FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA

CRISANDA RAYANNE DE ARAÚJO CÂMARA
VIVIANY POLLYANA DOS REIS OLIVEIRA

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MOSSORÓ
2024

CRISANDA RAYANNE DE ARAÚJO CÂMARA
VIVIANY POLLYANA DOS REIS OLIVEIRA

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Antônio Alex de Lima Silva

MOSSORÓ
2024

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

C173i Câmara, Crisanda Rayanne de Araújo.
A importância do diagnóstico precoce da hipercolesterolemia familiar: uma revisão integrativa. / Crisanda Rayanne de Araújo Câmara; Viviany Pollyana dos Reis Oliveira. – Mossoró, 2024.
31 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Antônio Alex de Lima Silva
Artigo científico (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Hipercolesterolemia familiar. 2. Importância. 3. Diagnóstico. 4. Biomédico. I. Oliveira, Viviany Pollyana dos Reis. II. Silva, Antônio Alex de Lima. III. Título.

CDU 575

CRISANDA RAYANNE DE ARAÚJO CÂMARA
VIVIANY POLLYANA DOS REIS OLIVEIRA

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em biomedicina.

Aprovada em ___/___/____

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof. Me. Antônio Alex de Lima Silva – Orientador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

_____
Prof. Me. Francisco Vicente de Andrade Neto – Avaliador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

_____
Prof. Dr. José Carlos da Silveira Pereira – Avaliador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS OF FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

CRISANDA RAYANNE DE ARAÚJO CÂMARA
VIVIANY POLLYANA DOS REIS OLIVEIRA

RESUMO

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) trata-se de uma doença hereditária autossômica dominante, que afeta primordialmente o metabolismo das lipoproteínas, principalmente por mutações nos genes da codificação de proteínas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Assim, objetivou-se analisar por meio de uma revisão integrativa as formas de diagnóstico da HF, bem como seus custos e impactos na sociedade. Com a finalidade de evidenciar a importância de um diagnóstico precoce de forma acessível na sociedade e como o biomédico pode contribuir. Por meio de uma revisão integrativa de literatura do tipo qualitativa nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE, PubMed, LILACS e o repositório SciElo, através dos descritores "*familial hypercholesterolemia*", "*diagnosis*", "*importance*" e "*biomedic*", tidos como critérios de inclusão: artigos publicados nas bases de dados escolhidas, nos idiomas português, espanhol e inglês, no intervalo de tempo de 2017 a 2024, que atenderam aos descritores deste trabalho e os assuntos relacionados ao estudo. Eles foram cruzados através dos operadores boleanos AND, com objetivo de tornar a pesquisa mais específica envolvendo a temática, reduzindo o número de artigos selecionados para o embasamento do estudo. Desse modo, foram analisados 10 artigos, que discutem como a falta de conhecimento da população sobre a HF e a baixa prioridade em seu diagnóstico são uma das principais problemáticas existentes. Além da necessidade de investir em métodos de detecção precoce, como triagem genética, sequenciamento exômico e pontuação diagnóstica, como o uso do *Dutch* MEDPED. Também ressaltam a importância de analisar os biomarcadores e os polimorfismos genéticos que proporcionam um diagnóstico acessível e eficiente, essencial para a prevenção e manejo adequado da HF. Portanto a detecção precoce através do rastreamento em cascata e a promoção de políticas de acessibilidade no SUS, são essenciais para garantir uma maior assistência aos portadores de HF, mas a ausência de cobertura para mapeamento genético dificulta o diagnóstico em populações de baixa renda. Nesse cenário, o biomédico pode desempenhar um papel crucial na conscientização e na integração de programas de rastreamento na rede básica de saúde, promovendo uma melhor qualidade de vida e prevenção de complicações para os portadores dessa condição.

PALAVRAS-CHAVE: Hipercolesterolemia familiar; Importância; Diagnóstico; Biomédico.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant hereditary disease that primarily affects lipoprotein metabolism, mainly through mutations in the genes encoding proteins involved in the metabolism of low-density lipoproteins (LDL). Thus, the aim of this study was to analyze, through an integrative review, the forms of diagnosis of FH, as well as its costs and impacts on society. The aim was to highlight the importance of an early diagnosis in an accessible way in society and how the biomedical scientist can contribute. Through an integrative qualitative literature review in the electronic databases Virtual Health Library (BVS), MEDLINE, PubMed, LILACS and the SciElo repository, using the descriptors “familial hypercholesterolemia”, “diagnosis”, “importance” and “biomedic”, the inclusion criteria were: articles published in the chosen databases, in Portuguese, Spanish and English, between 2017 and 2024, which met the descriptors of this work and the subjects related to the study. They were crossed using the Boolean operators AND, with the aim of making the research more specific involving the theme, reducing the number of articles selected to support the study. Thus, 10 articles were analyzed, which discuss how the population's lack of knowledge about FH and the low priority in its diagnosis are one of the main existing problems. In addition to the need to invest in early detection methods, such as genetic screening, exomic sequencing and diagnostic scoring, such as the use of the Dutch MEDPED, they also highlight the importance of analyzing biomarkers and genetic polymorphisms that provide an accessible and efficient diagnosis, essential for the prevention and adequate management of FH. Therefore, early detection through cascade screening and the promotion of accessibility policies in the SUS are essential to ensure greater assistance to FH carriers, but the lack of coverage for genetic mapping makes diagnosis difficult in low-income populations. In this scenario, biomedical professionals can play a crucial role in raising awareness and integrating screening programs into the basic health network, promoting a better quality of life and preventing complications for carriers of this condition.

KEYWORDS: Familial hypercholesterolemia; Importance; Diagnosis; Biomedical.

1 INTRODUÇÃO

As lipoproteínas são formadas por proteínas e lipídeos, dispostos de forma que venha a facilitar a locomoção das moléculas de lipídeos pela corrente sanguínea. Essas quando se encontram em altos ou diminuídos níveis de concentração, uma das causas deve-se a fatores genéticos, em 40% a 60% dos casos, uma vez que é comum encontrar disfunções lipídicas em familiares. Logo, são responsáveis por cerca de 50% do risco atribuível ao desenvolvimento de enfermidades cardiovasculares, como as dislipidemias.[1, 2]

Assim, as dislipidemias consistem em uma das principais formas de evolução para a aterosclerose, sendo esta uma das causas mais evidentes das Doenças Cardiovasculares (DCV) que estão presentes na maioria da população mundial como causa de morte mais recorrente em adultos[1]. Além de fatores extrínsecos como obesidade, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, síndromes metabólicas e a hipercolesterolemia, que devem ser analisados diante da morbi mortalidade que ocasionam, a fim de minimizá-los.[3]

A hipercolesterolemia é classificada como primária e secundária, sendo a primária decorrente de fatores genéticos, conhecida como familiar, intrinsecamente ligados com o transporte e metabolização das substâncias lipídicas[2] que não estão associadas ao estilo de vida ou ao ambiente. Enquanto a secundária advém com a relação do estilo de vida, ingestão de medicamentos ou demais doenças associadas. [4]

Nesse sentido, a Hipercolesterolemia Familiar (HF) trata-se de uma doença hereditária autossômica dominante, afetando primordialmente o metabolismo das lipoproteínas, principalmente por mutações nos genes da codificação de proteínas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sendo os mais encontrados receptor de lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*), apolipoproteína B (*APOB*), pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (*PCSK9*) e Proteína adaptadora receptor de lipoproteína de baixa densidade (*LDLRAP1*), que ocorrem na presença de níveis elevados de colesterol plasmático e LDL associados a sinais clínicos, como o xantoma tendíneo.[1, 2, 3, 4]

Um estudo realizado pela coorte ELSA-Brasil estimou que a prevalência de indivíduos com os critérios clínicos para a HF no Brasil seria de 1:263. Assim, considerando essas estimativas, haveria aproximadamente 760.000 pessoas com HF no Brasil, sendo possível na forma homozigótica, onde são herdados dois genes defeituosos e os receptores de LDL não tem funcionalidade, sendo considerada como forma rara.[5, 6] Do tipo heterozigótica, no qual

um gene defeituoso é herdado de um dos progenitores e o outro é normal para essa condição, essa é a mais comum. Porém, a forma homozigótica da HF tende a apresentar acometimento cardiovascular desde a infância, assim a importância de um diagnóstico precoce.[2, 4]

