

Elaine dos Reis Coutinho

**Caracterização de indivíduos idosos portadores de
hipercolesterolemia familiar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo

2022

Elaine dos Reis Coutinho

**Caracterização de indivíduos idosos portadores de
hipercolesterolemia familiar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Coutinho, Elaine dos Reis
Caracterização de indivíduos idosos portadores de
hipercolesterolemia familiar / Elaine dos Reis
Coutinho. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Hipercolesterolemia familiar
2.Idosos 3.Doença cardiovascular 4.Dislipidemias
5.Hipercolesterolemia 6.Aterosclerose

USP/FM/DBD-352/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aparecido dos Reis Coutinho, Maria Lúcia dos Reis Coutinho, Fernanda dos Reis Coutinho, Marcos Massami Kumakawa, Ana Carolina Coutinho, Fabricio Amaral Nouer, Samuel Isamu Coutinho Kumakawa. Nada faz sentido - nem um só dia da minha vida - sem vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, pelos dons e bom ânimo sempre e por me dar sempre muito mais do que eu penso ou imagino!

Aos meus pais, que sempre estiveram do meu lado me apoiando, presentes todos os dias, se não fosse por cada palavra e gesto de incentivo não estaria aqui!

A minha irmã mais nova, que sempre me aconselha e cuida de mim como mais velha, ao Fabrício que se tornou um novo irmão presente, à Ana Carolin/Cristina/Mel, minha sobrinha linda. Amo vocês!

Ao meu esposo e companheiro de vida, Marcos Massami Kumakawa, melhor amigo, que me deu o meu melhor presente: nosso filho Samuel, razão da minha vida, meu amor mais puro, que me permitiu conhecer uma nova (e melhor) Elaine! Agradeço também à sua família que agora também é minha, Eiko, Miguel, Michel, Cissa e Júlia, pela companhia e amizade de sempre!

Aos amigos do Cotuca, mais de 20 anos de amizade! Apesar de longe, a amizade e o amor por vocês sempre aumentam.

Aos amigos da Clínica Médica Puccamp, em especial Dra. Cidinha, Dr. Caia, Dr. Júlio Ronconi, Dra Silvia, Dr. Ricardo e Dr. Adriano. Em vocês me inspirei em ser clínica, a me encantar com os pacientes e com a medicina em sua forma mais pura e completa! Meus queridos: Vitor Emer Egypto Rosa (com quem sempre

aprendi tanto!), Marilia Bortolotto (madrinha), Hugo Pazzianoto (Lobo), Liginha Leonel, Nathalia Moraes, Carlinha Roballo, sempre no meu coração!

Ao Dr. Flavio Simeão, com quem me sentia segura iniciando meus primeiros plantões de residente e chefe e que sempre tem as opiniões e os conselhos que me direcionam!

Ao Dr. José Francisco Kerr Saraiva que sempre contribuiu com tantas oportunidades para o meu crescimento profissional!

Aos amigos e professores da cardiologia, obrigada pelos ensinamentos e amizade de todos os dias. Meu crescimento se dá todos os dias com nossos aprendizados.

Ao querido professor Aloisio Marchi da Rocha, sempre acreditando em mim, me apoiando e sendo fundamental na minha trajetória de vida! Jamais terei como agradecer por me direcionar no mundo da dislipidemia!

Aos professores que considero novos amigos do Lípides – Incor: Dra Ana Paula, Dra Viviane, Dr Wilson: Não há como agradecer vocês pela receptividade e o carinho que sempre me trataram! Agradeço à genética, especialmente Cinthia Ellim Jannes, por toda a ajuda. Em especial, agradeço o Dr. Márcio Miname, que me ensinou e me ajudou em tantas tabelas, dados, estatísticas e sugestões sempre com sua calma e boa vontade comigo.

E um **muito** obrigada ao Dr. Raul Dias dos Santos: uma honra poder ter sido sua aluna! Uma pessoa e um profissional ímpar, em quem me espelho e que é um orgulho para a pesquisa do Brasil. Obrigada pela paciência comigo e por tudo o que me ensinou!

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta pesquisa está de acordo com as seguintes normas, em vigor, no momento desta apresentação.

Referencias: adaptado de *International Committes of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ªed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Estado Atual De Conhecimento | 1 |
| 1.2. Diagnóstico..... | 3 |
| 1.2.1 Diagnóstico Molecular..... | 3 |
| 1.2.2 Diagnóstico Clínico..... | 3 |
| 1.2.3. Rastreamento Em Cascata..... | 3 |
| 1.3. História natural da HF..... | 4 |
| 1.4. HF e doença cardiovascular em indivíduos idosos | 5 |
| 1.5. População idosa e suas particularidades | 6 |
| 1.6. HF, indivíduos idosos e efeitos das estatinas | 8 |
| 1.6.1. Recomendações das diretrizes de dislipidemias para os indivíduos idosos | 9 |
| 1.7. Programa Hipercol Brasil..... | 10 |
| 2. JUSTIFICATIVA E RACIONAL | 12 |
| 3. OBJETIVOS | 13 |
| 3.1. Objetivo primário | 13 |
| 3.2. Objetivos secundários | 13 |
| 4. MÉTODOS | 14 |
| 4.1. Critérios de inclusão | 14 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3. Variáveis estudadas..... | 15 |
| 4.4. Seguimento..... | 16 |
| 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA | 17 |
| 6. RESULTADOS | 19 |
| 6.1. Características Basais Dos Pacientes | 21 |
| 6.2. Comparação Idosos Com e Sem Variantes | 23 |
| 6.3 Comparação entre Indivíduos Idosos Matriculados ou não no Ambulatório De Lípides | 27 |
| 6.4. HF e Doença Cardiovascular Aterosclerótica..... | 31 |
| 6.5 Comparação Entre Indivíduos HF+ Com e Sem Doença Cardiovascular Prévia..... | 32 |
| 6.6 Análise prospectiva da HF e ocorrência de DCVA no seguimento ambulatorial..... | 37 |
| 7. DISCUSSÃO..... | 48 |
| 7.1 Características de indivíduos idosos portadores de HF e DACV | 48 |
| 7.2 Análise prospectiva de idosos com hipercolesterolemia..... | 50 |
| 8.CONCLUSÕES | 53 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 54 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--|
| APOB | Apolipoproteína B |
| DCVA | Doença cardiovascular aterosclerótica |
| CT | Colesterol Total |
| DAC | Doença arterial coronariana |
| DM | Diabetes Mellitus |
| EAO | Estenose aórtica |
| ESC | European Society of Cardiology |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HDL-C | Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade |
| HF | Hipercolesterolemia Familiar |
| HFHe | Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica |
| HFHo | Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica |
| LDL-C | Colesterol da Lipoproteína de baixa densidade |
| LDLR | Receptor de LDL |
| LLT | Terapia redutora de lipídes (Lipid Lowering Therapy) |
| MLPA | Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification ou Amplificação de Sonda Dependente de Ligação Multiplex |
| NGS | Next Generation Sequencing ou Sequenciamento de Nova Geração |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCSK9 | Pró-proteína convertase subutilisina/kexina tipo 9 |
| TG | Triglicérides |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|-------------------------|
| % | Porcentagem |
| \leq | Menor ou igual |
| < | Menor |
| \geq | Maior ou igual |
| > | Maior |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| cm ² | Centímetro quadrado |
| m ² | Metro quadrado |
| \pm | Mais ou menos |
| mm | milímetro |
| mmol/kg | milimol por kilo |
| mg/dL | miligrama por decilitro |
| ng/dl | nanograma por decilitro |
| Kg | kilograma |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais dos indivíduos idosos com HF

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais de idosos com ou sem diagnóstico genético de HF

Tabela 3 – Características clínicas, moleculares e laboratoriais de idosos HF matriculados ou não no ambulatório de lípidos

Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais de idosos não HF com e sem matrícula no ambulatório de lípidos.

Tabela 5 – Manifestações de DCVA em idosos com HF (n = 81)

Tabela 6 – Características clínicas e laboratoriais de idosos com HF com ou sem DCVA

Tabela 7 – Associações univariadas de Cox com eventos prévios de doença cardiovascular aterosclerótica em idosos com HF (n = 81)

Tabela 8 – Associações multivariadas de Cox com eventos prévios de doença aterosclerótica cardiovascular em idosos com HF (n = 81)

Tabela 9 – Características clínicas e laboratoriais de indivíduos seguidos no ambulatório de lípidos do InCor de acordo com presença de variante para HF ou doença cardiovascular prévia.

