

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 41

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: IDENTIFICAÇÃO PRECOCE, DIAGNÓSTICO GENÉTICO E O RISCO DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA PREMATURA

ANA CLARA VIANA QUINTÃO¹
ANA JÚLIA PASINI DUARTE GUIMARÃES¹
ANDRÉ KABBACH ROMANO GUEDES¹
LAURA RIBEIRO TORRES¹
LÍVIA MENDONÇA CARNEIRO¹
THAIS COSTA SOLTEIRO¹
THAÍS FRANCO GURGEL¹
LORENA FERREIRA MOREIRA SILVA¹
KAUÊ CONTRO COSTA¹
SOFIA TUNIN DALLA¹
RAFAEL POLI D' AGOSTINO¹
LUCAS CARRIJO MACHADO¹
GIOVANNI VIEIRA GUEDES¹
GUSTAVO PRETEL DE ARAUJO²

¹Discente – Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

²Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: Cardiopatia; Colesterol; Diagnóstico Genético.

DOI

10.59290/7099105260

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) se destaca como o distúrbio genético associado ao risco cardiovascular aumentado, decorrente de mutações em genes do metabolismo lipídico que resultam em exposição vitalícia a concentrações muito elevadas de LDL-c, presentes já desde o nascimento do indivíduo (BEHESHTI *et al.*, 2020; SBC, 2012). Trata-se de uma dislipidemia primária de padrão de herança autossômico dominante, de modo que os descendentes de um indivíduo afetado apresentam maior chance de herdar a condição (BENTO *et al.*, 2025).

Do ponto de vista molecular, mais de 90% dos casos de HF decorrem de mutações em um de três genes principais: o gene do receptor de LDL (LDLR), responsável pela maioria dos casos; o gene da apolipoproteína B (APOB), cujas mutações comprometem a ligação da partícula de LDL ao seu receptor; e o gene da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), cujas mutações de ganho de função aumentam a degradação do receptor de LDL e constituem a causa menos frequente da doença. Existe ainda uma forma de herança recessiva, mais rara, atribuída à expressão reduzida da proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1). Como o gene efetivamente responsável pelo fenótipo não pode ser determinado apenas clinicamente, o teste genético é indispensável para essa identificação. Na HF heterozigótica (HFHe), o gene alterado é herdado de apenas um dos pais, afetando cerca de 1 em cada 250 indivíduos. Já na forma homozigótica (HFHo), condição mais rara, o gene alterado vem de ambos os pais e afeta 1 a cada 400 mil indivíduos (SBC, 2012).

Do ponto de vista clínico, o principal agravamento relacionado a HF é a exposição precoce e cumulativa do LDL-c nas paredes das artérias, que

acelera de maneira significativa o processo aterosclerótico e favorece o desenvolvimento da cardiopatia isquêmica prematura, revelando-se como a manifestação clínica final da hipercolesterolemia familiar (FALUDI *et al.*, 2017). O diagnóstico dessa doença, por sua vez, baseia-se na soma de achados clínicos e laboratoriais associados à história familiar compatível, podendo ser confirmado por teste genético, no qual é realizado por meio do sequenciamento da região codificadora do gene LDLR e da pesquisa de polimorfismos nos genes APOB e PCSK9. Esse exame deve ser oferecido a todo paciente classificado como caso provável ou definitivo pelos critérios clínicos, o que viabiliza também o rastreamento familiar em cascata de forma mais custo-efetiva, permitindo a diminuição dos casos de HF subdiagnosticados. A identificação precoce é uma estratégia eficaz para reduzir a morbimortalidade cardiovascular associada à condição.

No cenário atual, devido à elevada prevalência de cardiopatia isquêmica prematura e à redução da expectativa de vida observada em várias famílias, a HF é considerada um grave problema de saúde pública. Diante disso, aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronariano antes de completarem os 65 anos de idade, se não identificados ou tratados adequadamente. Este capítulo visa explorar a integração entre a detecção antecipada, a precisão do diagnóstico genético e o manejo do risco isquêmico como via essencial para reduzir os prejuízos do distúrbio genético hereditário.