Uma das formas de diagnóstico é realizar a avaliação de critérios clínicos e exames laboratoriais elencando em hipótese diagnóstica os pacientes com altos índices de concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) superiores a 190 mg/dL.[4] Além disso, pode ser confirmado por meio de testes genéticos que determinam a mutação. De forma efetiva, há exames que corroboram para a identificação da HF, como o mapeamento genético, exames de PCR, expressão gênica, o uso da bioinformática para identificação do gene em questão.[6, 11]

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece à população uma saúde de qualidade, mas que ainda possui falhas no seu desenvolvimento, visando que não oferece todos os tipos de tratamentos, consultas e/ou exames custeados pelo poder público. Esses apresentam características financeiras altíssimas, logo, nesse sentido, para população de classe média-baixa é um método inviável para a identificação por testes genéticos, o que possivelmente acarreta um resultado tardio e tratamento inadequado.[7, 9, 10]

Sendo assim trabalhos científicos, que abordem essa temática, se mostram fundamentais na difusão do conhecimento, tanto para população de maneira geral, como para a comunidade científica. [1]

A hipercolesterolemia familiar é responsável por quase 10% das doenças cardiovasculares, no qual o paciente apresenta elevados valores que não conseguem ser controladas por meio de alimentação saudável e práticas de exercícios físicos, uma vez que essa condição surge a partir de alguns genes defeituosos e não por condições ambientais que a desencadeiam.[5, 7, 12] Além disso, a descoberta dessa condição leva os pacientes a realizarem um tratamento convencional de controle do colesterol, quando na verdade ele deve ser investigado pelas causas que o levaram à esta condição, já que ao introduzir uma medicação em sua rotina, o indivíduo poderá ser submetido à problemas hepáticos pelo uso contínuo dessa medicação, além de outros tipos de efeitos colaterais, como prisão de ventre e náuseas, uns dos efeitos mais comuns. Ademais, devido o diagnóstico da hipercolesterolemia ser visto como algo secundário, os efeitos dessa condição afetam a vida saudável do seu portador, visto que um diagnóstico precoce auxiliaria no tratamento adequado e eficaz. Entretanto, o Sistema Único de Saúde (SUS) não oferta tal método como opção, fornecendo somente a medicação, o

que fortalece o ideal de colocar esse diagnóstico em segundo plano, não se tornando uma opção viável e rentável para a população de classe média baixa, que são os que geralmente sofrem com um prognóstico equivocado.[15, 20]

Desse modo, o não investimento em políticas públicas nesse viés deixa uma lacuna no cenário das doenças crônicas e cardiovasculares, uma vez que o avanço dos efeitos da hipercolesterolemia podem desencadear uma série de doenças crônicas, como a aterosclerose. Como também a necessidade de conscientizar a população acerca da importância de buscar um diagnóstico precoce quando surgir algum sinal ou sintoma.[18, 3, 5]

Diante do exposto, chega-se à seguinte indagação: qual a importância do diagnóstico precoce da hipercolesterolemia familiar?

Nesse sentido, essa pesquisa torna-se fundamental para a comunidade acadêmica, diante da contribuição na identificação da hipercolesterolemia familiar de maneira precoce. Entretanto, pondo em questão a baixa acessibilidade de tal resultado advindo da atenção básica e ressaltando a importância do biomédico em um diagnóstico como esse, uma vez que por meio de exames bioquímicos e genéticos é possível encontrar os genes que indicam tal condição.[14 18 22] Além desse profissional ser um dos componentes da rede multidisciplinar na atenção básica, favorecendo o investimento em técnicas rápidas e eficientes que podem ser implantadas nas unidades. Dessa forma, essa pesquisa busca contribuir para a população compreender como ocorre, pelo que é de que forma essa condição se torna o agravante no cotidiano das pessoas que a possuem, além dos meios de cuidado que a sociedade deve realizar, como os exames periódicos.[4]

Dessa forma, está pesquisa teve o objetivo de analisar por meio de uma revisão integrativa as formas de diagnóstico da hipercolesterolemia familiar, bem como seus custos e impactos na sociedade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPERCOLESTEROLEMIA

A hipercolesterolemia é compreendida como o aumento do colesterol presente na corrente sanguínea, mais precisamente a lipoproteína de baixa densidade (LDL), tida como o mal colesterol, que possui dificuldade de se desprender, no qual na maioria das vezes não é degradado ou reabsorvido, permanecendo nas paredes dos vasos, desenvolvendo aterosclerose, por exemplo.[7, 8, 5]

Entretanto, ela não apresenta sintomas tão nítidos como outras doenças, uma vez que na maioria dos casos ela é camuflada e confundida com outros diagnósticos. Esse, no entanto, é uma das problemáticas mais recorrentes em pacientes com essa patologia, pois a identificação do nível elevado de colesterol não irá definir de forma concreta a hipercolesterolemia, sendo necessário exames específicos.[9, 4]

Sob essa perspectiva ela pode ocorrer por consequência de outras doenças que podem interferir no metabolismo das gorduras, como o hipotireoidismo, ou associada ao uso de medicamentos e hábitos de vida pouco saudáveis do indivíduo, como alimentação rica em gordura, em grande volume e sedentarismo. Porém, ela pode ser decorrente de uma alteração genética, sendo nomeada como hipercolesterolemia familiar, no qual o paciente apresenta altos índices de lipoproteína de baixa densidade (LDL) considerado como o mal colesterol, justamente por possuir uma maior dificuldade de se reabsorção ou degradação, sendo essa independente de hábitos saudáveis e abordada posteriormente.[5, 9] A elevada concentração de LDL na corrente sanguínea pode acarretar em inflamação vascular, aterogênese, calcificação e trombose.[10]

2.1.1. Hipercolesterolemia familiar

A Hipercolesterolemia Familiar recebe esse nome quando os níveis de colesterol total estão aumentados em mais de uma pessoa da família, isso ocorre quando há uma alteração no genoma humano, tal característica prolonga o padrão complexo da hereditariedade. Assim, a alteração oligogênica pode iniciar por fatores ambientais que, ao não serem tratados, irão provocar as mutações genéticas.[11]

Nesse tipo, considerado de monogênico, ela vai possuir como uma das causas, o defeito no receptor de LDL, o *LDLR*, que é responsável por realizar a endocitose do LDL-c, ou ainda, no gene da apolipoproteína B100 (*APOB100*), também responsável por transportar o colesterol aos tecidos.[8] Assim, para ser considerada deve apresentar valores de colesterol total (CT) > 310 mg/dL, em adultos e > 230 mg/dL, em crianças, quando excluídas as causas secundárias. [4]

A doença se apresenta em dois tipos, sendo a Hipercolesterolemia Familiar Homozigoto e Heterozigoto, o que as diferenciam são além da forma e prevalência, é como elas se caracterizam no homem, por exemplo: a HFHe, afeta 1: 200-300 indivíduos, e apresentam riscos superiores 10 vezes maiores que os normolipidêmicos, que quando não

tratados, pacientes de 55 a 60 anos podem desenvolver Doenças Arterial Coronariana (DAC), cerca de 20 anos antes. Enquanto a HFHo, é rara, e se apresenta de 1:250.000 e 1.000.000 indivíduos, nesse caso, o paciente começa a ter sintomas da DAC ainda criança que prevalece até a sua vida adulta.[12, 3]

Na fase inicial de vida, ou seja, enquanto infanto-juvenil, os pacientes não expõem os sintomas, isto é, são assintomáticos, já que os sintomas mais comuns podem ser confundidos com indícios de doenças do dia a dia, como gripe, resfriado, enxaqueca, pois eles são: dores de cabeça, fadiga, inchaço, palpitações, e só irão desenvolvê-los quando adultos, o que gera preocupação após os 44 anos, que normalmente é quando apresentam o primeiro ataque cardíaco. A HF pode ser silenciosa, pois suas manifestações são dermatológicas e quase não ocasionam preocupação, sendo xantoma tendinoso falangeano, no cotovelo, no tendão de aquiles e arco corneano, sendo eles nódulos lipêmicos que se desenvolvem entre os dedos, nos cotovelos e no pé.[4, 5, 10]

O tratamento para a doença vai além do uso de drogas por estatinas, mas o paciente precisa aderir um estilo de vida saudável, através da alimentação e bons hábitos, como a prática de exercícios físicos. A terapia por hiperemiantes auxilia na ingestão do LDL e os outros genes associados, nesse contexto, o avanço tecnológico tem contribuído para um bom resultado.[13]

Desse modo, a identificação precoce dos portadores da doença contribui para a redução da morbimortalidade, através de orientações adequadas e medidas terapêuticas necessárias. A forma heterozigótica afeta um em cada 500 indivíduos, o que corresponde no Brasil a 400 mil pessoas portadoras de HF. A paciente descrita foi classificada como diagnóstico definitivo de HF pelo critério de *Dutch MEDPED* embora este ainda não esteja validado para a população brasileira.[4,14,9] Assim, essa identificação de maneira rápida minimiza possíveis danos que venham a surgir.