Tabela 10 – Análise univariada de COX mostrando parâmetros associados com desenvolvimento de DCVA durante o seguimento

Tabela 11 – Análise univariada de COX em relação à ocorrência de DCVA nos grupos conforme a presença ou não de variante genética e/ou DCVA prévia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de inclusão dos pacientes idosos no estudo.

Figura 2A-C - Curvas de Kaplan Meier para ocorrência de eventos cardiovasculares segundo a presença de variante genética (1A) e de acordo com o sexo (1B sexo masculino e 1C sexo feminino).

Figura 3 - Hazard ratios (IC 95%) para eventos cardiovasculares ajustados para sexo, HDL-C, diabetes mellitus e tabagismo ativo

Figura 4 - Curva de Kaplan Meier em relação aos 4 grupos: 1- variantes -/DCVA-, 2: variantes + e DCVA-, 3: variantes-/DCVA + e 4: variantes+ e ASCVD+.

RESUMO

Coutinho, ERC. *Caracterização de indivíduos idosos portadores de hipercolesterolemia familiar*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante associada ao desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCVA) e mortalidade. O tratamento hipolipemiante pode alterar a história natural da HF e há poucas informações sobre idosos (≥ 60 anos) com HF. Este estudo inicialmente demonstra uma análise transversal descritiva de idosos hipercolesterolêmicos com variante genética positiva e a comparação em relação aos seus pares não mutados. Avaliou-se 462 indivíduos com mais de 60 anos (198 positivos e 264 negativos para variantes de HF). Não houve diferenças quanto à idade mediana [%25;75%] 66 (62;71) e 66 (63;71) anos. Em ambos os grupos houve maior frequência do sexo feminino, porém houve mais sexo masculino no grupo HF 37,4% vs. 24,2%, $p=0,002$. Não foram observadas diferenças entre HF e não HF no uso de LLT 88,5% vs. 91,5%, $p=0,29$. Apesar da maior duração do LLT em HF com 11(7;20) vs. 7 (3;13) anos, $p<0,001$, em ambos os grupos o tratamento foi iniciado tardiamente, aos 54 (47;61) e 59 (52;64) anos, $p<0,001$, respectivamente em HF e não HF. A HF apresentou maiores frequências de DCVA prévia e precoce respectivamente 40,9% vs. 27,3%, $p=0,002$, e 22,2% vs. 9,0%, $p<0,001$. Na HF, sexo masculino [HR (IC95%)] 2,67 (1,50-4,73), $p=0,001$, e idade de início LLT 0,96 (0,93-0,99), $p=0,009$, foram independentemente associados com ASCVD.

Também foram avaliadas características de idosos com e sem HF relacionadas ao desenvolvimento de DCVA durante seguimento no Programa Hipercol Brasil. Os indivíduos foram divididos em 4 grupos de acordo com a presença ou ausência da mutação e DCVA prévia (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, revascularização carotídea ou coronariana e angina com estenose $\geq 50\%$ na angiografia) e avaliados em relação aos valores lipídicos, terapia hipolipemiante e desenvolvimento de novos eventos de DCVA durante 4,8 anos de seguimento. Houve maior prevalência de indivíduos do sexo masculino, um maior número de diabéticos, tabagistas atuais e prévios e valores mais baixos de HDL-C nos grupos que desenvolveram DCVA (todos valores de $p < 0,05$). Em relação à análise univariada de Cox para avaliação de parâmetros associados à DCVA, sexo masculino ($p=0,002$), presença de variante genética ($p=0,006$), diabetes mellitus ($p=0,006$), tabagismo atual ($p=0,028$) e DCVA prévia ($p=0,000$) associaram-se de forma positiva com o desenvolvimento de um evento cardiovascular. Além disso, considerando-se o grupo com variante e DCVA prévias negativos como referência, todos os outros grupos apresentaram um maior risco HR de ocorrência de DCVA no seguimento, sendo que a maior HR ocorreu naqueles com variante+/DVCA+. De modo semelhante, após ajuste multivariado o fator independente para a ocorrência de DCVA foi a presença de evento cardiovascular prévio. Assim, conclui-se que apesar da HF ser uma doença que cursa com DCVA precoce, o defeito monogênico como causa de hipercolesterolemia e suas complicações têm sua importância diminuída em relação à presença de histórico pessoal positivo para DCVA.

Descritores: Hipercolesterolemia familiar; Idosos; Doença cardiovascular; Dislipidemias; Hipercolesterolemia; Aterosclerose.

ABSTRACT

Coutinho, ERC. *Characterization of elderly individuals with familial hypercholesterolemia*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022

Familial hypercholesterolemia (FH) is a dominant inherited disorder associated with early cardiovascular disease onset (CVD) and mortality. Lipid-lowering therapy (LLT) can change the natural history of FH, but there is scant information about elder people (≥ 60 years) with FH. In this study, we described characteristics about elder individuals with FH and the differences between hypercholesterolemic elder without variant for FH. 462 older were evaluated (198 with and 264 without FH variants). There were no differences regarding median age [%25;75%], 66 (62;71) and 66 (63;71) years. In both groups, there were a higher frequency of females, but there were more males in the FH group (37.4% vs. 24.2%, $p=0.002$). There were no differences between FH and non-FH regarding the use of LLT (88.5% vs. 91.5%, $p=0.29$). Despite the longer duration of LLT, 11(7;20) vs. 7 (3;13) years, $p<0.001$ – in both groups the treatment has started later, at 54 (47;61) and 59 (52) ;64) years, $p<0.001$, respectively in FH and non-HF. The FH+ also presented the highest frequencies of ASCVD, and early events 40.9% vs. 27.3%, $p=0.002$, and 22.2% vs. 9.0%, $p<.001$. Finally, male gender [HR (95%CI)] 2.67 (1.50-4.73), $p=0.001$, and age of LLT onset 0.96 (0.93-0.99), $p=0.009$, were independently associated with ASCVD.

After, we evaluated the characteristics of elderly people with and without FH related to the development of ASCVD during a period of 4.8 years. Subjects were divided into 4 groups according to the presence or absence of the mutation and previous ASCVD (myocardial infarction or ischemic stroke, carotid or coronary revascularization and angina with stenosis $\geq 50\%$ on angiography). There were a higher prevalence of males, diabetes, current and previous smokers and lower HDL-C values in the groups that developed ASCVD (all p -values < 0.05). In univariate Cox analysis to male gender ($p=0.002$), presence of a genetic variant ($p=0.006$), diabetes mellitus ($p=0.006$), current smoking ($p=0.028$) and ASCVD ($p=0.000$) were positively associated with the development of a cardiovascular onset. In addition, considering as the reference group those individuals with negative variant and previous ASCVD, all other groups had a higher HR of developing ASCVD during the follow-up, with the highest HR occurring in those with variant+/ASCVD+. Finally, multivariate analysis showed that the independent risk factor for the occurrence of ASCVD was the presence of a previous cardiovascular event. Thus, this study shows that although FH is a disease that commonly leads to early ASCVD, the monogenic defects as a cause of hypercholesterolemia have less importance than the presence of a positive personal history for ASCVD.

Descriptors: Familial hypercholesterolemia; Aged; Cardiovascular diseases; Dyslipidemias; Hypercholesterolemia; Atherosclerosis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Estado atual de conhecimento

A Hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética que afeta o catabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Sua prevalência é variável, sendo estimado pelo Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que no Brasil acometa 1:263 indivíduos (~766.000 pessoas)¹. No mundo, a frequência é cerca de 1:250 a 310, sendo que aproximadamente 34 milhões de pessoas seriam portadoras de HF². Apesar de ser a doença genética mais frequente e de ser considerada um problema de saúde pública pela sua elevada morbimortalidade, ainda é subdiagnosticada e tem seu manejo deficitário.³

A HF é caracterizada por concentrações elevadas de LDL-C geralmente desde o nascimento, xantomas tendinosos e história familiar de hipercolesterolemia e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) precoce⁴, e quando não tratada adequadamente, aterosclerose oclusiva acelerada e doença arterial coronariana (DAC) precoce⁵.