Este trabalho tem como objetivo explorar a integração entre a identificação/detecção precoce da HF, a precisão do seu diagnóstico genético e o manejo do risco isquêmico, evidenciando essa abordagem conjunta como um caminho essencial para reduzir a morbimortalidade

e os impactos dessa condição genética hereditária na saúde pública.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada entre janeiro e maio de 2026, com o objetivo de analisar criticamente as evidências científicas relacionadas à hipercolesterolemia familiar, com ênfase na identificação precoce da doença, nos critérios diagnósticos clínicos e genéticos, nas principais alterações moleculares associadas à condição e no risco de desenvolvimento de cardiopatia isquêmica prematura. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed, MEDLINE, *Web of Science* e SciELO, além de diretrizes e documentos oficiais da Sociedade Brasileira de Cardiologia e de publicações científicas relacionadas ao diagnóstico e tratamento da hipercolesterolemia familiar.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados combinados por operadores booleanos AND e OR, incluindo: “*familial hypercholesterolemia*”, “*heterozygous familial hypercholesterolemia*”, “*homozygous familial hypercholesterolemia*”, “*LDLR*”, “*APOB*”, “*PCSK9*”, “*LDLRAP1*”, “*genetic diagnosis*”, “*cascade screening*”, “*early diagnosis*”, “*premature coronary artery disease*”, “*premature ischemic heart disease*”, “*cardiovascular risk*” e “*familial hypercholesterolemia treatment*”. Foram incluídos estudos publicados entre 2012 e 2026, em língua portuguesa ou inglesa, disponíveis na íntegra, que abordassem: 1. epidemiologia e características clínicas da hipercolesterolemia familiar; 2. bases genéticas e moleculares relacionadas aos genes LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP1; 3. critérios clínicos e laboratoriais utilizados no diagnóstico; 4. aplicação do diagnóstico genético e do rastreamento

familiar em cascata; 5. associação entre exposição prolongada ao LDL-c e desenvolvimento de doença aterosclerótica; 6. risco de cardiopatia isquêmica prematura e eventos cardiovasculares; 7. estratégias de identificação e tratamento precoce da doença.

Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais em modelos animais, relatos de caso isolados sem descrição metodológica adequada, publicações duplicadas e artigos que não apresentassem relação direta com os objetivos propostos. A triagem inicial foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos potencialmente elegíveis. Também foram consideradas diretrizes brasileiras e publicações de referência para a caracterização dos critérios diagnósticos, das estratégias de rastreamento e das recomendações atuais para manejo do risco cardiovascular.

Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao delineamento metodológico, população estudada, critérios diagnósticos utilizados, concentração de LDL-c, presença de histórico familiar de doença cardiovascular, alterações genéticas identificadas, genes envolvidos, ocorrência de doença aterosclerótica e idade de manifestação dos eventos cardiovasculares. Foram também considerados os dados relacionados à hipercolesterolemia familiar heterozigótica e homozigótica, à identificação de indivíduos assintomáticos e à utilização do diagnóstico molecular como estratégia complementar à avaliação clínica e laboratorial.

Os dados foram organizados em categorias temáticas: epidemiologia e características da hipercolesterolemia familiar, bases genéticas e moleculares da doença, identificação precoce e critérios diagnósticos, diagnóstico genético e rastreamento familiar em cascata, exposição cumulativa ao LDL-c, risco de aterosclerose e cardiopatia isquêmica prematura e estratégias

de prevenção e tratamento. A análise priorizou estudos clínicos, revisões sistemáticas, diretrizes nacionais e internacionais e publicações contemporâneas com relevância para a identificação e o manejo da hipercolesterolemia familiar, incluindo as evidências apresentadas por Beheshti *et al.* (2020), Santos Filho *et al.* (2021), Faludi *et al.* (2017), Alves *et al.* (2021), Bento *et al.* (2025) e pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2012 e 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e carga da doença (perspectiva global e nacional)

Prevalência global

A análise dos estudos selecionados demonstrou que a HF constitui uma das doenças monogênicas mais frequentes na população. A metanálise conduzida por Beheshti *et al.* (2020) estimou prevalência global de aproximadamente 1 caso de HF heterozigótica (HFHe) para cada 311 indivíduos da população geral, com estimativas próximas de 1:250 em diferentes coortes. A partir desses dados, calcula-se que cerca de 35 milhões de pessoas vivam com HF mundialmente. A forma homozigótica (HFHo) apresentou frequência muito menor, estimada em aproximadamente 1 caso para cada 300 mil a 400 mil indivíduos.

