aumento da HMG-CoA redutase e diminuição de precursores de esteroides biliares.²⁶ Recente revisão sistemática e metanálise realizada com 823 participantes de nove estudos encontrou que a HCQ reduziu o colesterol total em média 26,8 mg/dL (IC95% 8,3-45,3, p=0,004). Quando avaliado o efeito da droga sobre o LDL, a HCQ reduziu o LDL em 24,3 mg/dL, em média (IC 95% 8,9-39,8, p=0,002). Entretanto, havia grande heterogeneidade entre os estudos e não foi possível analisar a influência do uso de estatina nestes resultados.²⁷

ARTRITE REUMATOIDE

A AR é uma doença autoimune sistêmica que afeta aproximadamente 0,5 a 1,0% da população mundial, sendo mais comum em mulheres dos 35 aos 55 anos de idade. É

caracterizada por poliartrite simétrica e aditiva de grandes, médias e pequenas articulações, com potencial de erosão e manifestações extra articulares, além de evolução para deformidades e perda da capacidade funcional.²⁸ Desde a década de 1950, sabe-se que pacientes com AR apresentam menor sobrevida que a população geral, incluindo risco elevado de doença coronariana e IAM.²⁹ Em duas meta-análises que incluíram juntas mais de 150.000 pacientes, a AR foi associada a risco 48% maior de eventos cardiovasculares (RR 1,48 IC 95% 1,36-1,62) e a incidência 50% maior de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares (taxa de mortalidade padronizada 1,50; IC 95% 1,39-1,61) em comparação com a população geral.³⁰

Assim como no LES, pacientes com AR apresentam maior frequência de FRVC, incluindo HAS, DM, dislipidemia, obesidade e tabagismo.³¹ Este último é um fator de risco compartilhado tanto para o desenvolvimento de aterosclerose como na etiopatogenia e prognóstico da AR.³² Da mesma forma, os FRCV convencionais, não explicam totalmente o aumento do risco cardiovascular nestes pacientes e o sistema imune e processo inflamatório crônico da doença exercem um papel fundamental na patogênese da doença cardiovascular e aterogênese.

Diversos estudos observacionais identificaram associações entre maior atividade da AR e desfechos cardiovasculares.^{29,30} Em coorte americana, índices de atividade de doença atingindo a faixa de remissão foram associados a um risco 53% menor de eventos cardiovasculares do que naqueles com alta atividade da doença, independentemente dos FRCV e do tratamentos da AR.³³ Outro estudo mostrou ainda que cada período de atividade de seis semanas foi associado a um aumento de 7% no risco de doença cardiovascular, ao passo que pacientes em remissão persistente tiveram um risco semelhante ao de controles.³⁴ Marcadores laboratoriais de atividade inflamatória como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) também foram associadas a aumento do risco cardiovascular.³⁵ Da mesma forma, anticorpos associados à doença, como fator reumatoide e anti-CCP, também foram associados com maior risco de doença coronariana.^{36,37} Pacientes com AR também apresentam maior disfunção endotelial³⁸ e maior rigidez arterial.³⁹

Estudos demonstraram também que o risco cardiovascular dos pacientes com AR é semelhante ao dos pacientes com DM tipo 2.⁴⁰⁻⁴² Além disso, pacientes com AR apresentam maior risco de mortalidade por IAM,⁴³ isquemia silenciosa, novo infarto e de morte súbita^{44,45} que a população geral.

Outro ponto interessante na AR é o chamado “paradoxo dos lipídeos”. Durante a doença em atividade, pode-se encontrar diminuição dos níveis de colesterol total e LDL com aumento do risco cardiovascular pelo processo inflamatório da doença. Por outro lado, com o tratamento da doença pode haver aumento dos níveis de LDL sem aumento do risco cardiovascular.⁴⁶ Este fato pode contribuir para subestimação do RCV através de escores, classificando como baixo risco aproximadamente 60% dos pacientes com calcificação de artéria coronariana acima de 300 e aproximadamente 1/3 daqueles que subsequentemente apresentaram evento cardiovascular.⁴⁷

MANEJO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA AR

Assim como nas demais DRIM, o manejo do risco cardiovascular na AR envolve também o controle dos FRCV tradicionais e da atividade da doença. Uma vez que a doença cardiovascular na AR pode ser silenciosa, medidas preventivas e de rastreamento adequadas são fundamentais. Dessa forma é importante reconhecer a AR como doença associada a maior risco para doença cardiovascular, controlar adequadamente a atividade da doença e intervir sobre os FRCV.

O exercício físico melhora a aptidão cardiorrespiratória e diminui o risco cardiovascular em pacientes com AR. Treinamento aeróbio e de resistência por seis meses em pacientes com AR com doença ativa melhorou o $VO_{2\text{máximo}}$, perfil lipídico e a pressão arterial, sem piora da atividade da doença.⁴⁸ O tabagismo deve ser interrompido tão logo quanto possível, uma vez que é um forte elo de prognóstico tanto para as doenças cardiovasculares como para a própria AR.³²

O tratamento da AR passou por muitos avanços nas últimas décadas, especialmente com o uso das medicações imunobiológicas e a possibilidade de redução na dose e tempo do uso de corticosteroides e de anti-inflamatórios não hormonais.⁴⁹

O metotrexato, considerado a pedra angular do tratamento da AR, atraiu um interesse relevante por seus potenciais efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores. Em revisão sistemática e meta-análise que incluiu 236.525 pacientes com AR, o metotrexato foi associado a redução de 28% dos eventos cardiovasculares (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,91) (50). Além disso, a hidroxiclórico também pode ser utilizada no tratamento da AR, especialmente quando associada ao metotrexato ou ao metotrexato e sulfassalazina,⁴⁹ com um risco significativamente reduzido de diabetes, melhora do perfil lipídico e redução de quase 70% nos eventos cardiovasculares.²³

Em relação às terapias biológicas, revisão sistemática e meta-análise estimou uma redução de 30% no risco de eventos cardiovasculares com inibidores de TNF α (RR 0,70; IC 95% 0,54-0,90), com associações protetoras especificamente para infarto do miocárdio (RR 0,59; IC 95% 0,36-0,97) e acidente vascular cerebral (RR 0,57; IC95% 0,35-0,92).⁵⁰ Por outro lado, o aumento de colesterol total, LDL e triglicérides vistos em pacientes em tratamento com tocilizumabe (anti-IL6) não se traduziu necessariamente em aumento de eventos cardiovasculares, com possível redução do número de IAM, sugerindo que o controle do processo inflamatório é um ponto fundamental para prevenção cardiovascular do paciente com AR.⁵¹

Estatinas levam a reduções marcantes nos eventos cardiovasculares na população geral e parecem ter eficácia semelhante em pacientes com AR. Meta-análise mostrou os efeitos pleiotrópicos das estatinas na AR, com diminuição dos marcadores inflamatórios, citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6) e do número de articulações dolorosas e edemaciadas.⁵²

ESPONDILIOARTRITES

As EpA são um grupo de doenças inflamatórias que compartilham entre si algumas características como o envolvimento do esqueleto axial (sacroilíacas e coluna),

articulações periféricas (oligoartrite assimétrica de grandes articulações dos membros inferiores), entesite, manifestações extra articulares (uveíte anterior, doença inflamatória intestinal e psoríase) e presença do HLA-B27 em diferentes frequências. Neste grupo estão incluídas a espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (APSO), espondiloartropatia associada à doença inflamatória intestinal, artrite reativa e espondiloartrite indiferenciada. Por apresentarem maior prevalência e um maior número de estudos avaliando doença cardiovascular, serão abordadas apenas a EA e a APSO neste texto. Assim como nas demais DRIM, tanto na EA como na APSO, o aumento do risco cardiovascular é associado a uma combinação de fatores de risco tradicionais e outros inerentes à atividade inflamatória sistêmica das doenças.⁵³

Com relação aos FRCV, a HAS é mais prevalente em pacientes com EA (41% vs. 31%) e APSO apresenta o dobro de risco em relação a população geral.⁵⁴ O risco de DM tipo 2 é maior em indivíduos com APSO (RR: 1,72 IC 95% 1,56-2,12), assim como obesidade e síndrome metabólica. Na APSO, o perfil lipídico é caracterizado por redução nos níveis de HDL e maiores níveis de triglicérides quando analisados comparativamente com adultos sem a doença. Estudos recentes identificaram que o perfil de citocinas inflamatórias na APSO poderia explicar este perfil lipídico. Pacientes com APSO apresentam aumento na resistência à insulina e disfunção endotelial com desenvolvimento de aterosclerose precoce.^{53,54}

