

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O IMPACTO DAS VARIAÇÕES GENÉTICAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Trabalho submetido por
Nuno Alexandre Almeida Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O IMPACTO DAS VARIAÇÕES GENÉTICAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Trabalho submetido por
Nuno Alexandre Almeida Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Ana Clara Ribeiro

Novembro de 2025

Agradecimentos:

Queria agradecer a minha orientadora, a Professora Doutora Ana Clara Ribeiro, por ter aceitado trabalhar comigo e por me ter acompanhado ao longo deste percurso.

A minha mãe por todo o apoio que sempre me deu e por sempre ter acreditado em mim.

E por fim, a mim mesmo por ter conseguido dar o passo de “finalmente” pegar e acabar a tese, que sempre ficou para trás.

Resumo

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença monogénica com uma prevalência de cerca de 1 em cada 311 indivíduos, que resulta em níveis plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) elevados ao longo da vida e com risco acrescido de doença cardiovascular aterosclerótica prematura (DCVA). Apesar desta prevalência a doença tem uma taxa de diagnóstico de 2.1% na infância ou adolescência, o que leva a HF não diagnosticada e que pode ser responsável por 1 em cada 10 enfartes do miocárdio antes dos 50 anos (Dharmayat et al., 2024).

Este estudo visa rever as principais mutações do gene *LDLR* e outras alterações genéticas associadas à hipercolesterolemia familiar, analisando terapêuticas atuais e emergentes, e identificando potenciais marcadores para um diagnóstico mais preciso.

A HF é causada por mutações nos genes que codificam o recetor LDL (*LDLR*), a apolipoproteína B (*APOB*), e a proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*) (Beheshti et al., 2020).

Na HF, os indivíduos homozigóticos (HoHF), apesar de ser uma doença Autossómica Dominante, existe uma forma rara de hereditariedade Autossómica Recessiva em indivíduos que têm a mutação no gene *LDLRAP1*, no qual a mutação deste afeta a capacidade de ligação da LDLRAP1 e em que impede a síntese do LDLR (McGowan et al., 2019). No entanto, os indivíduos heterozigóticos em HF (HeHF) têm maior prevalência, o que a torna uma das doenças hereditárias mais prevalentes e subdiagnosticadas (Abifadel & Boileau, 2023).

Atualmente, o diagnóstico consiste, em grande parte, questionar os doentes se tem antecedentes familiares que apresentam valores elevados de colesterol (Timoshchenko et al., 2024). O diagnóstico mais correto seria fazer uma análise ao perfil genético, ainda pouco implementado ou apenas usado em casos específicos.

O estudo evidenciou a necessidade de reformular a abordagem ao diagnóstico da HF, promovendo uma maior implementação de testes genéticos e do diagnóstico em cascata, de modo a identificar mutações associadas, otimizar o tratamento e reduzir custos em saúde.

Palavras-Chave: Hipercolesterolemia Familiar, Recetor LDL, APOB, PCSK9, Aterosclerose, HF Homozigótica, HF Heterozigótica

Abstract

Familial hypercholesterolemia (HF) is a monogenic disease with a prevalence of 1 in every 311 individuals, which results in high levels of low-density lipoproteins cholesterol (LDL) throughout the lifespan with the increased risk of developing premature atherosclerotic cardiovascular disease (DVCA). Despite of this prevalence the disease has a diagnosis rate about 2.1% in childhood or adolescence, which takes to undiagnosed HF and can be responsible for 1 in 10 myocardial infarctions before the age of 50 (Dharmayat et al., 2024).

The objective of this study is to revise the literature about low density lipoprotein receptor (LDLR) gene mutations and other familial hypercholesterolemia (HF) genetic alterations.

HF mutations are caused in genes that code LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB), and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) (Beheshti et al., 2020).

Homozygotic individuals in HF (HoHF), although being a Dominant Autosomal Disease, there is a rare hereditary Recessive Autosomal form in individuals with *LDLRAP1* gene mutation, in which this mutation affects the binding capacity of LDLRAP1 and prevents LDLR synthesis (McGowan et al., 2019). However, heterozygotic individuals in HF (HeHF) have higher prevalence, which makes one of the most underdiagnosed common hereditary diseases (Abifadel & Boileau, 2023a).

Now, the diagnosis consists of, at the majority, in questioning patients about family backgrounds with high levels of cholesterol (Timoshchenko et al., 2024). The best approach would be genetic profile analysis, something that has a low implementation or is used in specific cases.

This study has shown that it is necessary to change the approach to diagnosing HF, by implementing more widespread genetic testing and subsequently cascade diagnostics, to identify mutations in HF and to achieve effective health savings and appropriate treatment for the patient.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, LDL Receptor, APOB, PCSK9, Atherosclerosis, Homozygotic HF, Heterozygotic HF

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	2
Índice Geral	3
Índice de Figuras	4
Índice de Tabelas.....	5
Lista de abreviaturas.....	6
1 Introdução	11
2 Desenvolvimento	16
2.1 Colesterol	16
2.2 Hipercolesterolemia	23
2.2.1 Hipercolesterolemia Familiar	28
2.2.1.1 HF Heterozigótica (HeHF)	29
2.2.1.2 HF Homozigótica (HoHF)	29
2.2.1.3 Hipercolesterolemia Recessiva Autossômica	30
2.2.1.4 Variações genéticas	30
2.2.1.4.1 LDLR	30
2.2.1.4.2 APOB	34
2.2.1.4.3 PCSK9	36
2.2.1.4.4 LDLRAP1	41
2.2.1.4.5 APOE	44
2.2.1.4.6 ABCG5/ABCG8	45
2.2.1.4.7 LIPA	47
2.2.2 Diagnóstico da HF	48
2.3 Doença cardiovascular	54
2.3.1 Doença Arterial Coronária	62
2.4 Aterosclerose	66
2.5 Tratamento	71
3 Conclusão	78
4 Bibliografia	81

Índice de Figuras

Figura 1 Representação da molécula do colesterol e das várias hormonas esteroides derivadas desta adaptado de (Schade et al., 2020)

Figura 2 Doenças associadas ao metabolismo do colesterol adaptado de (Cui et al., 2025)

Figura 3 Algoritmo de diagnóstico da hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Figura 4 Diagnóstico e tratamento da HeHF adaptado de (McGowan et al., 2019)

Figura 5 Mutações genéticas na HoHF clínica adaptado de (Harada-Shiba et al., 2023)

Figura 6 Arquitetura genética e genes associados à HF adaptado de (Abifadel & Boileau, 2023)

Figura 7 Localização celular de componentes afetados pelas mutações genéticas na HF adaptado de (Abifadel & Boileau, 2023)

Figura 8 Fisiopatologia de doenças cardiometabólicas adaptado de (Di Fiore et al., 2024)

Figura 9 Tabela SCORE2 - risco a 10 anos de um evento DCV adaptado de (Goldsborough et al., 2022)

Figura 10 Espectro de lipoproteínas (constituição das diferentes lipoproteínas) adaptado de (Burnett et al., 2020)

Figura 11 Representação de arteriosclerose (a) arteriosclerose de Mönckeberg, (b) Arteriosclerose de pequenas artérias e arteriolas, (c) arteriosclerose adaptado de (Fan & Watanabe, 2022)

Figura 12 Estágios das lesões da aterosclerose adaptado de (Fan & Watanabe, 2022)

Índice de Tabelas

Tabela 1 Classificação de Hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Tabela 2 Fármacos associados à hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Tabela 3 Classificação das classes funcionais de mutações de LDLR

Tabela 4 Base Genética da HF adaptado de (Ibrahim et al., 2021)

Tabela 5 Prevalência de mutações patogénicas no gene PCSK9 consoante a região

Tabela 6 Tabela de Critérios do Dutch Lipid Clinics Networks retirado da Associação Portuguesa de Hipercolesterolemia Familiar

Tabela 7 algoritmo de tratamento de pacientes de HeHF adaptado de (Watts et al., 2023),

^a considerar em crianças e adolescentes com fator de risco de DCVA adicional

Tabela 8 algoritmo de tratamento de pacientes de HoHF adaptado de (Watts et al., 2023),

^a depende da disponibilidade da terapêutica

Lista de abreviaturas

HF: Hipercolesterolemia Familiar

HeHF: Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica

HoHF: Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LDLR: Recetor de lipoproteínas de baixa densidade

APOB: Apolipoproteína B

PCSK9: Proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

LDLRAP1: Proteína adaptadora de recetor de lipoproteínas de baixa densidade 1

ABCG5: proteína transportadora de cassete de ligação a ATP tipo G 5

ABCG8: proteína transportadora de cassete de ligação a ATP tipo G 8

APOE: Apolipoproteína E

LALD: Deficiência da Lipase Ácida Lisossomal

LIPA: Gene que codifica o LAL (lípase ácida lisossomal)

LAL: Lipase Ácida Lisossomal

DCVA: Doença Cardiovascular Aterosclerótica

ANGPTL3: *Angiopoietin-like protein 3*

RE: retículo endoplasmático

HMGCR: *3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase*

SM: Esqualeno mono-oxigenase

SQLE: gene que codifica o SM (esqualeno mono-oxigenase)

SREBP2: Proteína 2 de ligação ao elemento regulador de esterol

nSREBP2: N-terminal ativo SREBP2

Enzima S1P/S2P: Esfingosina 1-fosfato e Esfingosina 2-fosfato

SCAP: *SREBP-cleavage activating protein*

INSIGs: *Insulin-induced gene*

ERLINs: proteína *Endoplasmic Reticulum lipid raft-associated*

TRC8: Ubiquitina ligase

RNF145: *Ring finger protein 145* (ubiquitina ligase)
gp78: Ubiquitina ligase
ERK: Serina/treonina cinase
AMPK: AMP cinase
CBP: *CREB-binding protein*
SIRT1: Sirtuina (desacetilase)
UBE2J2: Enzima ubiquitina conjugada E2
Enzima E2: Ubiquitina conjugada
VLDL: Lipoproteínas de densidade muito baixa
MARCH6: Gene que codifica a enzima E3 Ubiquitina Ligase
NPC1L1: *Niemann-Pick tipo C1-like 1*
NUMB: Proteína Adaptadora
ERC: Compartimento de reciclagem endocítico
LIMA1: Proteína que regula o citoesqueleto de actina
CDC42: GTPase que regula o citoesqueleto de actina
HAR: Hipercolesterolemia Autossômica Recessiva
IDOL: Ubiquitina ligase E3
Enzima E3: Ubiquitina conjugada
ABCA1: *ATP-binding cassette subfamily A member 1*
ABCG1: *ATP-binding cassette subfamily G member 1*
LXR: *Liver X receptors*
RXR: Recetores X de Retinoides
FXR: Farnesoid X Receptor
ACAT1: Acetil-CoA Acetiltransferase 1
ACAT2: Acetil-CoA Acetiltransferase 2
TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa
ROS: Espécies reativas de oxigénio
DCV: Doença cardiovascular
DAC: Doença arterial coronária

TG: Triglicerídeos

Lp(a): Lipoproteína A

CR: Colesterol Remanescente

RLP: Lipoproteínas Remanescentes

HDL: Lipoproteínas de densidade alta

DM/T2D: Diabetes Mellitus/ Diabetes tipo 2

DVAC: Doença valvular aórtica calcificada

APOA: Apolipoproteína A

oxPL: Fosfolípidos oxidados

TFPI: Inibidor da via do fator tecidual

PAI-1: Inibidor ativador plasminogénio tipo 1

EVA: Estenose da válvula aórtica

EM: Enfarte do miocárdio

DAP: Doença arterial periférica

MACEs: Eventos cardiovasculares adversos maiores

TRL: Lipoproteínas ricas em triglicéridos

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

hsCRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DC: Doença Coronária

RAGE: Recetores de produtos finais de glicação avançada

AGE: Produtos finais de glicação avançada

ESC: *European Society of Cardiology*

EUA: Estados Unidos da América

PCE: *Pooled Cohort Equations*

CAC: Cálcio nas Artérias Coronárias

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

IMC: Índice de Massa Corporal

NARC: *Neural apoptosis regulated convertase*

GOF: Ganho de Função

LOF: Perda de Função

ARH: *Adaptor-Related Protein Homolog*

RNA: Ácido Ribonucleico

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

mRNA: RNA mensageiro

FDB: Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar

ILD: Lipoproteína de densidade intermédia

ADH: Hipercolesterolemia Autossómica Dominante

ATP: Adenosina Trifosfato

STSL: Locus genético no cromossoma 2p21 humano que está associado à sitosterolemia

NGS: Sequenciação de Nova Geração

CESD: Doença de Armazenamento de Ésteres de Colesterol

DLCN: *Dutch Lipid Clinics Networks*

MEDPED: *Make Early Diagnosis, Prevent Early Deaths*

WES: Sequenciação de Exoma Completo

WGS: Sequenciação de Genoma Completo

VUS: Variantes de significado incerto

MTP: Proteína de transferência de triglicerídeos microssomais

siRNA: RNA de interferência pequeno

LA: Aférese de Lipoproteínas

CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

EVA: Estenose da valvula artotica

CRP: Proteína C Reativa

DIT: espessamento da íntima difuso

1 Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética comum caracterizada por níveis muito elevados de colesterol derivado de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em circulação no plasma, desde a nascença. A exposição prolongada a estes níveis elevados de LDL aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica prematura, e se não tratada, pode levar a morte precoce (Abifadel & Boileau, 2023; Tromp et al., 2022).

A HF tem uma variabilidade de fenótipos, mas podemos caracterizá-la em duas formas, consoante o número de alelos afetados:

A Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HeHF) que é a forma mais predominante, geralmente provocado por uma mutação num dos alelos (Sturm et al., 2018). É estimado que 1 em cada 313 indivíduos da população em geral sofra da doença. Apesar de afetar 30 milhões de pessoas a nível mundial, mais de 90% permanecem subdiagnosticadas (Chora et al., 2021). Sem diagnóstico e tratamento precoce, os homens têm um maior risco (cerca de 50%) de ter um episódio coronário fatal ou não fatal até aos 50 anos, e nas mulheres o risco é ligeiramente mais baixo e mais tardio, de cerca de 30% e aos 60 anos (Sturm et al., 2018).

A Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HoHF) é forma mais rara e grave da doença, caracterizada pelo indivíduo receber um alelo patogénico de cada progenitor (duas cópias do gene alterado) (Sturm et al., 2018). Inicialmente era pensado que a prevalência da doença era 1 em cada 1.000.000 de pessoas que sofria da doença, porém dados mais recentes estimam que a prevalência seja 1 em 200.000 a 300.000 pessoas (Tromp et al., 2022). A HoHF causa doença cardiovascular aterosclerótica prematura, e se não tratada, pode levar a morte precoce (Sturm et al., 2018). O fenótipo da HoHF pode apresentar uma grande variabilidade (Abifadel & Boileau, 2023).

A HF é predominantemente uma condição que afeta apenas um gene, porém a sua expressão pode ser modulada por uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais (Abifadel & Boileau, 2023). Os principais genes envolvidos na doença são:

- O gene que codifica o recetor da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDLR) que é o gene que sofre maiores alterações e está mais associada à HF, é responsável

por mais de 90% dos casos geneticamente definidos (Sturm et al., 2018). As mutações neste gene comprometem a síntese ou a ligação do recetor de LDL, o que resulta numa acumulação de colesterol LDL no sangue (Chora et al., 2022).

- O gene que codifica a apolipoproteína B (APOB) em que as variantes patogénicas resultam numa lipoproteína incapaz de ligar-se eficientemente ao LDLR. Responsável de cerca de 5 a 10% dos casos (Chora et al., 2022).
- O gene que codifica a proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) que é responsável por 1 a 3% dos casos. Em casos de mutações onde existe ganho de função na PCSK9 existe uma redução na expressão do LDLR, por sua vez, quando existe mutações de perda de função geralmente existe uma diminuição dos níveis de colesterol LDL (Chora et al., 2022).

Existem ainda outras causas de HF, porém com uma prevalência muito reduzida.

Uma das causas é a alteração em ambos os alelos no gene que codifica proteína recetora adaptadora 1 da LDL (LDLRAP1) e que origina Hipercolesterolemia Familiar Autossómica Recessiva (HoHF). Este tipo de HF é mais comum onde existem mais casos de consanguinidade (Abifadel & Boileau, 2023).

Ainda temos alguns casos de alterações noutras que mimetizam a HF, que são o caso de genes como ABCG5 ou ABCG8, cuja alteração pode conduzir a hipercolesterolemia; a mutação no gene da APOE que leva a enfarte do miocárdio prematuro e níveis elevados de colesterol LDL no sangue (Lee et al., 2019), Deficiência da Lipase Ácida Lisossómica (LALD), causada por uma mutação no gene LIPA e provoca níveis altos de colesterol LDL e doença hepática (Abifadel & Boileau, 2023).

Em alguns casos, indivíduos com o diagnóstico de HF, mas não apresentam polimorfismos nos genes principais que afetam a doença. Nestes casos a proveniência pode surgir de polimorfismos em vários genes (Abifadel & Boileau, 2023).

A identificação precoce e tratamento adequado da HF são cruciais para alterar o curso natural da doença e reduzir o risco de DCVA prematura e eventos cardiovasculares (Di Taranto et al., 2021)

O diagnóstico da HF, historicamente, baseia-se nos critérios clínicos do doente, onde estão incluídos valores das análises laboratoriais do doente de valores de colesterol LDL, historial clínico do doente relacionado com doença cardiovascular prematura, historial familiar de hipercolesterolemia e/ou doença cardiovascular, e depois pode haver outros parâmetros tabelados que variam consoante os países. As crianças, por sua vez, ao não apresentarem manifestações clínicas como a doença cardiovascular ou sinais físicos, tornam o diagnóstico mais difícil, ao apenas ser possível recorrer aos níveis de colesterol LDL e do historial familiar (Sturm et al., 2018).

Tendo em conta estes aspetos, o *screening* genético tem um papel muito relevante, pois é considerado o método de referência para um diagnóstico molecular definitivo da HF (Abifadel & Boileau, 2023). A identificação de mutações num dos genes primários associados à HF (LDLR, 90% dos casos; APOB, 5 a 10% dos casos; e PCSK9, 1 a 3% dos casos) (Zubieliene et al., 2022), não só confirma o diagnóstico (Alves et al., 2019), como também fornece informação prognóstica, que permite avaliar o risco cardiovascular com maior precisão (Sturm et al., 2018). Um diagnóstico genético positivo leva a um aumento da adesão à terapêutica hipolipemiante e facilita o rastreio de familiares que possam ter o risco de doença, tornando-se a abordagem mais custo-eficaz para identificar novos casos na família. Apesar de se conseguir identificar uma mutação em 60 a 80% dos casos de HF com sintomas, um resultado negativo não exclui um diagnóstico de HF em pacientes com uma sintomatologia muito demarcada (Sturm et al., 2018).

O Tratamento da HF passa pela alteração do estilo de vida e de terapêutica farmacológica.

Quanto as modificações do estilo de vida passam por adotar uma dieta saudável (menos consumo de sal e gorduras), atividade física adequada para o indivíduo e cessação tabágica, se for o caso. Estas alterações podem levar a redução dos valores dos níveis de colesterol (Dharmayat et al., 2024; Elshorbagy et al., 2025).

Na terapêutica farmacológica existem diversas abordagens consoante a gravidade da mutação ou mesmo dos valores de colesterol LDL. Estas terapêuticas são:

- As Estatinas, que são o tratamento de primeira linha de HF, mais precisamente na HeHF, e devem ser iniciadas o mais cedo possível, em alguns casos podendo ser iniciadas entre os 8 e os 10 anos de idade (Beheshti et al., 2020).

- A ezetimiba é um coadjuvante, e geralmente é adicionado às estatinas, quando os níveis desejáveis de colesterol LDL não são atingidos só com as estatinas ou em caso de intolerância a estas (Zubielienė et al., 2022).
- Os Inibidores da PCSK9, como é o caso da evolocumab, alirocumab e inclisiran, quando as estatinas e a ezetimiba não conseguem baixar os valores de LDL (Zubielienė et al., 2022). Para doentes com HoHF, a eficácia varia consoante a atividade residual do LDLR (Van Den Bosch et al., 2024).
- Existem novas terapêuticas independentes do LDLR, como por exemplo o evinacumab, um anticorpo monoclonal que se liga à ANGPTL3 inibindo-a, o que contribui para a redução do colesterol LDL de forma independente do recetor de LDL. Outros tratamentos que estão a surgir são as terapias genéticas e o ácido bempedoico, que se encontram em fase de desenvolvimento e com resultados promissores (Dharmayat et al., 2024).
- A Aférese de LDL, nos casos de doentes de HoHF com níveis de colesterol LDL que se mantêm elevados e com a terapêutica farmacológica máxima, recorre-se a aférese de lipoproteínas para a remoção física destas mesmas do sangue (Zubielienė et al., 2022).
- Em alguns casos, embora raros, o transplante hepático também é uma opção, mas devido aos riscos e à necessidade de imunossupressão vitalícia, apenas é feita em casos excecionais (Sawhney & Madan, 2024).

Apesar das diversas terapêuticas disponíveis e eficazes, a HF é geralmente diagnosticada tardiamente, muitas vezes após um evento coronário grave (Reamy, 2024). A idade média do diagnóstico é de 44 anos (Sturm et al., 2018).

Tentar compreender melhor a arquitetura genética da HF e tentar implementar estratégias de diagnóstico e tratamento mais abrangentes são essenciais para reduzir DCVA associada a HF.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre mutações dos genes responsáveis pela hipercolesterolemia familiar. Adicionalmente, pretende-se analisar os atuais tratamentos disponíveis e algumas abordagens alternativas ao que já

está implementado e identificar possíveis marcadores para melhor diagnosticar esta doença.

As metodologias a utilizadas foi a revisão bibliográfica através da consulta de artigos científicos publicados nas diversas bases de dados como o PubMed, Ensembl com maior relevância. O critério de seleção dos artigos foi realizado pela utilização das palavra-chave como: *Familial Hypercholesterolemia, LDL receptor, APOB, PCSK9, Atherosclerosis, Homozygous FH, Heterozygous FH.*

2 Desenvolvimento

2.1 Colesterol

O colesterol é uma molécula lipídica (C₂₇H₄₆O) que desempenha um papel fundamental e multifacetado na biologia humana (Schade et al., 2020)(Luo et al., 2020). É classificado como um esterol, que é um subgrupo de esteroides, caracterizado por possuir um grupo hidroxilo na posição C-3 do anel α (Luo et al., 2020).

A estrutura do colesterol é composta por 3 domínios principais:

- Uma extremidade hidrofílica;
- Uma extremidade hidrofóbica;
- Uma estrutura central de quatro anéis que lhe confere rigidez. Esta estrutura permite que o colesterol seja maioritariamente hidrofóbico (figura 1) (Schade et al., 2020).

