

## Coordenador de Normatizações e Diretrizes da SBC

Harry Correa Filho

## Coordenadores Geral

Ana Carolina Moron; Antonio Casella Filho; Daniel Branco de Araújo; Fernando Cesena; Hermes Toros Xavier; Raul Dias dos Santos Filho e Renato Jorge Alves

## Editor

Raul Dias dos Santos Filho

## Membros do Comitê

Alexandre Costa Pereira; Ana Maria P. Lottemberg; Ana Paula M. Chacra; André Arpad Faludi; Andrei C. Sposito; Fernando

Flexa Ribeiro Filho; Francisco Antonio Helfenstein Fonseca; Isabela de Carlos Back Giuliano; Liane Hülle Catani; Marcelo C. Bertolami; Marcio Hiroshi Miname; Maria Cristina de Oliveira Izar; Osmar Monte; Raul C. Maranhão; Tania L. R. Martinez; Valeria Arruda Machado; Viviane Zorzanelli Rocha; Wilson Salgado Filho

## Referência

Santos R.D., Gagliardi A.C.M., Xavier H.T., Casella Filho A., Araújo D.B.; Cesena F.Y., Alves R.J. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). Arq Bras Cardiol 2012;99(2 Supl. 2):1-28

## Aspectos gerais

- A hipercolesterolemia familiar (HF) é doença grave caracterizada por elevação do LDL-colesterol (LDL-C) e responsável por 5-10% dos casos de eventos cardiovasculares em pessoas abaixo de 50 anos.
- Sua transmissão é autossômica dominante, afetando 50% dos familiares de primeiro grau.
- O risco de um portador de HF na forma heterozigótica não tratado de desenvolver doença coronária ou morrer chega a 50% nos homens e 12% das mulheres aos 50 anos de idade.
- Estima-se que no mundo todo existam mais de 10.000.000 de indivíduos portadores de HF; no entanto, menos de 10% destes têm diagnóstico conhecido de HF, e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante. No Brasil certamente não é diferente, sendo que devemos ter entre 250.000-300.000 portadores dessa doença.
- O ponto de partida para se considerar a possibilidade diagnóstica de HF é a concentração de LDL-c  $\geq 190$ mg/dL em adultos, além de história familiar de dislipidemias ou doença arterial coronária (DAC) precoces. Sinais clínicos, como espessamento dos tendões ocorre em 63% dos portadores de HF; alterações na ecogenicidade dos tendões estão presentes em 90% dos portadores de HF; xantomas são detectados em 68% dos portadores de HF com mutações do gene LDLR.
- A identificação e tratamento de familiares afetados (triagem em cascata), quando se diagnostica um caso índice de HF, é extremamente importante, custo eficaz e reduz a morbimortalidade por doença cardiovascular.

## Diagnóstico

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da HF (baseado nos critérios da Dutch Lipid Clinic Network [Dutch MEDPED])

Parâmetro	Pontos
<b>História familiar</b>	
Parente de 1º grau portador de doença vascular/coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos) OU Parente adulto de 1º ou 2º grau com colesterol total > 290 mg/dL*	1
Parente de 1º grau portador de xantoma tendinoso e/ou arco corneano OU Parente de 1º grau < 16 anos com colesterol total > 260 mg/dL*	2
<b>História clínica</b>	
Paciente portador de doença arterial coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	2
Paciente portador de doença arterial cerebral ou periférica prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	1
<b>Exame físico</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano < 45 anos	4

<b>Nível de LDL-c (mg/dL)</b>	
≥ 330 mg/dL	8
250-329 mg/dL	5
190-249 mg/dL	3
155-189 mg/dL	1
<b>Análise do DNA</b>	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, da apoB100 ou da PCSK9*	8
<b>Diagnóstico de HF</b>	
Certeza se	> 8 pontos
Provável se	6-8 pontos
Possível se	3-5 pontos

\*Modificado do Dutch MEDPED adotando um critério presente na proposta do Simon Broome Register Group.