Pacientes com EA apresentam aumento na mortalidade quando comparado a população geral (RR 1,6; IC 95% 1,44-1,77),⁵⁵ sendo a doença cardiovascular a principal causa de óbito nessa população em alguns países, variando entre 30 e 50%.⁵⁶ Embora ainda tenhamos poucos estudos publicados, evidência atuais apontam para um risco similar ao da AR. O IAM (RR 1,6; IC 95% 1,32-1,93) e o acidente vascular cerebral (AVC) (RR 1,5; IC 95% 1,39 -1,62) são os principais eventos descritos.⁵⁷

Com relação aos pacientes com APSO, coorte dinamarquesa identificou maior risco de eventos cardiovasculares como IAM fatal e não fatal e AVC quando comparado com controles saudáveis (RR 1,79; IC 95% 1,31-2,45).⁵⁸ A presença de placas ateroscleróticas em carótidas, identificadas por meio de angio-tomografia, foi maior em pacientes com APSO (76%) em relação a voluntários sem a doença (44%).⁵⁶ Quando comparada com outras DRIM, a APSO possui risco de eventos cardiovasculares semelhante ao da AR.⁵³

MANEJO DO RISCO CARDIOVASCULAR NOS PACIENTES COM EPA

Para EA e APSO recomenda-se manter o paciente em remissão ou baixa atividade da doença. Da mesma forma, deve-se recomendar mudanças no estilo de vida, enfatizando orientações sobre dieta saudável, interrupção do tabagismo, controle do peso e atividade física. Estudos recentes associam diminuição nos níveis de marcadores inflamatórios e menores índices de atividade de doença naqueles que praticam exercícios físicos de forma regular. A HAS é o principal fator de risco modificável nesta população e o seu tratamento deve ser feito da mesma forma que para a população geral. Terapia com estatina tem potencial de reduzir o risco cardiovascular nestes

pacientes independente da redução dos níveis lipídicos, com recomendação atual da *European League Against Rheumatism* (EULAR) de início de estatina de alta potência para aqueles com risco cardiovascular elevado, mensurado pelos escores de predição de eventos cardiovasculares.^{59,60}

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) fazem parte do esquema terapêutico inicial na maioria dos pacientes com EA. Tradicionalmente os AINHS são implicados em aumento do risco cardiovascular na população geral, porém, a maioria dos estudos não identificou aumento nos eventos cardiovasculares nos pacientes com EA que fazem uso de AINHS.⁵⁹ O metotrexato, reduziu em 21% o risco de eventos cardiovasculares maiores e em 18% o risco de IAM na APSO.^{53,59}

Ainda não há dados conclusivos sobre o risco cardiovascular em pacientes com EpA e uso de biológicos inibidores TNFalfa. Estudos pequenos demonstraram que o uso do anti-TNFalfa melhora o perfil lipídico e reduz o espessamento médio-intimal da carótida em pacientes com EA e APSO. Acredita-se também que ao reduzir a atividade inflamatória sistêmica, estas drogas poderiam reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores.⁵⁹

AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Os principais escores de predição de risco cardiovascular podem subestimar a presença de eventos cardiovasculares em pacientes com DRIM. Os modelos tradicionais como escore de *Framingham*, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) e o escore global de risco cardiovascular da sociedade americana de cardiologia não contemplam as DRIM entre os fatores de risco. Esforços para desenvolver novos modelos de predição de doença cardiovascular para uso nas DRIM ou para modificar os modelos existentes com um fator de correção foram realizados com o desenvolvimento de novas ferramentas. Na Europa, a calculadora

SCORE é uma das mais usadas para previsão de risco de doença cardiovascular e, nos pacientes com AR, a EULAR recomenda um fator de correção multiplicando-se o valor obtido por 1,5 como uma forma de melhor estimar o risco cardiovascular nesta população. Recentemente, vários modelos de previsão de risco de doença cardiovascular, como o *Q Research Cardiovascular Risk Algorithm* (QRISK3), incorporaram a AR e o LES em seu modelo de risco.⁶¹ O Escore de Risco Expandido na AR é um escore derivado do registro CORRONA que inclui características específicas da doença sem necessidade de dados laboratoriais.⁶² Esta pontuação de risco parece funcionar tão bem quanto QRISK3, no entanto, estudos de validação ainda são necessários.⁶³ (Tabela 1)

No LES, o QRISK3 é capaz de identificar mais pacientes com risco elevado de doença cardiovascular em 10 anos em comparação ao escore de *Framingham*, SCORE e ao escore global de risco cardiovascular da Sociedade Americana de Cardiologia.⁶⁴

Como o risco cardiovascular nos pacientes com AR e EPA parece ser semelhante, a recomendação ao se avaliar um paciente com EPA através do QRISK é que seja pontuado o item relativo a AR.⁶⁰ Estudo recente identificou que mesmo utilizando as recomendações da EULAR, 93% dos eventos cardiovasculares em portadores de APSO ocorreram em pacientes estratificados como baixo ou moderado risco.⁶⁵ Este dado reforça que atualmente ainda não dispomos de um método ideal para estratificação de risco cardiovascular nos pacientes com DRIM. Estudos envolvendo validação de novos escores nesta população estão em andamento.^{59,65}

O uso de métodos de imagem como, por exemplo, ultrasonografia de carótidas para estratificação e rastreamento de doença aterosclerótica precoce pode ser realizado para pacientes de risco intermediário, o que permite reclassificar o paciente em alto risco cardiovascular em uma proporção significativa dos casos.

Tabela 1. Características dos diferentes modelos de predição de risco cardiovascular.

	Idade (anos)	Predição	Fatores de risco e variáveis analisadas	Comentários
Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)	40-70	Risco de mortalidade por doença cardiovascular em 10 anos	Idade, sexo, tabagismo, razão colesterol total/HDL, pressão arterial sistólica	Multiplicação por 1,5 para correção de subestimativa
QRISK3	24-80	Risco de morbimortalidade por doença cardiovascular em 10 anos	Fatores de risco estabelecidos e fatores adicionais como estágio de doença renal crônica (I-V), variabilidade de pressão arterial sistólica, migrânea, corticoesteroides, LES, antipsicóticos atípicos, doença mental grave, HIV/SIDA e disfunção erétil em homem	Ajuda a identificar pacientes com risco cardiovascular mais alto
Escore de risco em artrite reumatoide expandido	Todas	Risco de mortalidade por doença cardiovascular em 10 anos	Fatores de risco específicos da AR: duração de doença, disfuncionalidades e uso de corticoesteroides	Dados laboratoriais são desnecessários; Validado internamente no registro CORRONA e ainda sem validação externa

Adaptado de Hanslija et al.⁶⁶

CONCLUSÕES

O LES, a AR, a EA e a APSO apresentam maior morbimortalidade cardiovascular e o médico clínico e especialista devem estar atentos a este cenário e suas possíveis complicações, uma vez que muitas destas manifestações são silenciosas e indolentes e o reconhecimento precoce com controle da atividade de doença e dos FRCV são fundamentais. Os escores de risco para estratificação cardiovascular atualmente disponíveis

devem ser interpretados com cautela nessa população uma vez que o risco cardiovascular pode estar subestimado.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693-704.
2. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):168-76.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
4. Pereira Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):408-15.
6. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5.
7. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-9.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7.
9. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(2):292-7.
10. Tektonidou M, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfakakis P, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(3):308-12.
11. Baragetti A, Ramirez G, Magnoni M, Garlaschelli K, Grigore L, Berteotti M, et al. Disease trends over time and CD4 + CCR5 + T-cells expansion predict carotid atherosclerosis development in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(1):53-63.
12. Sella E, Sato E, Leite W, Oliveira Filho J, Barbieri A. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Annals Rheum Dis*. 2003;62(11):1066-70.
13. Sella E, Sato E, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3168-75.
14. Borba E, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997;6(6):533-9.
15. Navab M, Hama SY, Hough GP, Subbanagounder G, Reddy ST, Fogelman AM. A cell-free assay for detecting HDL that is dysfunctional in preventing the formation of or inactivating oxidized phospholipids. *J Lipid Res*. 2001;42(8):1308-17.
16. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):213.
17. McMahon M, Grossman J, Fitzgerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2541-9.
18. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2428-37.
19. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, Fitzgerald J, Ragavendra N, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidized lipids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1619-24.
20. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2007;13(36):3676-80.
21. Volkman ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, Fitzgerald J, Ragavendra N, et al. Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):258-65.
22. dos Reis-Neto ET, da Silva AE, Monteiro CM, de Camargo LM, Sato EI. Supervised physical exercise improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2187-95.
23. dos Reis Neto E, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Ferreira GA, Marques C, Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):32.
24. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):863-8.
25. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1136-42.
26. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 2):e167-80.
27. Babary H, Liu X, Ayatollahi Y, Chen XP, Doo L, Uppaluru LK, et al. Favorable effects of hydroxychloroquine on serum low density lipid in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):84-92.
28. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
29. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1953;249(14):553-6.
30. Avina-Zubieta J, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman A, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.
31. Jafri K, Bartels C, Shin D, Gelfand J, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res*. 2017;69(1):51-7.

32. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):70-81.
33. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1449-55.
34. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major B, Michet C, Matteson E, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):560-5.
35. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall S, Chen L, Baddley J, Cannon G, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2): 341-7.
36. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson D, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1649-54.
37. López-Longo F, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4): 419-24.
38. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkimattila S, Taskinen M, Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1637-41.
39. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SML, Yasmin N, Bearcroft PWP, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation.* 2006;114(11):1185-92.
40. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1571-9.
41. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1395-400.
42. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6): 929-34.
43. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Ohman M-L, Wällberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2): 263-6.
44. Douglas KMJ, Pace AV, Trehan GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):348-53.
45. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11.
46. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482-7.
47. Kawai VK, Chung CP, Solus JF, Oeser A, Raggi P, Stein CM. The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):381-5.
48. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Nightingale P, Kitas G, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1819-25.
49. Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):2.
50. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-9.
51. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):372-80.
52. Lv S, Liu Y, Zou Z, Li F, Zhao S, Shi R, et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):69-76.
53. Ferguson L, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(8):461-74.
54. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Laussane).* 2018;5:62.
55. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1466-72.
56. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(5):466-70.
57. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):612-20.
58. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Int Med.* 2011;270(2):147-57.
59. Liew J, Ramiro S, Gensler L. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):369-89.
60. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters M, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
61. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2099.
62. Solomon DH, Shao M, Wolski K, Nissen S, Husni ME, Paynter N. Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1225:31.
63. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Lato V, Becciolini A, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): the performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14656.
64. Di Battista M, Tani C, Elefante E, Chimera D, Carli L, Ferro F, et al. Framingham, ACC/AHA or QRISK3: which is the best in systemic lupus erythematosus cardiovascular risk estimation? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):602-8.
65. Navarini L, Margiotta DPE, Caso F, Currado D, Tasso M, Angeletti S, et al. Performances of five risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with Psoriatic Arthritis: An Italian bicentric study. *PLoS One.* 2018;13(10): e0205506.
66. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche A-K, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e59-e70.

ANOMALIAS DE CORONÁRIA: SUSPEIÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

CORONARY ANOMALIES: CLINICAL SUSPICION AND IMAGING DIAGNOSIS

Ibraim Masciarelli F Pinto¹

1. Fleury Medicina e Saúde. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Ibraim Masciarelli F Pinto. Fleury Medicina e Saúde – Unidade Ponte Estaiada. Av Jornalista Roberto Marinho, 85, CEP 04576-010. Ibraim.pinto@grupofleury.com.br

RESUMO

Alterações congênitas das artérias coronárias são entidades raras, que despertam preocupação por serem possíveis causas de morte súbita. Por sua baixa frequência populacional, não se preconiza o uso de métodos de rastreio populacional, mas a avaliação anatômica das malformações é fundamental. Em especial, deve-se analisar com muita atenção se há ou não sinais de compressão extrínseca. Esta, muitas vezes, é provocada pela túnica da aorta, no interior da qual os vasos em posição não habitual podem percorrer trajetos longos. A compressão pode ser significativa, porém, apenas em pontos curtos e isolados das artérias. Para se compreender melhor os tipos e as consequências em potencial dessas anormalidades, deve-se rever o processo de embriogênese dos vasos cardíacos, uma vez que os óstios e as porções proximais do vaso têm desenvolvimento distinto dos vasos coronários e sua união, que também pode ser fonte de anormalidade, ocorre semanas após o início de sua formação. O uso de exames depende das características locais e dos equipamentos utilizados, ficando as opções não invasivas habitualmente relacionadas ao uso de tomografia das artérias coronárias como primeira opção. Exames funcionais têm contribuição limitada nessas condições e a opção por tratamento invasivo é feita a partir, fundamentalmente, de critérios anatômicos. Casos considerados de baixo risco (em geral sem o envolvimento da artéria coronária esquerda e com trajeto não interarterial) podem realizar atividade física supervisionada e programada, mas os casos com maior associação à ocorrência de morte súbita só podem ter atividade liberada depois de revascularização cirúrgica ou percutânea e, preferencialmente, depois de exames funcionais que comprovem a segurança desse tipo de atividade.

Descritores: Anomalias Cardiovasculares; Artérias Coronárias; Revascularização Miocárdia.

ABSTRACT

Congenital anomalies of the coronary arteries are rare conditions that raise concern because they are possible causes of sudden death. Due to their low prevalence, the use of population screening methods is not recommended, but the anatomical evaluation of malformations is essential. In particular, whether or not there are signs of extrinsic compression must be carefully analyzed. This is often caused by the aortic tunic, within which vessels in an abnormal position can travel long paths. Compression may be significant, but only at short, isolated points of the arteries. To better understand the types and potential consequences of these abnormalities, the process of embryogenesis of the coronary vessels should be reviewed, since the development of the ostia and the proximal portions of the vessel is different from that of the coronary vessels and their union, which may also be a source of abnormality, occurring weeks after the beginning of their formation. The use of tests depends on the local characteristics and the equipment used, with non-invasive options usually related to computed tomography of the coronary arteries as the first option. The contribution of functional exams in these conditions is limited and the option of invasive treatment is based, fundamentally, on anatomical criteria. Cases considered low risk (generally without the involvement of the left coronary artery and with a non-interarterial course) may engage in supervised and programmed physical activity, but cases more closely associated with the occurrence of sudden death can only have activity authorized following surgical or percutaneous revascularization, preferably after functional exams that prove the safety of this type of activity.

Keywords: Cardiovascular Anomalies; Coronary Arteries; Myocardial Revascularization.

INTRODUÇÃO

A presença de alterações congênitas das artérias coronárias vem ganhando importância à medida em que exames de imagem não invasivos têm exibido maior capacidade de demonstrar a presença de atipias de origem, trajeto ou ainda fístulas entre as artérias coronárias e diferentes cavidades cardíacas e possibilitado a associação entre tais achados e a ocorrência de morte súbita em indivíduos jovens, particularmente em atletas. Levantamentos recentes¹ sugerem que a incidência desta anormalidade possa comprometer de 0,2 a 5,6% da população, enquanto que estudo que utilizou ressonância magnética como forma de rastrear relatou incidência de anomalias consideradas graves em cerca de 1300000 da população americana.²

Devido a potencial gravidade do quadro é importante que o cardiologista esteja atento aos principais elementos que possam levar à suspeição da existência deste tipo de alteração e utilize os exames diagnósticos de modo racional, a fim de providenciar o tratamento adequado e a tempo de reduzir as potenciais consequências adversas associadas às alterações congênitas das artérias cardíacas.

EMBRIOLOGIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

A formação dos óstios e das porções proximais das artérias coronárias ocorre após a divisão do tronco comum primitivo em aorta torácica e artéria pulmonar, num processo que envolve apoptose das células ao redor da raiz da aorta e a penetração de células coronárias endoteliais primordiais. Com o tempo, há recrutamento de células musculares lisas, o que leva ao amadurecimento destes vasos e a ligação destes com a rede de capilares miocárdicos, que tem formação distinta.³⁻⁵

A rede de capilares do coração se forma na medida em que ocorre aumento da espessura da porção compactada do miocárdio, com consequente hipóxia e liberação de elementos que promovem maior expressão de fatores tais como o VEGF mRNA, dentre outros importantes fatores angiogênicos. A medida em que este processo evolui, o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) passa a desempenhar papel crítico na determinação dos locais onde se situarão os óstios e as porções proximais das artérias coronárias. Precursoras das células musculares lisas migram e se diferenciam a partir de estímulos que incluem as forças de cisalhamento no interior dos vasos recém formados e o envolvimento das células da crista neurocardíaca. Estas etapas que terminam por envolver a conexão desses segmentos, são compartilhadas por diferentes espécies, o que facilita o desenvolvimento de modelos animais que possam ser empregados para a melhor compreensão das causas e consequências das diferentes anomalias das artérias coronárias.^{3,6,7} O estudo destes modelos permitiu identificar que a falha da expressão de alguns destes elementos pode estar associado à ocorrência de anomalias congênitas das coronárias, bem como demonstrar que, muitas vezes, há falha dos vasos em migrar e se conectar aos sítios onde normalmente deve haver a formação e maturidade dos óstios coronários.³ Tais estudos também demonstraram que a presença de miocárdio não compactado e anomalias congênitas das artérias coronárias

têm em comum defeitos na via de sinalização Notch, que tem relações com a expressão do fator de crescimento vascular (VEGF) e com a migração e o amadurecimento das células musculares lisas.⁷ Estas relações podem justificar a associação encontrada por Angelini e cols entre miocárdio não compactado e anormalidades de origem das artérias coronárias em estudo utilizando ressonância magnética avaliando população de jovens norte-americanos.² Pesquisas animais mostram que na situação de miocárdio não compactado, há importante alteração no processo de amadurecimento das artérias coronárias, em processo que também envolve alteração da via de sinalização Notch.⁸

TIPOS DE ANOMALIAS CONGÊNITAS DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

Anomalias das artérias coronárias são consequências de erros da embriogênese, que podem acontecer em qualquer momento das etapas que foram descritas anteriormente e que fazem com que o óstio, e/ou o trajeto dos vasos passe a se situar em posições fora dos locais vistos em indivíduos sem anormalidades coronárias. Elas podem, de modo geral, serem caracterizadas de acordo com o trajeto que assumem, como interarterial, subpulmonar (seja intraconal ou intraseptal), pré pulmonar, retroaórtica ou retrocardíaca.^{1,9} Contudo, uma outra abordagem, caracterizando os tipos de alterações congênitas conforme o local e a base embriológica relacionada ao seu desenvolvimento pode auxiliar o médico a compreender melhor os potenciais riscos envolvidos com esta anormalidade.

Atipias de óstio das artérias coronárias

Habitualmente reserva-se o uso deste termo para as condições nas quais estas variações resultam em desvios significativos em relação habitual. Contudo, embora os óstios das artérias coronárias possam se situar em múltiplas localizações, as condições de maior impacto clínico são aquelas nas quais há alteração do trajeto que possa implicar em prejuízo da perfusão do território irrigado pela artéria anômala.³ Um aspecto fundamental na decisão terapêutica é o fato de que a porção inicial das artérias coronárias em situação de atipias, têm parte de seu trajeto no interior da túnica da aorta, habitualmente por cerca de 3 a 12mm, o que pode resultar em diferentes graus de compressão extrínseca, em especial durante a sístole. Este fato pode implicar na presença de reduções significativas da luz em alguns tipos de anomalias congênitas das artérias coronárias e segundo alguns pode ser o principal mecanismo relacionado à instalação de isquemia, necrose miocárdica e disfunção contrátil do miocárdio.³ No caso da coronária direita, este é o motivo pelo qual há compressão e redução da luz quando o vaso se origina do seio de valsava esquerdo, condição na qual há risco aumentado de morte súbita. A maior parte das demais atipias de origem das artérias coronárias não se acompanham de diminuição da área disponível para o fluxo de sangue e, portanto, cursam com menor possibilidade de provocar morte súbita.¹⁰

Já no caso de alterações congênitas envolvendo a coronária esquerda, há maior número de situações nas quais pode acontecer diminuição da luz arterial por compressão da túnica da aorta. A alteração mais comum habitualmente associada a risco elevado de morte súbita se dá quando

o tronco da coronária esquerda tem origem no seio direito e sofre compressão pela túnica da aorta significativa. Quando não há trajeto intramural que promova obstruções significativas nem ao repouso, nem em esforço (que pode acontecer e é relevante causa de morte em atletas jovens), as anomalias congênitas podem passar sem manifestação clínica e ser achado incidental em indivíduos de idade mais avançada.^{3,11} Contudo, algumas variantes de origem anômala da coronária esquerda podem ter trajeto benigno, tais como a condições em que o curso do vaso é retro-aórtico ou intrasseptal.³ Embora os exames não invasivos possam ser úteis no sentido de identificar os casos de anomalia coronária, muitas vezes a confirmação da relação entre a alteração da origem do vaso coronário e a presença de isquemia dependerá da confirmação do ultrassom intracoronário.¹⁰ É importante também mencionar que mesmo em caso de trajetos não malignos, pode haver ainda angina em decorrência de espasmo coronário.⁹ É importante também lembrar que no tipo de alteração congênita das artérias coronárias mais relacionados com morte súbita, aquela em que há trajeto interarterial do vaso coronário, é habitual existir longos trajetos intramurais destes vasos.⁹

Por fim, as artérias coronárias podem ter origem a partir da artéria pulmonar. De modo geral, esta condição é bem tolerada na vida intra-uterina devido às particularidades da circulação no período pré-natal, mas após o nascimento pode haver infarto e insuficiência cardíaca, principalmente devido a presença de disfunção isquêmica crônica do miocárdio ventricular. Em alguns casos, a decisão terapêutica pode depender até da presença de viabilidade – caso persista hibernação crônica – pela possibilidade de haver melhora da contratilidade miocárdica após a normalização do fluxo arterial coronário.³

Anomalias intrínsecas dos óstios das artérias coronárias

Estas condições incluem estenoses e atresias dos óstios das artérias coronárias, muitas vezes como resultado de atrofia por uma membrana oclusiva ou por oclusão em decorrência de displasia de algum folheto valvar aórtico. É muito importante nestes casos observar se há circulação colateral que nutra adequadamente o miocárdio, condição na qual pode haver vida normal, a menos que exista trajeto intramural do óstio presente.^{3,9}

Anomalias de trajeto

Geralmente são caracterizadas como trajeto intramiocárdico ou ponte miocárdica e são considerados em maior parte benignas. A despeito de alguns estudos referindo que pode existir disfunção endotelial nestes locais o que poderia levar ao desencadeamento de angina, ainda há muita controvérsia em relação à potencial correlação entre a alteração do trajeto e a presença de angina. Isto ocorre porque cerca de 80% da irrigação miocárdica acontece durante a diástole e quando as artérias coronárias exibem trajeto intramuscular, se houver compressão extrínseca, esta ocorre em especial no miocárdio.³ Em particular, após a introdução na prática clínica da tomografia de coronárias, observa-se a presença de trajeto intramiocárdico na artéria descendente anterior de um grande número de indivíduos que apresentam obstruções em outros pontos da árvore coronária que são responsáveis pelos sintomas ou alterações de exames que provocaram a solicitação do exame.⁹

Anomalias de término

Este grupo compreende a presença de fistulas, seja para uma ou ambas as cavidades ventriculares, nestes casos em geral por conexão de vasos arteriolares ou capilares com o interior dos ventrículos, ou com câmaras de mais baixa pressão, tais como átrios, artéria ou veias pulmonares ou cavas, envolvendo preferencialmente porções mais proximais dos vasos.¹² A repercussão deste tipo de alteração depende de vários elementos, dentre eles o tamanho. Quando pequenas, os pacientes podem permanecer assintomáticos, enquanto que nos casos de maior calibre pode haver calcificação e desenvolvimento de aneurismas. Estes, por sua vez, podem mostrar trombos que podem embolizar, lentificam o fluxo e, segundo alguns estudos, podem desviar o fluxo por representar regiões de pressão mais reduzida. Em situações mais raras, o débito pela fistula pode provocar sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas e, desta forma, desencadear insuficiência cardíaca.^{1,3,9} A despeito do fato de serem raras e assintomáticas na grande maioria dos pacientes, fístulas são as alterações congênitas das artérias coronárias que mais frequentemente podem alterar as condições hemodinâmicas do fluxo arterial coronário.¹²

As artérias coronárias podem ainda apresentar alterações congênitas em relação ao diâmetro e ao número de vasos, sendo a ausência do tronco da coronária esquerda um frequente achado incidental. Contudo, como estas condições isoladamente não implicam em manifestações clínicas, nem mostram impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos que as apresentem, elas não serão discutidas neste artigo.