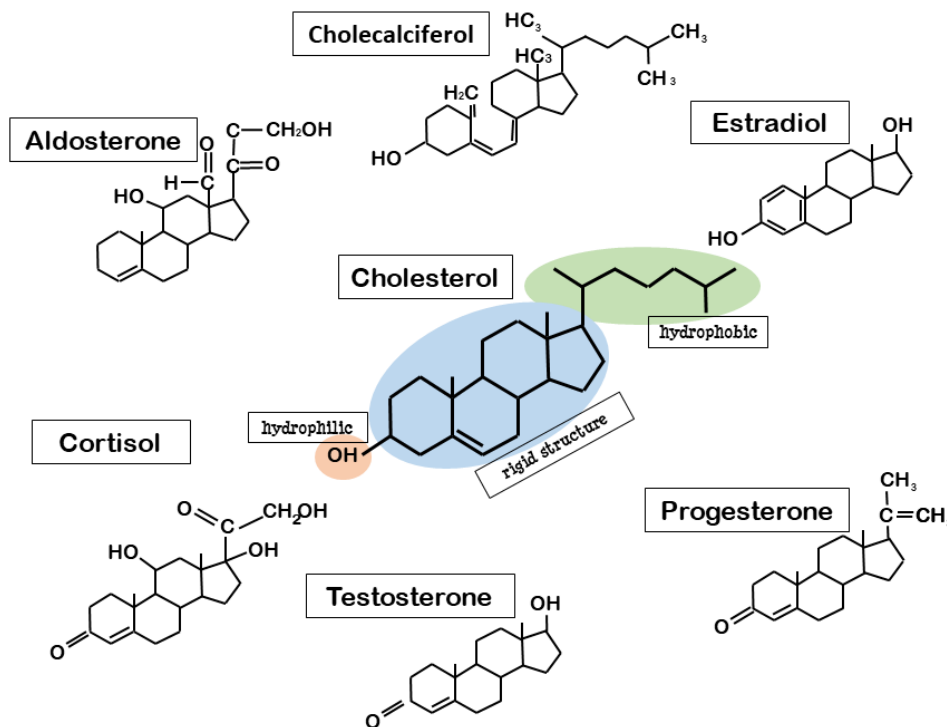


Figura 1 Representação da molécula do colesterol e das várias hormonas esteroides derivadas desta adaptado de (Schade et al., 2020)

O colesterol está presente em todas as células de seres mamíferos, e é bio sintetizado por todas as células e tem maior presença nas membranas celulares (Luo et al., 2020). A presença em organismos eucariotas é universal (Schade et al., 2020).

Também tem como função a regulação da membrana celular, ao interagir com os lípidos circundantes para regular a rigidez, fluidez e permeabilidade da bicamada (Cui et al., 2025). Ao fornecer a rigidez à célula, esta não necessita de ter uma parede celular, como no caso das plantas. A concentração de colesterol nas membranas varia dependendo da função da membrana; por exemplo, membranas com baixa permeabilidade têm uma elevada concentração de colesterol (Schade et al., 2020).

O colesterol também tem como função organizar recetores e transportadores celulares que de outra forma flutuariam aleatoriamente na membrana plasmática. Também compartimentaliza processos celulares, tais como transduções de sinal, modulação de tráfego da membrana e interações fármaco-recetor (Schade et al., 2020) (Luo et al., 2020).

O colesterol é o precursor de muitas moléculas vitais para o funcionamento do organismo, mais especificamente as hormonas. Todas as hormonas de origem esteroide têm a pregnenolona, que é a molécula do colesterol após sofrer uma clivagem oxidativa na sua cadeia lateral, como sua precursora, como o caso do cortisol, aldosterona excretadas pela glândula adrenal, e o estrogénio, a progesterona, a testosterona, hormonas de origem sexual (figura 1). É também a estrutura principal da Vitamina D e os seus metabolitos, que são essenciais para a saúde óssea (figura 1) (Cui et al., 2025; Schade et al., 2020).

Como transportador de vitaminas, o colesterol que circula no plasma, como parte integrante das lipoproteínas, é essencial para a distribuição de vitaminas lipossolúveis, como é caso das vitaminas K e E, para os tecidos periféricos (Schade et al., 2020).

Quanto a seu metabolismo e regulação, as concentrações celulares de colesterol são determinadas pelo equilíbrio entre a biossíntese *de novo*, a captação, a exportação e o armazenamento.

A biossíntese *de novo* de colesterol inicia-se a partir do acetil-CoA e envolve a ação de mais de 20 enzimas, a maioria localizada na membrana do retículo

endoplasmático (RE). O fígado é o principal local de biossíntese. Nos humanos 50% da síntese total do colesterol ocorre no fígado (Kumar et al., 2024).

Existem enzimas limitantes da velocidade na via da biossíntese do colesterol e são a HMG-CoA redutase (HMGCR) e o esqualeno mono-oxigenase (SM) (Luo et al., 2020).

O principal regulador transcricional da biossíntese do colesterol é a proteína 2 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP2). O SREBP2 é sintetizado como um precursor ancorado no RE. Para se tornar ativo, tem de translocar do RE para o complexo de Golgi, onde é clivado sequencialmente pelas enzimas S1P e S2P, que liberta um fragmento N-terminal ativo (nSREBP2) que entra no núcleo e ativa a transcrição de genes-alvo, que inclui HMGCR e SQLE (que codifica o SM) (Luo et al., 2020). A saída do precursor do SREBP2 do RE é regulada pelo colesterol através da proteína SCAP (*SREBP-cleavage activating protein*) (Cui et al., 2025).

Quando os níveis de colesterol estão baixos no RE, o complexo SCAP-SREBP2 é transportado para o complexo de Golgi para a ativação proteolítica do SREBP2 (Luo et al., 2020).

No caso de níveis elevados de colesterol no RE, as proteínas INSIGs (*Insulin-induced gene*) ligam-se ao SCAP, e impedem que o complexo SCAP-SREBP2 saia do RE e seja ativado. Os oxisteróis são potentes indutores desta retenção (Kumar et al., 2024).

Outras proteínas do RE, como as ERLINs, as ubiquitina ligases (TRC8) e as RNF145, contribuem para a retenção do complexo SCAP-SREBP2 no RE em condições de reabastecimento de colesterol, inibindo a sua ativação (Luo et al., 2020).

A atividade transcricional do nSREBP2 também é modulada por modificações pós-traducionais, como a fosforilação, pelas proteínas ERKs (serina/treonina cinase) para aumento da atividade e pela AMPK (AMP cinase) para diminuição; e a acetilação, pela proteína CBP para aumento da atividade e pela SIRT1 (sirtuina) para a diminuição. A sumoilação do nSREBP2 diminui a sua atividade transcricional (Kumar et al., 2024)

Quanto a enzima HMGCR, esta é altamente regulada aos níveis transcricionais, traducional e pós-traducional.

A sua degradação é induzida por esteróis, principalmente por oxisteróis e lanosterol, através das INSIGs, que recrutam ubiquitina ligases, tais como TRC8, RNF145 e gp78 para a HMGCR, que leva a ubiquitinação e degradação proteossomal (Luo et al., 2020). A HMGCR também pode ser fosforilada pela AMPK, que suprime a sua atividade e inibe a biossíntese de colesterol quando os níveis de ATP celular são baixos.

Por sua vez, o esqualeno mono-oxigenase é regulado ao nível transcricional e pós-traducional. A SM é altamente degradada na presença de colesterol num processo que requer uma hélice anfipática localizada na própria SM, a enzima UBE2J2 (enzima ubiquitina conjugada E2) e a ubiquitina ligase MARCH6, mas não as INSIGs (Luo et al., 2020).

O colesterol também pode ser obtido através de fontes dietéticas, sendo absorvido pelos enterócitos no intestino. O fígado recebe este colesterol e envia-o para a corrente sanguínea sob a forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), que se tornam em LDLs (Kumar et al., 2024).

No intestino, o colesterol é absorvido pela proteína *Niemann-Pick tipo C1-like 1* (NPC1L1), localizada na superfície apical dos enterócitos. A ligação do colesterol ao NPC1L1 promove a sua internalização por endocitose mediada por clatrina, que envolve as flotilinas e a proteína adaptadora NUMB. Após a endocitose, NPC1L1 é levado para o compartimento de reciclagem endocítico (ERC) e pode ser reciclado de volta para a membrana plasmática, processo que envolve LIMA1, CDC42, miosina Vb e filamentos de actina. A expressão do gene NPC1L1 é ativada pelo SREBP2 e negativamente regulada pela abundância de colesterol, o que sugere um *feedback loop* negativo (Cui et al., 2025; Luo et al., 2020)

As LDLs podem ser captadas por células periféricas através de endocitose mediada por recetores (LDLR). O LDLR capta as LDLs que circulam na corrente sanguínea e o complexo LDL. Nos endossomas ácidos, o LDLR dissocia-se da LDL e é reciclado de volta para a superfície celular ou direcionado para os lisossomas para degradação. As proteínas PCSK9 e IDOL (indutor da degradação da LDLR) são reguladores chave da estabilidade do LDLR. A PCSK9 liga-se ao LDLR na membrana plasmática e é internalizada com este, que impede a reciclagem deste mesmo e leva a sua

degradação nos lisossomas. A IDOL é uma E3 ubiquitina ligase que ubiquitina o LDLR, ao marcá-lo para degradação lisossomal (Kumar et al., 2024).

A maioria das células mamíferas, com a exceção dos hepatócitos, células adrenais e células gonadais, não conseguem catabolizar o colesterol e precisam de eliminar o excesso para fora das células ou armazená-lo (Schade et al., 2020) (Luo et al., 2020). Os principais transportadores responsáveis pelo efluxo de colesterol são as proteínas ABCA1, ABCG1, ABCG5 e ABCG8 da superfamília de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) (Kumar et al., 2024).

- A ABCA1 que é vastamente expressa, promove a remoção do excesso de colesterol dos macrófagos, que previne a sua transformação em células espumosas. A APOA-I livre de lípidos é o aceitador primário para o efluxo de colesterol mediado por ABCA1, que gera partículas de HDL. A transcrição de ABCA1 é regulada positivamente por LXRs (*Liver X receptors*) e RXR.
- A ABCG1 que é abundantemente expresso em macrófagos e muitas outras células, medeia o efluxo de colesterol para várias substâncias aceitadoras extracelulares, que incluem a HDL. Também é regulada positivamente por LXRs e RXR.
- A ABCG5 e a ABCG8 que são expressas praticamente na superfície apical de hepatócitos e enterócitos, funcionam como um heterodímero mediando a excreção de esteróis neutros, que incluem colesterol e esteróis vegetais, para a bÍlis e o lúmen intestinal, respetivamente. A sua expressão é positivamente regulada por LXRs, FXR agonistas e ácidos biliares, entre outros (Luo et al., 2020).

O armazenamento de colesterol no organismo passa pela formação de ésteres de colesteril, que é um meio importante para evitar a acumulação de colesterol livre na célula (Cui et al., 2025).

Esta via é mediada pelas enzimas ACAT1 e ACAT2 (Acetil-CoA Acetiltransferases):

- A ACAT1 está presente em todo o organismo, mais abundantemente nos macrófagos e nas células produtoras de hormonas esteroides. Usa o colesterol como substrato e a sua atividade é estimulada pelo próprio colesterol. A

transcrição do gene ACAT1 é regulada por citoquinas como o interferão- γ e o TNF- α , e também pela insulina.

- A ACAT2 é predominantemente expressa em enterócitos, e em menor grau, em hepatócitos. A ACAT2 catalisa a esterificação de diversos esteróis e a sua atividade é estimulada pelo colesterol. Em baixos níveis lipídicos celulares, a ACAT2 pode ser ubiquitinada e degradada, mas a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) por sobrecarga lipídica pode oxidar a Cys277 da ACAT2, que a estabiliza e promove a formação de ésteres de colesteril (Cui et al., 2025).

O metabolismo do colesterol envolve uma complexa rede de enzimas, importadores, exportadores, proteínas de transporte de esteróis e uma vasta gama de reguladores, incluindo o próprio colesterol, intermediários de esteróis, oxisteróis, bem como reguladores transcricionais e pós-traducionais. O RE é um dos principais centros desta regulação. A acumulação de colesterol no RE pode induzir a degradação rápida de HMGCR e SM, e inibir a via do SREBP2, previne a transcrição de genes envolvidos na biossíntese e captação de colesterol. Além disso, oxisteróis pode ativar a via do LXR, que aumenta a transcrição de ABCA1, ABCG1, ABCG5 e ABCG8, e promove o efluxo de colesterol. As ACAT1 e ACAT2 são estimuladas pelo excesso de colesterol para convertê-lo em ésteres de colesteril, que são menos tóxicos e podem ser armazenados (Kumar et al., 2024; Luo et al., 2020).

Em suma, a regulação do colesterol é um sistema dinâmico de *feedback*, onde os níveis celulares de colesterol são constantemente monitorizados e ajustados através de alterações na sua síntese, captação, efluxo e armazenamento para manter a homeostase.

Os humanos têm uma capacidade limitada de catabolizar o colesterol, que leva a uma acumulação no organismo nos casos de excessos dietéticos ou anomalias genéticas (figura 2) (Schade et al., 2020).

Apesar do colesterol ter funções cruciais no organismo, se o seu metabolismo estiver desregulado pode causar algumas doenças congénitas, como a HF, a *Niemann-Pick* tipo C, a sitosterolemia, e também existe o risco de os valores elevados estarem associados ao risco de aterosclerose e doença cardiovascular (figura 2).

O excesso de colesterol em circulação na corrente sanguínea leva à sua acumulação e a formação de placas ateroscleróticas, que por sua vez levam a possível ruptura do vaso sanguíneo ou até trombose arterial.

Distúrbios no metabolismo do colesterol também podem estar relacionados com a doença de Alzheimer e muitos tipos de cancro (figura 2) (Schade et al., 2020) (Luo et al., 2020).

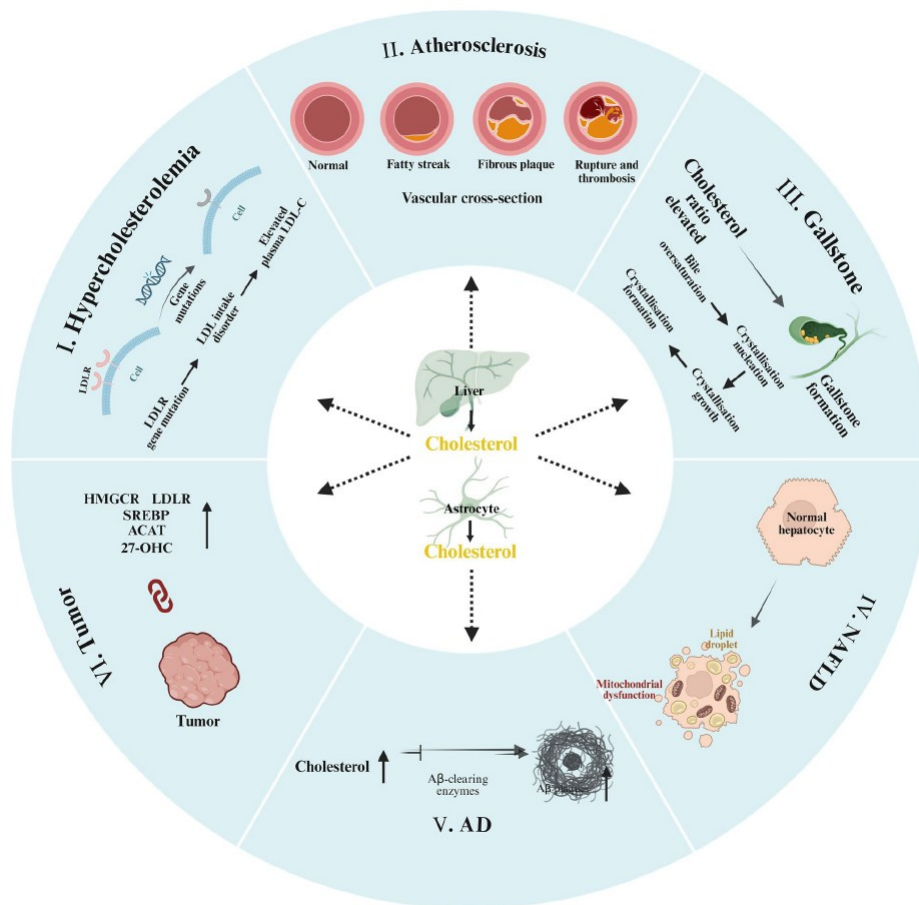


Figura 2 Doenças associadas ao metabolismo do colesterol adaptado de (Cui et al., 2025)

2.2 Hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia é definida como uma concentração plasmática de colesterol LDL ≥ 130 mg/dL e/ou colesterol não-HDL ≥ 160 mg/dL (figura 3).

Esta definição é proposta para ajudar a estratificar pacientes e guiar para um diagnóstico mais eficiente (figura 3). A escolha destes limiares para colesterol LDL e colesterol não-HDL baseia-se na sua capacidade comprovada de prever o risco de DCVA e na sua sensibilidade no rastreio da hipercolesterolemia de origem genética em adultos. O benefício da redução do colesterol nas lipoproteínas aterogênicas é independente da causa subjacente.

O Programa Nacional de Educação sobre Colesterol Americano tinha definido a hipercolesterolemia como colesterol total > 200 mg/dL. Contudo, esta definição é considerada arbitrária e tem limitações, pois os níveis lipídicos variam com a idade e o sexo, e níveis elevados de colesterol total podem, por vezes, ser devidos a concentrações elevadas de colesterol HDL, que geralmente têm uma diferente significância clínica e prognóstica. Além disso, muitas pessoas dentro do intervalo de 200-250 mg/dL podem não ter um distúrbio discreto do metabolismo lipídico, mas sim efeitos combinados de múltiplos fatores ambientais e genéticos (Civeira et al., 2022).

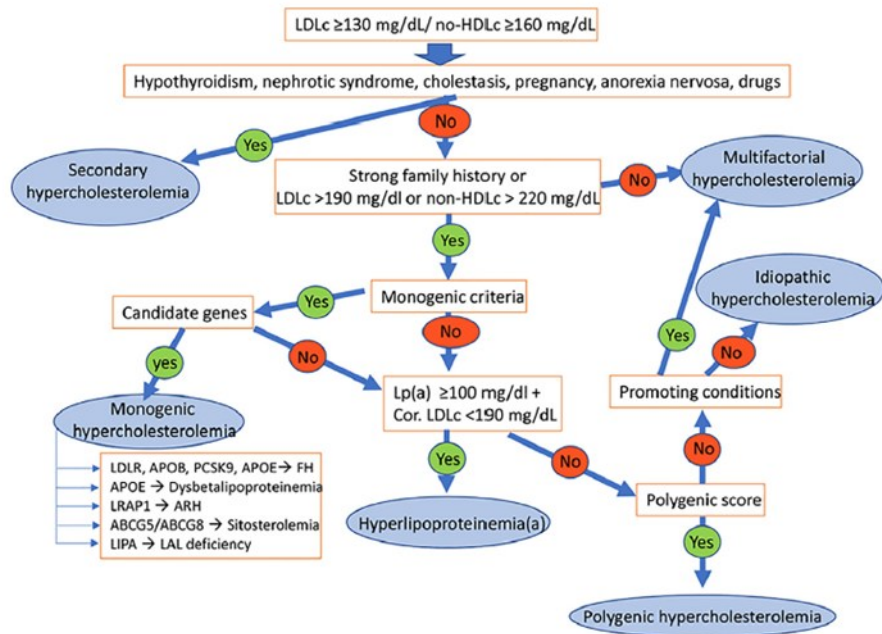


Figura 3 Algoritmo de diagnóstico da hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Tabela 1 Classificação de Hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Primária

- Genética
 - Monogénica
 - Dominante
 - Hipercolesterolemia Familiar
 - Heterozigótica
 - Homozigótica
 - Disbetalipoproteinemia dominante
 - Recessiva
 - Hipercolesterolemia Autossómica recessiva
 - Disbetalipoproteinemia comum
 - Sitosterolemia
 - Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal
 - Complexa: Hiperlipoproteinemia
 - Poligénica: Hipercolesterolemia Poligénica
 - Idiopática

Secundária

- Hipotiroidismo
- Síndrome nefrótica
- Colestase
- Gravidez
- Anorexia nervosa
- Consumo excessivo de gorduras saturadas
- Fármacos
 - Esteróides anabólicos
 - Inibidores da Protease
 - Imunossuppressores
 - corticosteróides (doses altas)

Multifatorial

- Hipercolesterolemia multifatorial isolada
- Hiperlipidemia multifatorial combinada

Tabela 2 Fármacos associados à hipercolesterolemia adaptado de (Civeira et al., 2022)

Geralmente responsável	Promove
<ul style="list-style-type: none"> • Esteróides anabólicos • Inibidores da protease • Imunossuppressores • Corticosteróides (doses altas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoides • Corticosteróides (doses baixas) • Tiazidas • Antipsicóticos • Progestagénios

A classificação baseada no mecanismo patogénico subjacente (figura 3), categoriza a hipercolesterolemia, consoante a tabela 1:

1. Hipercolesterolemia Primária:

◦ Genética: É a forma mais comum de hipercolesterolemia primária e ocorre na ausência de uma causa secundária, sendo confirmada por um diagnóstico de estudo genético e/ou historial familiar forte, e valores muito elevados de colesterol LDL ou colesterol não-HDL. Inclui:

▪ Monogénica:

• Hipercolesterolemia Familiar (HF): É a causa genética mais comum de DCVA e é geralmente autossómica dominante. Inclui as formas heterozigótica (HeHF), causada por uma variante patogénica em genes como *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9* ou a variante p.(Leu167del) no *APOE*, e homozigótica (HoHF), causada por variantes bialélicas (duas variantes patogénicas) nesses genes (figura 4 e 5).

