

## **Estenose aórtica e risco cardiovascular em pacientes portadores de Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: uma revisão de escopo**

**Aortic stenosis and cardiovascular risk in patients with Homozygous Familial  
Hypercholesterolemia: a scoping review**

**Estenosis aórtica y riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota:  
una revisión del alcance**

Recebido: 02/10/2022 | Revisado: 13/10/2022 | Aceitado: 14/10/2022 | Publicado: 19/10/2022

### **Trinnye Luizze Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>  
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: santosluizze@gmail.com

### **Caroline Silva de Araujo Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-292X>  
Faculdade Dinâmica Vale do Piranga, Brasil  
E-mail: carolinearaujo689@gmail.com

### **Ricardo Ferreira Roman**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9737-2403>  
Universidade Federal do Paraná, Brasil  
E-mail: rickii3731@gmail.com

### **Luis Tiago Batista Lima Cunha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2284-3829>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: drluisatiagocunha@gmail.com

### **Melque Emidio de Abrantes Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2516-7643>  
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: emidiomelque2@gmail.com

### **Breno Gomes Carneiro de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2848-0881>  
Universidade Privada Aberta LatinoAmericana, Brasil  
E-mail: dr\_brenofreittini@hotmail.com

### **Alyssa Castelo Branco Alencar Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8605-1076>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: alyssaalencar@outlook.com

### **Bianca Volpe Foloni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-6827>  
Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil  
E-mail: bivolpe10@gmail.com

### **Waldimiro Lacerda de Souza Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1831-1005>  
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: waldimiro@yahoo.com.br

### **Silvana Romina Rocha Figueredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1270-1491>  
Universidade de Brasília, Brasil  
E-mail: rominita\_321@hotmail.com

### **Márcia Farsura de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-0431>  
Faculdade Dinâmica Vale do Piranga, Brasil  
E-mail: mmfarsura@yahoo.com.br

### **Resumo**

A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) consiste em uma condição hereditária, autossômica e bialélica, capaz de gerar níveis plasmáticos elevados de colesterol de baixa densidade (LDL-C). Dessa forma, os pacientes que apresentam essa patologia detêm maior risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos e para o acometimento por estenose aórtica (EA). O objetivo do presente texto é discorrer acerca da associação entre a EA e o

risco cardiovascular em pacientes com HFHo. Para essa Revisão de Escopo, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct, entre 2020 e 2022, os descritores eleitos foram “Aortic stenosis”, “Homozygous Familial Hypercholesterolemia” e “Atherosclerosis”, associados ao operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão consistiram em 1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões e meta-análises; 2) trabalhos sobre a associação entre a EA e o risco cardiovascular na HFHo 3) estudos que avaliaram o desenvolvimento de injúria cardiovascular em decorrência da HFHo, assim como seu manejo, seguimento e tratamento e 4) artigos em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão consistiram em inadequações ao tema, relatos de casos, estudos com animais, além de textos fora do limite temporal. Observou-se que a estenose aórtica supravalvar (EASV) representou um dos principais agravos associados à HFHo, associada ou não ao infarto agudo do miocárdio, à doença coronariana e ao acidente vascular cerebral. A melhor forma de associação entre as terapias hipolipemiantes, bem como as estratégias de rastreamento genético e de seguimento ainda são tópicos controversos, assim como a escolha das terapias de cardioproteção.

**Palavras-chave:** Estenose aórtica; Hipercolesterolemia familiar homocigota; Aterosclerose, Risco cardiovascular.

### Abstract

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a hereditary, autosomal and biallelic condition capable of generating high plasma levels of low-density cholesterol (LDL-C). Thus, patients with this pathogenesis are at greater risk for the development of adverse cardiovascular events and for aortic stenosis (AS). The purpose of this text is to discuss the association between AS and cardiovascular risk in patients with HoFH. For this Scope Review, carried out through the PubMed and Science Direct platforms between 2020 and 2022, the descriptors chosen were "Aortic stenosis", "Homozygous Familial Hypercholesterolemia" and "Atherosclerosis", associated with the Boolean operator "AND". Inclusion criteria consisted of 1) clinical trials, controlled and randomized trials, reviews and meta-analyses; 2) studies on the association between AS and cardiovascular risk in HoFH 3) studies that evaluated the development of cardiovascular injury due to HoFH, as well as its management, follow-up and treatment and 4) articles in English, Spanish and Portuguese. Exclusion criteria consisted of inadequacies to the topic, case reports, studies with animals, in addition to texts outside the time limit. It was observed that supravalvular aortic stenosis (EASV) represented one of the main conditions associated with HoFH, whether or not associated with acute myocardial infarction, coronary heart disease and stroke. The best way to combine lipid-lowering therapies, as well as genetic screening and follow-up strategies, are still controversial topics, as is the choice of cardioprotective therapies.

**Keywords:** Aortic stenosis; Homozygous familial hypercholesterolemia; Atherosclerosis, Heart disease risk factors.

### Resumen

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) es una condición hereditaria, autosómica y bialélica capaz de generar niveles plasmáticos elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C). Así, los pacientes con esta patogenia tienen mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos y de estenosis aórtica (EA). El objetivo de este texto es discutir la asociación entre SA y riesgo cardiovascular en pacientes con HoFH. Para este Scope Review, realizado a través de las plataformas PubMed y Science Direct entre 2020 y 2022, los descriptores elegidos fueron "Estenosis aórtica", "Hipercolesterolemia familiar homocigota" y "Aterosclerosis", asociados al operador booleano 'Y'. Los criterios de inclusión consistieron en 1) ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, revisiones y metanálisis; 2) estudios sobre la asociación entre EA y riesgo cardiovascular en HFHo 3) estudios que evaluaron el desarrollo de lesión cardiovascular por HFHo, así como su manejo, seguimiento y tratamiento y 4) artículos en inglés, español y portugués. Los criterios de exclusión consistieron en insuficiencias al tema, informes de casos, estudios con animales, además de textos fuera del límite de tiempo. Se observó que la estenosis aórtica supravalvular (EASV) representaba una de las principales condiciones asociadas a la HFHo, asociada o no a infarto agudo de miocardio, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. La mejor forma de combinar las terapias hipolipemiantes, así como el cribado genético y las estrategias de seguimiento, siguen siendo temas controvertidos, al igual que la elección de las terapias cardioprotectoras.

**Palabras clave:** Estenosis aórtica; Hipercolesterolemia familiar homocigota; Aterosclerosis, Factores de riesgo de enfermedad cardíaca.

## 1. Introdução

A hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) corresponde a uma doença hereditária rara, de caráter autossômico e monogênico, capaz de gerar níveis séricos extremamente elevados de colesterol de baixa densidade (LDL - C), estando essa condição diretamente envolvida com o desenvolvimento da doença cardiovascular prematura de alto risco (Zhang, *et al.*, 2021). Ao promover mecanismos falhos para a depuração e absorção adequada do colesterol de densidade reduzida, os pacientes acometidos por essa patogenia estão suscetíveis ao desenvolvimento de quadros aterogênicos malignos e doença

coronariana precoce (DAC). Não obstante, além da presença de um maior risco cardiovascular (RCV), esses indivíduos também são mais acometidos pela estenose aórtica (EA) (Aljenedil, *et al.*, 2020).