É uma desordem de padrão autossômico codominante que decorre em cerca de 90-95% dos casos de variantes defeituosas no gene que codifica o receptor da LDL (*LDLR*)⁶. A HF também pode ser causada por variantes nos genes codificadores da apolipoproteína B (*APOB*), a qual possui menor afinidade pelo *LDLR* ou ainda por ganhos de função do gene da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*), a qual acelera o catabolismo do *LDLR*^{7,8}. Esses 3 genes são conhecidos como genes canônicos causadores do fenótipo da HF. Mais raramente de doença pode ser causada por variantes nos genes *APOE* e

LDLRAP. Dados recentes, contudo, sugerem que variantes no gene *STAP1* não sejam causa de HF⁹. Há evidências de que algumas variantes possam ocasionar manifestações mais graves de HF do que outras, i.e., variantes nulas vs. variantes defeituosas do *LDLR* e de que há variantes de outros genes que possam causar o fenótipo clínico HF (hipercolesterolemia poligênica), visto que uma grande proporção dos pacientes com diagnóstico clínico de HF não possui defeito genético detectável nos genes canônicos.¹⁰

Classicamente, descrevem-se duas formas da doença: a forma heterozigótica (HFHe) e homozigótica (HFHo) em que, respectivamente, apenas um ou ambos alelos dos genes canônicos é afetado. De forma geral, a HFHo relaciona-se a valores de colesterol total (CT) entre 600 mg/dL-1000 mg/dL¹¹ e um fenótipo mais grave do que a HFHe, que usualmente tem seus valores de LDL-C entre 190 e 500 mg/dL.

São conhecidas mais de 2.500¹² variações no sequenciamento no *LDLR*. Essas variantes resultam principalmente em cinco defeitos: falha na síntese de LDLR, falha na internalização de LDL ligada, ligação reduzida a LDL, falta de expressão do receptor e falha do LDLR em alcançar a membrana plasmática¹³. A penetrância do gene é de quase 100%, que implica em acometimento em cerca de 50% da prole de pais afetados, sendo homens e mulheres igualmente acometidos¹⁴. Entretanto, ainda que haja variantes idênticas, sugere-se que fatores adicionais (como tabagismo, DM, HDL-C baixo e elevação da lipoproteína (a)) contribuam para heterogeneidade na ocorrência de desfechos cardiovasculares e redução da qualidade e da expectativa de vida dos indivíduos afetados^{15,16,17}.

1.2 Diagnóstico

1.2.1 Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular da HF realiza-se usualmente pela pesquisa de variantes nos genes: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* por uso de sequenciamento de nova geração (NGS) e pelo uso de técnicas de MLPA (amplificação de sonda dependente de ligação multiplex) para determinação do número de cópias das variantes. O diagnóstico molecular da HF permite a identificação precoce de familiares acometidos e sua adequada intervenção terapêutica, fato que caracteriza a triagem familiar em cascata.

1.2.2 Diagnóstico clínico

Há três sistemas para definição de critérios clínicos para o diagnóstico de HF. O escore holandês (Dutch Lipid Clinic Network – (DCLN)), definindo HF em “confirmada”, “provável” e “possível”¹⁸. Nos Estados Unidos da América o sistema utilizado é o MEDPED (Make Early Diagnosis, Prevent Early Death on medical Pedigrees)¹⁹. No Reino Unido são utilizados os critérios do registo Simon Broome²⁰ que estabelecem o diagnóstico de HF em “confirmada” ou “possível”. Não há consenso internacional sobre a regra de utilização, sendo no Brasil a recomendação pela I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar¹⁴ a utilização do critério holandês.

1.2.3 Rastreamento em cascata

Os programas de triagem em cascata permitem a identificação de familiares de casos índices de HF, permitindo encontrar indivíduos afetados e caracterizá-los. É preconizada a determinação do perfil lipídico em todos os

parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) dos pacientes diagnosticados como portadores de HF. Uma vez que estes sejam avaliados, passa-se a estudar os familiares de segundo grau e assim sucessivamente.

a. História natural da HF

A HF leva a doença cardiovascular agressiva e prematura, relacionada à exposição do indivíduo a elevados níveis de colesterol plasmático desde o nascimento. Tipicamente, os eventos cardiovasculares ocorrem na quarta década nos homens e na quinta década nas mulheres, mas podem ocorrer mais precocemente na forma heterozigótica²¹. O território coronariano é o mais atingido, seguido pelo território arterial periférico e cerebrovascular.

Na HFHo, a calcificação da válvula aórtica e ateromatose da aorta ascendente leva em alguns casos à estenose supra-aórtica e obstruções dos óstios das artérias coronárias. Em geral, os indivíduos com HFHo têm as primeiras manifestações na primeira década de vida e não sobrevivem após 30 anos sem intervenções terapêuticas⁶.

Na HF, o desenvolvimento da doença aterosclerótica relaciona-se com a carga cumulativa de exposição aos níveis plasmáticos de LDL-C, sendo tanto mais precoce quanto maiores esses valores. Contudo, existem indivíduos que não apresentarão eventos cardiovasculares ou que os manifestarão tardiamente. Sabe-se que apesar da HF ser uma doença autossômica dominante, a expressão fenotípica da doença aterosclerótica é muito variável. Os fatores relacionados à heterogeneidade do risco não se devem apenas aos níveis de LDL-C, mas também a características genéticas (sexo masculino, elevação da lipoproteína (a), diferentes tipos de variante no *LDLR*, polimorfismos genéticos),

metabólicas (HDL-C baixo , hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade), tabagismo e início tardio da terapia com estatinas.²²⁻

24

Em contraste com a maioria das doenças genéticas, há uma terapia eficiente para HF, por meio do controle do LDL-C, pela implementação de mudanças de estilo de vida e do uso de medicamentos hipolipemiantes.¹⁴

1.4. HF e doença cardiovascular em indivíduos idosos

Classicamente a HF é uma doença associada a doença cardiovascular em jovens. As particularidades descritas sobre a população idosa nas principais coortes de HF são escassas e em geral, apresentadas em comparação com outras faixas etárias.

No registro espanhol de HF²⁵ (SAFEHEART), 35% dos homens e 23% das mulheres desenvolveram manifestações de doença coronariana após os 60 anos, enquanto a média de apresentação de DAC foi de 43 anos nos homens e 52 anos nas mulheres. Além disso, mostrou que existe correlação significativa entre a idade de manifestação da DCVA entre os familiares diretos.

Uma coorte norueguesa²⁶ com cerca de 5.000 indivíduos com diagnóstico molecular de HF avaliou no período de 2001-2009 o desenvolvimento de DCVA por idade e observou que a taxa de incidência para o infarto do miocárdio (IAM) (IC95%) foi mais alta na idade de 25-39 anos; 7,5 (3,7 a 14,9) nos homens e 13,6 (5,1 a 36,2) em mulheres e diminuiu com a idade para 0,9 (0,4 a 2,1) em homens e 1,8 (0,9 a 3,7) em mulheres com idade 70-79 anos. Da mesma forma, a incidência de DCVA foi maior entre pacientes de 25 a 39 anos; 11,1 (7,1-17,5) em homens e 17,3 (9,6-31,2) em mulheres e diminuiu 2,4 (1,4-4,2) em homens

e 3,2 (1,5 a 7,2) em mulheres com 70 a 79 anos. A média de idade do primeiro evento foi aos 55 anos e assim como o Simon Broome Register, a incidência de DCVA esteve mais elevada antes dos 40 anos em relação à população geral.

1.5 População idosa e suas particularidades

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de pessoa idosa abrange indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos em países em desenvolvimento, como o Brasil, e a partir de 65 anos nos desenvolvidos. Além disso, os indivíduos com idade superior a 80 anos são considerados muito idosos²⁷.

No Brasil, são estimados atualmente 30,2 milhões de idosos e cerca de 56% das pessoas com mais de 60 anos (16,9 milhões) são mulheres²⁸. O envelhecimento populacional vem seguindo os padrões dos demais países, com projeções que estimam que esse contingente dobre em quinze anos.