**Tabela 2 - Recomendação para rastreamento de HF**

	<b>Recomendação</b>	<b>Nível de evidência</b>
Sinais clínicos de HF e história familiar de doença aterosclerótica precoce e/ou dislipidemia devem ser pesquisados em todos os indivíduos	I	C
O perfil lipídico deve ser obtido em todos os indivíduos acima dos 10 anos de idade	I	C

A determinação do perfil lipídico deve ser considerada a partir dos 2 anos de idade na presença de fatores de risco, sinais clínicos de HF ou doença aterosclerótica, bem como na presença de história familiar de doença aterosclerótica prematura e/ou de dislipidemia	I	C
O perfil lipídico deve ser obtido em todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos diagnosticados como portadores de HF	I	C

## Estratificação de risco

Tabela 3 - Estratificação de risco cardiovascular

	Recomendação	Nível de evidência
O risco cardiovascular na hipercolesterolemia familiar está aumentado e estratificação de risco cardiovascular deve ser estimulada a ser realizada	I	C
Os fatores de risco clássicos [diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, síndrome metabólica (SM), atividade física (AF) de DAC precoce, HDL baixo, valores muito elevados de LDL-c, sexo, idade, colesterol não HDL] também apresentam papel importante na HF e devem ser pesquisados de forma ativa	I	B
O xantoma de tendão de Aquiles parece estar relacionado a risco cardiovascular mais alto na HF	IIa	B

A dosagem rotineira de Lp(a) na HF pode ser considerada	IIb	C
Não existem evidências para dosagem rotineira da proteína C reativa (PCR) na HF	IIb	C
Não usar o score de Framingham ou outros escores de risco clínicos na HF	IIb	B

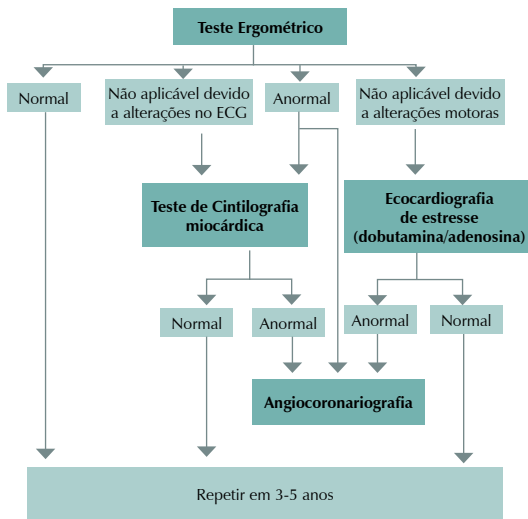
**Tabela 4 - Característica dos pacientes portadores de HF de maior risco cardiovascular**

<b>Pacientes portadores de HF com qualquer uma dessas características deve ser considerado de muito alto risco</b>	
Doença coronariana ou doença cardiovascular estabelecida	História prévia de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, revascularização miocárdica, angina estável ou instável, ataque isquêmico transitório, estenose carotídea maior que 50%, aneurisma de aorta
Tabagistas	
Diabete melito	
História familiar de doença coronariana prematura	Parentes de primeiro ou segundo grau com início da doença antes dos 45 anos no sexo masculino e antes dos 55 anos no sexo feminino
2 ou mais fatores de risco	Tabela 5

Tabela 5 - Fatores de risco em indivíduos com HF

Fator de risco	Se mais de 2 fatores de risco estiverem presentes, recomenda-se intensificar o tratamento
Idade	Homem com mais de 30 anos Mulher com mais de 40 anos
LDL-c basal	> 250 mg/dL
Sexo	Sexo masculino
Tabagismo	Tabagismo atual
História familiar de doença arterial coronariana prematura	Parentes de primeiro grau: Homem < 55 anos Mulheres < 65 anos
Síndrome metabólica	Considerar os critérios da <i>International Diabetes Federation</i> (IDF)
HDL-c baixo	HDL-c < 40 mg/dL para homens e 50 mg/dL para mulheres
Hipertensão arterial sistêmica	Pressão arterial (PA) > 140 x 90 mmHg ou tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica (HAS)
Aumento de lipoproteína(a)	Níveis $\geq$ 60 mg/dL
Exame físico	Xantoma de tendão