PREVALÊNCIA E SUSPEIÇÃO CLÍNICA

A real prevalência das anomalias congênitas das artérias coronárias na população geral é desconhecida e difícil de estimar, uma vez que muitas destas alterações permanecem assintomáticas ao longo da vida e podem ser achados incidentais durante exames diagnósticos ou ainda serem diagnosticadas após complicações, tais como manifestações de isquemia ou morte súbita em atletas jovens.⁹ De qualquer modo, alterações comprometendo a origem da artéria coronária direita são expressivamente mais comuns do que aquelas envolvendo a artéria coronária esquerda que, por sua vez, é mais intimamente associada à ocorrência de morte súbita.^{1,3,9} Por outro lado, este tipo de alteração é uma das principais causas de morte súbita em atletas jovens, bem como encontra-se associada à presença de quadros de insuficiência cardíaca e de infarto em crianças e adolescentes e, diante de eventos deste tipo, deve-se investigar as artérias coronárias.

Mesmo sendo importante causa de eventos adversos em jovens, com sintomas muitas vezes desencadeados pelo esforço físico, em especial pela atividade física extenuante, não há consenso em que se deva realizar o rastreio rotineiro de atletas buscando por este diagnóstico. As associações americanas, por exemplo, afirmam em suas diretrizes que a avaliação de rotina deveria ser feita por um especialista e que o exame a ser realizado seja o eletrocardiograma que, por sua vez, não é capaz de revelar adequadamente a presença de alterações congênitas das artérias coronárias. As mesmas diretrizes preconizam, por sua vez, que a avaliação a ser feita seja individualizada e aspectos como história familiar sejam

levadas em consideração, mas o diagnóstico de alterações congênitas das artérias coronárias permanece como um grande desafio diagnóstico e o cardiologista deve estar atento para não subestimar sintomas de dor precordial ou de outras manifestações que possam ser explicadas pela presença de isquemia e buscar ativamente este diagnóstico.^{3,13}

USO RACIONAL DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Métodos diagnósticos ocupam papel central na avaliação de casos com suspeita de anomalias congênitas das artérias coronárias que, muitas vezes, são achados incidentais durante avaliações feitas por outras causas. A seguir descreveremos a potencial contribuição dos exames mais empregados na prática clínica.

ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia trans torácica é um dos exames mais amplamente utilizados na prática cardiológica, sendo de utilidade comprovada em inúmeras situações. As peculiaridades do exame, todavia, em especial sua resolução temporal e dependência da anatomia torácica do paciente, faz com que sua contribuição na pesquisa de anomalias congênitas das artérias coronárias não seja equivalente à observada em outras condições clínicas.¹⁴ Estudos utilizando este método relataram até 10% de casos excluídos por terem sido considerados não interpretáveis e, dados mais antigos, mas de grupos experientes, relataram ter visualizado apenas 20% dos casos de localização atípica do óstio da artéria coronária direita.⁹ Dados da sociedade de cirurgia cardíaca em cardiopatias congênitas americana, disseram haver pobre correlação entre os resultados do ecocardiograma transtorácico e os achados cirúrgicos, ressaltando as limitações da ecocardiografia trans-torácica na avaliação das anomalias congênitas das artérias coronárias.¹⁵ Há motivos, portanto, para a consideração de novas técnicas para a confirmação diagnóstica e planejamento terapêutico.

O ecocardiograma trans-esofágico surgiu como opção atraente uma vez que ele realiza imagens com menor distância do coração e poderia ainda se beneficiar do uso de técnicas de reconstrução tridimensional. Ainda existem, porém, poucos relatos disponíveis, o que limita a análise dos resultados práticos desta técnica para avaliar anormalidades congênitas das artérias coronárias na prática clínica.⁹

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Esta técnica possibilita a aquisição de imagens anatômicas e funcionais sem o uso de radiação e empregando como meio de contraste um metal paramagnético – gadolínio – que é muito seguro e tem baixo índice de complicações. Dentre suas indicações, está o estudo das cardiopatias congênitas incluindo o estudo das anomalias congênitas das artérias coronárias. Ripley e cols foram capazes de diagnosticar este tipo de alteração em 116 de 59884 casos submetidos à ressonância magnética.¹⁶ Angelini e cols avaliaram 5169 atletas universitários americanos e demonstraram que este exame é muito útil para avaliar e estratificar o risco desta população.² Os autores foram capazes de diagnosticar diferentes condições de risco, dentre elas 23 casos de origem anômala das artérias coronárias, insuspeitadas

antes do exame.² Estes resultados apontaram para a eficácia do exame, ao mesmo tempo em que deixaram claro que a avaliação de atletas jovens por métodos mais sofisticados, pode ser reservada para as condições nas quais a avaliação clínica individual demonstrar esta necessidade.

A despeito dos bons resultados relatados em estudos tais como o de Angelini e cols, a ressonância mostra limitações relacionadas ao tempo de aquisição e, em especial, no que toca à resolução espacial e, por isso, não tem sido considerado o exame de escolha na prática clínica. Em centros experientes, porém, esta é uma opção que deve ser considerada em casos que mostrem contra indicação para outras modalidades de investigação diagnóstica.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A tomografia apresenta elevada resolução espacial e permite a avaliação tanto da origem da artéria coronária como de seu trajeto e de suas relações com as estruturas cardíacas, o que faz com que este exame tenha atingido classe I para avaliação das alterações congênitas das artérias coronárias.¹⁷ Em decorrência disto, mesmo sem contar com estudos de grande volume de casos, a tomografia passou a ser considerada como o exame de escolha para a documentação e o estudo de anomalias congênitas das artérias coronárias.¹⁸

EXAMES INVASIVOS

Considerando-se a experiência e a qualidade dos equipamentos atuais, a análise invasiva das alterações congênitas das coronárias pode ser utilizada sempre que necessário, muito embora, por vezes, necessite de complementação por exames não invasivos para analisar a relação da artéria comprometida com as demais estruturas cardíacas.⁹ Exames invasivos, contudo, não são restritos à cinecoronariografia, mas podem ser complementados por técnicas adicionais. O ultrassom intracoronário é uma opção importante para definir se há ou não compressão coronária por outras estruturas, particularmente pela túnica da aorta em pontos isolados dos vasos comprometidos, em particular quando o vaso – alvo é a artéria coronária direita. Angelini e cols utilizaram esta abordagem em 67 casos e, destes, 42 (62%) foram submetidos ao tratamento percutâneo com controle satisfatório dos sintomas ao final de um ano de evolução.¹⁰ Por outro lado, o manejo do instrumental requer cuidado, uma vez que pode haver dissecação ou espasmo das artérias estudadas com operadores menos experientes.¹⁹ Há a expectativa de que, com o passar do tempo, a tomografia por convergência óptica possa vir a ocupar parte do papel hoje dedicado ao ultrassom, pois se acredita que a resolução espacial superior possa contribuir ainda mais para a elucidação destes quadros.

Outra opção invasiva que pode vir a ocupar um papel importante nestes pacientes é a avaliação da reserva de fluxo fracionada e dados preliminares apontam que este exame poderia revelar quais casos de coronárias anômalas seriam acompanhados de isquemia miocárdica. Por outro lado, a experiência ainda é restrita e mais estudos são necessários para se determinar qual a real contribuição que este exame, que também implica em alguma manipulação das artérias coronárias, pode ter na prática clínica.⁹

EXAMES FUNCIONAIS NÃO-INVASIVOS

O papel da análise in cruenta da perfusão miocárdica no estudo das anomalias congênitas das artérias coronárias ainda é controverso. Por um lado, a avaliação do fluxo coronário em esforço é muito atraente porque a maior parte das complicações, inclusive a morte súbita, têm íntima associação com a realização de esforços extenuantes. Contudo, a relação entre o grau de obstrução e a presença de isquemia não é clara, e a revisão crítica do uso desta abordagem nesta população pode ser acompanhada de resultados falso positivos e falso negativos.⁹ Assim sendo, até que novos estudos provem o contrário, a análise não invasiva de isquemia miocárdica nestes casos deve ser vista com reservas.

A Tabela 1 apresenta algumas das características relacionadas ao risco de eventos adversos em portadores de anomalias congênitas das artérias coronárias, que devem ser observadas nos exames não invasivos.

A Tabela 2 mostra a contribuição relativa de cada tipo de exame anatômico para a avaliação de pacientes com suspeita de anomalias congênitas das artérias coronárias.