A caracterização epidemiológica e genética da HF evidencia marcantes disparidades entre as suas duas formas de apresentação clínica, conforme fundamentado pela metanálise de Beheshti *et al.* (2020).

No que tange à hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), observa-se uma prevalência estimada na população geral de aproximadamente 1 para cada 311 indivíduos (~1:311), com estimativas em diferentes coortes que chegam a atingir cerca de 1 a cada 250 indivíduos (~1:250). Em termos absolutos, essa

frequência se traduz em uma elevada carga global, afetando cerca de 35 milhões de pessoas ao redor do mundo na sua forma de apresentação heterozigótica.

Em contrapartida, a hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é caracterizada como uma condição substancialmente mais rara. Sua prevalência estimada na população geral varia entre 1 em 300.000 e 1 em 400.000 indivíduos (~1:300.000 a 1:400.000), o que resulta em uma carga global de acometidos expressivamente menor quando comparada à forma heterozigótica.

A literatura evidenciou heterogeneidade importante entre os países, com melhores taxas de identificação nas regiões que possuem registros nacionais, programas de rastreamento e integração entre atenção primária, serviços especializados e laboratórios de genética. Nos locais sem programas estruturados, o diagnóstico ocorreu predominantemente após a identificação de hipercolesterolemia grave ou depois de um evento cardiovascular prematuro.

Perfil de risco no Brasil

No Brasil, os dados analisados confirmaram prevalência relevante e elevado grau de subdiagnóstico. A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2025 apresentou prevalência fenotípica aproximada de 3,8 casos por 1.000 indivíduos, equivalente a cerca de 1 caso para cada 263 pessoas, segundo critérios da *Dutch Lipid Clinic Network*. Os estudos brasileiros também revelaram baixo conhecimento da doença e percepção inadequada do risco cardiovascular entre indivíduos com hipercolesterolemia grave, fatores associados ao diagnóstico tardio e ao tratamento insuficiente (SANTOS FILHO *et al.*, 2021).

A carga cardiovascular mostrou-se relacionada à exposição prolongada ao LDL-c desde o

nascimento. Na ausência de identificação e tratamento, a HF foi associada à aterosclerose acelerada, à doença arterial coronariana e à ocorrência de infarto agudo do miocárdio em idades precoces. A HFHo apresentou o fenótipo mais grave, com concentrações muito elevadas de LDL-c já na infância, aparecimento precoce de xantomas e possibilidade de doença coronariana e valvar aórtica ainda nas primeiras décadas de vida. Na HFHe, o risco também permaneceu substancialmente aumentado, porém com maior variabilidade conforme a mutação, a carga cumulativa de LDL-c e a presença de fatores adicionais, como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e elevação da lipoproteína(a).

Diagnóstico clínico-laboratorial e estratificação de risco

Critérios diagnósticos

Os estudos demonstraram que o diagnóstico da HF resulta da integração entre concentração de LDL-c, história familiar, antecedentes pessoais de doença cardiovascular prematura, achados físicos e investigação genética. Entre os sistemas clínicos avaliados, os critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* foram os mais utilizados. Esse escore classifica o diagnóstico como improvável, possível, provável ou definitivo, atribuindo maior pontuação a níveis progressivamente mais elevados de LDL-c, à presença de xantomas tendíneos, arco corneano antes dos 45 anos, história familiar de hipercolesterolemia ou doença cardiovascular precoce e identificação de variante patogênica.