As estatísticas mais recentes acerca dessa condição estimam que a prevalência de HFHo atinge em média 1 a cada 160.000 ou 320.000 habitantes do continente europeu e do norte-americano (Wu, *et al.*, 2021). Ainda assim, alguns autores sugerem que essa incidência pode alcançar, em uma escala global, aproximadamente 1 a cada 1.000.000 de indivíduos (Mulder, *et al.*, 2022). Em sua forma de expressão heterozigótica, a hipercolesterolemia familiar (HFHe) possui uma prevalência maior, acometendo cerca de 1 a cada 250 indivíduos, afetando mais de 30 milhões de pessoas em uma perspectiva global (Rosenson, 2021). A literatura sugere que em alguns lugares do mundo, como na África do Sul e em Quebec, sobretudo devido ao efeito exercido pelos colonos imigrantes europeus, a prevalência de HF seja ainda maior, comparativamente aos indicadores globais. De modo equivalente, devido a frequência de casamentos entre primos interligados por laços de primeiro grau, acredita-se que a prevalência dessa condição com genótipo homozigoto também seja maior entre as populações de origem árabe e muçulmana (Thompson, 2021).

Conforme as evidências científicas mais atuais, indivíduos que cursam com o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homozigótica desenvolvem aterogênese maligna antes dos 20 ou 25 anos de idade, culminando ao óbito antes dos 30 anos, fato que justifica a intensa morbimortalidade relacionada a essa condição clínica (Izar, *et al.*, 2021). Na história natural que sustenta o desenvolvimento da HF, surgem inicialmente agravos silenciosos relacionados a intensa produção de colesterol endógeno, que assim promove a formação de lesões aterogênicas clínicas e subclínicas de órgãos alvo (LOA's). Comumente, os pacientes portadores de HFHo cursam com quadros de deposição lipídica na pele (xantelasmas), nos tendões (xantomias), e na córnea (arcus corneano) (Rosenson, R. S., 2021). Especificamente para os indivíduos com histórico familiar prévio de HFHo, o desenvolvimento de piores prognósticos cardiovasculares tende a ser mais significativo, comparativamente aos portadores do genótipo heterozigótico, considerado potencialmente menos grave (Kallapur & Sallam, 2021).

Concomitante ao alto risco de morte prematura e aos quadros subnotificados de HFHo, os pacientes que são portadores dessa condição genética são frequentemente acometidos pela estenose aórtica (EA) antes dos 20 anos de vida (Wu, *et al.*, 2021). No mundo ocidental, a EA de origem não reumática corresponde à valvopatia mais prevalente, geralmente evoluindo para formas graves e calcificadas com o avanço da idade nas populações (Tarasoutchi, *et al.*, 2020). Contudo, a EA associada aos quadros de hipercolesterolemia familiar possui um curso mais abrupto e letal, geralmente com um padrão supra-avalvular associado a formação de uma "aorta em porcelana" (Aljenedil, *et al.*, 2020). Devido à dificuldade de diagnóstico clínico e de rastreamento dessas populações específicas, considera-se a existência de falhas no que tange a notificação do número real de indivíduos diagnosticados com HFHo e acometidos por essa valvopatia, contribuindo para a consolidação de uma esfera com dados em saúde subnotificados (Wattts, *et al.*, 2021).

Apesar das elucidações atuais que compõem o norteamento de condutas em saúde, incluindo o tratamento clínico com margem de segurança razoável direcionado aos mais diversos pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF), o dano gerado a valva aórtica, bem como o desenvolvimento de outras injúrias de etiologia cardíaca são potenciais precursores de maiores taxas de disfunção cardiovascular, internação hospitalar e morbimortalidade global. Dessa forma, demonstra-se a necessidade de maiores compreensões acerca dos fundamentos fisiopatológicos e do uso de medicações que compõem a terapia para a HFHo, bem como acerca dos mecanismos subjacentes relacionados ao rastreamento das famílias diagnosticadas com essa condição ao redor do mundo e do cenário nacional (Thompson, 2021).

Por fim, compreendida a relevância da temática, sobretudo em função da ausência de consenso no que diz respeito às formas de manejo clínico e a extensão do dano cardiovascular gerado na valva aórtica com origem a partir da

hipercolesterolemia familiar homozigótica, o presente estudo tem como objetivo discorrer acerca da associação entre a EA e o risco cardiovascular em pacientes com HFHo.

## 2. Metodologia

Para elucidar a problemática levantada, o presente estudo delimita-se como uma revisão de escopo de literatura, fundamentada mediante o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, em sua extensão para Scoping Reviews (PRISMA-ScR). Destaca-se que o texto em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e das questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com base nos objetivos e na questão norteadora de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento dos resumos e das evidências apresentadas pelos textos selecionados.

A questão norteadora do estudo foi: "qual a relação entre a estenose aórtica e os pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica?". O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2020 a 2022, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), ScienceDirect. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo foram: "Aortic stenosis"; "Homozygous Familial Hypercholesterolemia" e "Atherosclerosis". associados exclusivamente ao operador booleano "AND".

Foram adotados como critérios de inclusão, uma busca por artigos que abordam as seguintes temáticas: (i) desenvolvimento da estenose aórtica em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica; (ii) estudos que avaliaram o desenvolvimento risco e injúria cardiovascular em pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar homozigótica; (iii) textos que abordaram o acompanhamento, seguimento e manejo clínico desses indivíduos (iv) artigos escritos em língua portuguesa, inglesa ou em espanhol. Além disso, incluiu-se para a constituição dessa Revisão Escopo um artigo específico proveniente da Diretriz Brasileira de Valvopatias, datado de 2020 (Tarasoutchi, *et al.*, 2020), disponível em <https://www.scielo.br/j/abc/a/ZQhHYbGRF9RM5PTb8c8M8Xs>, bem como uma referência vinculada à Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar, datada de 2021 (Izar, *et al.*, 2021), disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4g6FtXJs6Wrj4ytHKqDfbnc/>. Outra referência inclusa e anexada ao total de artigos selecionados correspondeu a uma citação da própria revista em questão, corroborando para os achados dentro da perspectiva de manejo terapêutico para a hipercolesterolemia familiar (Júnior, *et al.*, 2021), disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23018>.

Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados: (i) artigos fora do limite temporal estabelecido; (ii) relatos de casos; (iii) estudos com animais; (iv) artigos que não avaliaram o desenvolvimento da estenose aórtica e/ou arteriosclerose e/ou injúria cardiovascular durante as análises e (v) textos restritos apenas a avaliações da hipercolesterolemia heterozigótica ou que não abordaram em suas análises o genótipo homozigótico. Textos que avaliaram desfechos relacionados a outras valvopatias ou outras condições extra-cardiovasculares, bem como os desfechos de natureza extra-cardiovascular também foram excluídos.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas e triplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe desempenharam a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 101 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à

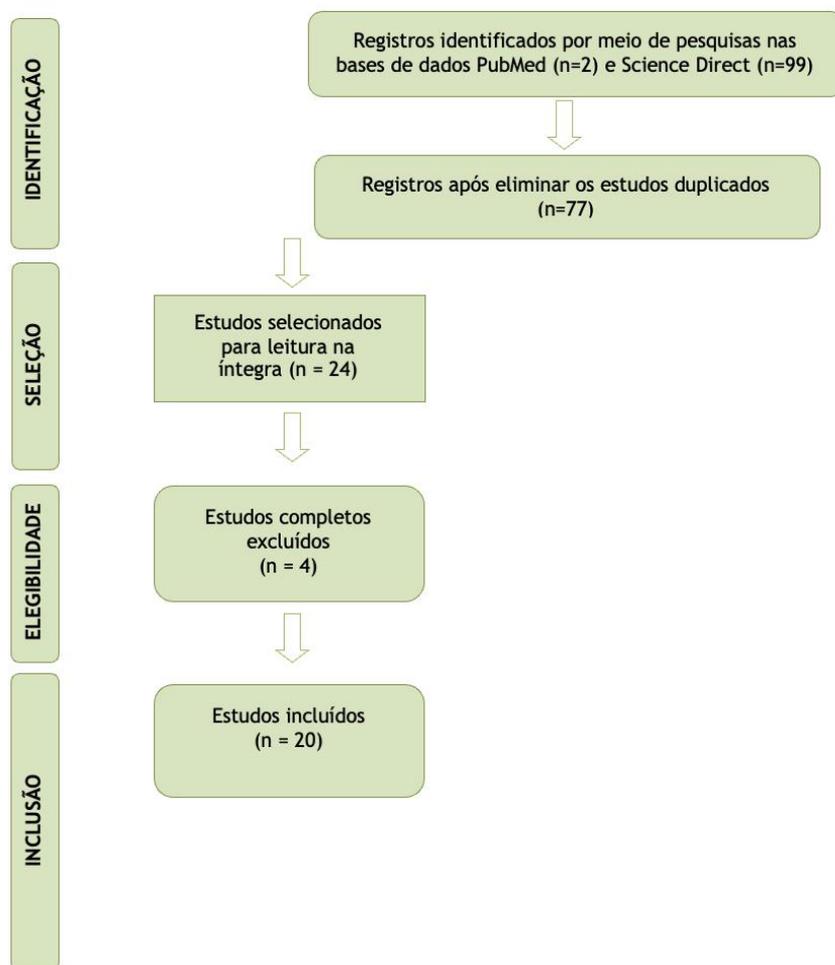
consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de estenose aórtica em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para o presente estudo. No caso, determinou-se que o autor foi Izar, *et al.*, (2021), através da Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Os resultados são apresentados, nos seguintes subtítulos: (i) fundamentos fisiopatológicos da aterosclerose e da estenose aórtica em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica; (ii) diagnóstico laboratorial e avaliação ecocardiográfica (iii) seguimento, manejo clínico e controle dos danos cardiovasculares.

### **3. Resultados e Discussão**

Limitando-se o tempo de publicação para os últimos dois anos e após excluir o material com duplicatas e triplicatas, 101 artigos foram obtidos para leitura na íntegra. Após a aplicação dos critérios de exclusão, ao se avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva do estudo, foram excluídos 77 artigos, sendo 24 selecionados para avaliação de seus resumos presentes na íntegra. Procedemos à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, que resultou na seleção de 18 artigos para compor o núcleo dessa Revisão de Escopo, sendo 1 texto correspondente a plataforma do PubMed e 17 textos correspondentes à plataforma do Science Direct, além de 3 referências extras utilizadas, totalizando 20 artigos, os quais foram selecionados para compor a amostra da presente revisão e serem avaliados na íntegra, conforme a Figura 1.

**Figura 1** - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



Fonte: Autores (2022).

Ao que concerne ao idioma, os artigos gerados foram redigidos em língua inglesa, sendo encontrado apenas um texto redigido em alemão. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em tópicos relevantes para o tema em questão. Os dados obtidos pela revisão e o exame dos assuntos por meio de argumentos provenientes de fontes científicas foram agrupados em três categorias denominadas: Os resultados são apresentados, nos seguintes subtítulos: (i) aterosclerose, estenose aórtica e risco cardiovascular em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar; (ii) diagnóstico laboratorial, critérios de risco e avaliação por estudos de imagem e (iii) seguimento, manejo clínico e controle dos danos cardiovasculares.

### **3.1 Aterosclerose, estenose aórtica e risco cardiovascular em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar**

A HF consiste em uma condição genética rara, autossômica e co-dominante, originada principalmente por mutações bialélicas dos genes que são responsáveis pela codificação dos receptores da lipoproteína do colesterol com baixa densidade (LDL - C). Essa patologia pode ser originada a partir de mutações que envolvem supressão de função homozigótica (HF/HFHo) ou heterozigótica (HF/HFHe) nos genes LDLR e no gene codificador da apolipoproteína B (apo - B). Dentre outras mutações que sustentam os processos aterogênicos precoces, inclui-se o ganho de função no gene da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Mesmo com os recentes avanços substanciais documentados nos últimos anos acerca do rastreamento genético para a HF, acredita-se que o maior conjunto de codificações e variantes envolvidas com a

fisiopatologia dessa doença ainda permaneça desconhecido (Kallapur & Sallam, 2021).

As bases genéticas relacionadas a HF também foram estudadas por Wu e colaboradores. Em suas análises integradas a partir da avaliação de transcriptomas, microRNA e expressão de mRNA em pacientes portadores de HF, foi possível observar que níveis de expressão de ID1, hsa-miR-941 e hsa-miR-486-3p estiveram significativamente associados ao desenvolvimento de fatores de risco adicionais em indivíduos diagnosticados com HFHo. Por sua vez, esse estudo também foi capaz de endossar que a expressão de BIRC5 esteve relacionada à formação de estrias lipídicas no leito arterial da aorta e das carótidas, formando placas sintomáticas em pacientes com estenose carotídea. Apesar dos poucos relatos acerca da regulação epigenética que envolve a progressão aterogênica de pacientes com LDL-C alto, a literatura sugere que os níveis de expressão de miR133a possam desencadear um fator preditivo para eventos cardiovasculares adversos (Wu, *et al.*, 2021).

Outras considerações gênicas relacionadas a HFHo foram avaliadas através dos ensaios de Bertolini e coautores. Nesse estudo, desenvolvido a partir das considerações clínicas e moleculares realizadas especificamente no território italiano, foi possível observar que a hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva esteve associada a via das variantes genéticas que incluíram o LDLR, o APOB e o gene PCSK9. Diferentemente, a hipercolesterolemia autossômica dominante esteve relacionada à via do gene LDLRAP1. Através dessa avaliação, foi possível concluir que os indivíduos homocigóticos, em comparação aos heterocigóticos compostos, apresentaram além de um perfil lipídico mais grave, piores desfechos cardiovasculares, com idade mediana livre de sobrevivência de 25 anos de idade (Bertolini, *et al.*, 2020).