MANEJO E DESFECHOS

O desfecho mais temido destas alterações é a ocorrência de morte súbita em indivíduos jovens, que, segundo estudos de autópsia, está mais frequentemente associado a presença de anomalias envolvendo a coronária esquerda, acompanhadas de trajeto interarterial.^{1,3,9} Os mesmos estudos demonstraram que a quase totalidade dos pacientes não apresentou nenhum tipo de

sintomas no período que precedeu o evento, o que torna claro que medidas de rastreio são limitadas e difíceis de implementar na prática. Contudo, tenta-se atualmente, desenvolver programas de avaliação individualizada de risco, que facilitem a identificação de potenciais portadores deste tipo de anormalidade.⁹

A prática de atividade física não competitiva pode ser liberada nos casos em que há menor risco de morte súbita, tal como ocorre nas origens anômalas de coronária direita sem sinais de compressão significativa. Por outro lado, caso existam arritmias, sintomas ou sinais de isquemia aos exames funcionais, a prática de atividade deve ser restrita e a opção por revascularização considerada. Já em casos de anomalias envolvendo a artéria coronária esquerda a prática de esportes competitivos é desaconselhada, em especial se o vaso comprometido tiver trajeto inter-arterial. Estas situações são de manejo mais complexo e deve-se ter muita atenção às características anatômicas do vaso envolvido, uma vez que, conforme mencionado anteriormente, exames funcionais têm utilidade limitada nesta situação.

A decisão por tratamento clínico ou conservador deve levar em consideração a possibilidade de haver redução significativa do fluxo em repouso ou durante a atividade física, o que tem relação com o trajeto arterial e, em especial com a presença ou não de compressão significativa. Os resultados da intervenção, por sua vez, são favoráveis e a taxa de sobrevida livre de eventos é alta.¹⁷ A escolha do tratamento percutâneo também é uma opção e, na dependência da anatomia e das características do trajeto das artérias, a taxa de sucesso é alta e a reestenose baixa. Avaliações por ultrassom intracoronário

Tabela 1. Características das anomalias congênitas das artérias coronárias utilizadas para caracterizar as alterações.

Óstio	separados	compartilhados	Ramo próximo
Morfologia do segmento proximal	Normal (sem compressão)	Oval (compressão<50%)	Em gota (compressão>50%)
Extensão do segmento estreitado	Curto	Longo	Tubular
Relação com a túnica da aorta	intramural	Não intramural	-
Ângulo de emergência do vaso	Ângulo agudo (<45 graus)	Ângulo não agudo (≥45 Graus)	-
Nível da origem	Acima da junção sinotubular	Abaixo da junção sinotubular	

Tabela 2. Contribuição relativa dos exames diagnósticos na avaliação de anomalias congênitas das artérias coronárias.

	Ecocardiograma	Ressonância Magnética	Tomografia Computadorizada	Angiografia Invasiva	Ultrassom Intravascular
Classe de indicação		I	I	Ila	IIA
Resolução espacial	++	+	+++	++++	+++++
Resolução temporal	++++	++	+++	++++	+++++
Análise das estruturas vizinhas	++	+++	+++++	+	+
Pontos Fortes	Não invasivo, rápido, disponível	Não invasiva, revela origem do vaso e estruturas adjacentes, avalia função, perfusão e infarto prévio	Não invasiva, rápida, visualiza artéria anômala e sua relação com as estruturas vizinhas e permite analisar todas as características da alteração coronária	Disponibilidade, expertise, pode usar técnicas auxiliares	Imagem contínua, pode identificar obstruções dinâmicas, presentes em apenas parte do ciclo cardíaco
limitações	Depende da anatomia torácica e é limitado para avaliar todo o curso da coronária anômala	Pouco disponível, menos eficaz para avaliar as estruturas circunjacentes quando comparadas à tomografia	Disponibilidade, contraste iodado e radiação ionizante	Invasibilidade, custo, visualização limitada das estruturas circunjacentes	Invasivo, custo, dificuldade de penetrar vaso anômalo, pouca visualização das estruturas circunjacentes

Adaptado de Cheezum e cols.⁹

mostraram recorrência de obstruções fluxo limitante em 13% dos casos.¹⁰ Qualquer que seja a opção do tratamento, os pacientes podem ser liberados para realizar atividade física. Caso o paciente deseje se dedicar a realização de atividades

físicas competitivas, pode ser interessante realizar provas de esforço para definir a segurança desta prática.⁹

As Figuras 1-4 mostram exemplos de alterações congênitas das artérias coronárias.

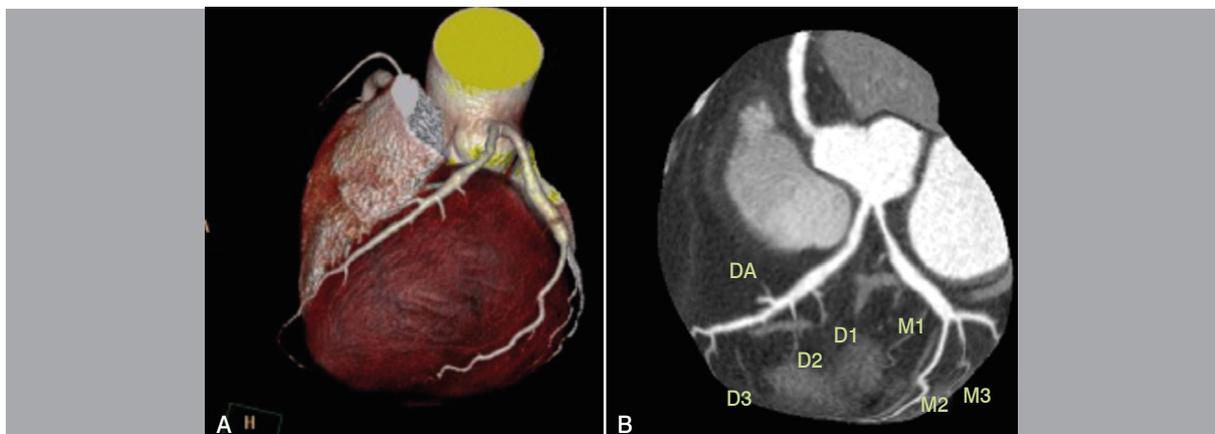


Figura 1. A presença de óstios isolados da artéria descendente anterior e da artéria circunflexa (ausência de tronco da coronária esquerda), é uma anomalia congênita que não se associa com morte súbita e é compatível com vida ativa e sem limitações, como no caso desta paciente que realizou tomografia de artérias coronárias por apresentar dor atípica e ter testes funcionais inconclusivos.



Figura 2. Uma alteração relativamente frequente é a origem da artéria circunflexa a partir da artéria coronária direita, com trajeto retro aórtico. Como se vê em "A" os ramos deste vaso têm sua origem no sítio habitual. Em B nota-se que o ângulo de saída da artéria é não agudo e o vaso não apresenta trajeto intramural, nem sofre compressão extrínseca. Estas também são alterações benignas, com expectativa de vida superponível à da população geral.

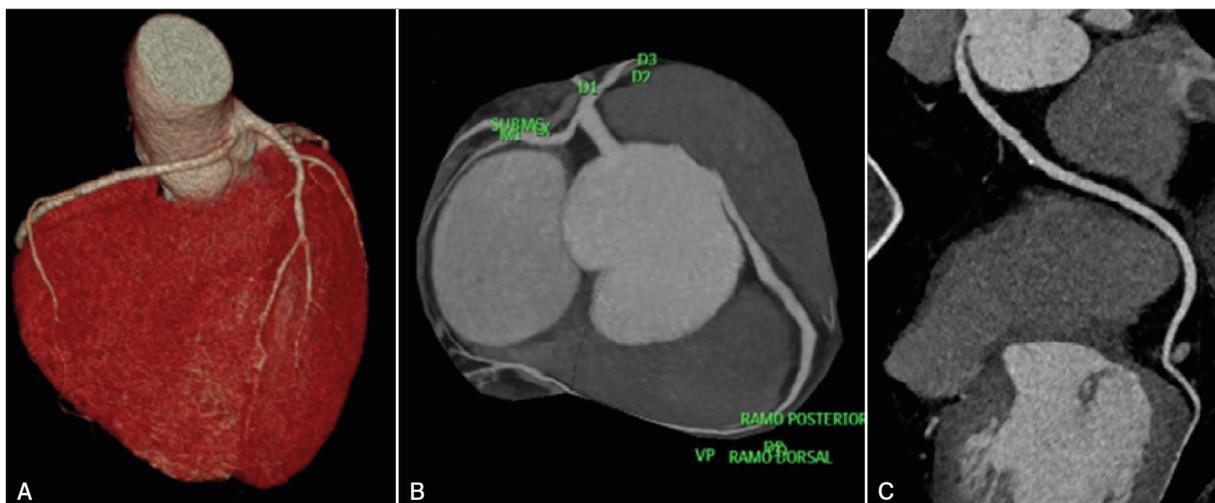


Figura 3. Origem anômala da artéria coronária direita a partir do seio de Valsalva esquerdo, com origem acima da junção sinotubular, em ângulo não agudo e trajeto intraarterial, mas com curto segmento intramural, sem sinais de compressão em paciente de 61 anos, hipertenso e com dor precordial atípica. O paciente foi mantido em tratamento clínico e está evoluindo bem e assintomático há seis anos.