O processo de envelhecimento é parte natural e irreversível do desenvolvimento normal. Compreende mudanças funcionais, químicas, neurobiológicas estruturais em diferentes proporções de acordo com fatores ambientais e socioculturais a que o indivíduo é exposto, como qualidade e estilo de vida, dieta, sedentarismo e exercício - intimamente ligados ao envelhecimento sadio ou patológico.²⁹

Em 2018, dados do Ministério da Saúde do Brasil apontaram que 39,5% dos idosos possuíam alguma doença crônica e quase 30% duas ou mais. Estima-se que 60% da população idosa seja hipertensa³¹ e que 20% tenha diabetes³⁰. Em relação às doenças cardiovasculares, a incidência é maior nos idosos e muito idosos³³ e dobra no decorrer de cada década de vida. De forma

geral, há uma prevalência quase sete vezes maior entre indivíduos com idade entre 65 e 74 anos em relação àqueles com idade entre 35 e 44 anos. Já nos indivíduos com HF, a ocorrência dos eventos cardiovasculares tipicamente ocorre em idades precoces com eventos ocorrendo cerca de 10–20 anos antes do previsto na população em geral para homens e 20–30 anos para mulheres³¹. A exposição dos indivíduos com HF a elevados níveis de colesterol plasmático desde o nascimento leva de forma precoce ao acúmulo dos ésteres de colesterol na camada íntima dos vasos. Posteriormente, a associação a fatores de risco, como tabagismo, hipertensão e diabetes contribuirão para o aumento da permeabilidade, inflamação, oxidação e trombose do endotélio. Esta sequência de eventos terá como consequência o desenvolvimento de aterosclerose e suas complicações, sendo a forma coronariana a principal causa de mortalidade em indivíduos idosos.

O colesterol total (CT) em geral é mais elevado até a sexta década de vida e, depois, cai ligeiramente, com o avançar da idade. Apesar disto, a prevalência de hipercolesterolemia ainda é alta nos idosos, principalmente no sexo feminino. Aproximadamente 25% dos homens e 42% das mulheres apresentam CT superior a 240 mg/dL.³² Dados do estudo de Framingham confirmam a maior prevalência de hipercolesterolemia em idosos do sexo feminino e o declínio gradativo das taxas de colesterol com o envelhecimento³³.

Outro fato relevante na hiperlipidemia do idoso é que raramente ocorrem grandes elevações de CT, triglicérides (TG) e LDL-C, características das dislipidemias de caráter genético, sendo, em geral, elevações discretas a moderadas. Além disso, são frequentes as dislipidemias secundárias ao hipotireoidismo, diabetes mellitus, intolerância à glicose, obesidade ou síndrome

nefrótica. Altos níveis de colesterol se associam a risco aumentado de doença arterial coronária (DAC) em adultos de meia idade e indivíduos no início da terceira idade. No entanto, esta associação fica enfraquecida com o progredir da idade e pode até ser invertida – fato denominado “paradoxo do colesterol”³⁴. Assim, um aparente aumento na mortalidade associada a baixos níveis de colesterol em idosos pode estar relacionado a vários fatores, como alterações no metabolismo do colesterol, desnutrição, fragilidade e doenças crônicas que levam à redução simultaneamente do colesterol e do risco aumentado de morte. Entretanto, recentemente em uma coorte contemporânea de prevenção primária, evidenciou que quando equiparados os principais fatores de risco para DCVA em pessoas com idade entre 70-100 anos e aquelas com LDL-C elevado tinham o maior risco absoluto de infarto do miocárdio e doença cardiovascular aterosclerótica e menor número necessário a se tratar estimado em 5 anos para se prevenir um evento clínico³⁵.

1.6 HF, indivíduos idosos e efeitos das estatinas

Apesar da dislipidemia ser uma enfermidade prevalente nos idosos, a decisão sobre a introdução ou manutenção da terapêutica é complexa e poucos estudos abordam o tema. Um dos raros estudos prospectivos foi o *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER)³⁶ que avaliou o impacto da redução do colesterol com estatinas em idosos e demonstrou redução de risco absoluto (2,1%; p=0,014) para morte, acidente vascular cerebral (AVC) e IAM não fatal em 6.000 pacientes de 72-80 de idade que utilizaram pravastatina em prevenção secundária. Outro importante estudo foi o *Heart Protection Study* (HPS)³⁷ que evidenciou na análise *post-hoc* do subgrupo de 75-80 anos

uma redução de 9% do risco de eventos cardiovasculares em pacientes em prevenção secundária com estatina ($p=0,0002$).

Em relação ao benefício de alta dosagem de estatina, o estudo *Treating to New Targets* (TNT)³⁸ demonstrou em análise *post-hoc* de 3.800 pacientes ≥ 65 anos, indivíduos tratados com 80 mg de atorvastatina apresentaram significativamente menos primeiros eventos cardiovasculares em relação aos tratados com 10 mg (10,3 versus 12,6%; $p=0,032$). A metanálise do *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT)³⁹ demonstrou redução do risco relativo de 16% de eventos vasculares em pacientes com idade acima de 75 anos recebendo terapia com estatinas.

Em que se pese o escasso número de ensaios clínicos nesta faixa etária e o fato de que a população idosa é polimedicada e com risco aumentado de efeitos colaterais por peculiaridades na farmacocinética dos medicamentos, a recomendação da diretriz europeia⁴⁰ de dislipidemias pondera a introdução e manutenção de doses moderadas de estatinas de acordo com a avaliação individual de fragilidade e expectativa de vida.

1.6.1 Recomendação das diretrizes brasileira e americana de dislipidemias para os indivíduos idosos

A diretriz norte-americana para manejo do colesterol de 2018⁴¹ recomenda que em indivíduos com idade entre 40 e 75 anos o tratamento em contexto de prevenção primária seja de acordo com o risco cardiovascular calculado pelas equações de risco ou imediatamente quando o LDL-C esteja acima de 190 mg/dL. Para os indivíduos com idade superior a 75 anos, a recomendação é discutir com o paciente levando em consideração o risco e o

benefício da introdução de doses moderadas de estatinas, podendo se direcionar o tratamento pela avaliação do escore de cálcio coronário nos casos duvidosos. Em relação à prevenção secundária, o benefício cardiovascular é indiscutível em todos os grupos etários, porém, deve-se ponderar a introdução naqueles com fragilidade e baixa expectativa de vida.

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017³² orienta que a terapia não farmacológica dos idosos deve ser semelhante a dos adultos jovens (redução no consumo de gorduras saturadas e trans, cessação do tabagismo e controle de hipertensão e diabetes) e caso não haja obtenção de meta em 90 dias, deverão ser tratados com terapia farmacológica de acordo com o risco cardiovascular e fragilidade do paciente. Em relação à prevenção secundária, a diretriz segue os mesmos padrões das recomendações americanas.

1.7 Programa Hipercol Brasil

O Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar - Hipercol Brasil, foi criado em 2010 e realizado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). É um programa para rastreamento sistemático em cascata de pessoas com suspeita de HF que inclui indivíduos com LDL-C elevado (inicialmente LDL-C > 190 mg/dL e atualmente LDL-C > 210 mg/dL)⁴⁶. Nestes, a análise genética dos 6 genes envolvidos com a HF é realizada: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP*, *APOE*, *STAP1* além dos associados com fenocópias como os *ABCG5/ABCG8* e *LAL*.⁴⁷ O diagnóstico é confirmado por meio de sequenciamento automático da

região promotora dos genes incluindo os limites intrônicos pelo sequenciamento de próxima geração (NGS) e MLPA (Sonda Multiplex dependente de ligação amplificação)⁴⁸ e os defeitos moleculares do *LDLR* são classificados de acordo com o banco de dados da JOJO genetics⁴⁹. Familiares de primeiro grau dos indivíduos confirmados são convidados a participar independentemente dos resultados dos seus níveis lipídicos ou da presença de variantes. Todos os indivíduos (casos índices e familiares) respondem a um questionário avaliando diversas variáveis, como idade, sexo, história pessoal e familiar de DCVA, tabagismo, hipertensão, diabetes, uso e dosagem de medicamentos.

2. JUSTIFICATIVA E RACIONAL

O presente estudo justifica-se pela pouca quantidade de informações a respeito de indivíduos idosos com HF e pela necessidade de compreensão de suas características e dos aspectos que possam contribuir para a longevidade em portadores de uma doença que tipicamente leva a morte cardiovascular precoce. De fato, a introdução das estatinas na década de 1990 do século XX pode ter mudado a história natural de portadores da HF.

3. OBJETIVOS

Objetivo primário: Realizar a caracterização clínica, laboratorial e molecular de indivíduos idosos portadores de HF confirmada por diagnóstico genético nos participantes do programa Hipercol Brasil.