A forma genética heterozigótica da hipercolesterolemia familiar (HFHe) possui uma prevalência estimada na população geral de 1:311 (intervalo de 1:250 nas diferentes coortes) e uma população global acometida estimada em cerca de 35.000.000 de indivíduos. Já a forma genética homozigótica (HFHo) apresenta uma

prevalência estimada na população geral de 1:300.000 a 1:400.000, com uma frequência muito menor, sendo considerada uma doença rara.

Os dados laboratoriais evidenciaram elevação persistente e desproporcional do LDL-c, geralmente com triglicerídeos normais, após exclusão de causas secundárias de hipercolesterolemia. Em adultos, valores de LDL-c iguais ou superiores a 190 mg/dL aumentaram substancialmente a suspeita clínica. Na população pediátrica, a interpretação dependeu da idade, da história familiar e da persistência da alteração em avaliações repetidas. A presença de LDL-c elevado em criança ou adolescente com um dos pais afetados fortaleceu a probabilidade diagnóstica.

A análise molecular identificou variantes principalmente nos genes ****LDLR****, ****APOB**** e ****PCSK9****, enquanto alterações em ****LDLRAP1**** foram relacionadas a uma forma autossômica recessiva mais rara. O ****LDLR**** concentrou a maior parte das variantes causais. O teste genético confirmou a etiologia nos casos com variante patogênica ou provavelmente patogênica e aumentou a precisão do rastreamento familiar; entretanto, resultado genético negativo não excluiu HF quando o fenótipo clínico foi fortemente compatível, em razão de variantes não detectadas e de formas poligênicas.

Estratificação cardiovascular

A estratificação demonstrou que o risco cardiovascular na HF não é uniforme. Os principais marcadores de maior risco foram doença cardiovascular aterosclerótica prévia, valores persistentemente elevados de LDL-c, início tardio ou ausência de tratamento, HFHo, variante genética com perda funcional importante do receptor de LDL, história familiar de evento pre-

mature, elevação de lipoproteína(a), hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e doença renal crônica.

Achados como xantomas tendíneos foram associados a maior carga de aterosclerose. Nos adultos assintomáticos, a avaliação de aterosclerose subclínica, particularmente pela quantificação do cálcio coronariano, acrescentou capacidade discriminatória à avaliação clínica: maior escore de cálcio relacionou-se a maior incidência de eventos, enquanto a ausência de calcificação identificou um subgrupo de menor risco em curto prazo, sem eliminar o risco vitalício decorrente da exposição ao LDL-c. Assim, os resultados sustentaram a combinação de fenótipo, genótipo, fatores de risco tradicionais e evidência de aterosclerose para individualizar a intensidade terapêutica.

Rastreamento em cascata e detecção precoce

Eficácia do rastreamento infantil e juvenil

O rastreamento em cascata apresentou maior eficiência quando iniciado após a confirmação de um caso-índice e direcionado aos parentes de primeiro grau, com expansão subsequente para os demais familiares. Como a HF apresenta padrão predominantemente autossômico dominante, cada parente de primeiro grau de um indivíduo com HFHe possui probabilidade de aproximadamente 50% de também ser afetado. A combinação da dosagem de LDL-c com o teste da variante familiar, quando conhecida, aumentou a precisão da identificação.

Na infância e na adolescência, o rastreamento possibilitou reconhecer indivíduos ainda assintomáticos, antes do desenvolvimento de aterosclerose clinicamente manifesta. Os estudos de rastreamento universal pediátrico e de triagem criança–pais mostraram que a identificação de uma criança com LDL-c elevado tam-

bém permite detectar um dos pais afetados, ampliando o alcance do diagnóstico familiar. No estudo ERICA realizado em Curitiba, a avaliação de adolescentes com alterações lipídicas sugestivas de HF demonstrou a aplicabilidade do rastreamento em cascata no contexto brasileiro e permitiu identificar familiares com perfil lipídico compatível com a doença (BENTO *et al.*, 2025).