No desenvolvimento clínico que sustenta a evolução dos quadros de HFHo, ocorre o aumento da concentração plasmática de colesterol de baixa densidade, que ao ser depositado no lúmen vascular de modo acelerado e prematuro, aumenta a susceptibilidade para a doença cardiovascular precoce de alto risco. Ao longo do tempo, após a deposição lipídica no endotélio arterial, a estrutura conformacional dos vasos sanguíneos é modificada, tornando-se tortuosa, rígida e estenosada. Devido a redução do fluxo de sangue por sedimentação dessas placas de ateroma, o lúmen endotelial torna-se alvo de substâncias inflamatórias e pró-coagulantes, que também favorecem a ocorrência de vasoespasmos e de eventos cardiovasculares de natureza deletéria (Marco-Benedí, *et al.*, 2022).

A maioria das evidências científicas que estão vinculadas às análises dos quadros de HFHo indicam que os indivíduos diagnosticados com essa condição costumam vir a óbito antes da segunda década de vida (Izar, *et al.*, 2021). Muitos dos ensaios clínicos que estudam essa condição são restritos, com período de progressão reduzida e geralmente oriundos de observações em países desenvolvidos, fato que compromete a comparação de uma ampla gama de pacientes que compartilhem dos mesmos desfechos, sendo estes oriundos de diferentes países. Ainda assim, os ensaios clínicos acerca dessa temática corroboram ao considerar que de forma geral, a maioria dos pacientes portadores de HoFH desenvolve DCV de alto risco e estenose aórtica antes dos 20 anos de idade, culminando em eventos de desfecho fatal antes dos 30 anos (Wu, *et al.*, 2021).

Nos pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homocigótica, os quadros precoces de aterogênese induzem a lesão endotelial na raiz da aorta, sobretudo nos níveis valvares e supra-avalvares. Especificamente no que tange a HFHo, a literatura considera que a lesão supra-avalvar da aorta (SVAS) está intrinsecamente relacionada a essa condição genética, sendo portanto considerada uma complicação característica. Entretanto, o desenvolvimento dessa forma de acometimento valvar ainda é escassamente estudada ao longo da literatura, fato que se justifica pela rápida progressão clínica e aumento do risco de morte prematura em pacientes que desenvolvem SVAS associada a HFHo (Tarasoutchi, *et al.*, 2020).

No mundo Ocidental, os quadros de estenose da valva aórtica são majoritariamente associados à doença não reumática e degenerativa, cursando com calcificação dos folhetos tricúspides, principalmente com o avanço da idade das populações. Devido a deposição lipídica enrijecida na valva, o sangue não consegue fluir na direção da artéria aorta, retornando e acumulando-se no leito do ventrículo esquerdo. Por ter que realizar maior esforço de bombeamento, com o avançar do tempo essa câmara distende a sua musculatura, na tentativa de vencer os altos regimes pressóricos que foram estabelecidos. Por

consequência, os níveis de ejeção ventricular esquerda (FEVE) começam a reduzir a medida que doença progride, resultando em um músculo cardíaco fragilizado e sobrecarregado pelo grande volume sanguíneo (Tarasoutchi, *et al.*, 2020)

A partir do choque do sangue contra o tecido valvular estenosado, a EA promove a formação de um sopro sistólico, em focos aórtico e aórtico acessório, que costuma irradiar para as regiões de fúrcula e carótida. O sopro de Gallavardim representa um epônimo para os quadros dessa valvopatia, que eventualmente pode ser audível no foco mitral, com a formação de um timbre consideravelmente mais agudo (Tarasoutchi, *et al.*, 2020). Pacientes portadores de HFHo grave, cujos índices de LDL-C possam promover intensa aterogênese no leito da valva aórtica tendem a cursar, por sua vez, tendem a formar sopros mais tardios, mais intensos e que costumam invadir a segunda bulha cardíaca (Izar, *et al.*, 2021).

Na avaliação da estenose aórtica supra-avalvular proposta por Zhang e colaboradores, foi possível observar que nos pacientes diagnosticados com EA em decorrência da HFHo, aqueles que desenvolveram quadros de estenose aórtica supra-avalvular (EASV) detiveram um risco de morte prematura de 32,5%, comparativamente aos grupos que evoluíram com estenose aórtica, cuja mortalidade estimada foi de 7%. Ainda em relação a esse estudo, os autores sugeriram que após o ajuste da idade, do sexo, do escore de análise do perfil lipídico para os níveis de LDL-C registrados ao longo de um ano, além do uso de hipolipemiantes, a EASV foi considerada um fator de risco independente para eventos cardiovasculares fatais em portadores de HFHo (Zhang, *et al.*, 2021).

Associada a deposição lipídica que ocorre na valva aórtica, as artérias coronárias, a artéria aorta e o sistema de irrigação e drenagem venosa cerebrovascular também são acometidos pelo intenso processo aterogênico. Não obstante, por também se comportarem como alvo de aterosclerose, as artérias periféricas de indivíduos portadores de HFHo também possuem sua estrutura anatomofisiológica danificada, gerando maior susceptibilidade para a doença arterial obstrutiva crônica (DAOC) (Aljenedil, *et al.*, 2020).

Dentre outros eventos cardiovasculares que também estão vinculados como risco adicional ao desenvolvimento de EA em pacientes portadores de HFHo, inclui-se o acidente vascular encefálico (AVE), a angina pectoris e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Taylan, *et al.*, 2020). Assim como Taylan e Aljenedil, Wu e colaboradores também corroboram ao afirmar que na maioria dos pacientes portadores de HFHo, a presença de EA está associada ao comprometimento arterial da aorta e da perfusão dos vasos coronarianos, análise comprovada pelo Guideline da Sociedade Europeia de Aterosclerose (Wu, *et al.*, 2021).

Na análise proposta por Tromp e colaboradores, a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos também esteve relacionada com perfil socioeconômico dos países que foram avaliados. De forma geral, essa coorte observou que a EA já se encontrava presente ao diagnóstico em cerca de 9% dos pacientes com HFHo. As evidências também sugeriram que sob regime de tratamento, o nível de colesterol LDL-C esteve mais baixo em países desenvolvidos e com alta renda, que também atingiram mais facilmente as metas de controle de colesterol recomendadas pelas diretrizes. Nos países com menor perfil de desenvolvimento, estimou-se que o primeiro evento cardiovascular adverso ocorreu uma década antes (24,5 anos), comparativamente aos países desenvolvidos (37 anos) (Tromp, *et al.*, 2022).

Kallapur & Sallam também analisaram a ocorrência de desfechos cardiovasculares adversos nos casos de HFHo. Segundo os autores, mediante a observação do sequenciamento das bases genéticas de pacientes que evoluíram com quadros de infarto agudo do miocárdio precocemente ( $\leq 55$  anos de idade), uma mutação associada a hipercolesterolemia familiar (HF) esteve presente em cerca de 2% desses pacientes. Ainda levando-se em consideração o risco cardiovascular, sugere-se que o aumento do LDL-C plasmático associado a HFHo seja capaz de aumentar em 10 vezes o risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), comparativamente aos indivíduos que não são portadores dessa condição (Kallapur & Sallam, 2021).