Objetivos secundários:

1. Comparar parâmetros clínicos e laboratoriais dos idosos portadores de HF (HF+) comprovada por diagnóstico molecular com:

1.A- Idosos não afetados (diagnóstico genético negativo, HF-)

1.B- Indivíduos com HF comprovada por diagnóstico molecular que manifestaram doença cardiovascular aterosclerótica (angina, infarto do miocárdio, revascularização miocárdica e carotídea, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial periférica) em relação a pacientes idosos com HF que não as manifestaram.

2. Analisar prospectivamente os fatores relacionados à ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos idosos hipercolesterolemicos com e sem diagnóstico molecular positivo para a HF após admissão num ambulatório especializado em tratamento das dislipidemias.

3. MÉTODOS

Análise inicialmente transversal e retrospectiva de informações coletadas a partir do banco de dados do programa Hipercol Brasil e levantamento de dados de prontuários médicos.

Em um segundo momento, análise prospectiva de pacientes idosos com dislipidemia submetidos a teste molecular para a HF em que tenha sido comprovado ou não diagnóstico e que foram matriculados e seguidos no ambulatório da unidade clínica de lipídes do InCor-HCFMUSP.

Este estudo foi aprovado pela CAPPesq do HC-FMUSP como sub estudo do protocolo SDC 3757/12/013 "Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar na População Brasileira" e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

4.1 Critérios de inclusão

Indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos na admissão do programa HipercolBrasil submetidos a teste molecular para HF no período de março de 2011 a março de 2018. Foram incluídos casos índices ou familiares de primeiro grau de pacientes incluídos no programa, inicialmente com LDL-C \geq a 190 mg/dL e posteriormente, 210 mg/dL.

Foram considerados idosos segundo recomendação da organização mundial da saúde (OMS) os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (e não 65 anos conforme a definição de país em desenvolvimento); muito idosos

com idade igual ou superior a 80 anos e jovens quando idade entre 18 e 59 anos na inclusão no banco de dados.

4.2 Variáveis estudadas

- Caracterização do paciente: idade, sexo, identificação de caso índice/familiar, idade do diagnóstico da HF.

- Comorbidades: HAS, DM (definido como glicemia superior a 126 mg/dl ou hemoglobina glicada superior a 6,4% e ou uso crônico de antidiabéticos), tabagismo ativo ou antecedente de tabagismo, sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 27$ kg/m^2), osteoporose, depressão, neoplasias, idade de início da menopausa, uso de terapia de reposição hormonal.

A DCVA foi considerada presente quando houve registro em prontuário de evento ou exame com obstrução da luz vascular $\geq 50\%$: infarto agudo do miocárdio, angina do peito, revascularização do miocárdio (percutânea ou cirúrgica); acidente vascular cerebral aterotrombótico, acidente isquêmico transitório, doença vascular carotídea (com necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea) e doença arterial periférica sintomática.

- Exame físico: peso (em kg), altura (em metros), IMC (kg/m^2), relação cintura/quadril, xantomas, xantelasmas e arco corneano (mesmo considerando idade superior a 45 anos)¹⁴.

- Uso de medicamentos: O uso, tipo e duração do tratamento hipolipemiante foram verificados. Foi considerada terapia de alta intensidade aquela recomendada para reduzir o LDL-C $\geq 50\%$ como o uso de rosuvastatina 20/40 mg, atorvastatina 40/80 mg e associações de atorvastatina 10/20 mg, rosuvastatina 10 mg ou sinvastatina 20/40 mg com ezetimiba 10 mg²⁵.

-Exames complementares: Valores mais elevados (níveis basais e sob terapia hipolipemiante) CT, TG, HDL-C, LDL-C (em mg/dL).

- Caracterização molecular: O diagnóstico de HF foi determinado pela presença de variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas nos *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP*, *ABCG5 / ABCG8*, *APOE* e *LIPA* conforme descrito anteriormente. Indivíduos com variáveis de significância desconhecida (VUS) foram excluídos.

Caracterização clínica: As pontuações do escore DLCN foram realizadas excluindo-se os pontos atribuídos à presença de arcos corneanos/ senis, considerando que a população estudada tinha mais de 45 anos, ou a presença de variantes associadas a HF. Portanto, valores de DLCN ≥ 3 pontos foram considerados para o diagnóstico clínico de HF.

4.3 Seguimento

Os pacientes que apresentaram tempo de seguimento maior que 6 meses no ambulatório da unidade clínica de lípidos do InCor-HCMFUSP foram incluídos na amostra de seguimento. Foram considerados eventos cardiovasculares: mortes de origem cardiovascular, IAM, AVC, angina instável e estável estratificadas com cateterismo + DAC obstrutiva (>50%), revascularização coronariana (angioplastia, ou cirurgia), doença arterial periférica sintomática + lesão obstrutiva ($\geq 50\%$). A ocorrência de eventos cardiovasculares foi adjudicada pela descrição nos prontuários eletrônicos no sistema SI3, verificação de atestados de óbitos, assim como o uso das medicações hipolipemiantes e dosagens, adesão ao tratamento e perfil lipídico realizado no laboratório clínico do InCor- HCFMUSP da última consulta disponível.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade das variáveis. As variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e porcentagens. As variáveis contínuas foram expressas de acordo com tipo de distribuição. Em caso de distribuição assimétrica, os dados foram expressos em mediana e intervalo interquartil (percentil 25; percentil 75) ou como média \pm desvio padrão (DP) se simétricas.

Para análise de diferença entre grupos, o teste T de Student ou Mann-Whitney e teste exato de Fisher ou *qui* quadrado foram aplicados para variáveis contínuas ou categóricas, respectivamente, conforme apropriado.

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram plotadas para comparar a sobrevida livre de eventos cardiovasculares em indivíduos HF+ (diagnóstico molecular positivo) e HF- (com diagnóstico molecular negativo) para a população total e de acordo com o sexo. Foi considerado que o início do seguimento se deu na data de nascimento e o término na idade do primeiro evento ou, no caso do indivíduo livre de eventos, a idade de inclusão no programa Hipercol Brasil. Contudo, para o último, a idade máxima considerada foi de 80 anos (dados censurados).

As comparações entre grupos foram realizadas a partir do teste *log-rank*. Análises de regressão de Cox foram realizados para calcular as razões de dano (Hazard Ratios -HR) com intervalos de confiança (IC) de 95% para cada variável possivelmente associada com DCVA. Os modelos foram construídos com as variáveis significativamente associadas a DCVA em análises univariadas. Para

explorar a associação entre variantes genéticas e a DCVA prévia em casos índice, análises de regressão logística binária foram realizadas em modelos uni e multivariados e HR e IC de 95% foram calculados.

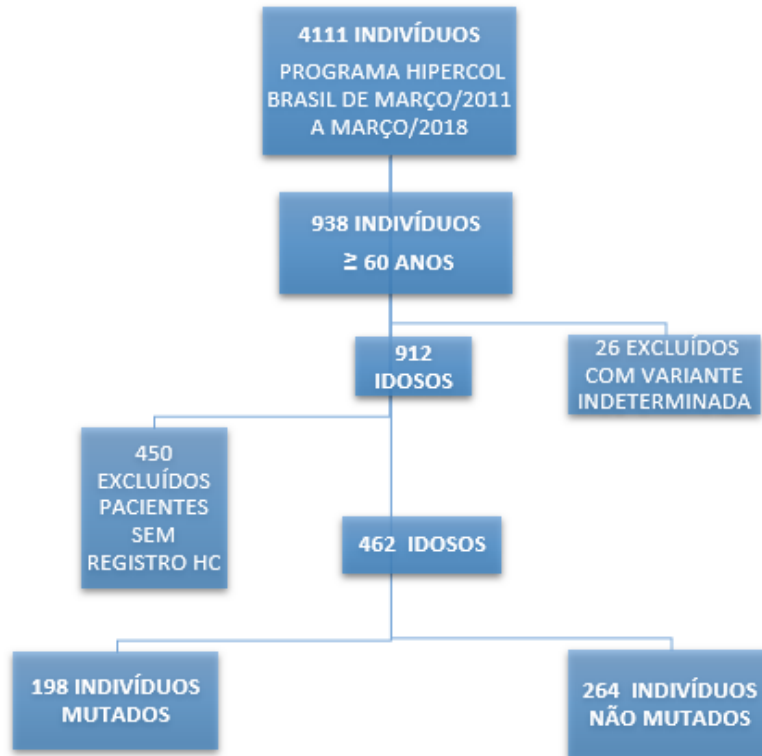
Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados para avaliar a correlação de dados, conforme apropriado. Todos os testes foram bicaudais e um valor convencional de $p < 0,05$ foi utilizado para indicar significância estatística. Os softwares SPSS 22 e Stata (versão14.2) foram utilizados para a análise de dados.