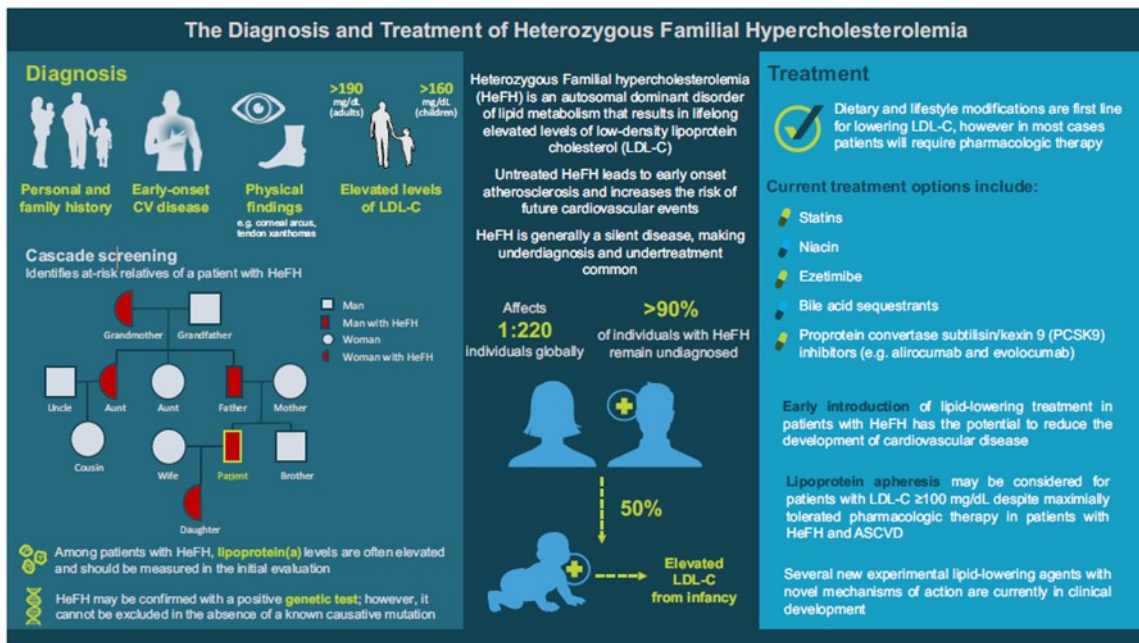


Figura 4 Diagnóstico e tratamento da HeHF adaptado de (McGowan et al., 2019)

• Hipercolesterolemia Recessiva Autossómica: Causada por homozigidade para duas variantes patogénicas no gene *LDLRAP1*.

• Disbetalipoproteinemia: Uma hiperlipidemia combinada grave, frequentemente resultante da homozigidade para isoformas *APOE2* defeituosas do recetor, codificadas por variações no gene *APOE*.

- Sitosterolemia: Uma doença autossômica recessiva rara causada por mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas nos genes *ABCG5* ou *ABCG8*.

- Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal (LALD): Um distúrbio autossômico recessivo raro causado por variantes bialélicas de perda de função no gene *LIPA*.

- Complexa: Hiperlipoproteinemia(a) [Lp(a)]: Definida como hipercolesterolemia genética com Lp(a) ≥ 100 mg/dL (ou 214 nmol/L), com colesterol LDL e colesterol não-HDL ajustados para o conteúdo de colesterol de Lp(a) abaixo de 190 mg/dL e 220 mg/dL, respetivamente. É mais de 90% determinada geneticamente e varia pouco ao longo da vida (Civeira et al., 2022).

- Poligénica: Definida como hipercolesterolemia genética que não preenche os critérios para um distúrbio monogénico, mas tem um *score* poligénico elevado para colesterol LDL (acima do percentil 75 ou 90 da distribuição). Resulta da acumulação de múltiplos alelos comuns com pequenos efeitos que, em conjunto, elevam os níveis de colesterol LDL para o intervalo de hipercolesterolemia (Abifadel & Boileau, 2023).

- Idiopática: Hipercolesterolemia primária com colesterol LDL ≥ 190 mg/dL ou colesterol não-HDL ≥ 220 mg/dL, na ausência de critérios para hipercolesterolemia genética e sem condições secundárias ou fatores promotores. Muitos casos de IPH podem ter uma base poligénica (Civeira et al., 2022).

2. Hipercolesterolemia Secundária: Definida como hipercolesterolemia que ocorre na presença de outras doenças ou condições, como gravidez, síndrome nefrótico, hipotireoidismo, anorexia nervosa, colestase, ingestão muito elevada de gordura saturada ou o uso de certos medicamentos (por exemplo, esteroides anabolizantes, inibidores de protease, imunossupressores, corticosteroides em doses elevadas) (Tabela 2). Por definição, esta perturbação é secundária e o perfil lipídico deve normalizar ao corrigir a causa subjacente.

3. Hipercolesterolemia Multifatorial: Definida como hipercolesterolemia com colesterol LDL ≥ 130 mg/dL ou colesterol não-HDL ≥ 160 mg/dL e na ausência de critérios para hipercolesterolemia primária ou secundária como contribuinte predominante. É a forma mais comum e resulta, na maioria dos casos, da combinação de fatores poligénicos não identificados e fatores promotores, como excesso de peso,

obesidade, inatividade, síndrome metabólica, diabetes, dietas ricas em gordura saturada, doença renal crónica ou certos medicamentos (por exemplo, estrogénios, corticosteroides em doses baixas, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos atípicos, retinoides, progesteronas ou interferões) (tabela 2) (Civeira et al., 2022).

2.2.1 Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a doença genética mais comum e que resulta na DCVA prematura devido à exposição contínua a níveis elevados de colesterol LDL ao longo da vida (Di Taranto et al., 2021; McGowan et al., 2019; Sawhney & Madan, 2024). A HF é, na sua maioria, uma doença autossómica dominante, o que significa que uma única variante patogénica é suficiente para causar a condição (monogénica). No entanto, a arquitetura genética da HF pode ser mais variada, que inclui formas autossómicas recessivas e poligénicas (Abifadel & Boileau, 2023).

As principais causas genéticas da HF são variantes alélicas patogénicas em um dos três genes primários:

- *LDLR* (recetor de lipoproteína de baixa densidade): É a causa mais comum, responsável por mais de 90% dos casos geneticamente confirmados (Abifadel & Boileau, 2023; Di Taranto et al., 2021).

- *APOB* (apolipoproteína B): Causa cerca de 5% a 10% dos casos. Variantes patogénicas no gene *APOB* resultam numa diminuição da ligação do LDL ao recetor de LDL (Chora et al., 2022).

- *PCSK9* (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9): Causa cerca de 1% a 3% dos casos (Chora et al., 2022). Mutações de ganho de função no *PCSK9* resultam numa maior destruição do LDLR (Banach & Penson, 2020)(Harada-Shiba et al., 2023).

Outras variantes genéticas, como a p.Leu167del no gene *APOE*, também foram relatadas como causa de fenótipo autossómico dominante de hipercolesterolemia (Sawhney & Madan, 2024)(Abifadel & Boileau, 2023). Além disso, a HF pode ter uma componente poligénica, onde o fenótipo clínico resulta de uma variante patogénica de grande efeito num dos genes principais, em combinação com múltiplos alelos comuns

com efeitos reduzidos, mas que em adição aumentam os níveis de colesterol LDL (Medeiros et al., 2024)(Civeira et al., 2022).

2.2.1.1 HF Heterozigótica (HeHF)

A Hipercolesterolemia familiar heterozigótica, é a forma mais comum de HF, geralmente causada por uma única variante patogénica num dos genes primários (Harada-Shiba, 2023)(Medeiros et al., 2024). A sua prevalência global é estimada em cerca de 1 em 313 indivíduos na população global, mas estes valores tendem a variar em diferentes estudos, com estimativas que vão de 1 em 220 a 1 em 250 (figura 4) (Klevmoen et al., 2023)(Beheshti et al., 2020). Sem tratamento, homens afetados têm um risco de 50% de um evento coronário fatal ou não fatal aos 50 anos, e mulheres 30% aos 60 anos (figura 4) (Van Den Bosch et al., 2024).

Em Portugal, um estudo de 1688 indivíduos adultos identificou três com HeHF geneticamente confirmada, todos previamente não diagnosticados (Chora et al., 2024).

2.2.1.2 HF Homozigótica (HoHF)

A Hipercolesterolemia familiar homozigótica, por sua vez, é uma forma mais rara e grave, causada por variantes patogénicas bialélicas (em ambos os alelos de um gene, o que pode ser por homozigotia simples, heterozigotia composto, em que os genes são idênticos, mas as mutações são diferentes; ou heterozigotia duplo, onde estão presentes dois genes diferentes) (figura 5) (Klevmoen et al., 2023; Tromp et al., 2022). A prevalência de HoHF pode variar entre 1 em 200.000 a 400.000 indivíduos a nível global (Abifadel & Boileau, 2023; Tromp et al., 2022). Se não for tratada, a HoHF causa DCVA prematura e morte precoce, com alguns casos a desenvolver doença cardiovascular antes dos 10 anos de idade (Harada-Shiba et al., 2023; Tromp et al., 2022). Pacientes com HoHF apresentam níveis extremamente elevados de colesterol LDL no plasma, que causam DCVA acelerada. Os níveis de colesterol LDL não tratados são geralmente 500 mg/dL, ou 300 mg/dL mesmo com terapia hipolipemiante convencional (Tromp et al., 2022).

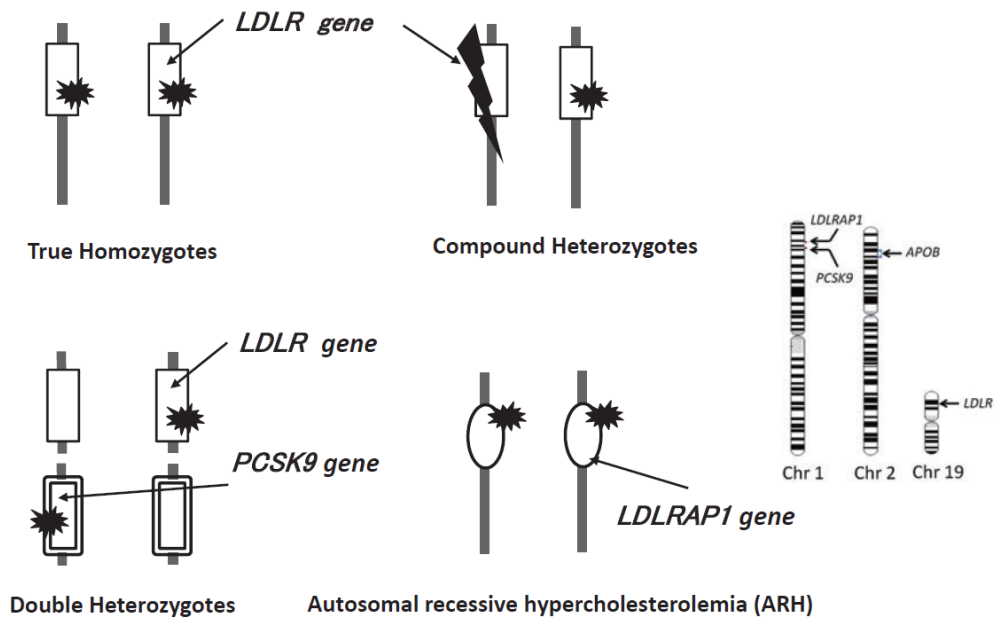


Figura 5 Mutações genéticas na HoHF clínica adaptado de (Harada-Shiba et al., 2023)

2.2.1.3 Hipercolesterolemia Recessiva Autossômica

Hipercolesterolemia Autossômica Recessiva (HAR): É uma forma muito rara de HoHF causada por mutações bialélicas no gene *LDLRAP1* (figura 5) (Abifadel & Boileau, 2023; Civeira et al., 2022; Tromp et al., 2022). Os pais portadores podem apresentar hipercolesterolemia leve, mas geralmente não desenvolvem o fenótipo heterozigótico da HF (Harada-Shiba et al., 2023).

2.2.1.4 Variações genéticas

2.2.1.4.1 LDLR

O Recetor de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDLR) é uma proteína crucial no metabolismo do colesterol, sendo o principal gene implicado na hipercolesterolemia familiar (HF), uma doença genética comum (Hu et al., 2024; Suryawanshi & Warbhe, 2023). O LDLR é essencial para a depuração do colesterol LDL do plasma sanguíneo (Suryawanshi & Warbhe, 2023).

O gene *LDLR* foi clonado pela primeira vez em 1983 (Hu et al., 2024). Este encontra-se localizado no cromossoma 19, nas posições 19p13.2-13.3, e estende-se por

45 quilobases, e está compreendido em 18 exões e 17 intrões (Hu et al., 2024; Suryawanshi & Warbhe, 2023). O gene *LDLR* codifica o recetor do LDL (Suryawanshi & Warbhe, 2023). O transcrito canónico utilizado é NM_000527.5 (Meshkov et al., 2021).

A função do LDLR é a mediação da endocitose do LDL com níveis elevados, para a manutenção do nível plasmático de LDL. Normalmente, o colesterol LDL circula por algum tempo na corrente sanguínea e depois a fração APOB do LDL liga-se ao LDLR nos hepatócitos, que levam à captação e digestão do LDL (Suryawanshi & Warbhe, 2023). A atividade do LDLR pode ser medida em fibroblastos, que fornece informações úteis para o diagnóstico de HF homocigótica (HoHF), embora não seja comumente disponível. A medição da atividade do LDLR em linfócitos é possível, mas menos fiável (Nohara et al., 2021).

As mutações patogénicas no gene *LDLR* são a principal causa da HF (Hu et al., 2024). Estas mutações resultam na síntese, montagem, transporte e reciclagem defeituosa do LDLR (Huang et al., 2022).

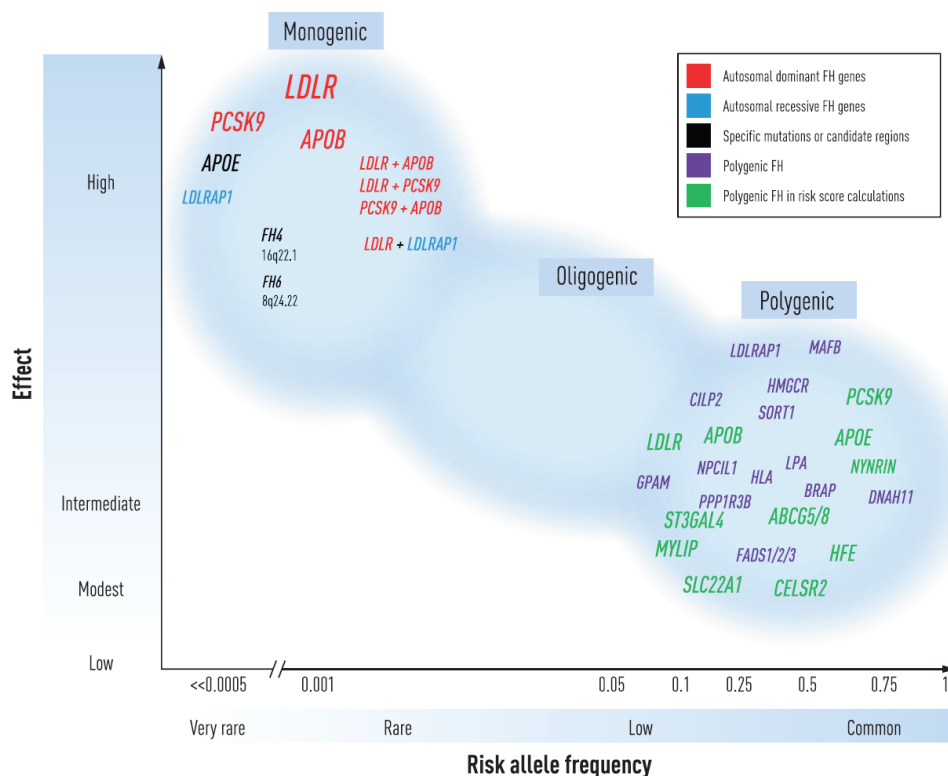


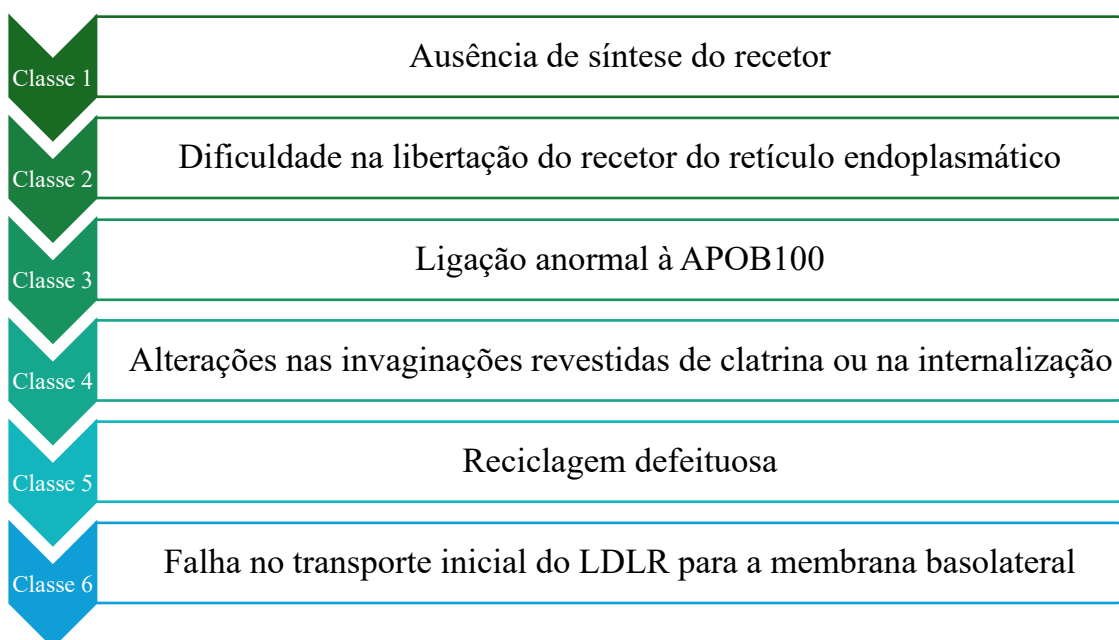
Figura 6 Arquitetura genética e genes associados à HF adaptado de (Abifadel & Boileau, 2023)

O gene *LDLR* é o mais frequentemente mutado na HF, que representa aproximadamente 90% de todas as alterações genéticas associadas à forma autossômica dominante de HF (Hu et al., 2024). Em pacientes alemães, a maioria das variantes (84,9%) foi encontrada no gene *LDLR* (Rieck et al., 2020). Em pacientes taiwaneses, 86% das mutações foram no *LDLR* (Huang et al., 2022).

Mais de 2.000 mutações patogênicas com perda de função no gene *LDLR* foram identificadas (Ibrahim et al., 2021)(Rieck et al., 2020). Estas incluem mutações *missense*, *nonsense*, *splicing*, pequenas inserções/deleções (*indels*) e grandes rearranjos como deleções ou duplicações (Ibrahim et al., 2021). As mutações ocorrem predominantemente no exão 4, que codifica o domínio de ligação ao ligando, uma região crítica para a integridade funcional do gene (Rieck et al., 2020).

As mutações no *LDLR* podem afetar todos os domínios funcionais da proteína do LDLR e, conseqüentemente, todas as fases da endocitose mediada pelo recetor. Estas são classificadas em pelo menos seis classes funcionais (tabela 3) (Ibrahim et al., 2021)

Tabela 3 Classificação das classes funcionais de mutações de *LDLR*



As mutações também podem ser categorizadas como recetor-negativas (sem síntese de proteína ou proteína completamente não funcional, que leva aos níveis mais

altos de colesterol LDL) ou recetor-defeituosas (síntese de um recetor ineficaz, geralmente associado a fenótipos mais ligeiros) (Sturm et al., 2021)(Ibrahim et al., 2021). As mutações *nonsense* no gene *LDLR* estão associadas aos casos mais graves (Ibrahim et al., 2021). As mutações levam à síntese defeituosa, maturação ou funcionamento do LDLR. Goldstein e Brown (1974) destacaram que as mutações no gene LDLR comprometem a ligação do colesterol LDL ao seu recetor, que perturba a homeostase do colesterol e aumenta o risco de desenvolvimento de aterosclerose grave numa idade mais precoce.

As mutações que ocorrem com maior frequência no gene LDLR são c.G1027A (p.Gly343Ser) no exão 7 e c.G1879A (p.Ala627Thr) no exão 13: Estas são duas variantes patogénicas heterozigóticas frequentemente investigadas. Ambas resultam na diminuição da expressão de mRNA e da proteína LDLR, com a mutação p.Ala627Thr a ter um impacto mais pronunciado na expressão e função da proteína. Ambas as mutações afetam as regiões desordenadas, a região de ligação de interação proteica e a região de ligação de RNA do LDLR, e os locais Gly343 e Ala627 são altamente conservados em mamíferos, que acentua o seu papel crucial (Hu et al., 2024).

Outras mutações que também tiveram impacto em artigos que foram revistos são:

- c.986 G > A (p.C329Y): Foi uma das mutações mais comuns no estudo taiwanês *Huang et al.* (11,5%) e no estudo russo *Meshkov et al.* (2,6%) (Huang et al., 2022; Meshkov et al., 2021);
- c.1747 C > T (p.H583Y): Também foi comum no estudo taiwanês (10,8%) (Huang et al., 2022);
- c.798 T > A (p.Asp266Glu): Foi a alteração de sequência de *missense* mais numerosa no estudo alemão *Rieck et al.* e está agrupada nos exões 4 e 5 do gene LDLR (Rieck et al., 2020);
- p.Gly592Glu: A mutação mais comum entre os pacientes russos (9,4% dos alelos identificados);
- p.Leu401His: Também comum entre os pacientes russos (9% dos alelos identificados) (Meshkov et al., 2021).

Deleções/duplicações grandes (variações do número de cópias): Representam uma proporção significativa das mutações causadoras de HF no gene *LDLR*, cerca de 8% a 10% (Ibrahim et al., 2021)(Sturm et al., 2021). Foram detetadas cinco grandes

inserções/deleções no gene LDLR no estudo de Taiwan, que inclui deleções de exões e duplicações (Huang et al., 2022).

Existem ainda mutações específicas no gene *LDLR* que tem impacto na HF.

- As mutações *nonsense* que estão associadas aos casos mais severos de HF (Hu et al., 2024).
- As mutações intrônicas profundas, como c.2140 + 130 G > T que podem criar um local de *splicing* crítico, que resulta numa quantidade menor de proteína LDLR recém-sintetizada (Ibrahim et al., 2021).
- A p.L799R que tem o potencial de perturbar a capacidade do complexo translocão Sec61 de integrar o LDLR mutante na membrana, que leva à sua secreção extracelular.
- A p.Asp360His que dificulta a internalização e reciclagem do complexo colesterol LDL-LDLR.
- A c2389G > A (no exão 16) que resulta em *miscleavage* de mRNA, que faz com que a proteína LDLR mutante seja retida no complexo de Golgi, e perturba o processamento celular normal e a funcionalidade do recetor.
- A p.W483X que resulta numa proteína LDLR truncada que carece de domínios críticos necessários para a função normal.
- A deleção de 2.5-quilobases na região 3' não traduzida que é uma mutação rara com efeitos benéficos, uma vez que aumenta a estabilidade do mRNA do LDLR e a eficácia translacional, que por sua vez melhora a expressão do LDLR na superfície das membranas celulares (Hu et al., 2024).

2.2.1.4.2 APOB

O gene *APOB*, assim como o gene *LDLR*, é um dos três genes principais envolvidos na hipercolesterolemia familiar, sendo que o outro é o gene da proproteína convertase Subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*) (Ibrahim et al., 2021; Rieck et al., 2020).