Por sua vez, o risco cardiovascular global também foi avaliado durante o seguimento de crianças portadoras de HFHo,

proposto por Luirink e coautores. Nesse estudo, sugeriu-se que o tempo mediano entre o diagnóstico e o início da aférese de lipoproteínas foi de 2,8 anos. Para esse período de avaliação, os pacientes analisados evoluíram com desfechos que incluíram a angina pectoris, a estenose aórtica e o infarto agudo do miocárdio (Luirink, *et al.*, 2020). A comparação da evolução clínica da EA entre a HFHe e HFHo também esteve presente nas análises de (Thompson, 2021). Através do seu estudo retrospectivo, sugeriu-se que os homozigotos evoluíram com calcificação dos folhetos da valva aórtica ainda na infância e puberdade, enquanto que os pacientes portadores do genótipo heterozigótico desenvolveram EA principalmente na vida adulta.

### 3.2 Diagnóstico laboratorial, critérios de risco e avaliação por estudos de imagem

O diagnóstico de HF é na maioria de suas vezes realizado a partir da aplicação de critérios clínicos diferentes, assim como a incorporação de níveis específicos de LDL-C, história familiar e pessoal de dislipidemia e fatores de risco cardiovascular, exame físico (xantoma tendinoso ou arco corneano) e Análise de DNA. A presença de mutação nos genes LDLR, APOB ou PCSK9 é considerada uma evidência definitiva. Ainda assim, estratégias de rastreamento universal têm sido utilizadas em alguns países para rastrear diferentes parâmetros populacionais, como crianças, adolescentes e adultos (Kallapur & Sallam, 2021).

Conforme os critérios de diagnóstico adotados pela Sociedade Européia de Aterosclerose, o diagnóstico de HFHo prescinde de parâmetros clínicos, genéticos e laboratoriais. Dessa forma, requer a presença de xantasma cutâneo ou xantoma de tendão antes dos 10 anos de idade ou níveis elevados de LDL-C não tratados consistentes com HF heterozigótica em ambos os pais, bem como da presença de 2 alelos mutantes no gene LDLR, APOB, ou no locus do genes PCSK9 e LDLR, ou um LDL-C plasmático não tratado  $>13$  mmol/L (500 mg/dl) ou LDL-C tratado  $\geq 8$  mmol/L (300 mg/dl) (Zhang, *et al.*, 2021).

Por sua vez, a American Heart Association (AHA) define que os critérios utilizados para o diagnóstico da HoFH incluem níveis de LDL-C  $\geq 400$  mg/dl (10 mmol/L) e 1 ou ambos os pais com HF clinicamente diagnosticada, além de teste genético positivo para defeito no gene LDL-Craising (LDLR, APOB ou PCSK 9). Levando-se em consideração a HF autossômica recessiva, o diagnóstico laboratorial prescinde de valores de LDL-C  $> 560$  mg/dl (14 mmol/L) ou LDL-C  $> 400$  mg/dl (10 mmol/L) com doença valvar aórtica ou xantomas em pacientes com  $< 20$  anos de idade. Ainda para a AHA, a HFHo também pode ser identificada a partir de valores de LDL-C  $> 14$  mmol/L sem história familiar de HF. Genes anormais com aumento expressivo de LDL-C (incluindo LDLR, APOB ou PCSK9) podem indicar a presença de tipos autossômicos raros e recessivos (Zhang, *et al.*, 2021).

De forma geral, o diagnóstico da estenose aórtica supraavalvar (EASV) pode ser realizado através do ecocardiograma transtorácico. Como critérios adotados para esse estudo de imagem, inclui-se a presença de dois dos seguintes ou mais achados: diâmetro supraavalvar do anel aórtico  $<$  diâmetro do anel da valva aórtica ou velocidade de fluxo aórtico supraavalvar  $> 2,0$  m/s ou a presença de nódulo na raiz da aorta. Outras formas de avaliação também podem ser adotadas no contexto da HFHo, a saber o uso de ecocardiografia bidimensional ou de ultrassonografia doppler com onda contínua (Tromp, *et al.*, 2022). De acordo com os critérios da Diretriz Brasileira de Valvopatias, a EAo importante é definida através de ecocardiogramas que demonstram presença de área valvar aórtica (AVA)  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> e/ou AVA indexada  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> na presença de gradiente médio VE/aorta  $\geq 40$  mmHg ou velocidade máxima do jato aórtico  $\geq 4,0$  m/s. Pacientes com EAo com baixo-fluxo e com baixo-gradiente (AVA  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> e gradiente médio VE/aorta  $< 40$  mmHg) quando confirmada a gravidade anatômica, também podem ter indicação de intervenção após a avaliação do risco cirúrgico e de fatores complicadores. No caso daqueles com EAo com baixo-fluxo e que também cursa com baixo-gradiente e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) sem alterações, é necessária a realização de escore de cálcio valvar (CAC) que, se elevado (maior que 1300 AU para mulheres e maior que 2000 AU para homens), confirma EAo importante. Por fim, em pacientes com EAo de baixo fluxo e baixo gradiente e FEVE baixa, preconiza-se a realização de ecocardiograma com estresse por ação de dobutamina. Eventualmente, se esses pacientes

demonstrarem reserva contrátil com área valvar reduzida, a estenose aórtica pode ser considerada importante (Tarasoutchi, *et al.*, 2020).

Como constituintes protocolares da avaliação detalhada, também é preconizado que cardiologistas realizem em pacientes com suspeita de HFHo uma antropometria padronizada, por intermédio de recursos como a aplicação de questionários, bem como a avaliação dos níveis pressóricos, bem como a aplicação de testes laboratoriais como glicemia de jejum e perfil lipídico (Handelsman, *et al.*, 2020). Não obstante, a utilização de ecocardiografia, de ultrassonografia para averiguação do leito carotídeo, bem como do tendão de Aquiles consistem em critérios úteis para o diagnóstico preciso e acompanhamento desses indivíduos (Luirink, *et al.*, 2020).

Assim como Luirink, os estudos de Bianconi e colaboradores também corroboraram para a importância da utilização do ultrassom de carótida. No que concerne a esse exame de imagem, a descrição da morfologia íntima da parede do vaso, a estipulação do percentual e espessura da estenose, bem como a avaliação bilateral entre as carótidas são considerados critérios importantes e que podem predizer o risco de susceptibilidade para a doença coronariana em pacientes que cursam com a hipercolesterolemia familiar de subtipo homozigótico (Bianconi, *et al.*, 2021).