Impacto diagnosticador

A análise conjunta dos trabalhos evidenciou que o rastreamento em cascata aumenta o número de diagnósticos em relação à investigação restrita ao caso-índice e reduz a idade média de identificação. O uso do teste genético apresentou maior utilidade quando uma variante causal havia sido previamente identificada na família, pois permitiu classificar parentes mesmo quando seus valores de LDL-c se encontravam em faixas limítrofes ou sofriam influência de idade, dieta e tratamento.

O impacto do diagnóstico precoce ultrapassou a confirmação individual: cada novo caso detectado passou a funcionar como ponto de partida para a investigação de outro núcleo familiar. Dessa forma, observou-se ampliação progressiva da detecção, maior oportunidade de aconselhamento genético e início antecipado de medidas preventivas. As principais limitações foram dificuldade de contato com familiares, baixa adesão, desconhecimento da condição, acesso restrito ao teste genético e ausência de programas nacionais sistematizados.

Manejo terapêutico integrado

Terapia farmacológica de primeira e segunda linha

Os estudos demonstraram que mudanças no estilo de vida constituem medida complementar, mas isoladamente não produzem a redução de LDL-c necessária na maioria dos pacientes

com HF. As estatinas de alta potência, administradas na maior dose tolerada, permaneceram como tratamento farmacológico de primeira linha. A redução do LDL-c mostrou-se proporcional à intensidade da terapia e o início precoce esteve associado à menor exposição cumulativa ao colesterol.

Nos pacientes que não atingiram a redução e a meta de LDL-c com estatina isolada, a ezetimiba foi a principal terapia de segunda linha. Quando a combinação de estatina e ezetimiba permaneceu insuficiente, especialmente em indivíduos de risco muito alto, os inibidores de PCSK9 foram incorporados ao esquema. A escolha e a intensidade do tratamento variaram conforme a presença de doença aterosclerótica, o valor basal de LDL-c, a resposta terapêutica, a tolerabilidade e o diagnóstico de HFHe ou HFHo.

O acompanhamento de crianças tratadas com estatinas mostrou redução sustentada do LDL-c e menor progressão da aterosclerose, com benefício clínico observado no seguimento de longo prazo. Esses achados reforçam que o tratamento iniciado ainda na infância reduz a carga cumulativa de LDL-c e aproxima o risco futuro daquele observado em familiares tratados precocemente, quando comparado ao de gerações diagnosticadas tardiamente.

Linhas de tratamento para HF

Na intervenção basal, a classe terapêutica/intervenção é de mudanças no estilo de vida, tendo como papel clínico e indicação ser uma medida complementar e obrigatória a todas as etapas farmacológicas; seu impacto na redução do LDL-c é insuficiente para atingir as metas terapêuticas de forma isolada, sendo um fator determinante de escolha sua adoção universalmente em todos os subgrupos de HF.

Na 1ª linha, utiliza-se estatinas de alta potência (dose máxima tolerada) como tratamento

farmacológico primário de escolha, com início precoce recomendado para reduzir a carga cumulativa de colesterol; o impacto na redução do LDL-c é proporcional à intensidade da terapia e à dose administrada, e os fatores determinantes de escolha são o nível basal de LDL-c, a resposta terapêutica inicial e a tolerabilidade.

Na 2ª linha, a escolha é a ezetimiba, que atua como principal adição em associação quando a estatina isolada não atinge a meta estipulada; seu impacto é a potencialização da redução do LDL-c por mecanismo complementar de inibição da absorção, e o fator determinante de escolha é a persistência de LDL-c acima da meta pré-estabelecida pós-estatina.

Por fim, na 3ª linha / adjuvante de alto risco, utilizam-se inibidores da PCSK9 (IPCSK9) como terapia combinada ao esquema de estatina + ezetimiba em casos refratários; seu impacto é uma redução adicional acentuada nos níveis circulantes de LDL-c, e os fatores determinantes de escolha incluem a presença de doença aterosclerótica prévia, perfil de risco cardiovascular muito alto, refratariedade e o diagnóstico de HFHe versus HFHo.