2.2 A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Desenvolver estratégias de diagnóstico precoce, põem essa condição genética, que possui altos índices de morbilidade e mortalidade em jovens adultos, com desenvolvimento de doenças cardiovasculares e demais aterosclerose, em um âmbito de maior acessibilidade ao combate eficaz. Assim segundo a Diretriz Brasileira da Hipercolesterolemia Familiar de 2021[9] a priori, as causas secundárias que podem desencadear a hipercolesterolemia devem ser

afastadas, como síndrome nefrótica e hipotireoidismo. Além disso, ressalta-se que o aumento dos triglicerídeos não exclui o diagnóstico de HF. Desde 2017, no Brasil, os laudos laboratoriais enfatizam valores de colesterol total entre ≥ 310 mg/dl em adultos e ≥ 230 mg/dl em crianças e adolescentes como indicativos de hipercolesterolemia familiar.

Sob essa perspectiva, é notório observar a relevância que um diagnóstico preciso tem mediante um cenário como esse, uma vez que segundo pesquisas, a maioria dos portadores da hipercolesterolemia familiar, podem ser diagnosticados na infância pois é um período de desenvolvimento fisiológico e é possível identificar tal alteração genética.[15] Dentre as maneiras de fornecer um diagnóstico perspicaz, estão o rastreamento genético, expressão gênica, análise dos sintomas físicos e avaliação dos níveis de colesterol do paciente suspeito, assim como dos seus parentes de primeiro grau, uma vez que é genética.[3, 6, 11]

2.2.1 FORMAS DE DIAGNÓSTICO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Diversas são as formas de encontrar um diagnóstico preciso referente à hipercolesterolemia familiar, sendo eles de forma mais direcionada e objetiva, permitindo uma mimetização de falsos prognósticos, como mapeamentos genéticos e expressão gênica através da técnica de PCR.[16]

Nesse sentido, o NICE forneceu um guia em 2008 indicando que por meio de testes genéticos há ampla possibilidade de identificação da HF e podendo ser confirmado até parente de terceiro grau - quando essa mutação é perpassada no cruzamento de genes. Ainda, não existem esses testes com tanta frequência e com tanta facilidade de acesso assim, apesar de alguns laboratórios já utilizarem testagem com kits que identificam cerca de 4% de todas as mutações existentes.[7, 17, 18, 5]

No entanto, em uma tese realizada[7] na qual foi realizado um ultra sequenciamento exômico identificando 61 genes que podem predispor o desenvolvimento da hipercolesterolemia familiar, constatou que quando o diagnóstico é feito analisando critérios fenotípicos, maximiza as possibilidades de um resultado preciso. Assim, um mapeamento genético que incluísse a avaliação dos genes *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* tornaria mais acessível a identificação dessa condição, iniciando o tratamento o quanto antes, em caso de resultados positivos.

Assim, no estudo[7] foram encontradas 36 variantes na região 3', sendo algumas delas ainda não exploradas no Brasil como determinantes da HF. Além disso, como forma de

auxiliar na determinação das variantes, foi realizado uma pesquisa recente utilizando um novo modelo, que é capaz de prever de maneira sistêmica, 13.167 variantes potenciais no *LDLR* apresentando efeitos biológicos, realizado in vitro. Nesse gene foi observado que ele é mais severo quanto os sinais apresentados no paciente, essa variante apresenta mais dificuldade de absorção do LDL no organismo.[19, 7]

Além disso, pode-se utilizar a fita de polimorfismo conformacional de fita simples, esse em específico para encontrar mutações no gene *LDLR*, no qual no estudo[7] foi identificado 22 mutações nesse gene, sendo 8 conhecidas. A técnica consiste em uma técnica da genética molecular que aprimora o genoma humano para identificar sequências de nucleotídeos, de forma a ampliar determinado gene, identificar sua sequência de nucleotídeos, uma vez que cada uma é responsável por uma informação específica para formação de proteínas e demais funções fisiológicas. Logo, é perceptível o quanto esse tipo de teste favorece a identificação da hipercolesterolemia familiar. [8]

Já em um estudo de caso com difícil controle realizado por Cambão e colaboradores,[5] foi utilizado uma espécie de tabela que iria fornecendo os pontos de acordo com a análise genética do paciente estudado, sendo eles divididos em faixa etária, histórico familiar, exames físicos, exames bioquímicos, análise do DNA (mapeamento genético) e de acordo com as respostas era fornecida uma pontuação que iria classificá-lo como portador de hipercolesterolemia familiar ou não.

Desse modo, em estudos genéticos, utilizando o Sequenciamento de Nova Geração (NGS, sigla do inglês *Next-Generation Sequencing*) que foi realizado em pacientes com diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) precoce (aqueles que ocorrem antes dos 50 anos nos homens e dos 60 anos nas mulheres), determinaram que a presença de variantes genéticas raras no gene LDLR quadruplicou o risco desse evento em seus portadores e desses, 2% dos casos eram de portadores de uma mutação claramente patogênica no LDLR, sugerindo que esses pacientes teriam diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.[2, 5]

Sob essa conjuntura, evidencia-se o quanto esse tipo de prática de identificação gênica pode impactar no diagnóstico direto e eficaz, uma vez que encontrando os genes vinculados à hipercolesterolemia de forma expressiva no genoma do paciente, logo é possível fornecer o veredito de que o mesmo apresenta a patologia. Assim, essa é uma técnica viável e que deveria ser abordada no sistema de saúde, para garantir uma maior acessibilidade aos indivíduos.

2.3 DIAGNÓSTICO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Em países da Europa, os estudos para a HF são em torno da conscientização para a realização de exames quando crianças e adolescentes, como forma de comprovação sobre o histórico do crescimento de casos da doença. Na Austrália, isso ocorre em cerca de 72h após o nascimento, sendo necessário fazer o exame de colesterol total, diante do histórico familiar. Assim, as pessoas são diagnosticadas precocemente. [13, 16]

No decorrer dos anos, a forma mais viável para diagnosticar a hipercolesterolemia no Brasil, é por meio da identificação fenotípica através da utilização de critérios estabelecidos pelo *Dutch Lipid Network* (Dutch MEDPED) adaptado e escolhido na elaboração da I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar, sendo sua versão mais recente de 2021. Nessa abordagem, há uma avaliação dos sintomas físicos no paciente, como a presença de xantomas e arco córneo, além do estudo do histórico familiar e doenças cardiovasculares com altos índices de concentrações de LDL.[7,3,10] Além disso, um algoritmo com base no Dutch MEDPED é utilizado para garantir uma maior assertividade, fornecendo um diagnóstico mais amplo, embora não esteja disponível até o momento a validação para uso na população brasileira.[9]

Desse modo, não há essa conscientização precoce da população sobre os possíveis efeitos que as doenças genéticas podem desenvolver ao longo da vida do indivíduo, visto que, obstante da Europa, a sociedade brasileira não investe em políticas preventivas quanto à hipercolesterolemia familiar. Pois, de acordo com a Lei nº 11.605/2007, que tem o objetivo de informar à população acerca das novas atualizações relacionadas ao teste do pezinho, sendo ele um exame de extrema valia para identificar doenças que não foram vistas durante a gravidez, em exames mais complexos, como ultrassonografias morfológicas.