O *APOB* codifica a apolipoproteína B, que é um constituinte essencial das lipoproteínas de baixa densidade e um ligando crucial para o recetor LDL (Suryawanshi & Warbhe, 2023)(Abifadel & Boileau, 2023). No organismo, as LDL circulam e a porção

APOB das LDL liga-se aos LDLRs nos hepatócitos, o que desencadeia a sua captação e degradação. Este processo é fundamental para a depuração das LDL da circulação (Suryawanshi & Warbhe, 2023). Mutações no gene *APOB* causam geralmente uma ligação inadequada do complexo colesterol LDL-LDLR devido a uma alteração estrutural na proteína, que pode resultar numa condição que é fenotipicamente idêntica à HF causada por mutações no LDLR (Huang et al., 2022; Suryawanshi & Warbhe, 2023). Defeitos na região do domínio de ligação do recetor da APOB são particularmente relevantes (Huang et al., 2022).

As mutações do gene da *APOB* tem uma prevalência de 5 a 10% nos casos de HF (Ibrahim et al., 2021). A prevalência de mutações no gene *APOB* varia geograficamente, sendo mais comuns no norte da Europa (Ibrahim et al., 2021). No estudo de *Meshkov et al.*, em pacientes russos foram identificadas 13 variantes no gene *APOB* (Meshkov et al., 2021). No estudo de *Huang et al.*, em pacientes taiwaneses foram encontradas mutações no gene *APOB* em 58 de 455 pacientes (13%) com HF diagnosticada (Huang et al., 2022). Quanto ao estudo de *Rieck et al.*, em pacientes alemães 19 de 117 variantes causadoras de doença (15,1%) foram encontradas no gene *APOB* (Rieck et al., 2020).

O gene *APOB* está localizado no cromossoma 2 (2p24-p23) e tem um comprimento de 46.2 quilobases (Suryawanshi & Warbhe, 2023). A sua transcrição canónica é NM_000384.3 (Meshkov et al., 2021). Este gene codifica a apolipoproteína B, que é a parte proteica das partículas lipoproteicas. A porção APOB no LDL liga-se ao recetor de LDL (LDLR) nos hepatócitos, o que leva à captação e digestão do LDL e, assim, remove o LDL da circulação (Suryawanshi & Warbhe, 2023). Mutações na região do domínio de ligação do recetor do APOB afetam esta interação, que causa uma condição que é fenotipicamente idêntica à causada por mutações no LDLR (Ibrahim et al., 2021).

A mutação mais comum no gene *APOB* é a mutação *APOB* c.10580G > A (p.Arg3527Gln) (anteriormente conhecida como *APOB3500* ou *R3500Q*) é a variante patogénica de FDB (apolipoproteína B-100 defeituosa familiar) mais frequente, que representa mais de 95% dos casos (Abifadel & Boileau, 2023). Esta mutação é a mais frequente no estudo de *Rieck et al.*, encontrada em 18 casos (14,3%) (Rieck et al., 2020). Foi também a terceira variante mais comum no estudo de *Meshkov et al.* (7,4% dos alelos causadores de doença) (Meshkov et al., 2021). Leva à substituição de glutamina por arginina na posição 3500 (ou 3527 dependendo da numeração) da proteína APOB, que resulta numa ligação imprópria ao LDLR (Abifadel & Boileau, 2023).

A mutação *APOB* c.10579 C > T (p.R3527W) foi a mutação mais comum no estudo de *Huang et al.*, presente em 56 pacientes (12,6%).

Geralmente, as variantes do *APOB* (e *PCSK9*) resultam em fenótipos de HF mais leves em comparação com as variantes nulas do *LDLR* (Abifadel & Boileau, 2023). No entanto, casos de HF homozigótica (HoHF) podem ser causados por alelos mutantes duplos nos genes *APOB*, *LDLR* e *PCSK9* (Suryawanshi & Warbhe, 2023). Variantes com perda de função no *APOB* estão associadas à hipobetalipoproteinemia familiar, uma condição clinicamente distinta da HF (Sturm et al., 2021).

Tabela 4 Base Genética da HF adaptado de (Ibrahim et al., 2021)

Gene	Inheritance pattern	Gene location	Mutation types	Number of variants	Proportion of patients with monogenic FH (%)	MIM number
'Classic' FH genes						
<i>LDLR</i>	Autosomal co-dominant inheritance	19p13.2 [18]	Splicing, frameshift, copy number variation, nonsense, and missense	> 2,000	80–85	606,945
<i>APOB</i>	Autosomal co-dominant inheritance	2p24.1 [29]	Frameshift, missense, nonsense, and splicing	32	5	107,730
<i>PCSK9</i>	Autosomal co-dominant inheritance	1p32.3 (13)	Frameshift and missense	23	<1	607,786
<i>LDLRAP1</i>	Recessive inheritance	1p36.11 [15]	Frameshift, missense, and nonsense	17	<1	605,747
FH-associated genetic factors						
<i>APOE</i>	Autosomal dominant inheritance	19q13.32 (6)	Missense	1	<<1	107,741
<i>ABCG5</i>	Recessive inheritance	2p21 [15]	Nonsense	2	<1	605,459
<i>ABCG8</i>	Recessive inheritance	2p21 [14]	Unproven (only by analogy with ABCG5)		<<1	605,460
<i>LPA</i>	Complex	6q26-27	Unknown	Unknown	Unknown	618,807
Polygenic hypercholesterolemia						
	Non-autosomal inheritance	-	-	-	-	-

MIM, Mendelian Inheritance in Man

2.2.1.4.3 PCSK9

A proteína Convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é um elemento-chave na regulação do metabolismo lipídico e é codificada por um dos principais genes implicados na HF (Hu et al., 2024; Ibrahim et al., 2021).

O *PCSK9*, cujo nome completo é Proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9, é um dos três genes principais associados à forma autossômica dominante da HF, juntamente com o *LDLR* e a *APOB* (Hu et al., 2024; Ibrahim et al., 2021; Rieck et al., 2020). O gene *PCSK9* está localizado no braço curto do cromossoma 1 (1p32.3 ou 1p32) (Abifadel & Boileau, 2023).

Originalmente, o PCSK9 foi denominado NARC (*neural apoptosis regulated convertase*) (Abifadel & Boileau, 2023). Foi caracterizado como o nono membro da família proteína convertase. A sua alta expressão no fígado levantou a hipótese do seu

envolvimento na hipercolesterolemia. As suas variantes patogénicas e o seu papel na homeostase do colesterol foram identificados em 2003 (Abifadel & Boileau, 2023)(Hu et al., 2024).

A PCSK9 é uma proteína secretada que desempenha um papel regulador crucial ao promover a degradação do recetor LDLR (Abifadel & Boileau, 2023; Suryawanshi & Warbhe, 2023). A PCSK9 está presente principalmente no fígado e é importante para a produção do LDLR (Suryawanshi & Warbhe, 2023).

O mecanismo de ação da PCSK9 é o seguinte:

1. A PCSK9 liga-se ao LDLR na superfície dos hepatócitos (Suryawanshi & Warbhe, 2023);
2. A proteína PCSK9 liga-se especificamente ao domínio EGF-A do LDLR (posição 314-355 do LDLR, ligada aos aminoácidos 153 e 421 do PCSK9);
3. O complexo PCSK9-LDLR-LDL é internalizado e é dirigido para o lisossoma (Abifadel & Boileau, 2023);
4. Esta ação reduz a reciclagem do LDLR para a superfície celular, que resulta num menor número de recetores disponíveis para limpar o colesterol LDL da circulação sanguínea (Figura 11) (Abifadel & Boileau, 2023; Suryawanshi & Warbhe, 2023).

As mutações no gene *PCSK9* levam a duas formas de HF: as mutações de Ganho de Função (*Gain-of-Function*, GOF) e as mutações de Perda de Função (*Loss-of-Function*, LOF).

As variantes de ganho de função são as mutações no *PCSK9* que causam HF. Estas variantes resultam num número reduzido de recetores LDLR funcionais na superfície celular, que leva à acumulação de colesterol LDL no sangue.

As variantes GOF podem reduzir a clivagem autocatalítica e consequentemente a secreção de PCSK9 (p.Ser127Arg); aumentar a sua estabilidade/semi-vida, que é causada pela diminuição da clivagem e inativação pela furina, parcial (como no caso de p.Phe216Leu) ou completa (como em p.Arg218Ser); ou melhorar a afinidade de ligação ao LDLR (p.Asp374Tyr) (Abifadel & Boileau, 2023).

Várias variantes de GOF foram identificadas desde a sua descoberta, entre elas:

- A p.Ser127Arg que foi encontrada em duas grandes famílias francesas, e estava associada à hipercolesterolemia severa, xantomas tendinosos, enfarte do miocárdio e AVC (Abifadel & Boileau, 2023);
- A p.Phe216Leu que foi identificada numa família de Lille em França (Abifadel & Boileau, 2023);
- A p.Asp374Tyr identificada numa grande família do Utah, EUA, e, mais tarde, em famílias norueguesas e inglesas, e está frequentemente associada um fenótipo mais severo (Abifadel & Boileau, 2023; Rieck et al., 2020);
- As p.Ser636Arg e p.Arg357Cys que foram duas variantes GOF identificadas mais recentemente (Abifadel & Boileau, 2023);
- A p.Arg499His que foi mencionada como uma variante GOF/defetiva da atividade do LDLR (Di Taranto et al., 2021);
- A p.Glu321Lys (c.94G > A) sendo uma variante importante em populações japonesas que causam exacerbação da HF ao aumentar a função e concentração de PCSK9 em circulação (Huang et al., 2022; Nohara et al., 2021).

As mutações GOF no *PCSK9* são mais raras, em relação as mutações no *LDLR* e *APOB*, e correspondem a 1% dos defeitos genéticos identificados em pacientes com HF (Ibrahim et al., 2021). As variantes GOF *PCSK9* geralmente resultam em fenótipos mais leves de HF (Ibrahim et al., 2021).

Quanto as variantes de perda de função (LOF) no *PCSK9*, estas estão associadas a níveis baixos de colesterol LDL. As variantes LOF, como p.Tyr142* e p.Cys679*, que são variantes *nonsense* presentes em indivíduos afro-americanos, conferem proteção contra a doença coronária, ao reduzirem o risco em 88%. Outra variante LOF é p.Arg46Leu, associada a uma redução de 15% nos níveis de colesterol LDL e 47% na redução do risco de doença coronária em caucasianos (Abifadel & Boileau, 2023; Rieck et al., 2020). Outras variantes hipocolesterolémicas incluem p.Gly106Arg e p.Arg237Trp, embora o seu efeito seja menor (Abifadel & Boileau, 2023).

Ainda temos a *PCSK9* como Gene Modificador, ou seja, uma variante LOF no *PCSK9* pode atuar como um fator protetor e compensar o efeito patogénico de uma mutação *LDLR*, que resulta numa expressão clínica mais suave da HF. Por exemplo, foi relatado o caso de uma mulher com níveis de colesterol normais ou moderadamente aumentados, portadora da variante LOF p.Arg46Leu em *PCSK9* e da variante patogénica

p.Asp301Gly em *LDLR*, onde o efeito do PCSK9 (aumento da reciclagem do LDLR funcional) compensou o efeito da mutação do LDLR (Abifadel & Boileau, 2023).

A prevalência de mutações patogénicas no gene *PCSK9* variam significativamente consoante a região:

Tabela 5 Prevalência de mutações patogénicas no gene PCSK9 consoante a região

Região	Prevalência estimada em pacientes com HF	Variante Notáveis	Referências
Geral/Ocidente	Cerca de 1% a 5% dos casos HF positivos. São responsáveis por aproximadamente 1% dos defeitos genéticos identificados.	GOF como p.Ser127Arg, p.Asp374Tyr	(Abifadel & Boileau, 2023)(Ibrahim et al., 2021)(Huang et al., 2022)
Japão	Cerca de 5% dos casos de HeHF; 7.8% de 650 pacientes com HeHF.	p.E32K c.94G>A é a variante patogénica mais frequente	(Huang et al., 2022)(Nohara et al., 2021)
Itália	Foram identificadas 4 variantes patogénicas no PCSK9 (o que representa 1% dos pacientes HF)	GOF como p.Ser636Arg	(Di Taranto et al., 2021)
Rússia	Foram descritas 23 variantes do PCSK9 (4 variantes provavelmente patogénicas e 19 variantes de Significado incerto)	Oito destas variantes podem ser específicas da Rússia. Não foram encontradas variantes estruturais grandes no PCSK9	(Meshkov et al., 2021)
Taiwan	Nenhuma mutação patogénica no PCSK9 foi detetada numa coorte de 750 pacientes	A prevalência de mutações PCSK9 é desconhecida e zero (até à data do estudo)	(Huang et al., 2022)

No geral, enquanto o gene *LDLR* possui milhares de variantes, o gene *PCSK9* tem um número limitado de variantes relevantes para o diagnóstico molecular de HF (Abifadel & Boileau, 2023).

No estudo de *Rieck et al.*, sobre pacientes alemães com hipercolesterolemia, nenhuma variante causadora de doença foi identificada nos genes *PCSK9* e *LDLRAP1*, sendo a maioria encontrada em *LDLR* (84,9%) e *APOB* (15,1%) (Rieck et al., 2020).

A classificação das variantes do *PCSK9* é tipicamente realizada seguindo as recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* (Sturm et al., 2021). No estudo de *Meshkov et al.*, por exemplo, 4 variantes foram classificadas como "Provavelmente Patogénicas" e 19 como "Variantes de Significado Incerto" (Meshkov et al., 2021). O número de variantes classificadas como patogénicas ou provavelmente patogénicas é baixo (entre 34 e 36, consoante as bases de dados) (Abifadel & Boileau, 2023).

A identificação de mutações *PCSK9* permite o agrupamento dos pacientes para fins de diagnóstico. Por exemplo, a HeHF inclui indivíduos com uma única variante patogénica ou provavelmente patogénica em *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*. Os pacientes com HoHF podem ter variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas homocigóticas ou heterocigóticas compostas nos mesmos três genes (Sturm et al., 2021).

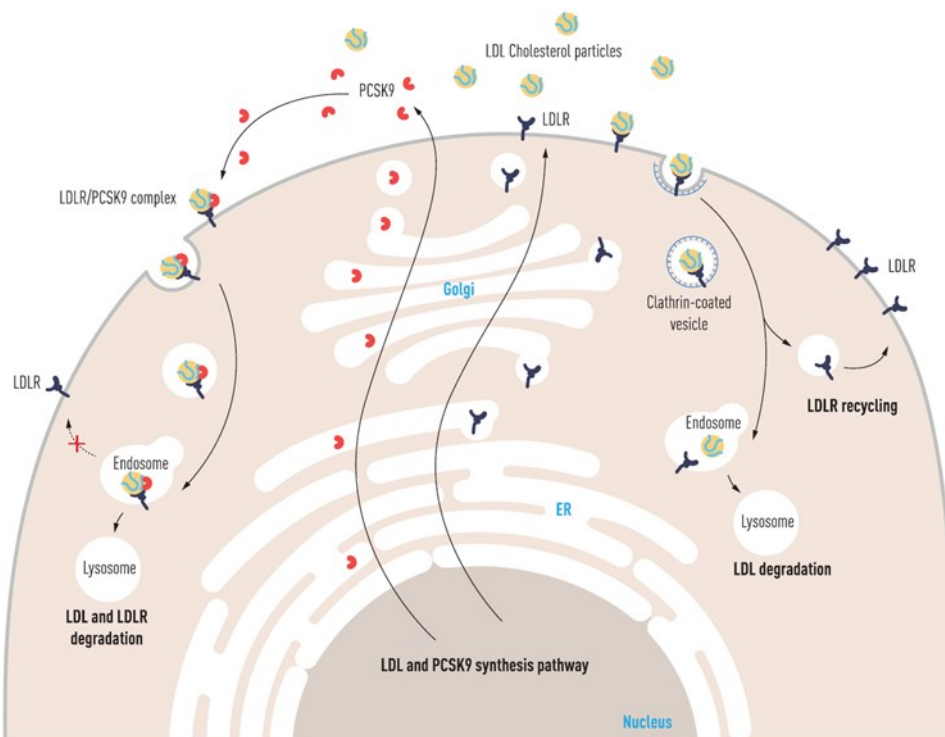


Figura 7 Localização celular de componentes afetados pelas mutações genéticas na HF adaptado de (Abifadel & Boileau, 2023)

2.2.1.4.4 LDLRAP1

O gene *LDLRAP1* é um gene que codifica a proteína LDRAP1 (*Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*) associado à Hipercolesterolemia Familiar (HF),

particularmente envolvido numa forma mais rara da doença, a Hipercolesterolemia Autossômica Recessiva (HAR) (Ibrahim et al., 2021; Nohara et al., 2021; Suryawanshi & Warbhe, 2023).

O LDLRAP1 também é conhecido como *Adaptor-Related Protein Homolog* (ARH) (Suryawanshi & Warbhe, 2023).

Tem como função codificar uma proteína adaptadora, ou proteína chaperone (Abifadel & Boileau, 2023; Ibrahim et al., 2021).

Quanto ao seu mecanismo de ação a LDLRAP1 atua como um membro ativo da via endocítica específica do complexo LDL-LDLR. A proteína LDLRAP1 liga-se ao LDLR e permite a internalização do complexo LDL-LDLR (Ibrahim et al., 2021). Contém um domínio de ligação à fosfotirosina que se liga à sequência de consenso NPXY, presente nas caudas citoplasmáticas de recetores, que inclui o LDLR (Abifadel & Boileau, 2023). A LDLRAP1 interage com a clatrina, o principal componente estrutural das vesículas envolvidas na endocitose do LDLR (Suryawanshi & Warbhe, 2023). Defeitos moleculares ou mutações na proteína LDLRAP1 podem levar a uma redução grave na captação de colesterol LDL, que resulta na disfunção do LDLR (Ibrahim et al., 2021).

As mutações no gene *LDLRAP1* causam a HAR (Di Taranto et al., 2021; Nohara et al., 2021; Sturm et al., 2021). A HAR é uma forma muito rara e única de HF (Nohara et al., 2021; Rieck et al., 2020). A hereditariedade associada ao LDLRAP1 é recessiva, ao contrário das formas mais comuns de HF (que são autossômicas dominantes/codominantes) (Ibrahim et al., 2021).

Na HAR, dois alelos mutantes (homozigóticos ou heterozigóticos compostos) atuam recessivamente, ao causar um fenótipo grave, consistente com a Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HoHF) (Ibrahim et al., 2021; Sturm et al., 2021). Se for detetada uma mutação no LDLRAP1 em pacientes com suspeita de HoHF cujos pais apresentem normolipidemia, a HAR deve ser considerada (Nohara et al., 2021). Indivíduos com uma única variante patogénica ou provavelmente patogénica em *LDLRAP1* são classificados como portadores de hipercolesterolemia autossômica recessiva (HAR *carrier*) (Sturm et al., 2021), e os portadores heterozigóticos geralmente não exibem o fenótipo HeHF (Nohara et al., 2021).

O gene *LDLRAP1* está localizado no braço p do cromossoma 1, na posição 1p36.11 (Ibrahim et al., 2021). Abrange 29 quilobases e contém nove exões. As variantes patogénicas descritas incluem *frameshift*, *missense* e *nonsense*, sendo a maioria inserções ou deleções que resultam em *frameshift* e numa proteína truncada (Abifadel & Boileau, 2023). O banco de dados do *LDLRAP1* lista 100 variantes, com 15 variantes patogénicas reportadas em todo o mundo (Suryawanshi & Warbhe, 2023).

Os fenótipos clínicos dos pacientes com HAR (mutações *LDLRAP1*) são semelhantes aos encontrados na HoHF causada por mutações do gene *LDLR*, mas geralmente apresentam níveis mais baixos de colesterol LDL total e níveis mais altos de colesterol HDL, em comparação com os homocigotos HoHF com mutações *LDLR* nulas (Abifadel & Boileau, 2023).

A percentagem de pacientes com doença cardíaca coronária é significativamente menor em pacientes com HAR, e a EVA, doença da raiz aórtica e aterosclerose da aorta ascendente tendem a surgir mais tarde na vida (Abifadel & Boileau, 2023).

LDLRAP1 é considerado um dos genes minoritários da HF (Ibrahim et al., 2021).

- Em estudos genéticos de coorte de pacientes com HF:
 - No estudo de *Di Taranto et al.*, identificou um paciente HeHF que era portador de uma variante patogénica no *LDLRAP1*, especificamente c.605C>A (p.Ser202Tyr) (Di Taranto et al., 2021).
 - No estudo de coorte de *Meshkov et al.*, incluiu *LDLRAP1* no seu painel genético, mas apenas focaram-se nos genes principais (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) (Meshkov et al., 2021).
 - Numa análise de pacientes na Alemanha, não foram encontradas variantes causadoras de doença no gene *LDLRAP1* (Rieck et al., 2020).
 - O sequenciamento de próxima geração (NGS) em Taiwan incluiu *LDLRAP1* na triagem de genes relacionados com a hipercolesterolemia (Huang et al., 2022).
 - Um estudo que comparou testes genéticos limitados com testes abrangentes identificou 5 indivíduos com HAR (mutações homocigóticas/heterocigóticas compostas em *LDLRAP1*) e 4 indivíduos portadores de HAR (mutações heterocigóticas em *LDLRAP1*) numa coorte de 4563 indivíduos (Sturm et al., 2021).

2.2.1.4.5 APOE

A Apolipoproteína E (APOE) é uma proteína glicosilada multifuncional e um protagonista bem conhecido do metabolismo lipoproteico.

A APOE é uma componente chave de todas as lipoproteínas, especialmente as lipoproteínas ricas em triglicerídeos, tais como quilomícrons, remanescentes de quilomícrons, VLDL e LDL. A proteína está envolvida no catabolismo dessas lipoproteínas através da sua interação com receptores pertencentes à família do LDLR (Ibrahim et al., 2021).

O gene *APOE* está associado a fatores genéticos da hipercolesterolemia familiar e a sua localização cromossômica é 19q13.32 (OMIM #107741) (Abifadel & Boileau, 2023; Di Taranto et al., 2021). O gene está incluído em painéis de sequenciação de nova geração (NGS) utilizados para o rastreamento de variantes relacionadas com a hipercolesterolemia (Di Taranto et al., 2021).

Existem três polimorfismos comuns reconhecidos no gene *APOE*: *APOE2*, *APOE3* e *APOE4* (Ibrahim et al., 2021). As suas isoformas e variantes estão associadas a níveis variáveis de colesterol LDL e a diferentes dislipidemias (Abifadel & Boileau, 2023).

O gene da *APOE* está relacionado com a HF, embora seja considerado um contribuinte menor para a patologia molecular da doença (Abifadel & Boileau, 2023).

As variantes mutantes da *APOE* podem originar duas doenças:

1. A Hipercolesterolemia Autossômica Dominante (ADH) dá-se quando variantes raras e heterozigóticas da *APOE* foram observadas em famílias com fenótipos semelhantes à HF. Essas variantes estão associadas à ADH.
2. A Hiperlipoproteinemia Tipo 3 (Disbetalipoproteinemia) onde a homozigose para o alelo E2 pode ser a base da hiperlipoproteinemia tipo 3 (Abifadel & Boileau, 2023; Ibrahim et al., 2021).