Mediante as observações de seu estudo retrospectivo, Thompson (2021), observou através da angiografia coronária que enquanto na HFHe é tipicamente de vasos triplos, acometendo o tronco principal esquerdo sem quase afetar a raiz da aorta, em pacientes com genótipo homozigoto possuem doença de predomínio na raiz da valva aórtica. A probabilidade de desenvolver DAC prematura em portadores de HFHo é aumentada ainda mais pela história familiar preditiva da doença, além da presença de outros fatores de risco, incluindo a presença de eventos cardiovasculares prévios, de obesidade, do hábito tabagista e do colesterol HDL em níveis reduzidos (Thompson, 2021).

Ainda em relação a avaliação pelos critérios de imagem, Bianconi e colaboradores sugeriram que a avaliação da tomografia artéria da coronária por meio da utilização dos critérios de cálcio de Agatston (CAC) consistem em métodos úteis para examinar a presença ou ausência de lesões ateroscleróticas calcificadas nesses vasos. Através da utilização desse escore, estipulou-se que essa estratégia consiste em uma forma confiável de predição para eventos cardiovasculares em pacientes com HFHo. Esse estudo também demonstrou que particularmente, um CAC de 0 foi associado a um risco reduzido para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares futuros, mesmo em indivíduos expostos a múltiplos fatores de risco de DCV (Bianconi, *et al.*, 2021).

Os critérios de diagnóstico laboratorial são considerados ferramentas úteis para a estratificação do risco cardiovascular a partir do estabelecimento prévio de presença de hipercolesterolemia familiar homozigótica. Níveis elevados de lipoproteína a (Lpa) foram significativamente associados ao maior risco de desenvolvimento de DCV letal e não letal (Rosenson, 2021). Assim como Rosenson, Thompson também avaliou o uso de estratégias para a predição de eventos cardiovasculares em pacientes com EA decorrente da HFHo. Através desse estudo, foi possível observar que a ressonância magnética da aorta torácica descendente, ao diagnosticar a presença intensa de placas de ateroma nesse vaso sanguíneo, possui um potencial de prever com acurácia desfechos cardiovasculares prematuros, principalmente em pacientes com níveis séricos elevados de lipoproteína do tipo A (Thompson, 2021).

### **3.3 Seguimento, manejo clínico e controle dos danos cardiovasculares**

Recomenda-se que a partir do estabelecimento de diagnóstico, cardiologistas realizem, anualmente, uma avaliação antropométrica detalhada em portadores de HFHo, assim como a repetição dos exames laboratoriais e de imagem previamente solicitados, avaliando-se assim, a evolução clínica e individual de cada caso, e a resposta esperada frente a adesão das terapias medicamentosas que são ofertadas para o controle dessa doença. Em pacientes com HFHo e EA, com histórico de cardiomiopatia hipertrófica, doença isquêmica ou quadros arrítmicos, a solicitação de eletrocardiograma e de Holter também se

constituem como ferramentas úteis, uma vez que documentam a presença de ritmo sinusal e de outras repercussões eletrofisiológicas que possam sugerir agravamento dessas condições basais ou prévias (Kallapur & Sallam, 2021).

De forma geral, a introdução das terapias medicamentosas o mais cedo possível a partir do momento do diagnóstico na HF são capazes de evitar o desenvolvimento de risco futuro para doença cardiovascular de alto grau. Uma vez realizado o diagnóstico, recomenda-se que seja realizada uma triagem sistemática para rastreio de possíveis membros da família que também podem ser portadores de HFHo. Além disso, padroniza-se que durante a consulta, sempre seja enfatizada a importância do manejo dos fatores de risco cardiovasculares não relacionados ao colesterol, de modo que práticas de modificação do estilo de vida sejam incentivadas, incluindo a cessação do tabagismo, a manutenção do peso corporal e a otimização dos níveis pressóricos (Watts, et al., 2021).

Ao longo de todo mundo, os indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica permanecem sendo diagnosticados e tratados tardiamente, conduzindo a desfechos cardiovasculares adversos e prematuros. Porventura, o uso concomitante de algumas das linhas de tratamento disponíveis atualmente está associado à manutenção de níveis reduzidos de LDL, ofertando-se, dessa maneira, melhores resultados clínicos (Tromp, et al., 2022). Ainda em relação ao manejo, sabe-se que os tratamentos para a HF evoluíram no decorrer dos anos, de forma que o uso de fibratos, sequestrantes de ácidos biliares e de ácido nicotínico não são mais preconizados como escolhas principais (Aljenedil, et al., 2020).

Atualmente, as opções terapêuticas para a HFHo incluem uma linha diversa de drogas hipolipemiantes, a saber o uso de estatinas como primeira linha, além do uso de outros fármacos como possíveis escolhas, como ezetimiba, e/ou aférese de lipoproteínas e/ou novos medicamentos, como inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e inibição da proteína microsossomal de transferência de triglicerídeos (MTP), como a lomitapida. Mesmo através do uso combinado entre essas estratégias terapêuticas, o alcance de metas consideradas ideais de LDL-C permanece ainda um desafio para profissionais cardiologistas e endocrinologistas (Mulder, et al., 2022).

Mulder e colaboradores também avaliaram que a percepção acerca da gravidade da hipercolesterolemia familiar é um fator subjetivo e que deve ser levado em consideração ao longo de suas avaliações clínicas. Nesse estudo qualitativo, foi possível observar que ao se avaliar a qualidade de vida de pacientes portadores de HF na Holanda, a maioria dos indivíduos que possuíam essa condição não entendiam a gravidade das possíveis repercussões clínicas aos quais poderiam ser acometidos, e por isso não falavam ativamente sobre a HFHo ou sobre a presença de estenose aórtica (Mulder, et al., 2022).

O uso de estatinas para a hipercolesterolemia familiar apresenta boa margem de segurança, alta tolerabilidade, além de eficiência para a redução de eventos cardiovasculares adversos, além da prevenção secundária da doença cardiovascular pré existente. A eficácia da terapia com estatinas é também dose-dependente, de modo que fármacos representantes dessa classe com ação de alta intensidade são capazes de reduzir os níveis de LDL-C para níveis inferiores a 50% do limite basal aferido. Em um período de 5 anos, estima-se que a terapia com estatinas possa reduzir a incidência de eventos coronarianos maiores, incluindo a revascularização do miocárdio e o AVE, com redução de cerca de 20% para cada mmol/L de colesterol LDL-C. Devido aos comprovados efeitos benéficos em prol de seu uso, os seus efeitos colaterais tendem a ser raros, se restringindo principalmente a rabdomiólise, mialgia e elevação das transaminases hepáticas (Kallapur & Sallam, 2021).

Por sua vez, Vaseghi e colaboradores, assim como Kallapur & Sallam corroboram ao sugerir que o uso de ezetimiba é eficiente para a redução de cerca de 25% dos níveis de colesterol LDL sérico, a partir da inibição da proteína Niemann-Pick C1 Tipo 1 (NPC1L). Em ensaios randomizados e controlados, foi possível observar que em pacientes com estenose aórtica, o uso combinado de ezetimiba e estatinas permite a prevenção de resultados cardiovasculares fatais e não fatais. Enquanto a Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda o uso de ezetimiba associado a máxima dose de estatina tolerada, o Colégio Americano de Cardiologia recomenda o uso desse inibidor proteico em pacientes que não conseguem atingir uma redução de LDL > 50% na dose máxima tolerância de estatina, ou que possuem níveis de LDL-C  $\geq 100$  mg/dL (Vaseghi, et al., 2022).