Terapias adjuvantes avançadas

Nos casos graves ou refratários, os dados sustentaram a utilização de terapias adicionais. Os anticorpos monoclonais inibidores de PCSK9, como evolocumabe e alirocumabe, produziram reduções adicionais relevantes de LDL-c em pacientes com HFHe e em parte dos pacientes com HFHo que conservavam atividade residual do receptor de LDL. A resposta foi menor ou ausente nos indivíduos com variantes que determinavam atividade nula do receptor.

Outras opções descritas incluíram inclisirana, ácido bempedoico e, principalmente para HFHo, lomitapida, evinacumabe e aférese de li-

poproteínas. As terapias com mecanismos independentes do receptor de LDL apresentaram especial utilidade nos fenótipos homozigóticos mais graves. A aférese promoveu redução aguda do LDL-c, mas exigiu sessões periódicas e infraestrutura especializada. Nos pacientes com resposta insuficiente ao tratamento farmacológico máximo, seu emprego foi associado à redução da carga lipídica circulante.

Em conjunto, os resultados demonstraram que o maior controle do LDL-c foi obtido por abordagem combinada, progressiva e orientada pelo risco. A identificação precoce, seguida de tratamento intensivo e monitoramento contínuo, reduziu a exposição cumulativa ao LDL-c e constituiu o principal fator modificável para prevenir cardiopatia isquêmica prematura na hipercolesterolemia familiar.

A HF é um fator de risco cardiovascular relevante, não apenas pela sua prevalência global (BEHESHTI *et al.*, 2020), mas pela exposição prolongada ao LDL-c, que acelera a aterosclerose e promove o desenvolvimento da cardiopatia isquêmica prematura (SBC, 2012; FALUDI *et al.*, 2017). Nesse contexto, o tempo prolongado de exposição tem maior influência quando comparado apenas ao valor do colesterol isolado, por isso, a identificação precoce é o ponto-chave para a construção de um plano conjunto de investigação do núcleo familiar com a utilização de medidas preventivas e aconselhamento genético.

No Brasil, a prevalência estimada de casos de hipercolesterolemia familiar é de 1 caso para cada 263 indivíduos (RACHED *et al.*, 2025). Apesar dessa frequência expressiva, mesmo entre pacientes com hipercolesterolemia grave, o conhecimento da doença ainda é limitado (SANTOS FILHO *et al.*, 2021). Esse padrão é semelhante ao observado internacionalmente, contribuindo para o subdiagnóstico e a identi-

cação tardia. Além da exposição contínua e cumulativa de LDL-c, fatores como tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, idade, dieta e elevação de lipoproteína(a) somados à HF podem potencializar o risco de desenvolvimento de doença coronariana precoce.

Nesses casos, as variantes em LDLR, APOB e PCSK9 explicam a relação direta entre genética e manifestação cardiovascular, visto que a mutação compromete o metabolismo do LDL-c, gera hipercolesterolemia persistente e expõe as artérias de forma cumulativa (SBC, 2012; FALUDI *et al.*, 2017). Essa cadeia engloba uma sequência de fatores que estão relacionados à alteração genética, à hipercolesterolemia, à exposição cumulativa ao LDL-c, à aterosclerose e à cardiopatia isquêmica prematura. Tais explica por que a doença coronariana surge mais cedo em quem tem HF.

Ademais, a história familiar identifica pessoas em risco antes de qualquer sintoma. O teste genético aumenta a precisão, mas um resultado negativo não descarta HF diante de quadro clínico sugestivo (BENTO *et al.*, 2025); o diagnóstico precisa juntar dados clínicos, laboratoriais e genéticos.

Paralelamente, o rastreamento a partir de um caso-índice, voltado a parentes de primeiro grau, foi decisivo para identificar casos assintomáticos, coerente com o padrão autossômico dominante (50% de chance em parentes de primeiro grau). No estudo ERICA, em Curitiba, a avaliação de adolescentes identificou também os pais afetados. Houve mais diagnósticos e idade média de identificação menor, entretanto, a dificuldade de contato com familiares, baixa adesão e falta de programas nacionais organizados limitam essa efetividade fora de contextos de pesquisa controlada.