Algumas variantes patogénicas específicas da *APOE* descritas na literatura e que está associada a fenótipos de hipercolesterolemia são:

A p.Leu167del é uma mutação do gene APOE (c.500_502delTCC) que causa um fenótipo raro de ADH em alguns indivíduos (Abifadel & Boileau, 2023; Ibrahim et al., 2021). Esta variante foi significativamente associada à HF em 14 membros afetados de uma grande família francesa. Numa família de origem italiana (Canadá), um probando desta variante apresentou enfarte agudo do miocárdio aos 43 anos. Também apresentava xantomas tendinosos, xantelasmas e níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL (Abifadel & Boileau, 2023). A mutação p.Leu167del também está associada a outros fenótipos clínicos, como a hiperlipidemia combinada e a histiocitose azul-marinho (Ibrahim et al., 2021).

A p.Arg163Cys, que foi uma variante segregada ao nível homozigótico num menino de 9 anos, em que a mãe era positiva para HeHF (Abifadel & Boileau, 2023).

- A c.636_645del/p.Val213Trpfs*35 é a variante patogénica rara que mostrou segregação completa com níveis de colesterol LDL (122.8 ± 18.1 mg/dL) e triglicéridos normais, e sugere que pode ser a causa da HF (Medeiros et al., 2024).
- Foram ainda identificadas sete outras variantes do gene *APOE* (p.Glu21Lys, p.Leu46Pro, p.Gln99Lys, p.Pro102Arg, p.Arg269Gly e p.Leu270Glu) em probandos com HF que não apresentavam mutação noutra gene associado à HF. A classificação adequada de algumas destas variantes requer uma investigação sistemática das famílias e dados funcionais (Abifadel & Boileau, 2023).

2.2.1.4.6 ABCG5/ABCG8

Os genes *ABCG5* e *ABCG8* codificam proteínas transportadores de cassete de ligação a ATP (*ABC Transporters G5 e G8*), que atuam como "Guardiões Opositores do Transporte de Esteróis Apicais" (*Opposing Gatekeepers of Apical Sterol Transport*), juntamente com a proteína NPC1L1 (Schade et al., 2020).

As proteínas ABCG5 e o ABCG8 formam um heterodímero, que é responsável pelo transporte transmembranar de esteróis, particularmente esteróis vegetais (fitosteróis). No intestino, este complexo participa no transporte de esteróis do enterócito para o lúmen intestinal. No fígado, promove o transporte de esteróis para a biliar (Ibrahim et al., 2021). A variação no ABCG5 ou ABCG8 está associada a um aumento da absorção intestinal de colesterol, o que contribui para a hipercolesterolemia (Huang et al., 2022).

Os genes *ABCG5* e *ABCG8* mapeiam para o locus STSL e são a causa da sitosterolemia. O gene *ABCG5* codifica a esterolina-1 (*sterolin-1*) e o gene *ABCG8* codifica a esterolina-2 (*sterolin-2*) (Medeiros et al., 2024). A sitosterolemia é uma condição causada por mutações nestes transportadores ABC adjacentes, que resulta na acumulação de colesterol dietético (Sturm et al., 2018). As variantes nos genes *ABCG5* e *ABCG8* são classificadas pelo seu fenótipo específico de sitosterolemia (Medeiros et al., 2024).

Variantes patogénicas bialélicas em *ABCG5* ou *ABCG8* foram relatadas em indivíduos com fenótipo clínico de Hipercolesterolemia Familiar e níveis marcadamente elevados de colesterol LDL (Medeiros et al., 2024). O primeiro caso de um indivíduo duplamente heterozigoto nos genes *ABCG5* e *ABCG8* que causou sitosterolemia foi descrito numa criança japonesa de 1 ano (Alves et al., 2019).

A sitosterolemia é uma doença autossómica recessiva rara causada por várias mutações funcionais em *ABCG5/G8* (Ibrahim et al., 2021). Esta condição é caracterizada por um aumento de fitosteróis no sangue, podendo ser até 30 vezes superior ao normal (Huang et al., 2022). Pacientes com sitosterolemia podem apresentar características clínicas que mimetizam de perto o fenótipo da hipercolesterolemia familiar, tais como xantomas e DAC prematura (Ibrahim et al., 2021). No estudo de Huang et al., dois pacientes com diagnóstico clínico de HF foram diagnosticados com sitosterolemia devido a mutações no ABCG5. A incidência de sitosterolemia neste estudo foi de 0,45% em todos os casos com mutações genéticas identificadas (Huang et al., 2022).

O *ABCG5* e *ABCG8* são classificados como "genes menores de HF", o que significa que são causas menos comuns do fenótipo de HF. Variantes homozigóticas ou heterozigóticas compostas em *ABCG5* e *ABCG8* são frequentemente subjacentes a um fenótipo de hipercolesterolemia. A herança de *ABCG5* e *ABCG8* é recessiva, onde dois alelos mutantes causam um fenótipo grave consistente com HoHF (Ibrahim et al., 2021).

Os genes *ABCG5* e *ABCG8* são incluídos em painéis de sequenciação de nova geração (NGS) como genes de fenocópia de HF (juntamente com *LDLRAP1*, *APOE* e *LIPA*) (Medeiros et al., 2024). A identificação de variantes raras e deletérias em *ABCG5/ABCG8* pode contribuir para mimetizar e exacerbar o fenótipo de HF (Nohara et al., 2021).

Muitas das variantes de LOF em *ABCG5/ABCG8* identificadas em estudos de HF foram previamente relatadas em pacientes com sitosterolemia, e fornece evidências para a sua classificação como patogénicas ou provavelmente patogénicas. Algumas variantes *missense* de *ABCG5* têm sido associadas aos níveis de colesterol não-HDL e a um maior risco de DAC em portadores heterozigóticos (Medeiros et al., 2024).

No estudo de *Huang et al.*, foram detetadas 3 mutações do gene *ABCG5* através de NGS. A c.1166 G>A (p.R389H), C1336 C>T (p.R446X) e uma mutação nova, c.1337 G>A (p.R446Q). A mutação *ABCG5* c.1337 G>A (p.R447Q) foi identificada como uma nova mutação (Huang et al., 2022).

2.2.1.4.7 LIPA

O gene *LIPA* (*Lysosomal Acid Lipase*) codifica a enzima Lipase Ácida Lisossomal (LAL).

A Deficiência da Lipase Ácida Lisossomal (LALD), causada por variantes bialélicas de perda de função (LOF) no gene *LIPA*, é uma doença rara de herança autossómica recessiva.

A enzima LAL é responsável por hidrolisar ésteres de colesterol e triglicérideos para produzir colesterol e ácidos gordos livres ao nível intracelular.

A LALD é caracterizada por uma acumulação imensa de ésteres de colesterol e triglicérideos nos hepatócitos e macrófagos em múltiplos órgãos, particularmente no fígado (Civeira et al., 2022).

O espectro clínico da LALD é variado e está relacionado com a intensidade da deficiência da LAL:

1. Doença de Wolman: É a forma mais grave, associada à deficiência completa da enzima. Manifesta-se com doença hepática grave desde os primeiros anos de vida.
2. Doença de Armazenamento de Ésteres de Colesteril (CESD): Resulta de defeitos menos graves, e apresenta um quadro clínico variável que pode incluir hiperlipidemia combinada, hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas elevadas e aterosclerose prematura (Civeira et al., 2022).

No contexto da hipercolesterolemia, as variantes bialélicas no gene LIPA podem causar fenocópias de hipercolesterolemia familiar (Chora et al., 2022). A LALD tem sido referida como uma "doença oculta" em coortes de HF. O rastreio do LIPA tem sido realizado em diferentes coortes de HF. Pacientes com LALD foram encontrados em coortes de HF pediátricas, mas não em coortes de HF adultas homozigóticas (Alves et al., 2019).

A variante LIPA mais comum encontrada em pacientes com LALD em coortes pediátricas de HF é a c.894G>A, p.Ser275_Gln298del, mais frequente em homozigose (Alves et al., 2019).

2.2.2 Diagnóstico da HF

O diagnóstico da Hipercolesterolemia Familiar baseia-se numa combinação de fatores, que incluem níveis de colesterol LDL, análise a manifestações físicas, historial familiar de colesterol LDL elevado e doença cardiovascular aterosclerótica prematura, e, testes genéticos, que são consideradas a ferramenta de diagnóstico definitivo de HF (Ibrahim et al., 2021; Lee et al., 2019). O diagnóstico ao ser estabelecido através de testes genéticos, ao ser detetado uma variante patogénica é considerada o "padrão ouro" (Ibrahim et al., 2021).

O objetivo do diagnóstico precoce, especialmente na infância, é iniciar o tratamento atempadamente para reduzir a exposição cumulativa ao colesterol LDL elevado, o que é fundamental para prevenir a DCVA prematura e prolongar a esperança de vida (Reamy, 2024; Timoshchenko et al., 2024).

O diagnóstico da HF depende, essencialmente dos critérios fenotípicos (clínicos), uma vez que, o teste genético nem sempre é viável (devido ao seu custo) ou

universalmente disponível. O diagnóstico clínico deve ser feito ao excluir ou corrigir as causas secundárias de colesterol LDL elevado (Watts et al., 2023).

Os sistemas de diagnóstico clínico mais utilizados a nível internacional incluem:

- O *Dutch Lipid Clinics Networks* (DLCN) (Harada-Shiba et al., 2023; Reamy, 2024; Watts et al., 2023) que é amplamente utilizado na prática clínica. Este sistema atribui pontos com base nos níveis de lípidos no sangue, o historial familiar de DCVA ou HF, historial pessoal de DAC prematura e exame físico (xantomias tendinosos, arco corneano prematuro) (Zubielienė et al., 2022). É utilizada um sistema de pontuação que prevê o índice de HF de um paciente (tabela 3):
 - HF Definitiva: Pontuação >8;
 - HF Provável: Pontuação 6–8;
 - HF Possível: Pontuação 3–5 (Sawhney & Madan, 2024);
 - A identificação de uma variante patogénica fornece a pontuação mais alta para um diagnóstico definitivo de HF na DLCN (Sturm et al., 2018).
- O Critério de *Simon Broome Registry* que pode ser aplicado a crianças com menos de 16 anos, e usa limites mais baixos de colesterol, se houver presença de xantomias tendinosos ou historial familiar positivo (Timoshchenko et al., 2024; Watts et al., 2023).
- O MEDPED (*Make Early Diagnosis, Prevent Early Deaths*) (Watts et al., 2023).
- Os Critérios da *Japanese Atherosclerosis Society* (Harada-Shiba, 2023).

O diagnóstico de HF, recorrendo a rastreio em cascata, tanto em adultos, quanto em crianças, baseia-se maioritariamente na medição das concentrações de colesterol LDL ao utilizar limiares adequados para a idade, sexo e país (Watts et al., 2023).

O impacto das variações genéticas no diagnóstico e tratamento da hipercolesterolemia familiar

Tabela 6 Tabela de Critérios do Dutch Lipid Clinics Networks (DLCN) adaptado de Associação Portuguesa de Hipercolesterolemia Familiar

GRUPO 1: HISTÓRIA FAMILIAR	Pontos
Familiar em 1º grau com doença coronária prematura (< 55 A no homem e < 60 A mulheres)	1
Familiar em 1º grau com LDL-C no percentil ≥ 95 para a idade e género	1
Familiar em 1º grau com xantoma tendinoso e/ou arco corneano	2
Indivíduo < 18 anos com LDL-C no percentil ≥ 95 para a idade e género	2
GRUPO 2: HISTÓRIA CLÍNICA	
Doente com doença coronária prematura (< 55 A no homem e < 60 A mulheres)	2
Doente com AVC ou doença vascular periférica prematura (< 55 A no homem e < 60 A mulheres)	1
GRUPO 3: EXAME FÍSICO	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano antes dos 45 A	4
GRUPO 4: ANÁLISES BIOQUÍMICAS (LDL-C)	
>325mg/dL (>8.5 mmol/L)	8
251-325 mg/dL (6.5 – 8.4 mmol/L)	5
191-250 mg/dL (5.0 – 6.4 mmol/L)	3
155-190 mg/dL (4.0 – 4.9 mmol/L)	1
GRUPO 5: TESTE GENÉTICO MOLECULAR (ANÁLISE DNA)	
Mutação identificada nos genes LDLR, APOB ou PCSK9	8
DIAGNÓSTICO FH	
Diagnóstico definitivo pode ser efetuado se o indivíduo tiver um score de > 8 pontos .	
Diagnóstico provável pode ser efetuado se o indivíduo tiver um score de 6-8 pontos .	
Diagnóstico possível pode ser efetuado se o indivíduo tiver um score de 3-5 pontos .	
Diagnóstico improvável pode ser efetuado se o indivíduo tiver um score de 0-2 pontos .	
Só pode ser escolhido um valor por grupo, sendo o maior dos aplicáveis.	

A presença de manifestações físicas é considerada uma componente chave, embora possa estar ausente em casos de HeHF tratados precocemente.

Existem duas manifestações físicas principais que estão muito presentes na HF que são os xantomas tendinosos e o arco corneano (Watts et al., 2023).

Os xantomas tendinosos manifestam-se na acumulação de colesterol nos tendões. A sua presença sugere HoHF se for observado em idade jovem (Timoshchenko et al., 2024). O espessamento do tendão de Aquiles é frequentemente encontrado em pacientes com HF (Zubielienė et al., 2022).

O arco corneano que se manifesta como um anel de colesterol em redor da íris antes dos 45 anos.

O diagnóstico de HoHF também pode ser apoiado pela deteção de calcificação da válvula aórtica no ultrassom cardíaco (presença de placas ateroscleróticas), uma patologia observada em quase 100% dos pacientes com HoHF (Zubielienė et al., 2022).

A HF é caracterizada por níveis elevados de colesterol LDL e colesterol total desde o nascimento. Os níveis de colesterol LDL são um critério central no diagnóstico (Watts et al., 2023; Zubielienė et al., 2022).

Um rastreio oportunista (deteção por análises de rotina) acontece quando as concentrações de colesterol LDL superiores a ≥ 190 mg/dL, e consegue-se identificar casos na comunidade (Watts et al., 2023).

Em casos de HeHF, o nível de colesterol total varia entre os 290 e os 540 mg/dL. O colesterol LDL é geralmente cerca de duas vezes superior ao nível normal (Li et al., 2021).

Na forma mais grave da doença a HoHF, o nível de colesterol total varia entre os 540 a 1006 mg/dL. O colesterol LDL não tratado é geralmente de 500 mg/dL ou, clinicamente, um colesterol LDL não tratado de 400 mg/dL é usado para o diagnóstico clínico (Watts et al., 2023).

No rastreio em crianças, é recomendável utilizar concentrações de colesterol LDL (estimadas no plasma ou soro) acima do percentil 95º correspondente à idade e sexo.

O teste genético é a forma mais precisa de diagnosticar HF, pois identifica variantes patogénicas que comprometem a função do LDLR e causam hipercolesterolemia (Watts et al., 2023).

O diagnóstico genético é recomendado quando:

1. É necessário a confirmação, recorrendo à sequenciação de DNA para confirmar o diagnóstico de HF. O teste genético é essencial para iniciar a terapia com estatinas em crianças com HF.
2. Existe uma suspeita clínica forte, deve ser oferecido a todos os indivíduos em que há suspeita de HF com base no historial clínico e/ou familiar, por exemplo HoHF fenotípica, HeHF fenotípica definida ou altamente provável (Watts et al., 2023).
3. Em casos clínicos definidos ou prováveis, onde é recomendado para confirmar o diagnóstico em indivíduos com pontuação ≥ 6 nos critérios de DLCN ou um diagnóstico “definitivo” de acordo com os critérios de *Simon Broome* (Timoshchenko et al., 2024).
4. Quando existe rastreio em cascata, o teste genético é importante para aumentar a precisão do diagnóstico e o custo-eficácia do rastreio dos familiares (Watts et al., 2023).

Os principais genes usados para deteção de variantes patogénicas responsáveis pela HF são: o *LDLR*; a *APOB*; o *PCSK9*; o *LDLRAP1* (Brandts & Ray, 2021).

Os métodos de análise molecular utilizados são:

- Sequenciação de Nova Geração (NGS): É considerada o padrão atual para o diagnóstico clínico da análise genética de dislipidemias. A NGS permite a sequenciação maciça e paralela de múltiplos segmentos de DNA, o que é útil para pesquisar variantes raras nos genes conhecidos.
- WES/WGS: a sequenciação do exoma completo (WES) ou do genoma completo (WGS) pode ser necessária em casos especiais, embora o custo limite a sua aplicação generalizada (Huang et al., 2022; Ibrahim et al., 2021).
- Sequenciação Sanger: Usada para examinar pequenos segmentos de DNA e detetar precisamente uma única alteração nucleotídica, sendo frequentemente utilizada como confirmação de "padrão ouro" (Ibrahim et al., 2021).
- Análise por Espectrometria de Massa (*Mass Spectrometry-Based Genotyping Assay*): Pode ser usada como rastreio de primeira linha para detetar mutações conhecidas (Huang et al., 2022).

- Amplificação de Sondas Dependentes de Ligação Múltipla (MLPA): Realizada para detetar grandes rearranjos genéticos no *LDLR*, que não podem ser detetados pelas tecnologias NGS atuais (Di Taranto et al., 2021; Huang et al., 2022).

Ainda assim existem desafios quanto ao diagnóstico genético.

As variantes de significado incerto (VUS) são um deles, uma vez que uma parte das variantes detetadas não pode ser interpretada de forma abrangente devido à falta de informação sobre o seu impacto funcional (Di Taranto et al., 2021; Rieck et al., 2020).

Outro fator que se torna um desafio é o rendimento do diagnóstico, ou seja, em pacientes com suspeita clínica de HF, uma variante patogénica é identificada em cerca de 60% a 80% dos casos de HF definitiva (DLCN) e apenas 20% a 30% dos casos de HF possível (Abifadel & Boileau, 2023; Rieck et al., 2020).

Existem ainda os rastreios limitados de variantes (*array-based genotyping*) que falham em detetar a maioria dos indivíduos afetados (61.8% a 68.9%) que têm uma variante patogénica ou provavelmente patogénica associada à HF, quando comparados com testes NGS abrangentes. Esses rastreios limitados podem dar uma falsa sensação de segurança e resultam numa taxa de deteção significativamente menor (Sturm et al., 2021).

Os testes genéticos também permitem a estratificação de risco com base no tipo de variante. Por exemplo, portadores de variantes *null* (sem síntese de proteína ou com recetor não funcional) no *LDLR* são geralmente mais afetados do que aqueles com variantes não-*null* ou variantes *APOB* e *PCSK9*, que resultam em fenótipos mais ligeiros (Abifadel & Boileau, 2023; Ibrahim et al., 2021).

Diagnóstico e rastreio na População Pediátrica

O diagnóstico de HF em crianças e adolescentes deve ser considerado altamente provável na presença de colesterol LDL não tratado ≥ 190 mg/dL registado em duas ocasiões, e um historial parental de níveis elevados de colesterol LDL, DCVA prematura ou teste genético positivo para HF (Watts et al., 2023).

Quanto ao rastreio deve ser considerado e integrado em estratégias de vigilância de saúde (por exemplo, triagem universal recomendada entre 9 e 11 anos de idade) (Reamy, 2024). Também pode ser recomendado o rastreio em crianças em risco de HeHF

aos 5 anos ou mais, ou o mais cedo possível (2 anos) em casos de forte historial familiar de DCVA prematura (Watts et al., 2023).

Em caso de suspeita de HoHF, deve ser testado o mais cedo possível (recém-nascido ou até 2 anos de idade), com medição de colesterol LDL e confirmação genética (Watts et al., 2023). A suspeita de HoFH surge com colesterol LDL ≥ 250 mg/dL ou a presença de xantomas (Harada-Shiba et al., 2023).

Em crianças e adolescentes, o diagnóstico clínico, baseia-se no colesterol LDL elevado e no historial familiar positivo, visto que manifestações físicas, como xantomas tendinosos, raramente são observadas em HeHF pediátrica. Portanto, a avaliação precisa do historial familiar é altamente relevante e uma opção de diagnóstico de baixo custo na infância (Timoshchenko et al., 2024).

O diagnóstico em crianças deve ser idealmente feito por um pediatra com experiência em lipidologia, com atenção ao impacto psicológico na família e ao planeamento de cuidados. A deteção de HF numa criança através do rastreio universal pode levar ao "rastreio em cascata reverso" nos pais, e melhora significativamente a taxa de diagnóstico em adultos e crianças (Harada-Shiba et al., 2023; Watts et al., 2023).

2.3 Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é um tópico complexo e com um grande relevo na saúde mundial, sendo a principal causa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, com a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) a ser a causa principal de mortalidade por DCV. A prevalência da DCV tem vindo a duplicar e projeta-se que continue a aumentar (Goldsborough et al., 2022).

A DCV engloba várias condições interligadas e multifatoriais, tais como a hipertensão arterial, a diabetes tipo 2, a insuficiência cardíaca, a doença arterial coronária (DAC) e o AVC. A presença de múltiplas DCV (comorbilidade cardiometabólica) está associada a um maior risco de mortalidade (figura 8) (Di Fiore et al., 2024).