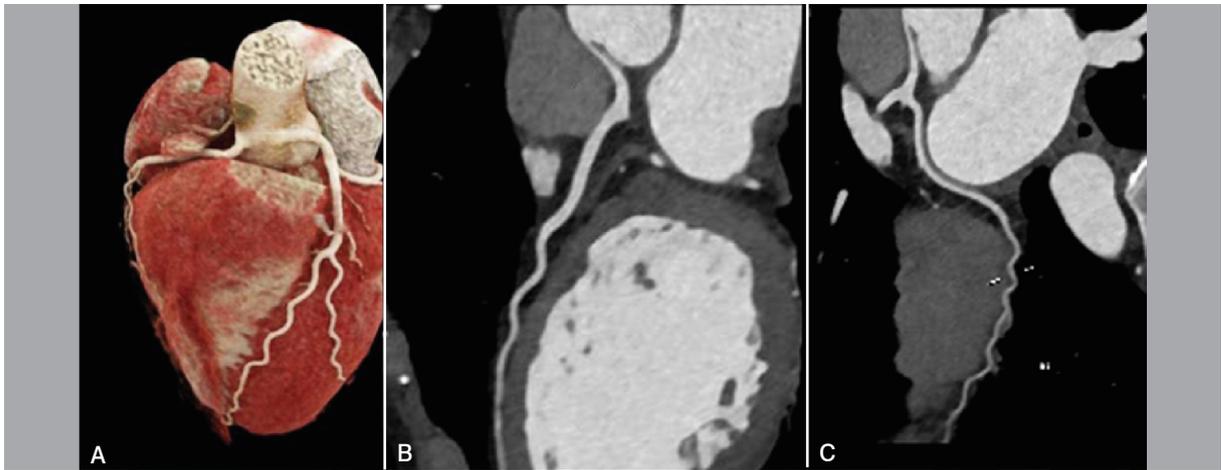


Figura 4. Paciente com 23 anos e história de morte súbita na família, decide iniciar corridas, quando apresenta episódio de síncope. A tomografia computadorizada feita para elucidar o quadro clínico, mostra origem do tronco da coronária esquerda, a partir do seio de valsalva direito, acima do plano da junção sinotubular, em ângulo agudo, com segmento intramural e imagem de compressão significativa proximal. Foi optado pelo tratamento cirúrgico e o paciente evoluiu bem, assintomático, correndo três vezes por semana.

CONCLUSÃO

Alterações congênitas das artérias coronárias são entidades raras, que, por outro lado, podem ser causa de morte súbita, em especial em atletas jovens e, por isso, não podem ser negligenciadas pelos cardiologistas. A despeito disto, porém, não existem formas preconizadas de rastreamento populacional e

a suspeição clínica deve ser feita em bases individualizadas.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Silva A, Baptista MJ, Araujo E. Congenital anomalies of the coronary arteries. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(4):341-50.
- Angelini P, Cheong BY, Lenge De Rosen VV, Lopez A, Uribe C, Masso AH, et al. High-Risk Cardiovascular Conditions in Sports-Related Sudden Death: Prevalence in 5,169 Schoolchildren Screened via Cardiac Magnetic Resonance. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(4):205-13.
- Tomanek R, Angelini P. Embryology of coronary arteries and anatomy/pathophysiology of coronary anomalies. A comprehensive update. *Int J Cardiol.* 2019;281:28-34.
- Ishii Y, Langberg J, Rosborough K, Mikawa T. Endothelial cell lineages of the heart. *Cell Tissue Res.* 2009;335(1):67-73.
- Tian X, Pu WT, Zhou B. Cellular origin and developmental program of coronary angiogenesis. *Circ Res.* 2015;116(3):515-30.
- de la Pompa JL, Epstein JA. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell.* 2012;22(2):244-54.
- van den Akker NM, Caolo V, Molin DG. Cellular decisions in cardiac outflow tract and coronary development: an act by VEGF and NOTCH. *Differentiation.* 2012;84(1):62-78.
- del Monte G, Casanova JC, Guadix JA, MacGrogan D, Burch JB, Perez-Pomares JM, et al. Differential Notch signaling in the epicardium is required for cardiac inflow development and coronary vessel morphogenesis. *Circ Res.* 2011;108(7):824-36.
- Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, Villines TC, O'Gara PT, Landzberg MJ, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1592-608.
- Angelini P, Uribe C, Monge J, Tobis JM, Elayda MA, Willerson JT. Origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva in adults: characterization by intravascular ultrasonography at baseline and after stent angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(2):199-208.
- Theveniau-Ruissy M, Dandonneau M, Mesbah K, Ghez O, Mattei MG, Miquerol L, et al. The del22q11.2 candidate gene Tbx1 controls regional outflow tract identity and coronary artery patterning. *Circ Res.* 2008;103(2):142-8.
- Yun G, Nam TH, Chun EJ. Coronary Artery Fistulas: Pathophysiology, Imaging Findings, and Management. *Radiographics.* 2018;38(3):688-703.
- Hainline B, Drezner JA, Baggish A, Harmon KG, Emery MS, Myerburg RJ, et al. Interassociation Consensus Statement on Cardiovascular Care of College Student-Athletes. *J Athl Train.* 2016;51(4):344-57.
- Thankavel PP, Lemler MS, Ramaciotti C. Utility and importance of new echocardiographic screening methods in diagnosis of anomalous coronary origins in the pediatric population: assessment of quality improvement. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(1):120-5.
- Lorber R, Srivastava S, Wilder TJ, McIntyre S, DeCampi WM, Williams WG, et al. Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries in the Young: Echocardiographic Evaluation With Surgical Correlation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(11):1239-49.
- Ripley DP, Saha A, Teis A, Uddin A, Bijsterveld P, Kidambi A, et al. The distribution and prognosis of anomalous coronary arteries identified by cardiovascular magnetic resonance: 15 year experience from two tertiary centres. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:34.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):e143-e263.
- Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
- Angelini P. Novel imaging of coronary artery anomalies to assess their prevalence, the causes of clinical symptoms, and the risk of sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4):747-54.

SITOSTEROLEMIA – EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

SITOSTEROLEMIA – EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Elaine Reis Coutinho¹
José Francisco Kerr
Saraiva¹

1. Faculdade de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica de Campinas.
Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Elaine dos Reis Coutinho
Av. John Boyd Dunlop, s/n,
Jardim Londres, Campinas - SP, Brasil.
13034-685.
elaine.coutinho@puc-campinas.edu.br

RESUMO

A sitosterolemia é uma rara doença genética recessiva caracterizada por aumento da absorção intestinal e diminuição da excreção biliar de esteróis resultantes de mutações nos genes ABCG5 ou ABCG8 de forma homozigótica ou como heterozigoto composto. O fenótipo é variável, mas classicamente é relacionado com xantomias e doença aterosclerótica prematura. As manifestações hematológicas incluem macrotrombocitopenia, esplenomegalia e anemia hemolítica. O tratamento é baseado em restrição dietética de colesterol e fitoesteróis e utilização de terapia com inibidor do transportador intestinal de esteróis, como a ezetimiba associados a colestiramina, uma resina atuante no sequestro de ácidos biliares.

Descritores: Hipercolesterolemia; Fitosterol; Esteróis Vegetais; Sitosterol.

ABSTRACT

Sitosterolemia is a rare recessive genetic disease characterized by an increase in intestinal absorption and a decrease in bile excretion of sterols resulting from homozygotic mutations of the ABCG5 or ABCG8 genes or as a compound heterozygote. The phenotype is variable, but it is classically related to xanthomas and premature atherosclerotic disease. Hematological manifestations include macrothrombocytopenia, splenomegaly and hemolytic anemia. The treatment is based on dietary restriction of cholesterol and phytosterols and therapy with an intestinal sterol transport inhibitor, such as ezetimibe associated with cholestyramine, a resin that acts as a bile acid sequesterant.