Diante das progressões que a diretriz passa todos os anos, segundo o Ministério da Saúde, em 2021 houve a atualização da cartilha na etapa 4, na qual corresponde a doenças genéticas de cunho imunológico, mas que a Hipercolesterolemia Familiar não adentra. Logo, os exames para identificar a HF demandam um investimento significativo para uma grande parte da população brasileira, e assim, dificulta um diagnóstico prévio, prorrogando um tratamento eficiente. [1, 4]

Outrossim, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não propõe um diagnóstico exato para identificar e mapear os casos, visto que este é feito a partir de consultas

e exames frequentes, no qual os resultados são analisados ao longo dos meses, avaliando as variações dos valores do colesterol total no decorrer dos meses e logo em seguida, após o acompanhamento do fármaco, identificar se houve ou não a baixa para os valores de referência. [5, 7]

Logo, o SUS não oferta para os usuários esse tipo de testagem de maneira acessível, uma vez que ainda há um déficit no âmbito do conhecimento sobre a hipercolesterolemia familiar, que ainda é tida como uma doença secundária, enquanto ela que é a precursora de múltiplas DCVs. No entanto, o SUS fornece para os pacientes que apresentem altos níveis de colesterol total em seus exames bioquímicos, medicamentos que auxiliam no controle desses parâmetros, como um tratamento.[8, 2]

2.4 O PAPEL DO BIOMÉDICO NO DIAGNÓSTICO DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Segundo as Resoluções nº 78, de 29 de abril de 2002 do CFBM e nº 83, de 29 de abril de 2002 do CFBM,[20] o profissional de biomedicina pode participar das equipes multiprofissionais realizando um contato mais próximo com o paciente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), nos hospitais e demais prontos socorros. Ademais, esse acompanhamento de forma mais direta, favorece a descoberta precoce de algumas patologias que estão com prognósticos equivocados, como a hipercolesterolemia.

Nesse sentido, ele atua nas áreas de análises clínicas, biologia celular, reprodução humana, genética e bioinformática, realizando mapeamentos genéticos, expressões gênicas por meio da técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) para identificar os genes expressos identificados nos portadores, como o LDLR, que é o mais presente na maioria dos casos, como também contribui para pesquisas de caso e de campo, nos últimos 10 anos, os biomédicos pesquisadores tem contribuído de forma assídua para encontrar genes R-LDL e demais fatores que influenciam na vida de pessoas que possuem a Hipercolesterolemia Familiar.

Além de realizar a análise de exames bioquímicos e por meio da avaliação dos parâmetros de referência identificar elevados valores de colesterol total, indicando uma hipercolesterolemia na amostra e levando essa possível condição para o médico, sendo possível a identificação precoce dessa doença antes de maiores evoluções.

3 METODOLOGIA

A pesquisa em pauta trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual é realizada uma análise do que foi publicado sobre a importância do diagnóstico precoce da hipercolesterolemia familiar, como forma de direcionar esse diagnóstico que muitas das vezes é tratado de forma secundária.[21]

Esse método integrativo, permite a junção de informações detalhadas de maneira sistemática e abrangente, obtidas através de um levantamento bibliográfico, com a finalidade de constituir um estudo que possibilite a compreensão sobre um determinado assunto e a aplicação dos resultados na prática. [22]

Para a construção da revisão integrativa do presente trabalho, foi realizada a escolha do tema, que se limitou a "a importância do diagnóstico precoce da hipercolesterolemia familiar", para responder a indagação: qual a importância do diagnóstico precoce da hipercolesterolemia familiar?

A busca na bibliografia foi baseada em dados renomadas e que possuem amplo conteúdo sobre a temática, sendo a amostra composta pelos artigos que forem selecionados diante do cruzamento dos descritores em ciências da saúde (DeCS), consistindo eles em: "hypercholesterolemia", "familial hypercholesterolemia", "diagnosis", "importance" e "biomedic". Para a escolha dos artigos, foi realizado um processo de seleção dos artigos através de bases de dados eletrônicas, como Scientific Electronic Library Online (SCIELO), MEDLINE, PubMed e LILACS.

Foram aplicados como critérios de inclusão: trabalhos publicados nas bases de dados escolhidas, nos idiomas português, espanhol e inglês, no intervalo de tempo de 2017 a 2024, nos meses de abril e a novembro, que possuíssem os descritores deste trabalho e os assuntos relacionados ao estudo. Como critérios de exclusão: artigos que não apresentam correlação com o assunto do estudo, resumos, trabalhos incompletos, artigos publicados fora do recorte temporal e artigos que realizaram revisão de literatura.

Assim, toda a pesquisa foi embasada em fonte de dados confiáveis e que referencia a antecedência de casos estudados e comprovados cientificamente, a complementação desta pesquisa comporta uma família que possivelmente possui traços genéticos característicos de hipercolesterolemia familiar.

O levantamento de dados foi realizado através da internet, por meio das bases de dados escolhidas. Tendo início por meio dos descritores mencionados individualmente,

observando a quantidade de referências encontradas para reportar os dados. Após a busca individual, foram feitos o cruzamento dos descritores em saúde através dos operadores *boleanos and*, com objetivo de tornar a pesquisa mais específica envolvendo o tema e a questão. Após a busca dos artigos através do cruzamento dos descritores, foi elaborado um quadro contendo um levantamento da quantidade de artigos encontrados em cada base de dado mediantes aos descritores escolhidos de forma separada e cruzada. Após essa etapa, foi realizada a análise e avaliação crítica dos trabalhos selecionados levantados com objetivo de diminuir a quantidade amostral, baseado nos critérios de inclusão e exclusão. Na realização desta etapa, inicialmente foi realizada a exclusão dos artigos que não atenderam aos idiomas português, inglês e espanhol, que estejam fora do recorte temporal e os repetidos em mais de uma base de dados. Posteriormente, foi realizada a leitura dos títulos e/ou resumos (quando necessário), a fim de encontrar estudos que obedeçam aos critérios de inclusão e descritores, que respondam ao questionamento estabelecido para o desenvolvimento da pesquisa, salientando os que não atenderam, foram excluídos. Após esse processo a quantidade de artigos restantes, foi realizada a leitura aprofundada, com objetivos de eliminar artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e a temática do estudo, chegando nos artigos que foram analisados para inserção na pesquisa.

Foram definidas as informações a serem coletadas dos artigos selecionados. Para isso foram elaborados dois instrumentos que auxiliaram na extração de informações que respondam à questão norteadora da revisão integrativa. Assim, o instrumento 1 contou com a identificação do estudo (título), autores, periódico (revista) fonte (base de dados) e ano de publicação; no instrumento 2 – contém a identificação do estudo (título), os objetivos, metodologia dos trabalhos e principais resultados. Quando necessários os artigos foram categorizados em núcleos temáticos para auxiliar na interpretação e resultados da revisão.

Foi realizada uma análise rigorosa dos estudos selecionados, observando aspectos relevantes no que diz respeito a metodologia aplicada, os resultados de cada um e a presença de elementos que se assemelham ao tema proposto, para facilitar a discussão dos resultados.