Os fatores de risco para a DCV podem ser divididos em algumas categorias:

- Fatores de risco tradicionais e modificáveis:
 - Concentrações elevadas de colesterol (Kamstrup, 2021);
 - Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (colesterol LDL) que é o fator de risco mais bem estabelecido para a DAC. A aterogênese é iniciada pela retenção e acumulação de partículas que contêm apolipoproteína B (APOB) na túnica íntima (região mais interna da artéria) (Shaya et al., 2022);
 - Tabagismo;
 - Hipertensão;
 - Índice de Massa Corporal (IMC) elevado;
 - Sedentarismo (Kamstrup, 2021);

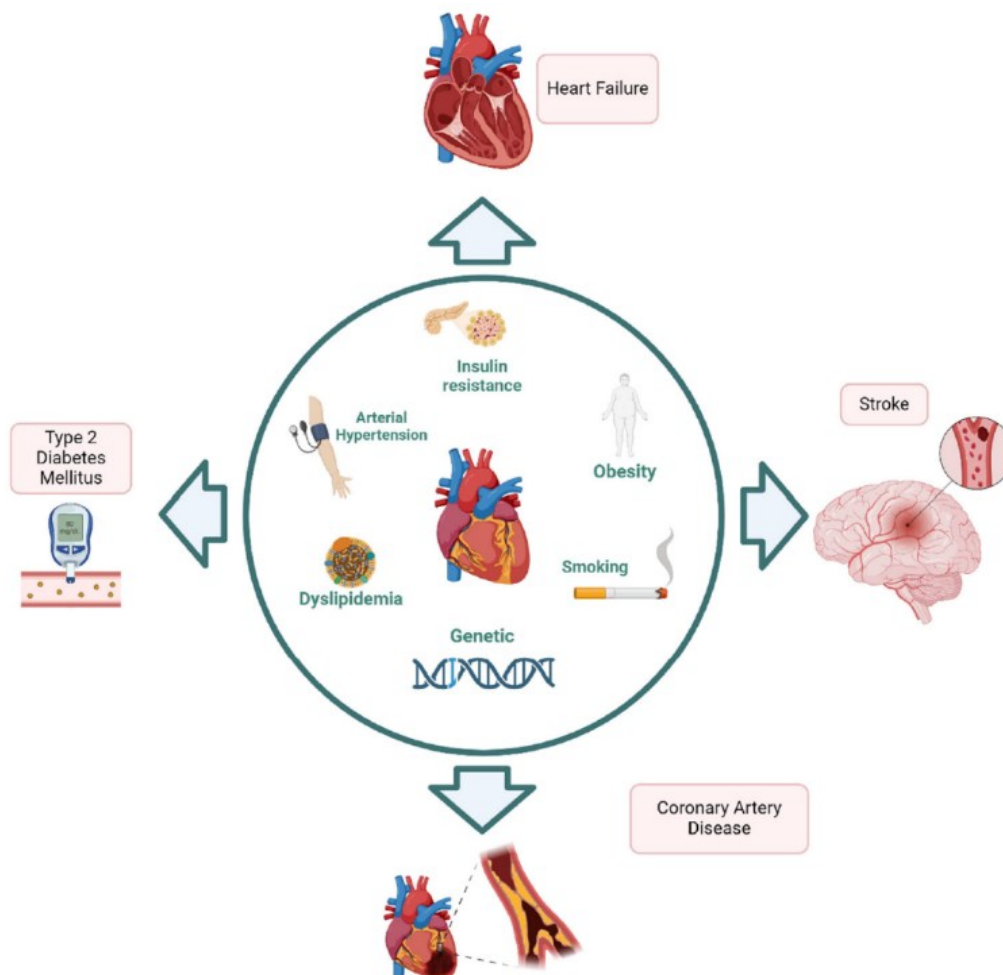


Figura 8 Fisiopatologia de doenças cardiometabólicas adaptado de (Di Fiore et al., 2024)

Outros fatores de risco chave que têm influência na DCV são a Lipoproteína(a) [Lp(a)]; os Triglicerídeos (TG) e colesterol remanescente (CR)/lipoproteínas remanescentes (RLP); colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL); o colesterol

da lipoproteína de alta densidade (HDL); a inflamação sistêmica; a resistência à insulina e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM ou T2D) (Boffa & Koschinsky, 2024; Shaya et al., 2022).

A lipoproteína(a) é um fator de risco prevalente, independente e causal para a DCVA e para a doença valvular aórtica calcificada (DVAC). Foi relatada pela primeira vez, em 1963, como variante antigénica da LDL. Consiste numa partícula lipoproteica semelhante à LDL, à qual se liga covalentemente a glicoproteína apolipoproteína(a) (APOA). A apo(a) é estruturalmente muito semelhante à proenzima fibrinolítica plasminogénio e contém múltiplos domínios *kringle*, que são característicos de proteínas envolvidas nas vias de coagulação e fibrinólise (Boffa & Koschinsky, 2024; Kamstrup, 2021). Os níveis plasmáticos da Lp(a) variam amplamente na população global, desde <1 mg/dL até >250 mg/dL. Mais de 90% dos níveis de Lp(a) são determinados geneticamente. O limiar de risco cardiovascular da Lp(a) foi definido como >30-50 mg/dL (Boffa & Koschinsky, 2024).

Quanto aos mecanismos de ação da Lp(a) na DCV, é o principal transportador de fosfolípidos oxidados (oxPL) no plasma (Kamstrup, 2021). Os oxPL são altamente pro-inflamatórios e a Lp(a) pode entregar e reter estas espécies nos locais das lesões ateroscleróticas. A acumulação de Lp(a) nas lesões arteriais é facilitada pela sua capacidade de se ligar a proteínas da matriz extracelular, como o colagénio, o fibrinogénio e a fibronectina. Esta pode ter efeitos pro-trombóticos, ao inibir o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e promover a coagulação, ou aumentar a expressão de PAI-1 (inibidor ativador plasminogénio tipo 1) em células endoteliais (Boffa & Koschinsky, 2024).

Estudos de randomização mendeliana demonstraram uma relação causal entre os níveis elevados de Lp(a) e DCVA (Boffa & Koschinsky, 2024). Níveis elevados de Lp(a) levam a um prognóstico de aumento de 2 a 3 vezes no risco de enfarte do miocárdio (EM), doença arterial periférica (DAP) e estenose da válvula aórtica (EVA) (Kamstrup, 2021).

Por outro lado, níveis muito baixos de Lp(a), <10 mg/dL) foram associados a um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 e a doença hepática associada à disfunção metabólica (Boffa & Koschinsky, 2024; Kamstrup, 2021). Contudo, esta relação pode não ser causal e requer mais estudos (Boffa & Koschinsky, 2024).

A Lp(a) é um biomarcador sérico muito promissor e deve ser considerada para uma medição única na maioria dos pacientes com risco atribuível a historial familiar ou dislipidemia (Goldsborough et al., 2022). Os resultados devem ser reportados preferencialmente em número de partículas (nmol/L) (Kamstrup, 2021).

Estudos genéticos, observacionais e de intervenção clínica indicam que os níveis circulantes de triglicédeos e colesterol transportados em lipoproteínas ricas em triglicédeos (colesterol remanescente) podem prever eventos cardiovasculares. Foram associados a eventos cardiovasculares adversos maiores (MACEs) em análises multivariáveis, independentemente de outros fatores de risco.

O colesterol remanescente é o conteúdo de colesterol das lipoproteínas ricas em triglicéridos (TRLs), consideradas altamente aterogénicas. As TRLs e o colesterol remanescente podem atravessar a parede arterial e ser captadas por macrófagos, levando à formação mais rápida de células espumosas. Níveis elevados de CR também podem induzir a produção de citocinas e moléculas de adesão pro-aterogénicas, que ativa a inflamação e a cascata de coagulação. Um valor de CR ≥ 30 mg/dL identificou indivíduos com maior risco de MACEs, independentemente dos níveis de colesterol LDL (Castañer et al., 2020).

O LDL é inequivocamente o fator de risco mais bem estabelecido para a doença coronária (DC). As diretrizes de prática clínica promovem o tratamento farmacológico do colesterol LDL elevado. Apesar da redução ideal de colesterol LDL com terapias hipolipemiantes, ainda persiste um risco residual significativo. Os inibidores da PCSK9 (por exemplo, evolocumab, alirocumab) reduzem significativamente o colesterol LDL e os eventos cardiovasculares (Shaya et al., 2022).

A Lp(a) foi descrita como uma variante antigénica da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Boffa & Koschinsky, 2024).

O colesterol HDL, tradicionalmente, está associado inversamente com o risco de DC, que leva à sua inclusão na avaliação de risco. No entanto, ensaios clínicos destinados a aumentar substancialmente o colesterol HDL mostraram resultados desanimadores, que sugerem que o simples aumento dos níveis de colesterol HDL pode não se traduzir diretamente numa redução do risco de DCV. Estudos genéticos e de herança mendeliana não demonstram um papel causal do colesterol HDL na aterogénese. As múltiplas funções ateroprotetoras da HDL não são refletidas com precisão pelos níveis de colesterol HDL.

A inflamação sistêmica é a força motriz chave da DCVA. Estudos histológicos de ateromas mostram uma alta densidade de infiltrados de células inflamatórias e imunes. Citocinas inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- α) promovem a produção de reagentes de fase aguda como a proteína C reativa (CRP). A proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP) ≥ 2 mg/dL é um fator de risco que melhora a estratificação, especialmente para indivíduos de risco intermédio. Terapêuticas anti-inflamatórias demonstraram benefícios clínicos na redução de eventos de DC em certas populações de doentes (Shaya et al., 2022).

A DM tipo 2 faz parte dos fatores de risco para DCV, entre elas, a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca, a doença arterial coronária e acidente vascular cerebral (AVC). A presença de duas ou mais comorbidades cardiometabólicas (figura 8) representa um problema de saúde pública global e está associada a um risco de mortalidade mais elevado. Pacientes com mais de 60 anos com T2D concomitante com enfarte agudo do miocárdio e/ou AVC podem ter uma esperança de vida reduzida em 15 anos (Di Fiore et al., 2024).

Doentes com DM são considerados uma população com maior risco de desenvolver DCVA (Shaya et al., 2022). A dislipidemia aterogénica, comum na diabetes, é uma das principais causas de risco residual lipídico, independentemente da concentração de colesterol LDL (Castañer et al., 2020).

A DM também tem um contributo significativo para a inflamação sistêmica.

Uma das formas que isso acontece é pela resistência à insulina. Esta promove a aterogénese e a progressão da placa através de múltiplas alterações na composição e função das lipoproteínas, promoção da hipertensão sistêmica, ativação de recetores de produtos finais de glicação avançada (RAGE), aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios e sinalização de insulina perturbada em células endoteliais, células musculares lisas vasculares e macrófagos. A resistência à insulina é etiológica para a hipertrigliceridemia em pacientes com síndrome metabólica e diabetes.

Também temos a hiperglicemia, que promove um ambiente pró-inflamatório, stress oxidativo e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGE), que podem interferir na depuração de lipoproteínas que contem apolipoproteína B e aumentar a oxidação de partículas lipoproteicas (Shaya et al., 2022).

Devido a todos estes fatores de risco descritos uma avaliação personalizada do risco de doença cardiovascular é crucial para adaptar as terapias preventivas, ao direcionar as intervenções mais agressivas para aqueles que mais beneficiarão e abordagens mais conservadoras para indivíduos de baixo risco. As metodologias mais eficazes combinam uma série de ferramentas e fatores.

As mais comuns e usadas na avaliação do risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) são as calculadoras de risco tradicional a 10 anos, como o caso da *Pooled Cohort Equations* (PCE) nos EUA ou o algoritmo SCORE2 na Europa. As PCE estimam o risco a 10 anos de desenvolver um primeiro evento de DCVA grave para adultos afro-americanos não hispânicos e brancos entre 40 e 79 anos, ou o risco ao longo da vida para aqueles entre 20 e 59 anos. O SCORE2 (figura 9), recomendado pela *European Society of Cardiology* (ESC), estima o risco a 10 anos de um evento CVD fatal e não fatal para adultos europeus entre 40 e 69 anos. Estas calculadoras utilizam fatores como idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica, tratamento da pressão arterial, diabetes mellitus e estado de fumador (Goldsborough et al., 2022).

Após a avaliação inicial com as calculadoras de risco, devem ser considerados os fatores de aumento de risco, que são fatores adicionais que podem elevar as estimativas de risco e que não são tradicionalmente incluídos nas calculadoras.

com CAC = 0, uma abordagem conservadora inicial pode ser escolhida, mas a repetição do exame é recomendada após 5 a 7 anos para baixo risco, 3 a 5 anos para risco *borderline* a intermédio, e 3 anos para alto risco ou pacientes com diabetes. Para adultos jovens (<40 anos), a pontuação percentil de CAC pode ajudar a prognosticar a trajetória do risco ao longo da vida (Goldsborough et al., 2022).

Ainda podem ser utilizados testes lipídicos avançados, ao ser testado a Lipoproteína(a), que é um biomarcador sérico bastante promissor para a utilização de rotina na prevenção primária da DCV. É considerado um fator de risco independente e causal para DCVA e doença valvular aórtica calcificada. Níveis elevados de Lp(a) (>30-50 mg/dl) são considerados um fator de risco. Estima-se que mais de 20% da população global tenha níveis superiores a 50 mg/dl. Os níveis de Lp(a) são determinados predominantemente por fatores genéticos (mais de 90% de hereditariedade) e são relativamente estáveis ao longo da vida adulta. Uma medição única ao longo da vida é geralmente suficiente, não sendo necessário repetir se já tiver sido medida na infância ou no início da idade adulta. A medição de Lp(a) é particularmente recomendada quando há historial familiar significativo de DCVA prematura ou de níveis elevados de Lp(a), ou em pacientes com risco intermédio a alto de DCV/DAC (Boffa & Koschinsky, 2024; Goldsborough et al., 2022; Kamstrup, 2021).

Existem alguns testes que podem ser considerados para a determinação do risco na DCV, porém conferem poucos benefícios para além dos testes anteriores ou são testes que um papel mais limitado no diagnóstico.

A apolipoproteína B (APOB) é um forte indicador de aterogenicidade e pode ser útil na avaliação de risco em pacientes com hipertrigliceridemia, mas a maioria das diretrizes sugere que oferece pouco benefício adicional além do perfil lipídico padrão para avaliação de risco primário.

A hsCRP é um fator de aumento de risco (≥ 2 mg/dL), mas a sua popularidade tem diminuído devido à sua natureza relativamente fraca e não específica em comparação com a imagem (CAC).

Outras técnicas de imagem, como a ultrassonografia carotídea e a angiografia por tomografia computadorizada cardíaca, e testes funcionais como as provas de esforço, têm um papel mais limitado na avaliação de risco primário devido a custos, exposição à

radiação, ou falta de utilidade adicional significativa em comparação com os métodos recomendados (Goldsborough et al., 2022).

2.3.1 Doença Arterial Coronária

A Doença Arterial Coronária (DAC) é atualmente a principal causa de morte nos Estados Unidos desde 1990 e apresenta um fardo económico significativo. Apesar de a mortalidade por DAC ter diminuído nas últimas décadas, continua a ser a principal causa de morte. Estima-se que 10,9% dos adultos com 45 anos ou mais e 17,0% dos adultos com 65 anos ou mais sofram de DAC. Anualmente, cerca de 800.000 americanos sofrem um enfarte do miocárdio (EM).

O tratamento atual da DAC baseia-se numa abordagem multimodal e multidisciplinar, que individualiza a terapia para cada paciente com base nas melhores evidências disponíveis.

Estudos epidemiológicos têm-se revelado importantes para se compreender melhor a evolução dos fatores de risco da DAC nos EUA, como é o caso do *Framingham Heart Study* iniciado em 1948 (Duggan et al., 2022).

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento da DAC estão a diminuir na população dos EUA.

O tabagismo foi identificado como uma grande preocupação de saúde pública em 1964 e as taxas têm diminuído há mais de 5 décadas, atingindo mínimos históricos entre adultos nos EUA. No entanto, continua a ser a principal causa de doenças, deficiência e morte evitáveis. A exposição ao fumo do tabaco está associada a um risco relativo de desenvolver DAC entre 1,4 e 6,3; que depende da idade e da dose de tabaco. Mesmo a exposição ao fumo passivo aumenta o risco de DAC. O uso de produtos de tabaco sem fumo também acarreta um risco significativo de DAC. O uso de sistemas eletrónicos de fornecimento de nicotina (cigarros eletrónicos ou vaping) aumentou drasticamente nos últimos anos, e que se tornou o produto de nicotina mais comum entre os jovens. Apesar de novos, a nicotina neles presente causa libertação de catecolaminas, do aumento da atividade miocárdica e disfunção endotelial (Duggan et al., 2022; Gupta, 2023).

Também temos a hipertensão como um fator de risco relevante para a DAC. Existe uma forte associação progressiva entre a pressão arterial e a mortalidade por DAC específica da idade; por exemplo, um aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou 10 mmHg na diastólica está associado a aproximadamente o dobro do risco de morte por DAC para pacientes com 40 a 69 anos (Gupta, 2023).

Outro fator de risco que tem visto a sua diminuição são as dislipidemias. Níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL estão fortemente associados a um risco aumentado DCVA, enquanto níveis elevados de colesterol HDL estão associados a um risco diminuído. A relação entre colesterol e aterosclerose é conhecida há décadas. Os medicamentos da família das estatinas, introduzidos na década de 1970 e amplamente disponíveis em 1987, demonstraram reduzir o risco de DCVA e a mortalidade por DAC. Nos últimos 20 anos, os níveis médios de colesterol total, LDL e triglicérides no soro de adultos nos EUA diminuíram (Duggan et al., 2022).

Por outro lado, temos fatores de risco que estão a aumentar em prevalência, como é o caso da idade avançada, a diabetes e a obesidade.

A idade avançada é um fator de risco importante para o desenvolvimento de DCVA e DAC. A população dos EUA está a envelhecer, com o número de americanos com mais de 65 anos projetado para duplicar até 2040, de 40 milhões para mais de 80 milhões. Consequentemente, a prevalência de DAC deverá aumentar dramaticamente de 11,7 milhões para 17,3 milhões até 2040 (Duggan et al., 2022).

A Diabetes Mellitus é outro fator de risco importante que contribui para a DAC globalmente. A DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes. Diabéticos têm quase o dobro da probabilidade de morrer de DCVA em comparação com não-diabéticos. O diabetes está associado a muitos outros fatores de risco para DAC, como obesidade, inatividade física, uso de tabaco, hipertensão e hiperlipidemia. Fisiopatologicamente, está associado à aterosclerose acelerada, levando à DAC complexa (Kadota, 2021).

A obesidade é um dos maiores flagelos dos EUA. Esta é definida pelo um índice de massa corporal (IMC) superior a 30, a obesidade foi identificada como um fator de risco para DCVA precocemente no estudo de Framingham. A relação entre o IMC e o risco de morte por DCVA não é linear, com um risco que aumenta exponencialmente para IMC acima de 40. Independentemente do IMC, a gordura visceral tem sido um fator de

risco significativo para DAC, hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão. A proporção de adultos obesos nos EUA quase que duplicou, de 22,8% para 38,6%, entre 1988-1994 e o período atual.

O sedentarismo ou inatividade física é muitas vezes visto como um componente que contribui para a obesidade, a falta de atividade física é um fator de risco significativo e independente para o desenvolvimento de DAC. O sedentarismo contribui para a obesidade, e a combinação de ambos confere um risco maior de DAC do que qualquer um isoladamente. No entanto, o risco de desenvolver DAC é elevado em pacientes com peso saudável que são fisicamente inativos, e o risco de DAC é menor em pacientes obesos que se exercitam em comparação com aqueles que não o fazem. Embora a percentagem de adultos americanos que cumprem as recomendações de exercício físico esteja a aumentar desde 2008, o sedentarismo entre jovens americanos tem piorado, com menos de um quarto a cumprir as recomendações de atividade física (Duggan et al., 2022).

Além dos fatores de risco tradicionais acima descritos, investigações recentes têm aprofundado o papel de outros componentes lipídicos, tais como o colesterol remanescente, a Lipoproteína(a) e a Apolipoproteína B (Gupta, 2023).

Quanto ao colesterol remanescente, este colesterol é o que se encontra dentro das lipoproteínas ricas em triglicédeos, que incluem quilomicron e os seus remanescentes,

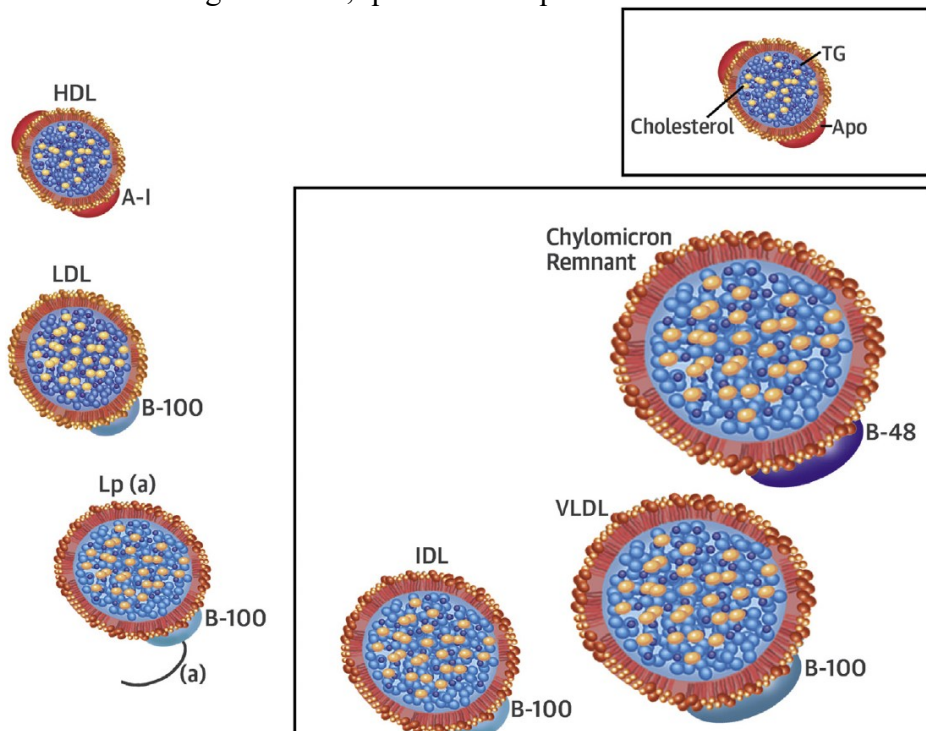


Figura 10 Espectro de lipoproteínas (constituição das diferentes lipoproteínas) adaptado de (Burnett et al., 2020)

lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de densidade intermédia (figura 9), é considerado o agente aterogénico predominante contribui para o desenvolvimento de placas na parede arterial. O colesterol remanescente corresponde a todo o colesterol não encontrado no HDL e LDL (figura 10). Estudos recentes indicam que o colesterol em VLDL é um fator de risco importante para enfarte do miocárdio, que explica 46% do risco de EM de lipoproteínas que contêm APOB. Níveis elevados de colesterol remanescente foram associados a um risco significativamente maior de MACE (Burnett et al., 2020).

Níveis elevados de Lipoproteína(a) são um fator de risco independente e causal para DCVA. O risco cardiovascular da Lp(a) é de origem, geralmente, autossómica, e com uma variabilidade entre a 70% a $\geq 90\%$ de heterogeneidade interindividual nos seus níveis de determinação genética. Permanece um fator de risco para o desenvolvimento de CVD mesmo com a redução eficaz do colesterol LDL e da apolipoproteína B (APOB). A parte APOB da Lp(a) tem um comportamento aterogénico devido à sua semelhança com o LDL, e a Lp(a) pode ser seletivamente retida na parede arterial. A Lp(a) também transporta OxPLs que desencadeiam inflamação e calcificação, relevantes para a patogénese de DCVA e DVAC. Pacientes com Lp(a) elevada mostraram um aumento da inflamação da parede arterial e uma progressão acelerada da calcificação da válvula aórtica (Reyes-Soffer et al., 2022).