A aférese de lipoproteínas pode ser indicada para pacientes que não são responsivos às terapias tradicionais e aos novos medicamentos. Por meio da realização de sessões quinzenais, esse procedimento permite a remoção de lipoproteínas e contendo a apolipoproteína B de forma extracorpórea. Apesar da comprovada eficiência que esse procedimento possui em relação aos eventos coronarianos de pacientes portadores de HFHo e EA, essa terapia é contra-indicada em pacientes que são intolerantes ao uso de heparina, e devem ser proscritos para casos onde há administração de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECAs). Contudo, essa estratégia terapêutica pode ser indicada para crianças e gestantes de forma segura, principalmente para níveis de colesterol maiores que 200 ou 300 mg/dL (Izar, *et al.*, 2021).

O manejo de novas drogas também pode ser adotado para os genótipos homozigóticos de HF. Com um potencial de redução de até 65% dos níveis de colesterol plasmático, a administração de Inibidores de PCSK9 é considerada útil para o manejo e controle da estenose aórtica grave e de seus eventos cardiovasculares futuros. Considerados fármacos promissores para a mudança de desfechos na HFHo, o alirocumab e o evolocumab são os principais representantes dessa classe. Contudo, o uso dessas opções tem entrado em declínio devido ao alto custo e a presença de efeitos colaterais subjacentes (Preiss, *et al.*, 2020). Outros inibidores de PCSK9 ainda estão em desenvolvimento, com avaliações de curso clínico sendo realizadas, de modo que os ensaios até então realizados sugerem que esses medicamentos, especificamente para a HFHo, contribuem de modo adjuvante para redução de ciclos de terapias mais agressivas, como aférese de lipoproteínas (Júnior, *et al.*, 2021).

Também classificados como novos fármacos, o uso de inibidores da apolipoproteína do tipo B demonstram diminuir os níveis séricos de LDL-C de maneira sustentada na HF de genótipo homozigótico. Entretanto, além de não constituírem linha de frente para o manejo dessa condição, essa classe apresenta um perfil de intolerância frente aos seus efeitos adversos, principalmente de natureza gastrointestinal. Para a minimização dessa característica, recomenda-se que o uso dessa classe seja realizado concomitante a uma dieta com baixo teor de gordura, permitindo-se assim o aumento gradual da dose basal e inicial aplicada. Recomenda-se que a administração desses fármacos seja feita preferencialmente em jejum, fator que, ao ser associado aos efeitos adversos, também pode contribuir para a sua baixa adesão terapêutica (Luirink, *et al.*, 2020).

Após a escolha e administração das terapias disponíveis, sejam associadas ou não, a Sociedade Cardiovascular Canadense (SCC) recomenda para o gerenciamento de Dislipidemia e Prevenção de Doenças Cardiovasculares no Adulto, que a meta de redução para o LDL-C plasmático seja de ao menos 50%. Ainda conforme essas recomendações, o nível ideal de LDL-C para o paciente de alto risco com HF grave é  $< 2,5$  mmol/L, ou  $< 2,0$  mmol/L na presença de doença cardiovascular de alto grau. Contudo, as definições a serem adotadas para pacientes especificamente com HFHo não foram esclarecidas de forma confiável a partir do atributo dessas determinações, de forma que uma redução de LDL-C em 50% a partir de uma linha de base nível de 13 mmol/L em portadores dessa condição é claramente considerada insuficiente (Aljenedil, *et al.*, 2020).

Por sua vez, Thompson, em seu estudo retrospectivo para a HF também avaliou a necessidade de substituição valvar em pacientes portadores de estenose aórtica. Sabidamente, a literatura sugere que o uso de medicações não é capaz, em muitas das vezes, de impedir a necessidade de substituição valvar, cujos efeitos podem melhorar a sobrevida livre e também reduzir o risco de progressão da calcificação valvar, para os indivíduos que possuem indicação. Mesmo levando-se em consideração esses critérios que notoriamente são utilizados para o manejo de valvopatias em geral, em uma pesquisa recente no Reino Unido, 21 de 44 pacientes com HFHo que possuíam envolvimento aórtico, ao serem encaminhados para a substituição valvar, apresentaram uma mortalidade operatória de 50% (Thompson, 2021).

De forma geral, conforme as determinações vigentes que constam na Diretriz Brasileira de Valvopatias, a presença de aorta em porcelana consiste em uma das principais contra-indicações para a substituição valvar. Como já mencionado, em indivíduos que cursam com formas graves de estenose aórtica supravalvar, um dos principais achados, que por ventura podem ser encontrados, também condiz com a existência de folhetos intensamente enrijecidos e calcificados, contraindicado portanto a realização de demais intervenções, seja por forma aberta ou por transcaterização (Tarasoutchi, *et al.*, 2020).

Ainda em relação a outras contra-indicações para a substituição valvar nesses indivíduos, considera-se a presença de frações de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 30%, bem como valores superiores a 15% para o escore da STS (Sociedade de Cirurgiões Torácicos), cujos valores são indicativos para mortalidade pós operatória de em média 30 dias, demonstrando assim a ausência de benefício para essa terapia. Eventualmente, como os quadros de hipercolesterolemia familiar homozigótica, além de cursar com estenose aórtica, também favorecem o aparecimento de DAC contributiva para os sintomas graves, de modo que esses pacientes, em muitas das vezes, podem necessitar de revascularização do miocárdio até mesmo antes da substituição valvar, evento que pode ser comprovado através de cateterismo. Devido a presença desses diversos fatores complicadores prévios e de capacidade funcional reduzida, na maioria das vezes o baixo tempo de sobrevida desses pacientes também pode impedir a realização de procedimentos intervencionistas (Tarasoutchi, *et al.*, 2020).

Em pacientes adolescentes portadores de aterosclerose clinicamente manifesta, a literatura sugere a indicação de revascularização miocárdica. Em casos decorrentes de acometimento aórtico por dislipidemia grave, a troca valvar por homoenxerto pulmonar (cirurgia de Ross-Konno) se torna uma opção interessante a ser adotada, principalmente devido a sua durabilidade viável. Mesmo assim, a existência de valva aórtica em porcelana, e de eventos que contraindicam a substituição valvar devem sempre ser avaliados, para que dessa forma não haja alteração do custo benefício para a efetividade cirúrgica. Essas considerações são mutuamente compartilhadas por (Izar, *et al.*, 2021) e por (Tarasoutchi, *et al.*, 2020).

#### 4. Conclusão

Com base nos aspectos discutidos no presente estudo, destaca-se a importância da avaliação da estenose aórtica e do risco cardiovascular em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica, tendo em vista a dificuldade de diagnóstico, de manejo clínico e a intensa morbimortalidade exercida frente às populações portadoras dessa condição.