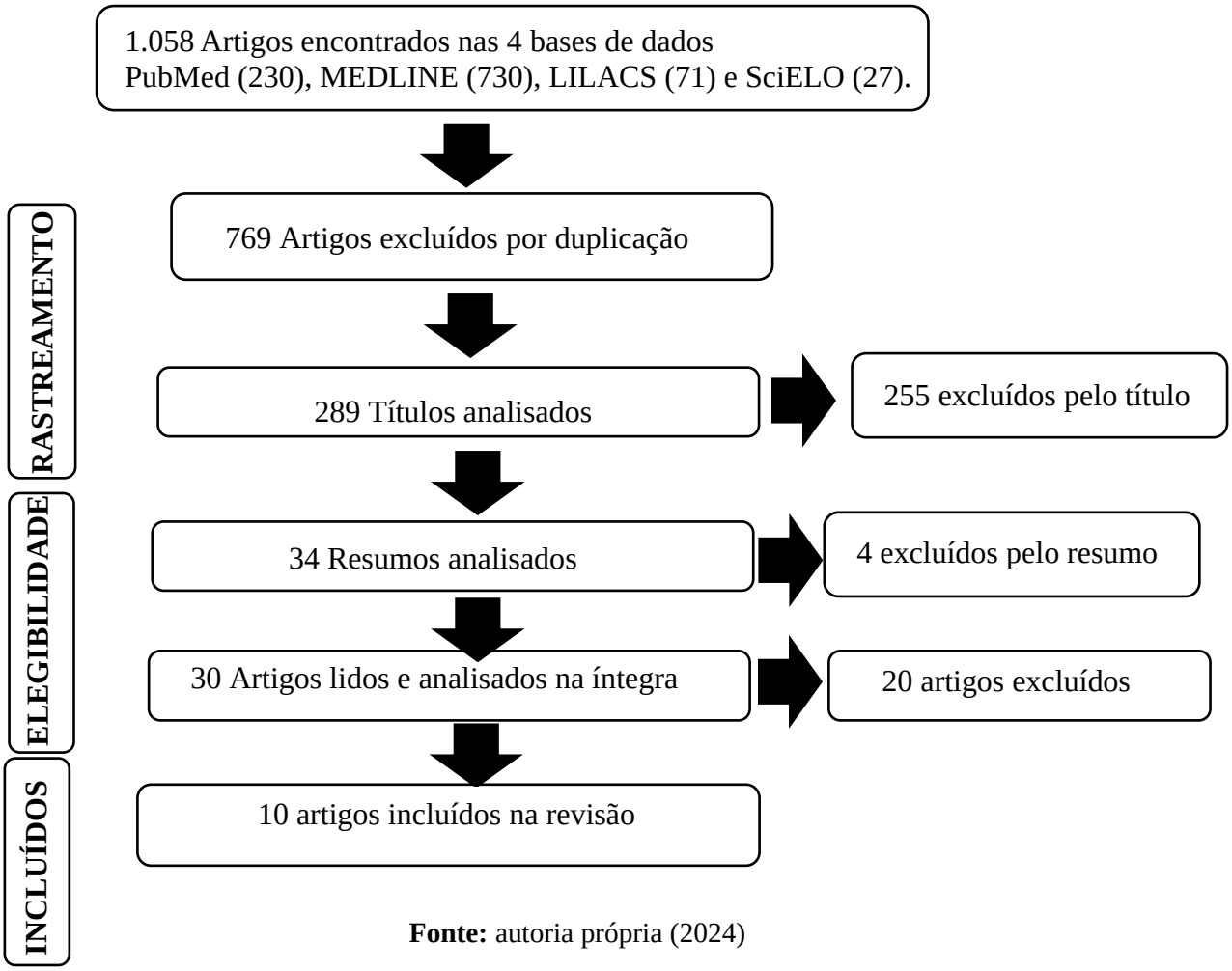
Nessa fase foi realizada a interpretação dos resultados a serem obtidos por meio da investigação de trabalhos correspondentes aos critérios de inclusão, que foram posteriormente classificados através da definição dos tópicos já apresentados: hipercolesterolemia familiar, importância do diagnóstico da hipercolesterolemia familiar, formas de diagnóstico, diagnóstico para hipercolesterolemia no SUS e como o biomédico pode ter um papel

fundamental nesse diagnóstico. Desse modo, ao fim do processo de desenvolvimento da revisão integrativa, as sínteses de todo o conhecimento adquirido foram apresentadas, por meios dos instrumentos elaborados, mostrando a visão dos diferentes autores, realizando a discussão dos resultados, além de comparar com que está descrito na literatura, propondo sugestões para futuros estudos relacionados ao tema trabalhado ou trabalho análogos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da busca nas bases de dados por trabalhos que apresentassem correlação com o questionamento e os objetivos desta pesquisa, inicialmente, foram encontrados 1.058 artigos, e destes 10 foram selecionados para compor a revisão, tendo em vista sua relevância para uma melhor interpretação e discussão das informações acerca da identificação de polimorfismos no genoma, auxiliando no diagnóstico precoce da HF, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1- Fluxograma da Busca de artigos e critérios de seleção



Fonte: autoria própria (2024)

Assim, ao final das buscas nas bases de dados dos trabalhos que apresentaram correlação com o objetivo desta pesquisa, foram encontrados 10 artigos estudados de 2017 a 2024, sendo um publicado no ano de 2017, já dos anos de 2018 a 2020 não foram selecionados trabalhos, pois esses fizeram parte dos critérios de exclusão, em 2021 foram publicados quatro trabalhos, dois em 2022, dois em 2023 e um em 2024. Constatando-se que desde 2021 as pesquisas sobre Hipercolesterolemia Familiar têm crescido, visto que são desenvolvidos trabalhos de interesse científico e de saúde púbica, o que põe em relevância essa problemática e o quanto esses estudos podem impactar no diagnóstico precoce.

Com relação as áreas de formação dos autores das obras escolhidas, todos possuem vínculos com a saúde, sendo eles biólogos, médicos e nutricionistas, com trabalhos de abordagens voltadas a estudos de caso para a seleção de pacientes, a partir da inclusão ou exclusão de sintomas, como também voltados a testes genéticos. Assim, verifica-se que os 10 trabalhos selecionados possuem uma diversidade de base de dados, entre *LILACS* (2), *PubMed* (4), *MEDLINE* (2) e o repositório da *SciELO* (2), conforme quadro 1. Além de ser possível enfatizar a importância mundial da diversidade das plataformas utilizadas, uma vez que ambas reúnem estudos publicados mundialmente, desde à nível de Brasil, latino-americano, chegando as publicações americanas. Assim, é possível constatar que esse assunto, acerca do diagnóstico da hipercolesterolemia vem sendo explorado no território mundial.

Além disso, é notório que os 10 estudos foram publicados em revistas relacionadas às áreas da saúde como um todo, obtendo entre elas uma verificação dos Qualis de cada periódico encontrado, com classificações de intervalo de A1 a B1, tendo a revista *Arteriosclerosis e Thrombosis, and Vascular Biology* com um fator de impacto 7.4, *Nature* com 6.9, *Atherosclerosis* com 5.3, Arquivos Brasileiros de Cardiologia com 2.6 e a Revista de Saúde com 2.8.

Quadro 1: Artigos selecionados, autores, bases de dados, periódicos e anos de publicação.

	IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO	AUTORES	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	ANO
1	Novas variantes de PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Tipo 9) em pacientes com hipercoleste- rolemia familiar da Cidade do Cabo	HUIJGEN et al	MEDLINE	Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	2021

2	Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso	SILVA JÚNIOR et al	SciElo	Revista de Saúde	2022
3	O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica	NASCIMENTO et al	PubMed	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2021
4	Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: A experiência do Programa HipercolBrasil em 11 municípios brasileiros	JANNES et al	PubMed	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2021
5	A lipoproteína(a) está associada a danos no DNA em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica	Wouniak et al	LILACS	Nature	2024
6	Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: Uma Abordagem Eficaz para Detectar Agrupamentos de Indivíduos Afetados	IZAR et al	PubMed	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2022
7	Variante no gene LDL-R associada com elevação do LDL-C identificada em um portador de hipercolesterolemia familiar	SANTOS et al	PubMed	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2021
8	Refinamento da abordagem diagnóstica para a identificação de crianças e adolescentes afetados pela HF: evidências do Estudo LIPIGEN	CASULA et al	LILACS	Atherosclerosis	2023
9	Hipercolesterolemia Familiar: a Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce	CUNHA et al	SciElo	Revista de Saúde	2017
10	Hipercolesterolemia de difícil controle: caso clínico	CAMBÃO et al	MEDLINE	Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar	2023

Fonte: autoria própria (2024)

Com base nas informações descritas no quadro acima, foi elaborado mais um instrumento (Quadro 2) contendo as informações a serem utilizadas na execução dos resultados e discussões e a categorização de cada estudo selecionado.