Em relação a Apolipoproteína B a concentração desta no plasma é considerado um marcador de risco cardiovascular e da gravidade da doença. Cada partícula lipoproteica aterogénica circulante inclui uma molécula de APOB, e a concentração de APOB é diretamente proporcional ao número de partículas aterogénicas circulantes no sangue. Embora o colesterol LDL e os triglicérideos também tenham um papel causal, estudos randomizados demonstraram que a APOB é o elemento predominante que explica a relação causal dos lípidos lipoproteicos com o risco de doença coronária. Isso sugere que a APOB é um componente crítico no aprisionamento de partículas lipoproteicas aterogénicas na túnica íntima da parede arterial, em que inicia a acumulação de lípidos e se dá o desenvolvimento da aterosclerose. As diretrizes europeias de 2019 recomendam a medição de APOB em todas as pessoas, se disponível (Reyes-Soffer et al., 2022).

2.4 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença sistêmica e um dos principais fatores de risco para diversas patologias cardiovasculares e cerebrovasculares de alto risco, como AVC, enfarte do miocárdio e até morte súbita (Zhang et al., 2023). É uma principais causas de mortalidade em todo o mundo, que afeta anualmente cerca de 17,9 milhões de pessoas, o que representa 32% de todas as mortes (Fan & Watanabe, 2022). Deixou de ser um problema concentrado nos países ocidentais e é agora a principal causa de morte tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (Fan & Watanabe, 2022; Libby, 2021). Esta condição contribui para a "extensão da morbidade" nas regiões em desenvolvimento, onde as pessoas vivem mais tempo, mas suportam o fardo de doenças cardiovasculares crônicas, artrite e depressão (Libby, 2021).

A compreensão da aterosclerose e o perfil dos pacientes afetados evoluíram significativamente nas últimas décadas. Anteriormente, o "candidato clássico" a ataque cardíaco era um homem branco, de meia-idade, com hipertensão, hipercolesterolemia e fumador. No entanto, a aterosclerose afeta agora um número crescente de mulheres mais jovens, indivíduos de diversas origens étnicas e os muito idosos, com o envelhecimento da população (Libby, 2021).

Como na DCV existem um diverso conjunto de fatores de risco, patogenicidade, complicações e abordagens terapêuticas que temos de ter em conta.

Quanto ao perfil de risco este mudou com a diminuição dos níveis de colesterol LDL, pressão arterial e tabagismo (Libby, 2021). A investigação recente desafiou os efeitos protetores HDL e agora concentra-se nas lipoproteínas ricas em triglicédeos (TGRL), além das LDL, como causadoras de aterosclerose (Tasouli-Drakou et al., 2025).

As LDL causam aterosclerose, e a duração e extensão da exposição a concentrações acima do ideal associam-se à doença. No entanto, níveis elevados de TGRL e baixos de HDL constituem agora o principal padrão de anomalia lipídica em muitos pacientes. Estudos genéticos apoiam fortemente um papel causal das TGRL na aterosclerose e suas complicações. A lipoproteína(a) também está associada ao risco aterotrombótico e à doença valvular aórtica calcificada (Tasouli-Drakou et al., 2025).

A Inflamação tem um papel fundamental na aterogênese e na fisiopatologia de eventos isquêmicos. As vias inflamatórias e os leucócitos são considerados fatores de risco tradicionais da aterosclerose. Biomarcadores como a hsCRP preveem o risco cardiovascular independentemente dos fatores de risco tradicionais. As imunidades inatas e adaptativas estão envolvidas (Kong et al., 2022).

A obesidade é uma epidemia que assola o mundo moderno. O excesso de tecido adiposo (especialmente na região abdominal) e o fígado gordo impulsionam a resistência à insulina, que pode levar ao desenvolvimento de DM e está ligado à hipertensão. Indivíduos de algumas etnias toleram particularmente mal a acumulação de tecido adiposo visceral. O tecido adiposo é rico em células inflamatórias e produz mediadores pró-inflamatórios. A prevalência da síndrome metabólica aumentou significativamente nos EUA (Libby, 2021).

Ainda existem alguns fatores que podem contribuir para o risco e que fogem à norma tais como, as perturbações do sono, o sedentarismo, o microbioma e a poluição ambiental (Libby, 2021).

A aterosclerose, a nível patológico, deve ser distinguida da arteriosclerose, que é um termo geral para qualquer endurecimento arterial. A arteriosclerose inclui:

- Arteriosclerose de Mönckeberg que é caracterizada por deposição proeminente de cálcio na camada média muscular das artérias (figura 11).
- Arteriosclerose que é o endurecimento e perda de elasticidade de pequenas artérias e arteríolas, frequentemente associada a hipertensão e DM (figura 11).
- Arteriosclerose que é o endurecimento das artérias elásticas (por exemplo a aorta) e musculares (coronárias, cerebrais), frequentemente caracterizada por alterações ateromatosas (figura 11) (Fan & Watanabe, 2022).

As lesões de aterosclerose não ocorrem de forma uniforme, mas geralmente começam em locais específicos, como ramificações e orifícios das artérias, possivelmente devido a efeitos hemodinâmicos, stress de cisalhamento e alta permeabilidade nesses locais (Fan & Watanabe, 2022).

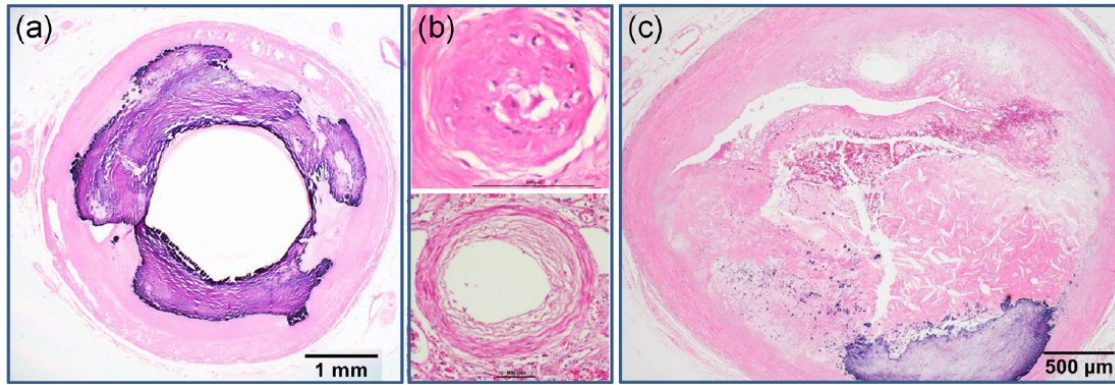


Figura 11 Representação de arteriosclerose (a) arteriosclerose de Mönckeberg, (b) Arteriosclerose de pequenas artérias e arteríolas, (c) arteriosclerose adaptado de (Fan & Watanabe, 2022)

Estágios da lesão:

- Lesões precoces: A aterosclerose humana começa numa idade precoce, em que as lesões iniciais envolvem o espessamento da íntima difuso (DIT) e as estrias gordas (figura 12).
- Lesões avançadas: Demora várias décadas para as lesões evoluírem para placas fibrosas típicas ou ateromas, caracterizadas por um núcleo necrótico ou lipídico coberto por uma capa fibrosa. Estas lesões avançadas podem causar sintomas clínicos, pois são frequentemente complicadas por estenose, calcificação, hemorragia, erosão da superfície e ulceração ou ruptura, que leva a trombose oclusiva e isquemia orgânica (figura 12).
- Complicações trombóticas: Os eventos agudos, como enfartes do miocárdio e AVC isquémicos, surgem de trombose ou formação de coágulos sanguíneos.
 - A ruptura da capa fibrosa da placa expõe o sangue a substâncias trombogénicas, que desencadeia a trombose aguda. No entanto, o conceito de "placa vulnerável" é um nome impróprio, pois estudos de imagem *in vivo* mostram que as placas de capa fina raramente causam eventos clínicos.
 - A erosão superficial é uma causa crescente de trombose arterial, que envolve uma descontinuidade no revestimento endotelial na íntima e a participação de leucócitos polimorfonucleares e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Fan & Watanabe, 2022).

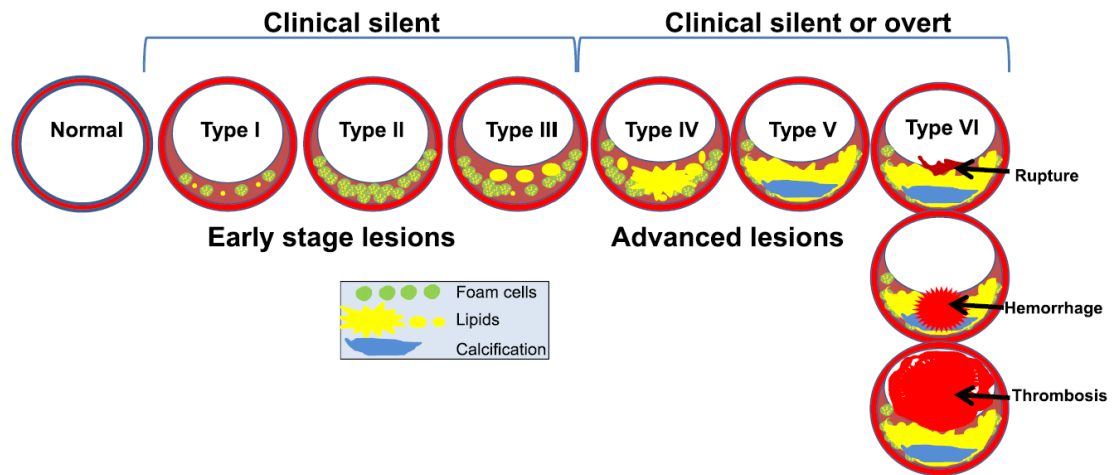


Figura 12 Estágios das lesões da aterosclerose adaptado de (Fan & Watanabe, 2022)

Patogénese da aterosclerose

A patogénese da aterosclerose é um processo inflamatório crónico (Kong et al., 2022).

A lesão tem início quando há recrutamento de leucócitos do sangue, mediado pela ativação das células endoteliais que revestem o lúmen arterial, ocorre precocemente na formação da lesão. As células endoteliais ativadas expressam moléculas de adesão, que promove a adesão de monócitos e linfócitos. Quimiocinas direcionam a migração desses leucócitos para a íntima arterial (Tasouli-Drakou et al., 2025).

A formação de células espumosas dá-se quando os macrófagos e as células musculares lisas (CML) se proliferam dentro da camada da íntima da artéria. As células mononucleares fagocitam lípidos e tornam-se células espumosas, que são uma das marcas das lesões ateroscleróticas (Kong et al., 2022).

Além da dislipidemia, a inflamação participa fundamentalmente na aterogénese. A ativação inflamatória de fagócitos mononucleares e células endoteliais tende a mudar o seu metabolismo para vias glicolíticas (Kong et al., 2022; Libby, 2021).

Progressão do ateroma

Não é um processo degenerativo contínuo, mas sim uma evolução dinâmica e descontínua. Episódios de inflamação sistémica ou local podem provocar "crises" que estimulam a ativação inflamatória, migração e proliferação celular, e progressão da lesão. A hematopoiese tem uma contribuição chave para a evolução da lesão, que liga a inflamação local e os estímulos ambientais (como stress mental e perturbações de sono).

A remoção ineficaz de células mortas (*efferocitose* defeituosa) promove a formação do núcleo lipídico ou necrótico da lesão.

Implicações Clínicas e Avanços Terapêuticos

Há razões para otimismo na abordagem da aterosclerose. Ao fazer mudanças no estilo de vida e uma saúde pública que as apoie (atividade física, desincentivo a bebidas açucaradas, combate ao uso de tabaco). Um estilo de vida saudável pode mitigar, em parte, o risco genético de eventos ateroscleróticos (Libby, 2021).

Quanto às terapias medicamentosas existem terapêuticas de longa data e terapêuticas inovadoras.

- Redutores de LDL: As estatinas revolucionaram a prevenção e o tratamento, e também suprimem a inflamação independentemente dos efeitos nos lípidos. Outras terapias incluem o ezetimiba, inibidores de PCSK9 (como evolocumab, alirocumab e inclisiran) e o ácido bempedoico. Agentes de RNA *antisense* estão em investigação para a Lp(a) (Fan & Watanabe, 2022; Libby, 2021).
- Redutores de Triglicerídeos: Agonistas de PPAR α e o ácido eicosapentaenoico demonstraram reduzir significativamente os eventos em indivíduos com hipertrigliceridemia, parcialmente devido à redução de triglicerídeos e, em parte, a uma ação anti-inflamatória.
- Terapias Anti-inflamatórias: Ensaios clínicos com canacinumab (anticorpo que neutraliza a citocina pró-inflamatória IL-1 β) e colchicina demonstraram capacidade de reduzir eventos cardiovasculares em pacientes já tratados com terapias padrão.
- Novas Terapias para Diabetes: Inibidores de SGLT2 e agonistas de recetores GLP1 prometem avanços na prevenção de complicações macro vasculares da diabetes, além da simples redução da glicose (Libby, 2021).

A investigação da aterosclerose depende profundamente de modelos animais. Existem 2 modelos usados em especial: os modelos de rato e os modelos de coelho.

Os modelos de rato são amplamente utilizados devido ao baixo custo, rápido desenvolvimento da aterosclerose e utilidade para elucidar o papel de genes individuais. No entanto, apresentam limitações, como maior inflamação vascular em comparação com humanos, falta de capa fibrosa espessa e calcificação nas placas, e raridade da

aterosclerose coronária. Os resultados desses modelos são muitas vezes para "prova de princípio" em vez de tradução direta para humanos (Fan & Watanabe, 2022).

Em relação aos modelos de coelho, estes são mais próximos filogeneticamente dos humanos do que os roedores e apresentam um metabolismo lipídico e lesões de aterosclerose semelhantes aos humanos. Permitem estudar genes que não estão presentes ou não são funcionais em ratos (como CETP e CRP). Coelho geneticamente modificados podem desenvolver lesões avançadas semelhantes às humanas, com núcleos lipídicos proeminentes, calcificação e aterosclerose coronária. Ainda é necessário desenvolver modelos animais que simulem lesões avançadas em humanos para estudar os mecanismos de ruptura da placa e enfarte do miocárdio.

2.5 Tratamento

O tratamento da hipercolesterolemia familiar é multifacetado e visa principalmente reduzir os níveis de colesterol LDL no plasma para mitigar o risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica prematura (Zubielienė et al., 2022). O objetivo fundamental é reduzir ao máximo a carga cumulativa de colesterol ao longo da vida, ao ser iniciado o mais cedo possível (Brandts & Ray, 2021; Watts et al., 2023).

O tratamento é complexo e compreende terapia não farmacológica, farmacológica e, em casos graves, aférese lipoproteica (Zubielienė et al., 2022).

As metas terapêuticas para o colesterol LDL baseiam-se numa síntese de evidências e dependem do risco individual de DCVA, ao aplicar-se o princípio de que metas mais baixas são necessárias para indivíduos de maior risco (Watts et al., 2023).

Para Adultos com HF Heterozigótica (HeHF):

- Risco baixo: Colesterol LDL <100 mg/dL na ausência de DCVA ou outros grandes fatores de risco.
- Risco alto: Colesterol LDL <70 mg/dL com evidência imagiológica de DCVA ou outros grandes fatores de risco.
- Risco muito alto (DCVA clínica): Colesterol LDL <55 mg/dL.
- Pode ser considerada uma meta ainda mais baixa, de <40 mg/dL, em pacientes com um evento DCVA recorrente num período de dois anos, apesar do tratamento máximo tolerado com estatinas (Watts et al., 2023).

Para Crianças e Adolescentes com HeHF:

- Geral: Colesterol LDL <135 mg/dL ou redução de aproximadamente 50%.
- Com fatores de risco adicionais: Colesterol LDL <100 mg/dL.

Para Pacientes com HF Homozigótica (HoHF):

- Colesterol LDL <100 mg/dL na ausência de DCVA ou outros grandes fatores de risco.
- Colesterol LDL <70 mg/dL com evidência imagiológica de DCVA.
- Colesterol LDL <55 mg/dL com um evento DCVA prévio.

A abordagem inicial do tratamento de HF, para reduzir os níveis de colesterol total e colesterol LDL, passa pela correção do estilo de vida (Zubielienė et al., 2022).

As recomendações gerais, para pacientes com HF, passam por:

- Todos os pacientes devem receber aconselhamento sobre fatores de risco cardiovascular (que inclui tabagismo, hipertensão, obesidade, síndrome metabólica e DM) e modificações no estilo de vida (Watts et al., 2023);
- Recomenda-se uma dieta saudável para o coração e modificada em gorduras (Watts et al., 2023). As dietas *Portfolio* (dieta baixa em gorduras saturadas) e mediterrânica são as mais indicadas para a correção da hipercolesterolemia;
- Deve-se reduzir produtos de origem animal e aumentar a ingestão de vegetais, frutas, fibras e cereais;
- A atividade física é importante para o controlo do colesterol e a redução do índice de massa corporal. Um efeito positivo é observado com 150–300 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada, ou 75–150 minutos por semana de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa;
- A combinação de atividade física com uma dieta saudável e suplementos alimentares (como óleo de peixe, esteróis vegetais e farelo de aveia) pode reduzir os níveis de colesterol LDL em até 30% (Zubielienė et al., 2022).

Também existe recomendações para a população pediátrica:

- Aconselhamento sobre o estilo de vida deve ser fornecido o mais cedo possível para reduzir o risco de aterosclerose (Harada-Shiba et al., 2023);

- A nutrição terapêutica deve garantir uma ingestão calórica adequada, sem afetar o crescimento e o desenvolvimento neuro-humoral;
- A ingestão diária de lípidos não deve ser inferior a 25–30% do total de energia, a proteína deve ser 12–14% (proporção 1:1 de proteínas animais e vegetais), e os hidratos de carbono devem ser 55–60% (açúcares simples não devem exceder 10%) (Timoshchenko et al., 2024);
- É crucial enfatizar que o paciente nunca deve fumar durante a vida e a cooperação familiar deve ser obtida para prevenir o fumo passivo (Harada-Shiba et al., 2023).

Quanto ao tratamento farmacológico é crucial e muitas vezes requer terapêuticas combinadas para alcançar os objetivos de colesterol LDL, especialmente em fenótipos graves (Brandts & Ray, 2021).

Os tratamentos de primeira linha (que estão dependentes do recetor de LDL) focam-se, maioritariamente, nas estatinas.

As estatinas são medicamentos de primeira escolha e devem ser administrados nas doses mais elevadas toleradas (Zubielienė et al., 2022). O seu mecanismo passa por inibirem competitivamente a enzima HMG-CoA redutase, que reduz a síntese de colesterol e induz a expressão LDLR nos hepatócitos, e aumenta a depuração do colesterol LDL (Srivastava, 2023; Zubielienė et al., 2022). As estatinas reduzem o colesterol LDL $\geq 50\%$ e triglicéridos em 10 a 20% em relação aos valores basais, e aumentam o colesterol HDL em 5% a 10% (Zubielienė et al., 2022). O uso de estatinas melhorou significativamente a idade média de morte em pacientes com HF em estudos no Japão (por exemplo, de 63 para 76 anos em HeHF, e de 28 para 59 anos em HoHF) (Harada-Shiba et al., 2023).

A ezetimiba é outro fármaco, que é usado em combinação com as estatinas, como terapêutica de primeira linha para redução do colesterol. A ezetimiba inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e alguns fitoesteróis (Suryawanshi & Warbhe, 2023; Zubielienė et al., 2022). Reduz o colesterol LDL em aproximadamente 18% e aumenta ligeiramente o colesterol HDL (Zubielienė et al., 2022). Em crianças, a combinação de estatinas de alta intensidade e ezetimiba pode reduzir o colesterol LDL em cerca de 50% dos valores pré-tratamento (Harada-Shiba et al., 2023).

O passo seguinte no tratamento da HF, são os inibidores do PCSK9, que são utilizados quando os níveis de colesterol LDL permanecem altos apesar das doses

máximas de estatinas (Zubieliènè et al., 2022). Ao haver a inibição do PCSK9, impede a degradação do LDLR nos hepatócitos, que aumenta o número de LDLR, e como consequência, a depuração do colesterol LDL (Srivastava, 2023).

Tabela 7 algoritmo de tratamento de pacientes de HeHF adaptado de (Watts et al., 2023), ^a considerar em crianças e adolescentes com fator de risco de DCVA adicional



Alguns exemplos são os anticorpos monoclonais, mais precisamente o evolocumab e o alirocumab, e fármacos de RNA de interferência pequeno (siRNA), o inclisiran, que impede a tradução do PCSK9 no fígado. Reduz o colesterol LDL em mais de 50% com uma dose a cada 6 meses (Zubieliènè et al., 2022). Em pacientes com HeHF, as terapias direcionadas ao PCSK9 proporcionam uma redução adicional de cerca de 50% no colesterol LDL. A eficácia pode ser atenuada em pacientes com HoHF, pois o medicamento depende da atividade residual do LDLR (Brandts & Ray, 2021).

Uma alternativa a estas terapêuticas, são os sequestradores de ácidos biliares (colestiramina, colesevelam e colestipol), que atuam ao ligar-se aos ácidos biliares e impedem a sua reabsorção intestinal. O fígado, para repor os ácidos biliares perdidos, utiliza colesterol do sangue, o que reduz o colesterol LDL em 15 a 30% (Zubieliènè et al., 2022).

O ácido bempedoico é um inibidor da ATP citrato liase que atua a montante das estatinas na via de síntese do colesterol, o que resulta na regulação positiva do LDLR (Brandts & Ray, 2021). Pode ser adicionado à terapêutica com estatinas e outros medicamentos redutores de lípidos se a dose máxima tolerada de estatinas for insuficiente (Suryawanshi & Warbhe, 2023).

Em pacientes com HoHF ou HF refratária (quando o tratamento com estatinas e ezetimiba não é suficiente), o tratamento é mais desafiante e requer terapêuticas que atuam independentemente da função do LDLR (Srivastava, 2023).

Os fármacos utilizados são:

1. Inibidores da proteína de transferência de triglicerídeos Microsossomais (MTP) o Lomitapida que inibe a MTP, o que reduz a produção de APOB100 e, conseqüentemente, os níveis de VLDL e colesterol LDL. É usado como terapêutica adjuvante em adultos com HoHF grave.
2. Inibidores da APOB100 (*antisense*) o Mipomersen é um oligonucleótido que se liga ao mRNA da APOB100, que inibe a sua tradução e reduz a produção de lipoproteínas. É usado como terapêutica adjuvante em adultos com HoHF grave (Zubieliené et al., 2022).
3. Inibidores do ANGPTL3 (*Angiopoietin-like protein 3*) o Evinacumab, que atua independentemente da função do LDLR e é eficaz no tratamento da HoHF (Watts et al., 2023). Em HoHF, o evinacumab demonstrou reduzir o colesterol LDL em 49% (Brandts & Ray, 2021).
4. O Probucol tem sido promovido no Japão para reduzir o colesterol LDL em pacientes com HoHF e pode promover a redução ou desaparecimento de xantomas cutâneos e tendinosos, mas requer monitorização devido ao efeito colateral de prolongamento do intervalo de QT (Harada-Shiba et al., 2023).