Os estudos analisados apontam a estenose aórtica supravalvar (EASV) como um dos principais efeitos adversos relacionados ao desenvolvimento da HFHo, principalmente em pacientes não diagnosticados a tempo, ou que não aderem as terapias de tratamento recomendadas para a prevenção de eventos cardiovasculares adversos ou deletérios. Acidentes vasculares encefálicos, infarto agudo do miocárdio e doença arterial coronariana também estão frequentemente associados a essa síndrome genética, de modo que a associação entre essas comorbidades dificulta ainda mais o manejo adequado e otimizado desses indivíduos. A aterosclerose subclínica e a doença arterial obstrutiva crônica também foram relatados como eventos adversos frequentes.

As principais limitações do presente estudo remetem ao tamanho amostral e ao curto período de seguimento dos pacientes incluídos nesta revisão. Em decorrência disso, optou-se pela realização de uma Revisão de Escopo, com o intuito de abarcar o maior número possível de estudos, e conseqüentemente, de uma maior população estudada. Além disso, constatamos uma insuficiência de dados consistentes acerca de uma padronização para o manejo de parâmetros laboratoriais, além de divergências relacionadas ao manejo entre a melhor associação de drogas e do manejo dos seus efeitos colaterais, que eventualmente também podem afetar o controle de outras condições cardiovasculares, como a hipertensão arterial sistêmica. Dentre outras limitações que também podem ser listadas, inclui-se a presença de definições distintas a depender do país onde os estudos foram primordialmente realizados.

Quanto às perspectivas futuras, espera-se que mais estudos sobre a EA e o RCV associados a HF de classificação homozigótica sejam realizados, a fim de se estabelecer parâmetros mais fidedignos e consensuais a respeito do seguimento clínico, manejo e indicação para a substituição valvar, preenchendo-se assim as lacunas existentes nos atuais protocolos terapêuticos acerca do tema. A medida que novas abordagens genéticas, e de rastreamento familiar, além de terapias mais acessíveis e eficientes forem desenvolvidas, torna-se evidente a importância de se ofertar cuidados multidisciplinares aos

portadores de HFHo, garantindo assim, a integração entre cardiologistas, cirurgiões cardiovasculares, endocrinologistas, geneticistas e médicos da família, alcançando-se assim o máximo de cooperação e de benefício alcançado.

## Referências

- Aljenedil, S., Alothman, L., Bélanger, A. M., Brown, L., Lahijanian, Z., Bergeron, J., ... & Genest, J. (2020). Lomitapide for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: the Québec experience. *Atherosclerosis*, *310*, 54-63.
- Bertolini, S., Calandra, S., Arca, M., Aversa, M., Catapano, A. L., Tarugi, P., ... & Zenti, M. G. (2020). Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: clinical and molecular features. *Atherosclerosis*, *312*, 72-78.
- Bianconi, V., Banach, M., Pirro, M., & Panel, I. L. E. (2021). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc. Med.*, *31*(4), 205-215.
- Handelsman, Y., Jellinger, P. S., Guerin, C. K., Bloomgarden, Z. T., Brinton, E. A., Budoff, M. J., ... & Wyne, K. L. (2020). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm—2020 executive summary. *Endocr Pract.*, *26*(10), 1196-1224.
- Izar, M. C. D. O., Giraldez, V. Z. R., Bertolami, A., Santos Filho, R. D. D., Lottenberg, A. M., Assad, M. H. V., ... & Salgado Filho, W. (2021). Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar—2021. *Arq. Bras. Cardiol.*, *117*, 782-844.
- Júnior, E. T. B., Fritzen, G. V., Gomes, L. F., Moriya, T. T., & Rossi, R. C. (2021). O tratamento da hipercolesterolemia familiar com os inibidores de PCSK9: uma revisão integrativa. *RSD*, *10*(15), e233101523018-e233101523018.
- Kallapur, A., & Sallam, T. (2021). Pharmacotherapy in familial hypercholesterolemia—Current state and emerging paradigms. *Trends Cardiovasc. Med.*
- Luirink, I. K., Hutten, B. A., Greber-Platzer, S., Kolovou, G. D., Dann, E. J., de Ferranti, S. D., ... & Groothoff, J. W. (2020). Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: data from an international registry. *Atherosclerosis*, *299*, 24-31.
- Marco-Benedí, V., Cenarro, A., Laclaustra, M., Larrea-Sebal, A., Jarauta, E., Lamiquiz-Moneo, I., ... & Civeira, F. (2022). Lipoprotein (a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*, *349*, 211-218.
- Mulder, J. W., Kranenburg, L. W., Treling, W. J., Hovingh, G. K., Rutten, J. H., Busschbach, J. J., & van Lennepe, J. E. R. (2022). Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis*, *348*, 75-81.
- Preiss, D., Tobert, J. A., Hovingh, G. K., & Reith, C. (2020). Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC focus seminar. *JACC*, *75*(16), 1945-1955.
- Rosenson, R. S. (2021). Existing and emerging therapies for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.*, *62*.
- Tarasoutchi, F., Montera, M. W., Ramos, A. I. D. O., Sampaio, R. O., Rosa, V. E. E., Accorsi, T. A. D., ... & Saraiva, J. F. K. (2020). Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias—2020. *Arq. Bras. Cardiol.*, *115*, 720-775.
- Taylan, C., Driemeyer, J., Schmitt, C. P., Pape, L., Büscher, R., Galiano, M., ... & Klaus, G. (2020). Cardiovascular outcome of pediatric patients with bi-allelic (homozygous) familial hypercholesterolemia before and after initiation of multimodal lipid lowering therapy including lipoprotein apheresis. *Arq. Bras. Cardiol.*, *136*, 38-48.
- Thompson, G. R. (2021). FH through the retrospectroscope. *J. Lipid Res.*, *62*.
- Tromp, T. R., Hartgers, M. L., Hovingh, G. K., Vallejo-Vaz, A. J., Ray, K. K., Soran, H., ... & Temizhan, A. (2022). Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study. *Lancet*, *399*(10326), 719-728.
- Vaseghi, G., Javanmard, S. H., Heshmat-Ghahdarjani, K., Sarrafzadegan, N., & Amerizadeh, A. (2022). Comorbidities with Familial Hypercholesterolemia (FH): A Systematic Review. *Curr Probl Cardiol.*, *101109*.
- Watts, G. F., Sullivan, D. R., Hare, D. L., Kostner, K. M., Horton, A. E., Bell, D. A., ... & Nicholls, S. J. (2021). Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolemia in Australia. *Heart Lung Circ.*, *30*(3), 324-349.
- Wu, Y., Jiang, L., Zhang, H., Cheng, S., Wen, W., Xu, L., ... & Chen, J. (2021). Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in homozygous familial hypercholesterolemia patients and validation of atherosclerosis associated critical regulatory network. *Genomics*, *113*(4), 2572-2582.
- Zhang, R., Xie, J., Zhou, J., Xu, L., Pan, Y., Qu, Y., ... & Yang, Y. (2021). Supravalvular aortic stenosis and the risk of premature death among patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, *145*, 58-63.