Quadro 2: Autores dos estudos, título dos estudos, objetivos, metodologias e resultados.

	Referência	Título do artigo	Objetivo	Metodologia	Resultados
1	HUIJGEN et al., 2021	Novas variantes de PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Tipo 9) em pacientes com hipercoleste-rolemia familiar da Cidade do Cabo	Avaliar o impacto funcional de várias novas variantes da PCSK9 em uma coorte de pacientes com HF por triagem de cascata genética e ensaios de funcionalidade in vitro.	Estudo de caso clínico	O status de ganho de função foi determinado por análises in silico e validado por ensaios de funcionalidade in vitro. Entre 1055 pessoas com FH clínica, identificamos variantes não sinônimas de PCSK9 em 27 (2,6%) pacientes. Nos 20 pacientes restantes com FH, identificamos 7 novas variantes de PCSK9. Os níveis de LDL-c foram maiores nesses 15 portadores em comparação com os 27 não portadores (236±73 versus 124±35 mg/dL; P<0,001). Estudos in vitro demonstraram a patogenicidade da variante G516V.
2	SILVA JÚNIOR et al., 2022	Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso	Avaliar o rastreio da HF de forma prematura em pacientes com CT elevado acima dos 20 anos e rastreio em cascata familiar.	Estudo de caso clínico	O paciente do presente relato manteve níveis homozigotos de CT e HTG grave ao longo de anos, sem diagnóstico de HF e sem a terapia farmacológica necessária, com diversos eventos relacionados às DCVs e pancreatite aguda. Após 16 anos, recebeu prescrição de terapia tripla para controle de HF.
3	NASCIMENTO et al., 2021	O Risco Desconhecido de HF no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica	Avaliar um grupo controle de convidados, por meio de parâmetros genéticos que influenciam e podem identificar a Hipercolesterolemia Familiar.	Estudo de coorte	Apenas 1/3 relatou conhecimentos sobre o colesterol LDL recomendado. Em indivíduos com suspeita de HF, um pequeno número (24,5%) já ouviu falar de HF. A média de idade dos participantes com suspeita de diagnóstico de HF foi de 35 anos, revelando a falta de triagem precoce. Estabeleceu-se diagnóstico genético para apenas 17% dos participantes e apenas 4% tinham ouvido falar de xantoma.

4	JANNES, *et al.*, 2021	Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: A experiência do Programa HipercolBrasil em 11 municípios brasileiros	Selecionar 11 municípios brasileiros que há suspeita de prevalência da Hipercolesterolemia Familiar e através das coletas fazer o sequenciamento genético e rastreamento de cascata.	Estudo de caso	Foram incluídos 105 casos índices e 409 familiares de primeiro grau. O rendimento dessa abordagem foi de 4,67 familiares por caso índice, o qual é significativamente melhor ($p < 0,0001$) do que a taxa geral do HipercolBrasil (1,59). Identificando 36 CIs com variante patogênica ou provavelmente patogênica para HF e 240 familiares de primeiro grau afetados.
5	Wouniak *et al.*, 2024	A lipoproteína(a) está associada a danos no DNA em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica	Determinar os níveis de marcadores de estresse oxidativo e danos ao DNA em pacientes com HeFH e descrever o efeito da Lp (a) no dano resultante.	Estudo de coorte	Os marcadores de estresse oxidativo foram elevados em pacientes com HeFH; no entanto, apenas o ox-LDL foi maior no grupo ASCVD e seu nível se correlacionou com danos ao DNA. Foi encontrada uma correlação positiva entre dano ao DNA e concentração de Lp(a) nos pacientes com HeFH.
6	IZAR *et al.*, 2022	Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: Uma Abordagem Eficaz para Detectar Agrupamentos de Indivíduos Afetados	Implementar ferramentas de rastreio para melhorar o diagnóstico da HF e promover o tratamento precoce.	Estudo de caso	A estratégia de triagem alvo em cidades pequenas pode ser eficaz, mas algumas questões devem ser levadas em consideração antes de escolher a cidade a ser triada. A participação do sistema de saúde local, a disponibilização de resultados laboratoriais prévios e a divulgação desta campanha em diferentes mídias sociais podem melhorar a adesão da população e melhores resultados.
7	SANTOS *et al.*,	Variante no gene	Examinar o	Estudo de caso	As variantes mais comuns relacionadas estão localizadas no gene

	2021	LDL-R associada com elevação do LDL-C identificada em um portador de hipercolesterolemia familiar	sequenciamento exômico de uma paciente do sexo feminino.	controle	que codifica o receptor da LDL (LDLR). Dentre elas, somente a variante rs1433099 no gene LDLR foi previamente associada a elevação do LDL-c e maior suscetibilidade a desenvolver doença arterial coronariana. No entanto esse achado nunca havia sido descrito em pacientes com diagnóstico clínico de HF.
8	CASULA *et al*., 2023	Refinamento da abordagem diagnóstica para a identificação de crianças e adolescentes afetados pela HF: evidências do Estudo LIPIGEN	Descrever as limitações do diagnóstico da HF na infância, com base nas características típicas, enfatizando como informações adicionais podem levar a um diagnóstico mais eficaz em idade mais jovem.	Estudo observacional	A menor prevalência de características típicas de HF em crianças/adolescentes versus adultos foi confirmada. A presença de xantoma tendíneo foi de 2,1% vs 13,1%, e o arcus cornealis estava presente em 1,6% vs 11,2% das coortes, respectivamente. Na análise de subcoorte, um evento prematuro de doença coronariana nos pais foi relatado em 63 de 374 indivíduos (16,8%), mas a porcentagem aumentou para 54,0% estendendo a avaliação também aos familiares de segundo grau.
9	CUNHA *et al*., 2017	Hipercolesterolemia Familiar: a Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce	Investigação de uma paciente que nunca havia procurado tratamento para a Hipercolesterolemia Familiar.	Relato de caso	De acordo com os critérios de Dutch MEDPED a paciente soma 13 pontos (Parente de 1o grau CT > 290 mg/dL -2 pontos, Xantoma tendinoso - 6pontos, LDLc 252 mg/dL -5 pontos), sendo considerada como diagnóstico definitivo de HF.
10	CAMBÃO *et al*., 2023	Hipercolesterolemia de difícil controle: caso clínico	Averiguação de um caso clínico de uma paciente de difícil controle da Hipercolesterolemia Familiar.	Relato de caso	Contudo, não há, até à data, evidências de que estes novos fármacos possam estar associados a este efeito. Acredita-se que, no caso da doente em questão, esta descompensação se deveu a uma falha na adesão terapêutica. Apesar de ainda relativamente recentes, estes novos fármacos têm mostrado uma redução adicional do risco de eventos cardiovasculares, com um bom perfil de segurança.

Fonte: autoria própria (2024)

O estudo de Huijgen[24] avalia o impacto funcional de polimorfismos no gene *PCSK9* em pacientes com HF, por meio de triagem genética em cascata e ensaios *in vitro*, o estudo confirmou que o ganho de função de variantes foi previsto por análises *in sílico* e validado experimentalmente. Além disso, novas variantes foram identificadas, contribuindo para o diagnóstico mais preciso por meio de mapeamento genético, o que evidencia o quanto esse diagnóstico antecipado permite a detecção da predisposição genética para HF em familiares antes de surgirem complicações graves. Isso possibilita intervenções preventivas imediatas, como medicamentos e mudanças no estilo de vida, que evitam a progressão da doença.

Porém, esse método de diagnóstico não vem sendo tão utilizado por conta do custo, que não se torna acessível para a maioria dos portadores, que são usuários do SUS. Assim, um estudo realizado por KERR e colaboradores[25] evidenciou que utilizando o modelo de *Markov*, foi possível estimar a relação custo-efetividade dos testes em cascata, usando dados dos serviços em cascata do Reino Unido, sendo possível enfatizar que o rastreamento em cascata de familiares já diagnosticados e suspeitos, possui um melhor custo benefício, visto que não é preciso tanto investimento quanto o mapeamento genético em maior escala.