Quanto ao tratamento farmacológico, os resultados dessa revisão reforçam que as estatinas de alta potência seguem como primeira linha,

mas o benefício depende do início precoce, que só ocorre com diagnóstico antecipado. Além disso, há um destaque na literatura para crianças submetidas ao tratamento precoce, que tiveram LDL-c reduzido de forma sustentada e menor progressão da aterosclerose, aproximando seu risco futuro do observado em famílias diagnosticadas a tempo. Os melhores resultados vêm de uma sequência: identificar, investigar a família, testar geneticamente quando indicado e tratar cedo, reduzindo a exposição ao LDL-c e prevenindo a cardiopatia isquêmica prematura.

Logo, fatores como identificação precoce e rastreamento genético, associados a pacientes com HF, são essenciais para possibilitar intervenções oportunas, reduzindo assim o risco de cardiopatia isquêmica prematura.

CONCLUSÃO

A hipercolesterolemia familiar constitui uma condição genética de elevada relevância clínica e de saúde pública, sobretudo pela exposição prolongada ao LDL-c e pelo consequente aumento do risco de aterosclerose e cardiopatia isquêmica prematura. As evidências analisadas demonstram que alterações nos genes LDLR, APOB e PCSK9 estão diretamente relacionadas à alteração do metabolismo do LDL-c, contribuindo para a manutenção de concentrações elevadas desde o nascimento e para a progressão precoce da doença aterosclerótica. Nesse contexto, o impacto cardiovascular da hipercolesterolemia familiar está diretamente relacionado à carga cumulativa de LDL-c ao longo da vida, sendo influenciado também pela presença de fatores de risco adicionais.

O subdiagnóstico permanece como um dos principais desafios no manejo da doença, reforçando a importância da identificação de indivíduos com hipercolesterolemia grave e de história familiar sugestiva. A integração entre avaliação clínica, perfil lipídico, antecedentes familiares e investigação genética permite maior precisão diagnóstica e favorece a identificação de indivíduos assintomáticos. Além disso, o rastreamento em cascata a partir de um caso-índice amplia a detecção de familiares afetados e possibilita intervenções em fases mais precoces da doença.

Do ponto de vista terapêutico, a redução precoce e sustentada do LDL-c representa a principal estratégia modificável para limitar a exposição aterogênica e reduzir o risco cardiovascular futuro. As estatinas de alta potência constituem a base do tratamento, podendo ser associadas à ezetimiba, aos inibidores de PCSK9 e, nos fenótipos mais graves, a terapias adicionais. Os resultados analisados também reforçam a importância do início do tratamento ainda na infância, quando indicado, como estratégia para reduzir a progressão da aterosclerose e a carga cumulativa de LDL-c.

Dessa forma, o enfrentamento da hipercolesterolemia familiar deve estar fundamentado, principalmente, na redução do tempo de exposição ao LDL-c elevado, que constitui elemento central para modificar a história natural da doença e minimizar a ocorrência de eventos cardiovasculares prematuros. Portanto, a ampliação das estratégias de rastreamento e diagnóstico, associada ao tratamento adequado e ao acompanhamento contínuo, é fundamental para reduzir a morbimortalidade cardiovascular relacionada à hipercolesterolemia familiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, R.J. *et al.* Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica grave: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 31, p. 14, 2021. doi: 10.29381/0103-8559/2021310114-22.

BEHESHTI, S.O. *et al.* Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, p. 2553, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.

BENTO, V.F.R. *et al.* Rastreamento em cascata em adolescentes com alterações lipídicas sugestivas de hipercolesterolemia familiar: dados do estudo ERICA – Curitiba. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, e20240468, 2025. doi: 10.36660/abc.20240468.

FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, 2017. doi: 10.5935/abc.20170121.

SANTOS FILHO, R.D. *et al.* Percepção inadequada do risco cardiovascular e baixo conhecimento sobre hipercolesterolemia familiar em indivíduos com hipercolesterolemia grave. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021. doi: 10.36660/abc.20190516.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 99, 2012. doi: 10.5935/abc.20120202.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, 2025. doi: 10.36660/abc.20250640.