Figura 1 - Recomendações para testes de pesquisa de isquemia miocárdica em portadores de hipercolesterolemia familiar





## Tratamento da hipercolesterolemia familiar

Tabela 6 - Recomendações nutricionais

	Recomendação	Nível de evidência
O consumo de colesterol alimentar deve ser < 300 mg/dia para auxiliar controle da colesterolemia	I	A
O consumo de ácidos graxos saturados deve ser < 7% do Valor Calórico Total (VCT) para controle da colesterolemia	I	A
O alto consumo de ácido palmítico e mirístico aumentam o colesterol total e o LDL colesterol	I	A
A adequação do consumo de ácidos graxos saturados auxilia no controle do LDL-c	I	A
O consumo de ácidos graxos monoinsaturados deve ser < 20% do VCT, juntamente com dieta rica em frutas, vegetais, grãos e carnes magras e laticínios desnatados, que se relacionam com menor concentração plasmática de LDL-c	I	A
O consumo de ácidos graxos trans eleva o colesterol total e o LDL- c e reduz o HDL-c	I	A
O consumo diário de 2 g de fitosterol está relacionado à diminuição do LDL-c	I	A
O alto consumo de fibra solúvel está associado à redução no LDL-c	I	A

O consumo de chocolate rico em cacau não está relacionado ao aumento do colesterol	II	A
O consumo de ovo ou alimentos ricos em colesterol tem pouca influência sobre níveis de lipídeos plasmáticos; no entanto, recomenda-se consumo moderado de alimentos fontes de colesterol	II	A
O consumo de ácidos graxos poli-insaturados deve ser < 10 % do VCT	II	B
Não se recomenda coco e óleo de coco para tratamento de hipercolesterolemia, sendo necessários estudos adicionais para orientar seu uso em demais alterações metabólicas	III	B
O consumo de proteína de soja em substituição da proteína animal está relacionado a maior controle dos níveis de lipídeos plasmáticos	III	B

**Tabela 7 - Tratamento farmacológico**

	Recomendação	Nível de evidência
Portadores HF devem ter reduções de pelo menos 50% no LDL-c	I	A
Estatinas potentes em doses adequadas são a primeira escolha para redução do LDL-c em portadores de HF	I	A
Em intolerantes a estatinas pode-se tentar doses reduzidas em combinação com outros hipolipemiantes, como ezetimiba, niacina (ou ácido nicotínico), ou colestiramina	I	B
A niacina pode ser utilizada como terapia adjuvante às estatinas para redução adequada do LDL-c em portadores de HF	I	B

A colestiramina pode ser utilizada como terapia adjuvante às estatinas para maior redução do LDL-c quando essas em uso isolado não são suficientes	I	B
A ezetimiba pode ser utilizada como terapia adjuvante às estatinas para redução adequada do LDL-c e prevenção da doença cardiovascular em portadores de HF	I	B
Para pacientes que não podem usar estatina está indicada a terapia combinada de niacina, ezetimiba e/ou colestiramina	IIa	B
Uso de fibratos, ácidos graxos Ômega-3, monascus e vitaminas antioxidantes para controle da hipercolesterolemia e redução dos eventos cardiovasculares em portadores de HF	III	C

Tabela 8 - Terapias alternativas

	Recomendação	Nível de evidência
Aférese de LDL como alternativa de tratamento para casos graves e refratários	IIb	C
<i>Bypass</i> ileal: não se recomenda de rotina esse procedimento em portadores de HF refratária ao tratamento farmacológico	IIIb	C
O transplante hepático pode ser uma alternativa para casos de HF refratária ao tratamento farmacológico, especialmente nos portadores de forma homozigótica	IIb	C