6. RESULTADOS

Descrição da população

A figura 1 representa o fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo. Dos 4.111 indivíduos incluídos no programa Hipercol Brasil, 938 (22.8%) tinham mais de 60 anos. Destes, 26 (2.8%) foram excluídos pela presença de VUS e 450 (10.9%, n=128 HF+ e n=322 para HF-) por não terem registro no InCor-HCFMUSP. A população final do estudo consistiu em 462 (11.2%) indivíduos matriculados, 198 (4.8%) com (HF+) e 264 (6.4%) sem variante identificada para HF (HF-).

Fig.1 Fluxograma de inclusão dos pacientes idosos no estudo.



6.1 Características basais da amostra

A mediana etária dos 462 indivíduos foi de 66 (62;71) anos e 29,8% eram do sexo masculino. A maior parte da amostra (69,65%) é composta por casos índices. As variantes genéticas estiveram presentes em 198 (42,8%) dos casos, mais frequentes no *LDLR* 95,4%, seguidas de 4,5% no *APOB* e 0,5% no *PCSK9*. Dois indivíduos eram homocigotos para variantes no *LDLR*.

Em relação aos estigmas típicos, o arco corneano foi a característica fenotípica mais encontrada (22,9%), seguido pelos xantomas (12,5%) e xantelasmas (7,8%).

Encontramos uma alta prevalência de comorbidades, tais como hipertensão arterial (66,9%), DM (25,5%), IMC alterado (≥ 27 kg/m²) em 45,7% e quase metade (45,6%) tem histórico de tabagismo (8,8% atual e 36,8% prévio). A incidência de DCVA foi de 33,1%, sendo a DAC a principal causa de morbimortalidade.

Em relação ao perfil lipídico basal (mais alto registrado, com ou sem tratamento farmacológico), as médias de LDL-C e CT têm valores elevados, enquanto HDL-C e TG têm as médias dentro da normalidade (em mg/dL): CT foi 320 ± 53 , LDL-C 232 ± 49 , HDL-C 50 ± 10 e TG 169 ± 59 . A maior parte da população estava sob tratamento com estatinas (84,2%) e em grande parte associado a ezetimiba (40,9%), refletindo a gravidade da hipercolesterolemia da amostra. A tabela 1 mostra as características basais da amostra.

Tabela 1. Características basais dos indivíduos idosos do programa Hipercol Brasil.

| Variável | Geral (n =462) |
|----------------------------------|-----------------------|
| Idade (anos) | 66 (71;62) |
| Idade ≥ 80 anos | 29 (6,2%) |
| Sexo Masculino | 138 (29,8%) |
| Casos índices | 317 (68,6%) |
| Variante de HF presente | 198 (42,8%) |
| Variante do LDLR | 189 (40,9%) |
| Variante da ApoB | 9 (1,9%) |
| Variante da PCSK9 | 1 (0,2%) |
| IMC (kg/m²) | 27,5 ± 4 |
| IMC≥27 (kg/m²) | 211 (45,7%) |
| Relação Cintura/Quadril | 0,93± 0,1 |
| Xantoma | 58 (12,5%) |
| Xantelasma | 36 (7,9%) |
| Arco Corneano | 106 (22,9%) |
| HAS | 309 (66,9%) |
| DM | 118 (25,5%) |
| DCVA | 153 (33,1%) |
| História familiar de DCVA | 263 (56,9%) |
| História familiar de DLP | 312 (67,5%) |
| DCVA precoce | 68 (14,7%) |
| Tabagismo Atual | 41 (8,8%) |
| Ex Tabagista | 170 (36,8%) |
| Nunca Fumou | 260 (56,2%) |

| | |
|-------------------------------------|-------------|
| Hipotireoidismo | 70 (15,1%) |
| Depressão | 87 (18,8%) |
| Neoplasias | 32 (6,9%) |
| Osteoporose | 57 (12,3%) |
| Uso de TRH | 19 (4,1%) |
| Idade da menopausa (em anos) | 47 ± 8 |
| Colesterol total (mg/dL) | 260± 64 |
| HDL-C (mg/dL) | 48± 10 |
| LDL-C (mg/dL) | 180± 58 |
| Triglicérides (mg/dL) | 148± 59 |
| Terapia hipolipemiante | 389 (84,2%) |
| Uso de ezetimiba | 189 (40,9%) |
| Estatina alta dose | 266 (57,5%) |

Legenda da tabela 1: Dados

contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; DLP – dislipidemia; IMC- índice de massa corporal ; CT- colesterol total; TRH- terapia de reposição hormonal

6.2 Comparação entre idosos HF+ e HF-

A Tabela 2 mostra a comparação entre idosos HF+ (n = 198) e HF- (n = 264). Não houve diferenças em relação à idade e frequência de indivíduos muito idosos. Em ambos os grupos, houve uma maior proporção de sexo feminino, porém, a presença de homens era superior no grupo HF+ (p = 0,002). Houve uma frequência maior de casos índice no grupo não HF (p <0,001) e 95% (n = 188) de casos de HF foram causados por variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no *LDLR*, enquanto 4,5% (n = 9) e 0,5% (n=1) tiveram variantes em *APOB* e *PCSK9*, respectivamente.

Os grupos não diferiram em relação à frequência de fumantes e ex-fumantes, e hipertensão arterial, no entanto, havia mais indivíduos com diabetes no grupo dos indivíduos com variantes genéticas identificadas ($p = 0,004$). Embora neste último, a mediana de duração da terapia hipolipemiante fosse 4 anos mais longa ($p < 0,001$), não houve diferenças entre a frequência e a alta intensidade desta terapia. Além disso, ressaltamos que em ambos os grupos a terapia hipolipemiante teve início em uma idade média superior a 50 anos.

Em relação aos estigmas cutâneos da HF, houve maior frequências de xantomas, arcos corneanos/senis e xantelasmas (todos valores de $p < 0,001$) no grupo HF+; por outro lado, houve maior frequência de sobrepeso e obesidade no HF- ($p = 0,04$). Indivíduos HF+ também apresentaram LDL-C mais alto ($p = 0,013$), mas HDL-C mais baixo ($p < 0,001$) e concentrações mais altas de triglicérides ($p < 0,001$). Além disso, apresentaram frequências mais altas de história familiar de hipercolesterolemia ($p < 0,001$) ou DCVA precoce ($p < 0,001$), DCVA prévia ($p = 0,002$). Quando apenas indivíduos com valores do escore DLCN ≥ 3 pontos foram avaliados ($n = 270$), aqueles com teste positivo para variantes genéticas tiveram uma maior frequência de DCVA (46,6%, $n = 41$ de 88) do que aqueles com teste negativo (33%, $n = 60$ de 182), 1,77 (IC 95%: 1,05 a 2,98), $p = 0,030$.

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais de idosos com ou sem diagnóstico genético de HF.