O estudo de Silva Júnior e colaboradores[8] avaliou a eficácia do rastreamento precoce da HF em pacientes com CT elevado e histórico familiar. O estudo mostrou que um paciente não diagnosticado e sem tratamento adequado sofreu eventos cardiovasculares e pancreatite por 16 anos, até receber o diagnóstico de HF e iniciar o tratamento. Tal fato ressalta a importância do diagnóstico precoce para prevenir complicações, uma vez que na tentativa de singularizar o diagnóstico de HF, alguns critérios foram adotados, como os da *Dutch lipid Clinic Network* (Dutch MEDPED), os do *Simon Broome Register Group* e os do US *Make Early Death Progam* (USA MEDPED). Assim, torna-se possível enfatizar que esses critérios são ferramentas essenciais para o diagnóstico da HF e ajudam a uniformizar o diagnóstico e o manejo clínico, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas para os indivíduos afetados e suas famílias, não sendo preciso evoluir para casos mais avançados como o do paciente do estudo.

Nesse sentido, os estudos de caso clínico conseguem trazer uma realidade mais fidedigna por se tratar de uma pesquisa de campo, que consegue acompanhar e observar os pacientes que possuem aquela condição e como eles podem ter acesso a formas de diagnóstico, de tratamento e até mesmo conhecer a HF. Assim, esse tipo de estudo contribui significativamente na pesquisa por enfatizar que os avanços apresentados em triagem genética, análise de variantes e modelos

de custo-benefício, possibilitam que o diagnóstico precoce de HF seja mais viável e acessível, aumentando as chances de prevenção e manejo eficaz da condição para muitas famílias.

Jannes[6] selecionou municípios com suspeita de prevalência da HF, realizou coletas e fez mapeamento genético identificando-os para o rastreamento em cascata, sendo possível identificar 36 casos com variante patogênica ou provavelmente patogênica para HF e 240 familiares de primeiro grau afetados, destacando que quando há detecção de regiões geográficas com altos índices de elevação de colesterol, que são identificadas, é necessário realizar uma abordagem direcionada para promover uma abordagem específica. Semelhante a isso, Izar[9] utilizou de uma triagem em cidades interioranas com o fito de implantar ferramentas de rastreio precoce, como a *Next Generation Sequencing* (NGS), que é uma espécie de triagem genética, utilizando um painel incluindo *LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, STAP1, LIPA, APOE, ABCG5 e ABCG8*, que foram os principais genes identificados nos últimos estudos da autora.

Com isso, torna-se notório que a triagem genética aumentou a detecção de HF, especialmente em áreas com efeito fundador. O rastreamento em cascata ajuda a prever novos casos familiares, melhorando a triagem para indivíduos de risco. Entretanto, ainda existem lacunas na percepção do risco e no manejo do colesterol, mas a triagem em pequenas cidades pode ser eficaz com apoio do sistema de saúde, divulgação e exames prévios para melhorar a adesão da sociedade. Constatando ainda, junto com Leonardi-Bee e colaboradores[26], que quando são discutidos aspectos de adesão, como a participação da atenção básica nessa problemática, torna-se perceptivos os riscos e como esse suporte, aliado a comunicação em mídias sociais, aumentam o alcance da triagem, sendo um contribuinte para o diagnóstico precoce da HF.

Nascimento[1] realizou um estudo de caso coorte objetivando avaliar um grupo que possuía HF identificando parâmetros genéticos que influenciam no diagnóstico, concluindo que apenas uma pequena parte dos participantes conheciam a patologia e a maioria nem sabia do que se tratava, mesmo possuindo. Destacando que há uma falta de conhecimento dos brasileiros sobre os riscos da HF para DCV, mesmo entre indivíduos com alto nível socioeducativo, reforçando a necessidade de mobilizações em larga escala como conscientização para minimizar as mortalidades, diante de um diagnóstico precoce. Ademais, Wouniak[10] apresenta um objetivo que difere essa lógica, buscando avaliar os níveis de marcadores de estresse oxidativo e danos ao DNA em portadores de HF, observando que esses níveis foram elevados, juntamente com o impacto que o DNA sofre com essa condição, assim possuindo uma correlação positiva entre dano ao DNA e concentração. Desse modo, o conhecimento aprimorado dos processos

biomoleculares desencadeados pelo estresse oxidativo ajudou a desenvolver ferramentas para avaliar marcadores de estresse oxidativo que são perceptíveis em portadores de HF, segundo Valaitienė.[27]

Santos[28] objetivou examinar o sequenciamento exômico de uma paciente do sexo feminino, identificando que as variantes mais comuns relacionadas à HF estão localizadas no gene que codifica o receptor da LDL (LDLR), um achado que antes não tinha sido enfatizado por outros estudos. Dessa forma, além desse ser um dos principais genes diante da identificação dessa condição, enfatiza a importância nesse tipo de detecção, pois o LDLR é responsável pela codificação da proteína que realiza o transporte desse componente na corrente sanguínea. Então, se há um surgimento de novos polimorfismos nesse gene, demostra o quanto a adoção de sequenciamentos genéticos é uma opção viável, visto que é notório o quanto avaliar os polimorfismos contribui significativamente para um diagnóstico mais preciso.

Os estudos de Cunha[4] e Cambão[5] utilizaram do relato de caso para explanar um paciente que nunca tinha buscado um tratamento para HF e outro que a possuía em um grau elevado, com controle dificultado diante da complexidade. Porém, por meio dos métodos de *Dutch* MEDPED foi possível definir o diagnóstico, através da pontuação que define a patologia e a paciente submetida a um tratamento farmacológico conseguiu ter seus índices de CT controlados evitando que eleve suas chances de apresentar algum episódio decorrente de uma DCVs ou IAM. Assim, por meio desses estudos é perceptível que o uso de métodos de pontuação utilizando fichas ou questionários por meio de análises físicas e comportamentais, como a identificação de xantomas tendíneos, que é um dos principais sinais físicos que se manifestam, também influenciam na detecção de pacientes com HF, frisando a importância de realizar um diagnóstico mais precocemente.

Além disso, o estudo observacional de Casula[15] fez uma análise em crianças que apresentam HF, evidenciando que quanto mais cedo ocorre o diagnóstico, se torna mais fácil de minimizar as chances de evolução de alguma doença coronariana. Sendo notório que na análise de subcoorte, um evento prematuro de doença coronariana nos pais foi relatado em 63 de 374 indivíduos (16,8%), mas a porcentagem aumentou para 54,0% estendendo a avaliação também aos familiares de segundo grau. Além disso, também foi possível analisar que utilizar os métodos de diagnóstico através de questionários de avaliações físicas e comportamentais não eram tão efetivos, já que eles não apresentavam surgimento de xantomas tendíneos, como os adultos. Com isso, nota-se que é possível fazer essa identificação na infância, mas por meio do mapeamento

genético e do rastreamento em cascata, quando já se tem um parente de primeiro grau com diagnóstico, caso contrário, quando a criança já apresenta altos índices de CT em seus exames, já se torna um alerta para essa condição.

Dessa forma, a análise de todos esses artigos evidencia o quanto a HF ainda é desconhecida na população, principalmente o quanto seu diagnóstico não acontece de forma prioritária, pondo em pauta o quanto se precisa investir em informação e maneiras de detectar as variantes desse distúrbio de forma precoce. Notou-se que essas técnicas auxiliam no diagnóstico precoce da HF ao explorar métodos como triagem genética e sequenciamento exômico para detectar variantes em genes-chave, facilitando o rastreamento em cascata. Assim como o uso de ferramentas de pontuação, como o *Dutch MEDPED*, que ajudam a padronizar diagnósticos em casos assintomáticos. Além do exposto, os estudos sobre marcadores biomoleculares e modelos de custo-efetividade, reforçam o diagnóstico precoce e sua importância, viabilizando abordagens acessíveis e eficazes para identificar e tratar a HF.