## Hipercolesterolemia familiar na criança

Tabela 9 - Triagem

	Recomendação	Nível de evidência
Devemos triar o perfil lipídico em criança entre 2 e 10 anos, quando: Tenham pais ou avós com história de doença arterial isquêmica em homens com menos de 55 anos, e em mulheres com menos de 65 anos Tenham pais com colesterol total superior a 240 mg/dL Apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, tabagismo, diabetes melito, nascidos pequenos para a idade gestacional, dieta rica em gorduras saturadas e/ou ácidos graxos trans Utilizem drogas ou sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (síndrome da imunodeficiência humana, hipotireoidismo, doença de Cushing etc.) Possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomias, xantelasma, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites)	-	-
Acima de 10 anos, toda criança deve ter dosado, ao menos uma vez, seu colesterol total, independentemente da presença de fatores de risco	IIa	B

Tabela 10 - Tratamento

	Recomendação	Nível de evidência
Objetivo de alcançar a meta de valores de 110 mg/dL de LDL-c – ou no mínimo 130 mg / dL – e reduzir xantomatose, diminuir os risco de pancreatite e prevenir o aparecimento de doença arterial coronariana	I	A
Estatinas: Podem diminuir o LDL-c em cerca de 30% e aumentar o HDL-c em 5%, e consequentemente atenuar o espessamento médio-intimal e melhorar a função endotelial	I	A
Pelo risco de desnutrição relacionado às vitaminas lipossolúveis, recomenda-se monitoração nutricional e suplementação segundo critérios objetivos de deficiência	I	B
Em crianças e adolescentes, sugere-se a utilização inicial da menor dose possível de estatinas, preferencialmente associada a inibidores da absorção do colesterol	IIa	C
Não há evidências suficientes para consenso de quando começar estatinas na infância ou qual a meta de LDL-c a ser alcançada nessa faixa etária	IIb	B
A suplementação de 1,2 a 1,5 g de fitosteróis pode diminuir os níveis de colesterol total e LDL-c em crianças portadoras de hipercolesterolemia familiar heterozigótica em cerca de 10%	IIb	B

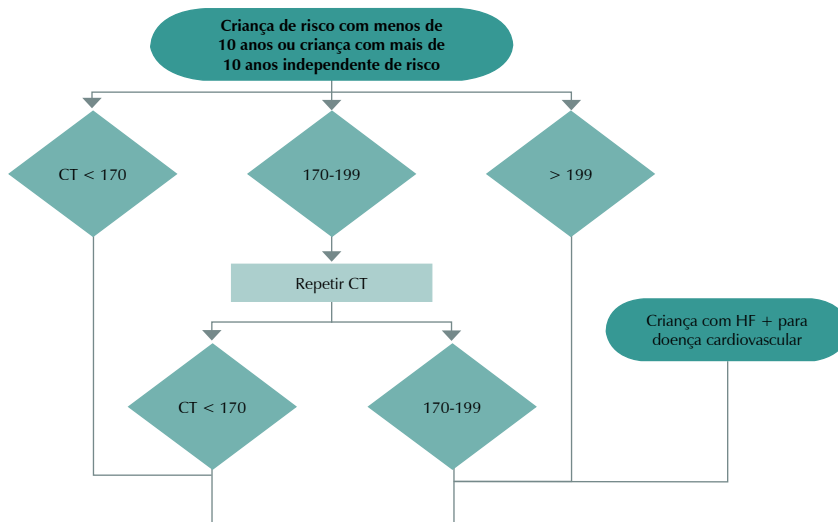
O uso de ezetimibe como monoterapia diminui em cerca de 28% os valores de LDL-c em crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Recomenda-se seu uso como monoterapia a partir dos 5 anos e em associação com estatina acima de 8 anos, diminuindo os efeitos colaterais dessas	IIb	C
O tratamento mais eficaz para a HF monozigótica é o transplante hepático, com bons resultados	IIb	C