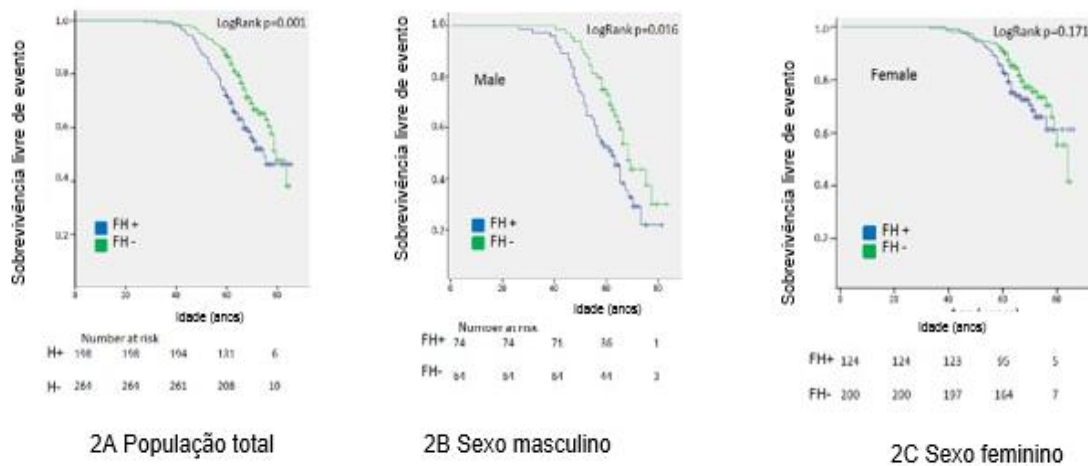
| Características (n=462) | HF+ (n=198) | HF - (n=264) | p |
|---|--------------------|---------------------|----------|
| Idade (anos) | 66 (62;71) | 66 (63;71) | 0,68 |
| Idade ≥ 80 anos | 12 (6,1%) | 17 (6,4%) | 0,87 |
| Sexo masculino | 74 (37,4%) | 64 (24,2%) | 0,002 |
| Casos índices | 78 (39,4%) | 239 (90,5%) | <0,001 |
| Hipertensão | 123 (62,1%) | 186 (70,7%) | 0,06 |
| Diabetes | 64 (32,3%) | 54 (20,6%) | 0,004 |
| Tabagismo atual + prévio | 77 (38,8%) | 114 (43,2%) | 0,45 |
| História Familiar de Hipercolesterolemia | 156 (78,8%) | 156 (59,1%) | <0,001 |
| História familiar de DCVA | 130 (65,6%) | 133 (50,3%) | <0,001 |
| DCVA prévia | 81 (40,9%) | 72 (27,3%) | 0,002 |
| DCVA precoce | 44 (22,2%) | 24 (9,0%) | <0,001 |
| Idade do primeiro evento DCVA (anos) | 57(49;63) | 62 (53;67) | 0,06 |
| DCLN excluindo arco corneano | 6 (5;9) | 5 (4;6) | <0,001 |
| /Uso de terapia hipolipemiante | 169 (88,5%) | 236 (91,5%) | 0,29 |
| Terapia hipolipemiante de alta potência | 121 (61,7%) | 145 (55,8%) | 0,20 |
| Duração da terapia hipolipemiante (anos) | 11(7;20) | 7(3;13) | <0,001 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante | 54 (47;61) | 59 (52;64) | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 26 (23,7;29,8) | 27,2 (24;30,8) | 0,38 |
| IMC ≥27 (kg/m ²) | 78 (41,9%) | 133 (52%) | 0,04 |
| Xantomas | 52 (26,5%) | 6 (2,3%) | <0,001 |
| Arco Corneano/Senil | 71 (36,4%) | 35 (13,3%) | <0,001 |
| Xantelasma | 26 (13,3%) | 10 (3,8%) | <0,001 |
| CT (mg/dL) | 321 (259;387) | 319 (29;343) | 0,45 |
| HDL-C (mg/dL) | 45 (39;55) | 50(42;59) | <0,001 |
| Maior LDL-C disponível (mg/dL) | 243 (179;302) | 228 (209; 251) | 0,013 |
| Triglicérides (mg/dL) | 132 (98;186) | 164(128;229) | <0,001 |

Legenda da tabela 2: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal ; CT- colesterol total

As Figuras 2A-C mostram as estimativas de Kaplan-Meier para o tempo do primeiro evento cardiovascular para os indivíduos com HF+ e HF- (2A) e de acordo com o sexo (2B-2C). No geral, os indivíduos com HF+ apresentaram menor tempo para eventos (log-rank $p < 0,001$) do que os HF-, mas isso foi observado apenas entre os homens (log-rank $p = 0,011$ e $0,116$, respectivamente para as figuras 2B e 2C).

Figura 2A-C: Curvas de Kaplan Meier para ocorrência de eventos cardiovasculares segundo a presença de variante (2A) e de acordo com o sexo (2B sexo masculino e 2C sexo feminino)

.]



6.3 Comparação entre indivíduos idosos matriculados ou não no ambulatório de lípidos

As tabelas 3 e 4 mostram características clínicas, moleculares e laboratoriais de indivíduos HF+ e HF- matriculados no ambulatório de lípidos e incluídos no estudo (n=462) ou não matriculados e excluídos (n=450) e respectivamente incluídos ou não no estudo. É importante ressaltar que estes dois grupos foram semelhantes em relação à frequência de variantes defeituosas ou nulas do *LDLR*, DCVA, história familiar de DCVA precoce, porém, perfil lipídico, xantomas e diabetes foram superiores no primeiro grupo. Em indivíduos não HF, não houve diferenças entre os incluídos ou excluídos em relação as frequências de DCVA. Em ambos os grupos, os indivíduos HF+ e HF- matriculados utilizavam em maior número terapia hipolipemiante e dosagem de alta potência de estatinas em comparação aos seus pares não matriculados.

Tabela 3: Características clínicas, moleculares e laboratoriais de idosos HF matriculados ou não no ambulatório de lípidos

| Características (n=326) | HF+ matriculados no ambulatório de lípidos (n=198) | HF+ não matriculados no ambulatório de lípidos (n=128) | p |
|---|---|---|----------|
| Idade (anos) | 66 (62;71) | 68 (62;75) | 0,12 |
| Idade ≥ 80 anos | 12 (6,1%) | 16 (12,5%) | 0,07 |
| Sexo masculino | 74 (37,4%) | 41 (32%) | 0,32 |
| Casos índices | 78 (39,4%) | 18 (14,1%) | <0,001 |
| Variante do LDLR | 188 (95,4%) | 121 (96%) | 0,79 |
| Variante nula do LDLR | 24 (14,4%) | 7 (10,3%) | 0,10 |
| HAS | 123 (62,4%) | 69 (58%) | 0,43 |
| DM | 64 (32,3%) | 25 (21,4%) | 0,037 |
| Tabagismo atual + prévio | 77 (40,3%) | 53 (43,1%) | 0,62 |
| História familiar de DCVA | 130 (65,6%) | 73 (73%) | 0,49 |
| História Familiar de Hipercolesterolemia | 156 (78,8%) | 93 (90,3%) | 0,06 |
| DCVA prévia | 81 (40,9%) | 58 (45,3%) | 0,43 |
| DCVA precoce | 44 (22,2%) | 29 (22,6%) | 0,64 |
| Idade do primeiro evento cardiovascular (anos) | 57 (49;63) | 57 (47;62) | 0,58 |
| Idade do evento cardiovascular precoce (anos) | 50 (46;59) | 49,5 (47;59) | 0,98 |
| Uso de terapia hipolipemiante | 169 (88,5%) | 93 (73,2%) | 0,01 |
| Terapia hipolipemiante de alta potência | 121 (61,7%) | 40 (31,7%) | <0,001 |

| | | | |
|--|----------------|-----------------|-------|
| Duração da terapia hipolipemiante (anos) | 10,5 (5; 19) | 14(4;18) | 0,86 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante | 54 (47;61) | 56(47;67) | 0,40 |
| IMC (kg/m²) | 26 (23,7;29,8) | 26,6 (24,3; 30) | 0,49 |
| IMC > 27 kg/m² | 78 (39,4%) | 50 (39%) | 0,65 |
| Xantomas | 52 (26,5%) | 12 (10,4%) | 0,001 |
| Arco corneano/senil | 71 (36,4%) | 35 (13,3%) | 0,037 |
| Xantelasma | 26 (13,3%) | 21(18,9%) | 0,19 |
| CT mais alto (mg/dL) | 321 (259;387) | 317(239;391) | 0,85 |
| HDL-C (mg/dL) | 45 (39;55) | 49(40;59) | 0,17 |
| LDL-C (mg/dL) | 243 (179;302) | 238 (159;310) | 0,68 |
| Triglicérides (mg/dL) | 132 (97;186) | 134(99;177) | 0,98 |

Legenda da tabela 3: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; LDLR - gene do receptor de LDL; CT- colesterol total

Tabela 4: Características clínicas e laboratoriais de idosos sem HF com e sem matrícula no ambulatório de lípidos.