Keywords: Hypercholesterolemia; Phytosterol; Plant Sterol; Sitosterols.

CONCEITO

As hipercolesterolemias de caráter genético são diagnósticos diferenciais em 40-60% dos casos de elevação ou diminuição das lipoproteínas.¹ A hipercolesterolemia familiar (HF) é a mais comum, doença autossômica dominante tipicamente causada por mutações no gene LDLR que reduzem o número ou a função dos receptores LDLR na superfície dos hepatócitos.² Dentre as hipercolesterolemias de caráter autossômico recessivo, a sitosterolemia (ou “fitosterolemia”) é uma forma rara e secundária relacionada a mutações em dois genes adjacentes e com orientações opostas de cotransportadores de fitosterol/colesterol (ABCG5 e ABCG8) que codificam proteínas transportadoras da família ABC (*ATP binding cassette*) denominadas esterolina-1 e esterolina-2.³

A partir de um caso de sitosterolemia, cada filho tem 25% de chance de ser afetado, 50% de chance de ser um portador assintomático e 25% de chance de não ser afetado e não ser portador. Os heterozigotos (portadores) são assintomáticos, mas podem ocasionalmente ter uma concentração levemente elevada de sitosterol. Uma vez que as variantes patogênicas causadoras da sitosterolemia foram identificadas em um

membro da família afetado, o rastreamento dos indivíduos de primeiro grau também deve ser realizado.⁴

Esta doença, descrita pela primeira vez em 1974 por William Connor e Ashim Bhattacharyya, é caracterizada por hiperabsorção intestinal sendo maior cerca de três a quatro vezes a mais em relação aos indivíduos normais, e por redução da excreção biliar de colesterol e ésteres vegetais. Laboratorialmente, as concentrações plasmáticas de fitoesteróis (sitosterol e campesterol) correspondem a até 16% do colesterol plasmático.⁵

EPIDEMIOLOGIA

Os ensaios diagnósticos de rotina não medem com precisão os níveis de sitosterol e desse modo, o diagnóstico de sitosterolemia pode ser difícil, especialmente pelas suas características clínicas que se sobrepõem à hipercolesterolemia familiar. Assim, apesar de descrito em 2018⁴ que haviam apenas 100 pacientes diagnosticados, a prevalência de defeitos nos genes ABCG5 e ABCG8 está estimada para 1~200.000 indivíduos, muito maior do que relatado anteriormente.⁶

O acometimento é semelhante entre os sexos e apesar de as manifestações ocorrerem desde o nascimento, o diagnóstico é normalmente feito anos depois.

DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico definitivo é genético, baseado na detecção de mutações nos genes ABCG5 e / ou ABCG8.⁷ Porém, o diagnóstico clínico/laboratorial⁸ pode ser sugerido por:

- Expressiva redução dos níveis lipêmicos à dieta restritiva de gorduras mono e poliinsaturadas à base de plantas e pela utilização de sequestrantes de ácidos biliares e ezetimiba, além de pouca resposta às estatinas diferentemente dos pacientes com hipercolesterolemia familiar.
- Presença de xantomas tendinosos ou xantomas tuberosos (planos) já identificados na infância e em locais incomuns (calcanhares, joelhos, cotovelos e nádegas);
- Doença aterosclerótica prematura acometendo válvula aórtica e coronárias, relacionada a eventos isquêmicos e morte súbita;
- Manifestações hematológicas (anemia hemolítica, com estomatócitos (possivelmente devido ao conteúdo anormal dos esteróis da membrana dos glóbulos vermelhos), macrotrombocitopenia e esplenomegalia);
- Níveis de colesterol total variáveis, podem ser normais ou moderadamente elevados em alguns indivíduos e bem elevados em outros.¹¹

TRATAMENTO

O tratamento geralmente inicia-se na infância, no momento do diagnóstico. O objetivo da terapia compreende a redução das concentrações plasmáticas de colesterol e sitosterol em 10% a 50% e compreende terapia dietética e farmacológica.

A dieta recomendada deve ser reduzida em esteróis de vegetais (óleos vegetais, margarina, nozes, sementes, abacate e chocolate). De modo complementar, a terapia farmacológica deve ser realizada a ezetimiba. Este medicamento atua inibindo o transportador intestinal de colesterol e fitoesteróis, proteína de Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1).⁹ Dessa forma, ocorre bloqueio na captação mediada de esteróis no

enterócito e na recaptação de esteróis da bile, aumentando a excreção de esteróis fecais neutros e reduzindo os níveis de sitoesteróis e campesteróis em até 25-27% respectivamente.¹¹ A dosagem habitual de ezetimibe é de 10 mg/dia para pacientes acima de 10 anos de idade.

Caso os alvos terapêuticos não sejam atingidos, o uso de um sequestrante de ácido biliar, como a colestiramina, pode ser considerado. Esta resina combina-se com os ácidos biliares intestinais, formando um complexo insolúvel excretado nas fezes. A dosagem de 8 a 15 g de colestiramina / dia pode resultar em redução de 40 a 60% nos níveis plasmáticos de fitoesteróis.¹¹ No entanto, a resposta individual é heterogênea. Um estudo com crianças chinesas que utilizaram posologia de 1g 4x/dia¹² apresentaram após um mês de uso reduções variáveis dos níveis lipêmicos, além de intolerância gastrointestinal. Além disso, pode haver interferência na absorção de vitaminas lipossolúveis.

CONCLUSÃO

Apesar de rara, a sitosterolemia deve ser considerada como diagnóstico diferencial das dislipidemias de origem genética. Nesta doença, causada por mutações nos genes ABCG5 ou ABCG8, o paciente desde nascimento é submetido a níveis séricos elevados de sitosterol, de modo que o fenótipo é variável de assintomático à presença de xantomas e manifestação aterosclerótica clínica prematura. O tratamento baseia-se em medidas dietéticas restritivas de fitoesteróis e farmacológica através da ezetimiba e do uso de resinas sequestradoras de ácidos biliares.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Weiss LA, Pan L, Abney M, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nat Genet.* 2006;38(2):218-22
2. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HZ, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena Fy, et al. I Diretriz Brasileira de hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99 (2 Suppl 2):1-28.
3. Wang J, Joy T, Mymin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res.* 2004;45(12):2361-7.
4. Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri M-a. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thrombos.* 2018;25(9):783-89.
5. Brufau G, Canela MA, Rafecas M. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutr Res.* 2008;28(4):217-25.
6. Lee JH, Song DY, Jun SH, Song SH, Shin CH, Ki CS, et al. High prevalence of increased sitosterol levels in hypercholesterolemic children suggest underestimation of sitosterolemia incidence. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238079.
7. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(2):141-9.
8. Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. 2013 [updated 2020 Jul 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 23556150.
9. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(1):7-14. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.7.
10. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al. Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Plant Sterols in Patients With Sitosterolemia. *Circulation.* 2004;109(8):966-71.
11. Ajagbe BA, Othman RA, Myrie SB. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia, *J AOAC Int.* 2015; 98(3): 716-23. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEAjagbe>.
12. Niu DM, Chong KW, Hsu JH, Wu TJ-T, Yu HC, Huang CH, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33:437-443. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9126-2>.



SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CENTRO DE TREINAMENTO

Emergências

Cardiovasculares



Confira nossas aulas online que estão disponíveis na plataforma da SOCESP.

O Centro de Treinamento quer levar conhecimento de qualidade até você!

Assista em casa, no trabalho ou pelo celular.
www.socesp.org.br/centro-treinamento-socesp/

**APROVEITE O CONTEÚDO CIENTÍFICO
SOCESP EM FORMATO DE PODCAST.
TANTO PARA PROFISSIONAIS DA ÁREA
DA SAÚDE QUANTO PARA SEUS
PACIENTES.**

**+50
TEMAS**



DISPONÍVEL NAS PLATAFORMAS:

SPOTIFY • SOUND CLOUD

WEB-SOCESP



SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo



Conheça

O APP da SOCESP com nossos conteúdos e muita novidades! Acesso fácil na palma de sua mão.

Três dias de excelência
em conteúdo científico.



inscreva-se

10 a 12
de junho

www.socesp2021.socesp.org.br/