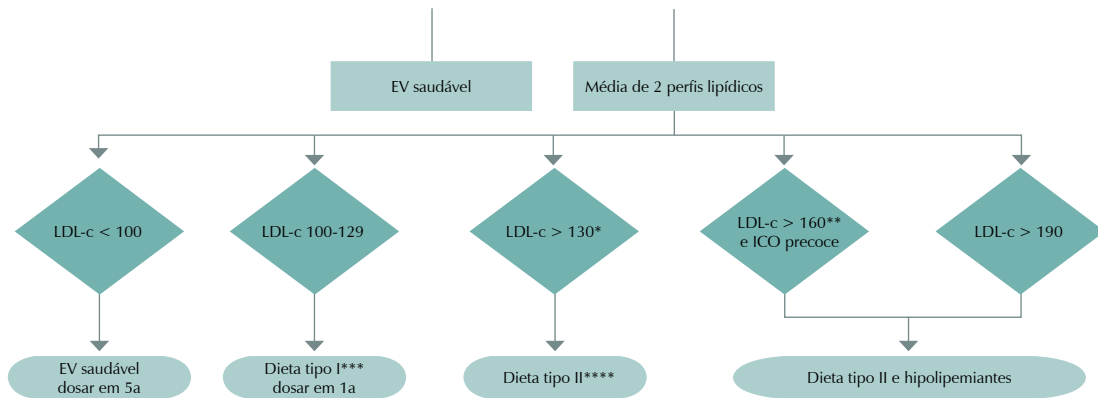
Tabela 11 - Doses de hipolipemiantes utilizados em crianças e adolescentes (Classe IIa, Nível B)

Fármaco	Doses (mg/d)
Lovastatina	10-40
Pravastatina	10-40
Sinvastatina	10-40
Rosuvastatina	5-20
Atorvastatina	10-20
Colestiramina	4-16*
Ezetimiba	10

\*Gramas.

Figura 2 - Algoritmo para tratamento





### Notas:

\* Na presença de diabetes melito, infecção pelo HIV, doença de Kawasaki, síndrome nefrótica e lúpus eritematoso sistêmico, o tratamento medicamentoso deve ser instituído com valores de LDL-c acima de 130 mg/dL, após mudanças do estilo de vida.

\*\* A presença de fatores de risco emergentes – valores elevados de lipoproteína (a), homocisteína e proteína C-reativa – são considerados como determinantes do uso de hipolipemiantes em crianças com níveis de LDL-c acima de 160 mg/dL, por alguns autores.

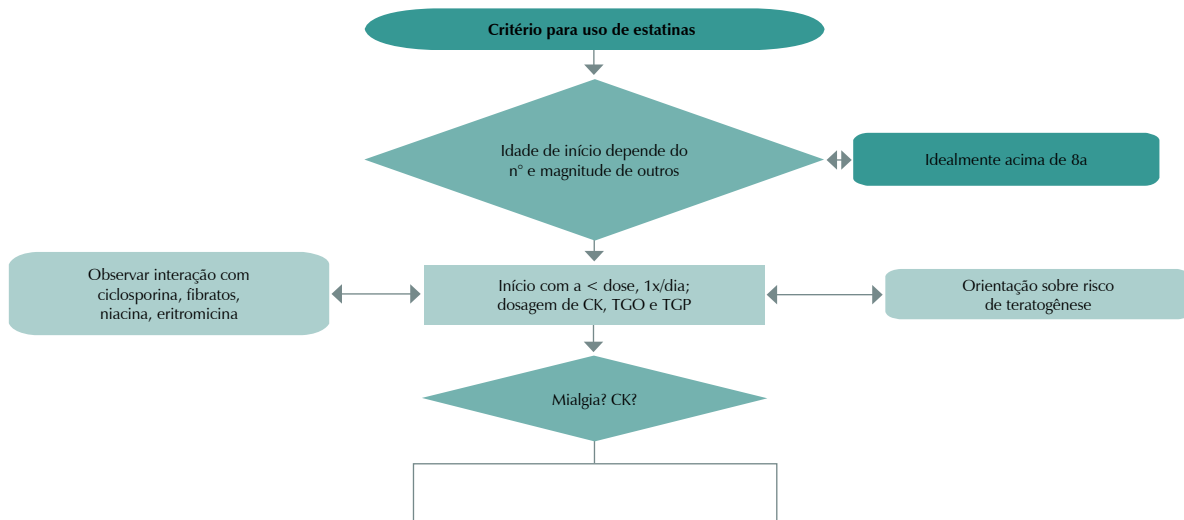
\*\*\* Dieta tipo I: até 30% de calorias de gorduras, até 10% de gorduras saturadas, até 100 mg/1000 Cal de colesterol, no máximo 300 mg/d.