5 CONCLUSÃO

Mediantes a análise da literatura, a hipercolesterolemia pode ter fatores genéticos e o quanto esses podem vir a ser explorados e utilizados como ferramenta de diagnóstico precoce, uma vez que essa condição, por ser tida como secundária muita das vezes desencadeia diversas complicações, como a pancreatite e IAM, que vem sendo tido como uma das principais causas de morte no Brasil, atualmente. Então, evidenciar esse diagnóstico, investir em políticas de acessibilidade, realizar um rastreamento em cascata dos pacientes que já apresentam um diagnóstico e acompanhar a família para ver como essa condição pode ser expressa. Pois, é visto que atualmente não há um tratamento e rastreio feito pelo SUS, que é o sistema de saúde da maioria da população, esse fator já distancia a condição de um acompanhamento mais efetivo, uma vez que com o surgimento de pacientes com altos índices de colesterol, já deveriam ser levados para um rastreamento.

Assim, por não possui condições financeiras de realizar os mapeamentos genéticos, a maioria dos portadores não sabem que possuem e não conseguem identificar qual seria a causa para apresentarem colesterol alto em seus exames periódicos, chegando a desenvolver inúmeras complicações. Além disso, pelo o biomédico ser um profissional que atua na rede de saúde multidisciplinar e na parte de patologia clínica, ele torna-se um viabilizador dessa conscientização e implantação no sistema básico de saúde, como uma forma de minimizar as

complicações decorrentes da HF, além de tentar garantir uma melhor qualidade de vida e tratamento para os portadores dessa condição genética que ainda é vista como não prioritária.

REFERÊNCIAS

1 Nascimento E, Alves JLB. O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica. [Ebook on the Internet] Recife: 2021 [22 fev. 2024] p. 713-714. Disponível em https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/. doi.org/10.36660/abc.20210168.

2 García GD, STEIN R. Genetics of Dyslipidemia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Porto Alegre, v. 5, n. 106, p. 434-438, out. 2016. Sociedade Brasileira de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160074.

3 Marçal ESR. Avaliação do perfil de metilação dos genes LDLR, PCSK9 e LDLRAP1 em pacientes portadores de hipercolesterolemia familial. 2021. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

4 Cunha AFC, Ribeiro I. Familial Hypercholesterolemia: the importance of early diagnosis and management. International Journal Of Cardiovascular Sciences, Rio de Janeiro, v. 30, n. 6, p. 550-553, jul. 2017. Sociedade Brasileira de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170077.

5 Cambão ML, Marques P. Hipercolesterolemia de difícil controlo: caso clínico. Revista Portuguesa de Clínica Geral, Viana do Castelo, v. 39, n. 1, p. 52-55, 31 jan. 2023. Associacao Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v39i1.13526.

6 Jannes CE, Silvino PP, Silva PRS, Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, Santos RD, Krieger JE, Pereira AC. Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: a experiência do programa hipercolbrasil em 11 municípios brasileiros. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 118, n. 4, p. 669-677, 8 dez. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201371.

7 Borges JB. Ultrassequenciamento exômico dos principais genes relacionados a hipercolesterolemia familiar. 2019. 194 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

8 Silva Júnior CS, Santos SCM, Aragão IPB. Hipercolesterolemia Familiar: Relato De Caso. Rev de Saúde 2022;13(2); 90-96.

9 Izar MCO, FONSECA FA. H.. Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: uma abordagem eficaz para detectar agrupamentos de indivíduos

afetados. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 118, n. 4, p. 678-679, abr. 2022. Sociedade Brasileira de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.36660/abc.20220027.

10 Woűniak E, Broncel M; Woűniak A, Sataia J, Pawlos A, Bukowska B; Gorzelak PP. Lipoprotein(a) is associated with DNA damage in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Scientific Reports, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 31 jan. 2024. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-52571-w.

11 Botet J, Climent E, Gabarró N, Millan J. Hipercolesterolemia Familiar combinada/hiperlimia mixta poligénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Barcelona/Espanha, v. 33, n. 2. p 43-49, 2021.

12 Alves R, Junior A, Pellegrino L. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA E HETEROZIGÓTICA GRAVE: EPIDEMILIOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. Rev Soc Cardiol, Estado de São Paulo, v. 31, n. 1 , p. 14-22, 2021.

13 Crea F. Rastreio, diagnóstico e tratamento da Hipercolesterolemia Familiar: uma apelo à ação. Heuropean Heart Journal, v. 43, Ed.34, p. 3185–318834, 7 de setembro de 2022.

14 Giraldez VZR, Bertolami A, Santos RD, Lottenberg AM, Assad MHV, Saraiva JFK, Chacra APM, Martinez TLR, Bahia LR. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], p. 782-844, 27 set. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.36660/abc.20210788.

15 Casula M, Gazzotti M, Capra ME, Olmastroni Elena, Galimberti F, Catapano AL, Pederiva C, Anesi A, Arca M, Auricchio R. Refinement of the diagnostic approach for the identification of children and adolescents affected by familial hypercholesterolemia: evidence from the lipigen study. Atherosclerosis, Milão, v. 385, p. 117231, nov. 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117231.

16 Stoll M. Genética de la hipercolesterolemia familiar. Revista Uruguaya de Cardiología, Montevideo, v. 34, n. 3, p. 324-332, 1 dez. 2019. Revista Uruguaya de Cardiologia. http://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.3.21.

17 Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E; Defesche J, Lin KK, Livingston M. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. International Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 171, n. 3, p. 309-325, fev. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025.

18 Taylor PK, Tsedeke J, Humphries S, Norbury G. Mutation screening in patients for familial hypercholesterolaemia (ADH). Clinical Genetics, [S.L.], v. 77, n. 1, p. 97-99, 21 dez. 2009. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01279.x.

19 Guo J, Gao Y, Li X, He Y, Zheng X, Bi J, Hou L, SA Y, Zhang M, Yin H. Systematic prediction of familial hypercholesterolemia caused by low-density lipoprotein receptor missense mutations. Atherosclerosis, [S.L.], v. 281, p. 1-8, fev. 2019. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.003.

20 CRBM. Manual do biomédico. Disponível em: https://crbm6.gov.br/novosite/wp-content/uploads/2017/12/Manual-do-Biomedico-Edicao-digital-2017.pdf. Acesso em: 07 abr. 2023.

21 Júnior CF. Guia do Trabalho Científico: do projeto à redação final. São Paulo: Contexto, 2017.

22 Oliveira MM. Como Fazer Pesquisa Qualitativa. 7. ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2018.

23 ENTENDA o que é Qualis Capes e como é possível consultá-lo. Doity, out. 2020. Disponível em: https://blog.doity.com.br/o-que-e-qualis-capes/.

24 HUIJGEN, Roeland; BLOM, Dirk J.; HARTGERS, Merel L.; CHEMELLO, Kévin; BENITO-VICENTE, Asier; URIBE, Kepa B.; BEHARDIEN, Zorena; BLACKHURST, Dee M.; BRICE, Brigitte C.; DEFESCHE, Joep C.. Novel PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9) Variants in Patients With Familial Hypercholesterolemia From Cape Town. Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 934-943, fev. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.120.314482.

25 KERR, Marion; PEARS, Robert; MIEDZYBRODZKA, Zofia; HARALAMBOS, Kate; CATHER, Moyra; WATSON, Melanie; HUMPHRIES, Steve E.. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. European Heart Journal, [S.L.], v. 38, n. 23, p. 1832-1839, 6 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx111.

26 LEONARDI-BEE, Jo; BOATENG, Christabel; FARIA, Rita; ELIMAN, Kelly; YOUNG, Ben; QURESHI, Nadeem. Effectiveness of cascade testing strategies in relatives for familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis, [S.L.], v. 338, p. 7-14, dez. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.014.

27 Valaitienė, J., Laučytė-Cibulskienė, A. Estresse oxidativo e seus biomarcadores em doenças cardiovasculares. *Artery Res* **30** , 18 (2024). https://doi.org/10.1007/s44200-024-00062-8.

28 SANTOS, N. S. S. D *et al*. Variante no gene LDL-R associada com elevação do LDL-C identificada em um portador de hipercolesterolemia familiar / LDL-R gene variant associated with LDL-C elevation identified in a carrier of familial hypercholesterolemia. **Arq. Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 117, n. 6, p. 16-16, out. 2021.