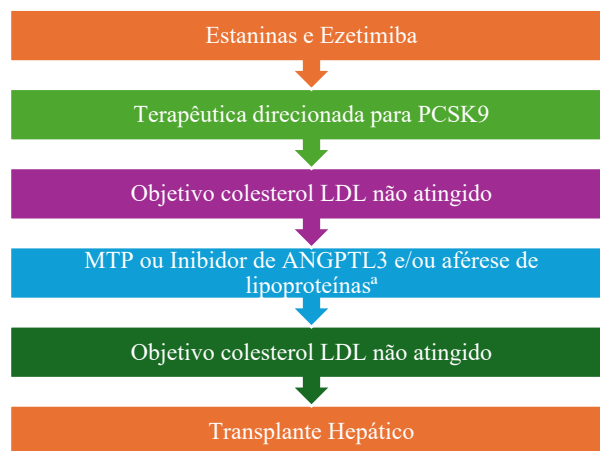
O tratamento precoce em crianças e adolescentes (HeHF) pode prevenir eventos cardiovasculares futuros (Harada-Shiba et al., 2023). A terapêutica medicamentosa deve ser considerada a partir dos 8–10 anos de idade (Timoshchenko et al., 2024). Estatinas são o tratamento de primeira linha. A atorvastatina e sinvastatina são permitidas a partir dos 10 anos, e a fluvastatina a partir dos 9 anos (Harada-Shiba et al., 2023; Timoshchenko et al., 2024).

O tratamento durante a gravidez requer uma abordagem cautelosa devido ao risco potencial para o feto. As estatinas e outros medicamentos sistêmicos redutores de lípidos devem ser descontinuados idealmente 3 meses antes da concepção planejada e durante a gravidez e lactação. O aconselhamento sobre dieta e estilo de vida é prioritário. Os sequestradores de ácidos biliares podem ser considerados, mas a experiência com agentes

mais seletivos como o colesevelam é limitada na gravidez. Mulheres com HoHF e alto risco de DCVA ou doença valvular aórtica devem ser submetidas a aferese de lipoproteínas (caso esta esteja disponível), semanalmente ou quinzenalmente (Watts et al., 2023).

Existem ainda alguns tratamentos aos quais se podem recorrer e outros que estão agora a surgir.

Tabela 8 algoritmo de tratamento de pacientes de HoHF adaptado de (Watts et al., 2023), ^a depende da disponibilidade da terapêutica



A aferese de lipoproteínas (LA) é um procedimento de remoção extracorpórea de lipoproteínas que contêm apolipoproteína B (LDL e Lp(a)) (Watts et al., 2023). É recomendada para pacientes com HoHF e HeHF grave resistente a medicamentos, ou para pacientes intolerantes à terapêutica (Suryawanshi & Warbhe, 2023). Em pacientes com HoHF, o tratamento deve começar entre os 4-6 anos de idade (Harada-Shiba et al., 2023). A LA, combinada com terapêutica medicamentosa, reduz os valores médios de colesterol LDL em 64 a 77%. A LA é eficaz na redução de concentrações elevadas de colesterol LDL e Lp(a), e é um meio seguro de tratar crianças com menos de 12 anos e gestantes com HoHF (Watts et al., 2023).

O futuro do tratamento da HF visa a cura ou a redução dramática do risco através da modificação genética (Brandts & Ray, 2021).

A terapêutica génica inclui o uso de vetores virais para introduzir cópias funcionais do gene LDLR no fígado, um conceito que está em fase de testes pré-clínicos e primeiros estudos em humanos (Brandts & Ray, 2021; Zubieliene et al., 2022).

A edição genómica (tecnologia CRISPR-Cas9), que permite a modificação do genoma, como a edição de bases para criar mutações de LOF no gene ANGPTL3 ou PCSK9, e oferece potencial para um tratamento de dose única (Brandts & Ray, 2021). Por exemplo, a inativação do ANGPTL3 via edição de bases CRISPR demonstrou ser promissora em primatas não humanos para HoHF (Srivastava, 2023).

Em modelos murinos, foram testados exossomas para mediar a entrega de mRNA de LDLR, que demonstrou restaurar a expressão do LDLR e reverter o fenótipo de hipercolesterolemia (Li et al., 2021).

O tratamento de último recurso é o transplante hepático para pacientes com HoHF e DCVA mínima ou estável que não consigam atingir uma meta de colesterol LDL de <400 mg/dL mesmo com todos os tratamentos disponíveis. Isso aplica-se tipicamente a crianças e jovens adultos com variantes nulas bialélicas graves no LDLR (Watts et al., 2023).

3 Conclusão

Com as diferentes variações genéticas presentes na hipercolesterolemia familiar (HF), compreende-se que com a sua hereditariedade, (genes principais são dominantes autossômicos (gene *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*)) deveriam ser efetuados mais diagnósticos genéticos para a deteção da variante mutada causadora da doença. Se os testes genéticos fossem mais amplamente utilizados, poder-se-ia realizar mais rastreios em cascata (diagnosticar mais familiares no indivíduo afetado), não só a família direta (pais e filhos), como também a familiares menos diretos.

A utilização da sequenciação de nova geração (NGS), torna o processo de diagnóstico mais simples e acessível, uma vez que os custos associados a esta técnica têm vindo a baixar nos últimos anos. Com isto conclui-se que ao adicionar os testes genéticos a outros sistemas de diagnóstico (como por exemplo o DLCN, que funciona por probabilidade de causa), consegue-se um diagnóstico mais definitivo, permitindo adaptar a cada paciente um tratamento mais adequado, consoante a mutação genética e, por conseguinte, atrasar o prognóstico de doenças associadas como a DVCA prematura e, ainda, no caso de existirem crianças na família, adequar um estilo de vida/tratamento para contrariar a progressão da doença.

Os testes genéticos ao serem implementados como métodos comuns de diagnóstico, podem baixar os custos futuros do sistema de saúde. Indivíduos e posteriormente familiares, ao serem diagnosticados e conduzidos a adotarem estilos de vida melhores e iniciarem o tratamento adequado, podem vir a não desenvolver doenças associadas, como a DVCA prematura e DAC, devido a aterosclerose, e como consequência podem ter um enfarte do miocárdio, AVC isquémico e trombozes. Ao atrasarem ou até mesmo não desenvolver estas doenças associadas, vão causar uma poupança no sistema nacional de saúde, ao evitar custos adicionais nestes tratamentos (custos de internamento, tratamentos subsequentes, diagnósticos extras, alguns casos subsídios de invalidez).

O principal desafio dos testes genéticos passa pelas variantes de significado incerto (VUS), que muitas vezes não se podem retirar informação/conclusões, por não se

saber o impacto funcional destas, e por outro lado o rendimento do diagnóstico, que nem sempre se conseguem detetar variantes relevantes para a doença, mesmo que apresente possibilidade de ter HF no teste DLCN. Nestes casos, o mais indicado é recorrer a outros testes genéticos, embora mais dispendiosos, mas com um carácter mais conclusivo.

Quanto aos tratamentos atualmente disponíveis, a maioria é utilizado da forma correta, mas não da forma mais eficaz. Como o diagnóstico atual recai maioritariamente no historial familiar e níveis elevados de colesterol LDL, em muitos casos os tratamentos são feitos por tentativa/erro. Com um diagnóstico mais definitivo, como é o caso dos testes genéticos, o tratamento pode ser mais direcionado, consoante o tipo de variante genética mutada. Em casos de HeHF em que a maioria das mutações estão presentes no gene LDLR, em que o colesterol LDL é mais elevado, em relação a outras variantes, o tratamento é muito direcionado para as estatinas e ezetimiba, e em último caso inibidores de PCSK9, quando não se consegue baixar os níveis de colesterol. No caso de HoHF, o tratamento de primeira linha (estatina combinada com ezetimiba, e por vezes combinada com inibidor da PCSK9, se a variante afetar muito os valores de LDL), que começa numa idade mais jovem, muitas vezes não consegue baixar os níveis de colesterol LDL. São necessários fármacos (MTP, ANGPTL-3, inclisiran) ou até mesmo aférese de lipoproteínas (LA), que nem sempre estão disponíveis para tratamento (dependente do sistema de saúde do país). Outro aspeto a ter em conta na HoHF, por ser diagnosticado, maioritariamente, na infância, existe algum receio iniciar-se o tratamento de primeira linha (os dados de efeitos adversos não são totalmente conhecidos em crianças), e por vezes recorre-se às alternativas, caso de anticorpos monoclonais e LA, que têm bons resultados nas faixas etárias jovens.

Novas tecnologias promissoras em estudo, tecnologia CRISPR e exossomas, encontram-se em estudo, e demonstram poder vir a ser uma “cura” para a HF, uma vez que revertem os efeitos das mutações; sendo que no caso do recurso a exossomas o fenótipo da hipercolesterolemia é revertido. Em relação a tecnologia CRISPR, tem o potencial de ser um tratamento de dose única.

4 Bibliografia

- Abifadel, M., & Boileau, C. (2023). Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 293, Issue 2, pp. 144–165). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/joim.13577>
- Alves, A. C., Chora, J. R., & Bourbon, M. (2019). Genomics of familial hypercholesterolaemia. In *Current Opinion in Lipidology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 148–150). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000584>
- Banach, M., & Penson, P. E. (2020). Genetic testing in familial hypercholesterolaemia: What does it add? In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 27, Issue 1, pp. 105–106). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/2047487319870342>
- Beheshti, S. O., Madsen, C. M., Varbo, A., & Nordestgaard, B. G. (2020). Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(20), 2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2024). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. In *Biochemical Journal* (Vol. 481, Issue 19, pp. 1277–1296). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/BCJ20240037>
- Brandts, J., & Ray, K. K. (2021). Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 78, Issue 18, pp. 1831–1843). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.004>
- Burnett, J. R., Hooper, A. J., & Hegele, R. A. (2020). Remnant Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 76, Issue 23, pp. 2736–2739). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.029>
- Castañer, O., Pintó, X., Subirana, I., Amor, A. J., Ros, E., Hernáez, Á., Martínez-González, M. Á., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Lapetra, J., Gómez-Gracia, E., Alonso-Gomez, A. M., Fiol, M., Serra-Majem, L., Corbella, E., Benaiges, D., Sorlí, J. V., Ruiz-Canela, M., ... Fitó, M. (2020). Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(23), 2712–2724. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>
- Chora, J. R., Alves, A. C., Mariano, C., Rato, Q., Antunes, M., & Bourbon, M. (2024). Portuguese Lipid Study (e_LIPID). *Journal of Clinical Medicine*, 13(22). <https://doi.org/10.3390/jcm13226965>

- Chora, J. R., Iacocca, M. A., Tichý, L., Wand, H., Kurtz, C. L., Zimmermann, H., Leon, A., Williams, M., Humphries, S. E., Hooper, A. J., Trinder, M., Brunham, L. R., Costa Pereira, A., Jannes, C. E., Chen, M., Chonis, J., Wang, J., Kim, S., Johnston, T., ... Bourbon, M. (2022). The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genetics in Medicine*, 24(2), 293–306. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012>
- Civeira, F., Arca, M., Cenarro, A., & Hegele, R. A. (2022). A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. In *Journal of Clinical Lipidology* (Vol. 16, Issue 6, pp. 813–821). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.09.006>
- Cui, D., Yu, X., Guan, Q., Shen, Y., Liao, J., Liu, Y., & Su, Z. (2025). Cholesterol metabolism: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*, 6(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00321-3>
- Dharmayat, K. I., Vallejo-Vaz, A. J., Stevens, C. A. T., Brandts, J. M., Lyons, A. R. M., Groselj, U., Abifadel, M., Aguilar-Salinas, C. A., Alhabib, K., Alkhnifawi, M., Almahmeed, W., Alnouri, F., Alonso, R., Al-Rasadi, K., Ashavaid, T. F., Banach, M., Béliard, S., Binder, C., Bourbon, M., ... Ray, K. K. (2024). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *The Lancet*, 403(10421), 55–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01842-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01842-1)
- Di Fiore, V., Cappelli, F., Del Punta, L., De Biase, N., Armenia, S., Maremmanni, D., Lomonaco, T., Biagini, D., Lenzi, A., Mazzola, M., Tricò, D., Masi, S., Mengozzi, A., & Pugliese, N. R. (2024). Novel Techniques, Biomarkers and Molecular Targets to Address Cardiometabolic Diseases. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13102883>
- Di Taranto, M. D., Giacobbe, C., Palma, D., Iannuzzo, G., Gentile, M., Calcaterra, I., Guardamagna, O., Auricchio, R., Di Minno, M. N. D., & Fortunato, G. (2021). Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement. *Clinical Genetics*, 100(5), 529–541. <https://doi.org/10.1111/cge.14036>
- Duggan, J. P., Peters, A. S., Trachiotis, G. D., & Antevil, J. L. (2022). Epidemiology of Coronary Artery Disease. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 102, Issue 3, pp. 499–516). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.007>
- Elshorbagy, A., Vallejo-Vaz, A. J., Barkas, F., Lyons, A. R. M., Stevens, C. A. T., Dharmayat, K. I., Catapano, A. L., Freiburger, T., Hovingh, G. K., Mata, P., Raal, F. J., Santos, R. D., Soran, H., Watts, G. F., Abifadel, M., Aguilar-Salinas, C. A., Alhabib, K. F., Alkhnifawi, M., Almahmeed, W., ... Ray, K. K. (2025).

- Overweight, obesity, and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the EAS FH Studies Collaboration registry. *European Heart Journal*, 46(12), 1127–1140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae791>
- Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. In *Pathology International* (Vol. 72, Issue 3, pp. 151–160). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
- Goldsborough, E., Osuji, N., & Blaha, M. J. (2022). Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (Vol. 51, Issue 3, pp. 483–509). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.005>
- Gupta, R. (2023). Genetics-based risk scores for prediction of premature coronary artery disease. In *Indian Heart Journal* (Vol. 75, Issue 5, pp. 327–334). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.08.003>
- Harada-Shiba, M. (2023). Impact of Familial Hypercholesterolemia Diagnosis in Real-World Data. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 30, Issue 10, pp. 1303–1304). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/JAT.ED241>
- Harada-Shiba, M., Ohtake, A., Sugiyama, D., Tada, H., Dobashi, K., Matsuki, K., Minamino, T., Yamashita, S., & Yamamoto, Y. (2023a). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 30, Issue 5, pp. 531–557). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.CR006>
- Hu, Y. N., Wu, M., Yu, H. P., Wu, Q. Y., Chen, Y., Zhang, J. H., Ruan, D. D., Zhang, Y. P., Zou, J., Zhang, L., Lin, X. F., Fang, Z. T., Liao, L. S., Lin, F., Li, H., & Luo, J. W. (2024). Analysis of low-density lipoprotein receptor gene mutations in a family with familial hypercholesterolemia. *PLoS ONE*, 19(10 October). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310547>
- Huang, C. C., Niu, D. M., & Charng, M. J. (2022). Genetic Analysis in a Taiwanese Cohort of 750 Index Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 29(5), 639–653. <https://doi.org/10.5551/jat.62773>
- Ibrahim, S., Defesche, J. C., & Kastelein, J. J. P. (2021). Beyond the Usual Suspects: Expanding on Mutations and Detection for Familial Hypercholesterolemia. In *Expert Review of Molecular Diagnostics* (Vol. 21, Issue 9, pp. 887–895). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1953985>
- Kadota, A. (2021). The estimated absolute risk of coronary artery disease and subclinical atherosclerosis. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 28, Issue 12, pp. 1260–1262). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.ED177>

- Kamstrup, P. R. (2021). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. In *Clinical Chemistry* (Vol. 67, Issue 1, pp. 154–166). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- Klevmoen, M., Mulder, J. W. C. M., Roeters van Lennep, J. E., & Holven, K. B. (2023). Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. In *Current Atherosclerosis Reports* (Vol. 25, Issue 11, pp. 861–868). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01155-6>
- Kong, P., Cui, Z. Y., Huang, X. F., Zhang, D. D., Guo, R. J., & Han, M. (2022). Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
- Kumar, R., Chhillar, N., Gupta, D. S., Kaur, G., Singhal, S., & Chauhan, T. (2024). Cholesterol Homeostasis, Mechanisms of Molecular Pathways, and Cardiac Health: A Current Outlook. In *Current Problems in Cardiology* (Vol. 49, Issue 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102081>
- Lee, S., Akiyamen, L. E., Aljenedil, S., Rivière, J. B., Ruel, I., & Genest, J. (2019). Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(12), 1262–1270. <https://doi.org/10.1177/2047487319829746>
- Li, Z., Zhao, P., Zhang, Y., Wang, J., Wang, C., Liu, Y., Yang, G., & Yuan, L. (2021). Exosome-based Ldlr gene therapy for familial hypercholesterolemia in a mouse model. *Theranostics*, 11(6), 2953–2965. <https://doi.org/10.7150/THNO.49874>
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. In *Nature* (Vol. 592, Issue 7855, pp. 524–533). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- Luo, J., Yang, H., & Song, B. L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 21, Issue 4, pp. 225–245). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
- McGowan, M. P., Hosseini Dehkordi, S. H., Moriarty, P. M., & Duell, P. B. (2019). Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association*, 8(24). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>
- Medeiros, A. M., Alves, A. C., Miranda, B., Chora, J. R., & Bourbon, M. (2024). Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *Journal of Lipid Research*, 65(2). <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100490>
- Meshkov, A., Ershova, A., Kiseleva, A., Zotova, E., Sotnikova, E., Petukhova, A., Zharikova, A., Malyshev, P., Rozhkova, T., Blokhina, A., Limonova, A., Ramensky, V., Divashuk, M., Khasanova, Z., Bukaeva, A., Kurilova, O., Skirko, O., Pokrovskaya, M., Mikova, V., ... Drapkina, O. (2021). The ldlr, apob, and

- pcsk9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in russia. *Genes*, 12(1), 1–17. <https://doi.org/10.3390/genes12010066>
- Nohara, A., Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., Daida, H., Dobashi, K., Hayashi, T., Hori, M., Matsuki, K., Minamino, T., Yokoyama, S., & Harada-Shiba, M. (2021). Homozygous familial hypercholesterolemia. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 28, Issue 7, pp. 665–678). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17050>
- Reamy, B. V. (2024). Editorials Familial Hypercholesterolemia: Screening, Diagnosis, and Treatment. In *American Family Physician* (Vol. 110, Issue 3). www.mdcalc.com/calc/3818/
- Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., Berglund, L., Duell, P. B., Heffron, S. P., Kamstrup, P. R., Lloyd-Jones, D. M., Marcovina, S. M., Yeang, C., & Koschinsky, M. L. (2022). Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42(1), E48–E60. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000147>
- Rieck, L., Bardey, F., Grenkowitz, T., Bertram, L., Helmuth, J., Mischung, C., Spranger, J., Steinhagen-Thiessen, E., Bobbert, T., Kassner, U., & Demuth, I. (2020). Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Genetics*, 98(5), 457–467. <https://doi.org/10.1111/cge.13826>
- Sawhney, J. P. S., & Madan, K. (2024). Familial hypercholesterolemia. In *Indian Heart Journal* (Vol. 76, pp. S108–S112). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.12.002>
- Schade, D. S., Shey, L., & Eaton, R. P. (2020). Cholesterol review: A metabolically important molecule. In *Endocrine Practice* (Vol. 26, Issue 12, pp. 1514–1523). American Association of Clinical Endocrinologists. <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0347>
- Shaya, G. E., Leucker, T. M., Jones, S. R., Martin, S. S., & Toth, P. P. (2022). Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. In *Trends in Cardiovascular Medicine* (Vol. 32, Issue 4, pp. 181–194). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>
- Srivastava, R. A. K. (2023). A Review of Progress on Targeting LDL Receptor-Dependent and -Independent Pathways for the Treatment of Hypercholesterolemia, a Major Risk Factor of ASCVD. In *Cells* (Vol. 12, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12121648>
- Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., Baum, S. J., Bourbon, M., Carrié, A., Cuchel, M., de Ferranti, S. D., Defesche, J. C., Freiburger, T., Hershberger, R. E., Hovingh, G. K., Karayan, L.,

- Kastelein, J. J. P., Kindt, I., Lane, S. R., ... Rader, D. J. (2018a). Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 72, Issue 6, pp. 662–680). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- Sturm, A. C., Truty, R., Callis, T. E., Aguilar, S., Esplin, E. D., Garcia, S., Haverfield, E. V., Morales, A., Nussbaum, R. L., Rojahn, S., Vatta, M., & Rader, D. J. (2021). Limited-Variant Screening vs Comprehensive Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia Diagnosis. *JAMA Cardiology*, 6(8), 902–909. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1301>
- Suryawanshi, Y. N., & Warbhe, R. A. (2023). Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review of the Pathophysiology and Current and Novel Treatments. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.49121>
- Tasouli-Drakou, V., Ogurek, I., Shaikh, T., Ringor, M., DiCaro, M. V., & Lei, K. C. (2025). Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26031364>
- Timoshchenko, O., Ivanoshchuk, D., Semaev, S., Orlov, P., Zorina, V., & Shakhtshneider, E. (2024). Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Children and Young Adults. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1). <https://doi.org/10.3390/ijms25010314>
- Tromp, T. R., Hartgers, M. L., Hovingh, G. K., Vallejo-Vaz, A. J., Ray, K. K., Soran, H., Freiburger, T., Bertolini, S., Harada-Shiba, M., Blom, D. J., Raal, F. J., Cuchel, M., Tromp, T. R., Hartgers, M. L., Hovingh, G. K., Vallejo-Vaz, A. J., Ray, K. K., Bertolini, S. A., Pang, J., ... Raal, F. J. (2022). Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet*, 399(10326), 719–728. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8)
- Van Den Bosch, S. E., Hutten, B. A., Corpeleijn, W. E., & Meeike Kusters, D. (2024). Familial hypercholesterolemia in children and the importance of early treatment. In *Current Opinion in Lipidology* (Vol. 35, Issue 3, pp. 126–132). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000926>
- Watts, G. F., Gidding, S. S., Hegele, R. A., Raal, F. J., Sturm, A. C., Jones, L. K., Sarkies, M. N., Al-Rasadi, K., Blom, D. J., Daccord, M., de Ferranti, S. D., Folco, E., Libby, P., Mata, P., Nawawi, H. M., Ramaswami, U., Ray, K. K., Stefanutti, C., Yamashita, S., ... Santos, R. D. (2023). International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Cardiology*, 20(12), 845–869. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>

Zhang, Y., Weng, J., Huan, L., Sheng, S., & Xu, F. (2023). Mitophagy in atherosclerosis: from mechanism to therapy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165507>

Zubielienė, K., Valterytė, G., Jonaitienė, N., Žaliaduonytė, D., & Zabiela, V. (2022a). Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis. In *Medicina (Kaunas, Lithuania)* (Vol. 58, Issue 11). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/medicina58111665>

Fh Portugal associação portuguesa de hipercolesterolemia familiar (2025) retirado em novembro de 2025, Diagnóstico Formal de FH disponível em URL: fhportugal.pt/diagnostico-formal-de-fh/