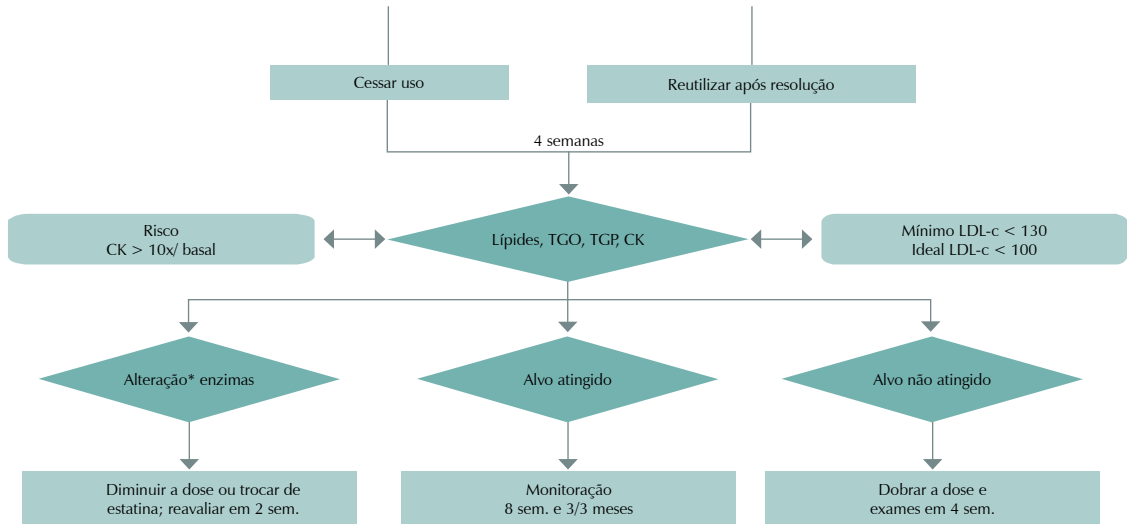
\*\*\*\* Dieta tipo II: até 20% de calorias de gorduras, até 7% de gorduras saturadas, até 60 mg/1000 Cal de colesterol, no máximo 200 mg/d.

\*\*\*\*\* Toda criança com diagnóstico de hipercolesterolemia deve ter afastada causa secundária para a dislipidemia e/ou a triagem lipídica de seus familiares de primeiro grau.



Figura 3 - Algoritmo para monitorização do uso de estatina em crianças





\*CPK: sintomático + 3 a 10 x.  
Assintomático > 10 x.

## Tratamento da hipercolesterolemia familiar na gravidez

Tabela 12 - Uso de medicações hipolipemiantes em gestantes com HF

	Recomendação	Nível de evidência
Resinas	IIb	B
Aférese	IIb	B
Estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico, fibratos	III	B