| Características | HF- matriculados no ambulatório de lípidos (N=264) | HF- não matriculados no ambulatório de lípidos (n=322) | p |
|---|---|---|----------|
| Idade (anos) | 66 (63;71) | 67 (62;72) | 0,29 |
| Idade ≥ 80 anos | 17(6,4%) | 29(9%) | 0,25 |
| Sexo masculino | 64 (24,2%) | 106 (32,9%) | 0,02 |
| Casos índices | 239 (90,5%) | 117 (36,2%) | <0,001 |
| HAS | 186 (70,7%) | 157 (55,5%) | 0,001 |
| DM | 54 (20,6%) | 73 (25,6%) | 0,17 |
| Tabagismo atual + prévio | 114 (44%) | 148 (47,5%) | 0,43 |
| História familiar de DCVA | 133 (50,3%) | 141 (51,6%) | 0,95 |
| História Familiar de DLP | 156 (59,1%) | 199 (72,9%) | 0,002 |
| DCVA prévia | 72 (27,3%) | 81 (25,2%) | 0,56 |
| DCVA precoce | 24 (9,0%) | 32 (10%) | 0,36 |
| Idade do primeiro DCVA | 62 (53;67) | 58 (54;69) | 0,83 |
| Uso de terapia hipolipemiante | 236 (91,5%) | 173(57,7%) | <0,001 |
| Duração da terapia hipolipemiante | 7 (3;13) | 6(2;10) | 0,65 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante (anos) | 59(52;64) | 60(55;66) | 0,47 |

| | | | |
|--|-----------------|---------------|--------|
| Terapia hipolipemiante de alta potência | 145 (55,8%) | 50(17,6%) | <0,001 |
| IMC (kg/m²) | 27,2 (24; 30,8) | 27 (24;29,6) | 0,69 |
| IMC ≥ 27 (kg/m²) | 133(50,4%) | 144(44,7%) | 0,68 |
| Xantomas | 6 (2,3%) | 7(1,3%) | 0,95 |
| Arco corneano/senil | 35 (13,3%) | 30 (10,1%) | 0,23 |
| Xantelasma | 10 (3,8%) | 15(5%) | 0,50 |
| CT mais alto disponível (mg/dL) | 319 (291;343) | 252 (205;310) | <0,001 |
| HDL-C (mg/dL) | 50 (42;59) | 49 (41;58) | 0,61 |
| LDL-C (mg/dL) | 229 (209;251) | 157 (110;227) | 0,01 |
| TG (mg/dL) | 163 (128;229) | 148 (108;197) | 0,01 |

Legenda da tabela 4: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

6.4 HF e doença cardiovascular aterosclerótica

Dos 198 indivíduos com variantes genéticas encontradas, 81 possuíam histórico de DCVA. A média de ocorrência do evento foi de 56±11 anos (variando de 28 a 84 anos), sendo que nos 22.2% dos indivíduos apresentaram DCVA precoce com mediana de idade de inferior a 57 anos (49;53). A principal causa de morbimortalidade foi coronariana, tendo ocorrido infarto do miocárdio em 54,3% e revascularização coronariana em 66,7%. A incidência de dois ou mais eventos ocorreu em cerca de dois terços (60,5%) dos indivíduos com evento cardiovascular prévio. Os dados são demonstrados na tabela 5.

Tabela 5: Manifestações de DCVA em idosos com HF+ (n = 81)

| Variáveis | N (%) |
|---|-------------|
| N | 81 |
| Angina instável | 37 (48.1%) |
| Infarto agudo do miocárdio | 44 (54.3%) |
| AIT/AVC | 12 (15.2%) |
| Angioplastia coronariana | 41 (51.2%) |
| Cirurgia de revascularização miocárdica | 12 (15.58%) |
| Cirurgia/angioplastia de carótida | 6 (7.6%) |
| Doença arterial periférica | 2 (2.4%) |
| Indivíduos com ≥ 2 eventos de DCVA | 49(60.5%) |

Legenda da tabela 5: os eventos não são mutuamente exclusivos e os pacientes podem ter mais de um evento.

6.5 Comparação entre Indivíduos HF+ com e sem doença cardiovascular aterosclerótica prévia

A tabela 6 mostra as características clínicas, moleculares e laboratoriais dos idosos com HF que apresentam ou não DCVA prévia. Aqueles com DCVA eram mais frequentemente do sexo masculino ($p < 0,001$), apresentavam mais indivíduos fumantes atuais e ex-fumantes ($p = 0,001$), com histórico familiar de DCVA precoce ($p = 0,02$), uso de terapia hipolipemiante de alta intensidade ($p = 0,02$) e por maior período de tempo ($p = 0,04$). Além disso, apresentavam menor colesterol total ($p = 0,03$) e níveis de HDL-C ($p = 0,002$). No entanto, não foram observadas diferenças na frequência de variantes nulas de *LDLR*, estigmas cutâneos de HF e nas concentrações de LDL-C.

Tabela 6: Características clínicas e laboratoriais de idosos com HF com ou sem DCVA

| Prévia | | | |
|---|----------------------|-----------------------|----------|
| Características (n=198) | DCVA + (n=81) | DCVA – (n=117) | p |
| Idade (anos) | 66 (63;72) | 65 (62;71) | 0,38 |
| Idade ≥ 80 anos | 5 (6,2%) | 7 (6%) | 0,95 |
| Sexo masculino | 46 (56,8%) | 28 (23,9%) | <0,001 |
| Casos índices | 35(43,2%) | 43(36,8%) | 0,36 |
| Variante <i>LDLR</i> | 78 (96,3%) | 110 (94,0%) | 0,63 |
| Variante nula <i>LDLR</i> | 9 (11,1%) | 14 (11,9%) | 0,53 |
| HAS | 56 (69,2%) | 67 (57,3%) | 0,07 |
| DM | 25 (30,9%) | 39 (33,3%) | 0,71 |
| Tabagismo ativo e prévio | 43 (53%) | 34 (29,1%) | 0,001 |
| História familiar de DCVA | 62 (78,5%) | 68 (62,4%) | 0,02 |
| DCLN excluindo arco corneano | 7 (5) | 6 (4) | 0,298 |
| uso de terapia hipolipemiante | 74 (92,5%) | 95(85,6%) | 0,14 |
| Terapia hipolipemiante de alta potência | 57 (70,3%) | 64 (54,7%) | 0,02 |
| Duração da terapia hipolipemiante (anos) | 14(7;20) | 10(5;18) | 0,04 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante (anos) | 51 (46;60) | 56(48;61) | 0,11 |
| IMC (kg/m²) | 25,6 (23,7;29,6) | 26,2 (23,7;30,1) | 0,81 |
| IMC ≥27 (kg/m²) | 31 (38,3%) | 47 (40,2%) | 0,70 |
| Xantomas | 24 (29,6%) | 28 (24,1%) | 0,36 |
| Arco Corneano/Senil | 34 (42,0%) | 37 (31,6%) | 0,14 |
| Xantelasmas | 10 (12,3%) | 16 (13,6%) | 0,75 |
| CT mais alto disponível (mg/dL) | 309 (242;346) | 334 (284;395) | 0,03 |
| HDL-C (mg/dL) | 42 (35;51) | 47 (41;56) | 0,002 |
| LDL-C (mg/dL) | 226 (167;273) | 250 (191;312) | 0,22 |

| | | | |
|-------------------|----------------|---------------|------|
| TG (mg/dl) | 128 (89,5;189) | 134 (101;186) | 0,63 |
|-------------------|----------------|---------------|------|

Legenda da tabela 6: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

As tabelas 7 e 8 mostram, respectivamente, a análise de regressão de Cox univariada e multivariada dos biomarcadores clínicos, laboratoriais e presença de DCVA. Após análise multivariada, apenas o sexo masculino [OR 2,67 (IC 95% 1,50-4,73)] e a idade em que a terapia hipolipemiante foi iniciada [OR 0,96 (IC 95% 0,93-0,99)] foram associados de forma independente à DCVA em indivíduos idosos com HF.

Tabela 7- Associações univariadas de Cox com eventos prévios de doença cardiovascular aterosclerótica prévia em idosos com HF (n = 81)

| Variáveis | HR | IC 95% | p |
|---|-------|-------------|--------|
| Idade | 0,957 | 0,91-0,99 | 0,032 |
| Sexo masculino | 3,05 | 1,96-4,75 | <0,001 |
| História familiar de DCVA | 2,06 | 1,20-3,54 | 0,009 |
| Hipertensão | 1,32 | 0,82-2,14 | 0,246 |
| Diabetes | 0,90 | 0,56-1,44 | 0,66 |
| IMC > 27(Kg/m ²) | 0,97 | 0,61-1,53 | 0,90 |
| Xantomas | 1,28 | 0,79-2,07 | 0,306 |
| Arco corneano/senil | 1,31 | 0,84-2,05 | 0,225 |
| Tabagismo atual e prévio | 2,34 | 1,50-3,66 | <0,001 |
| Uso atual de terapia hipolipemiante | 1,21 | 0,65-2,24 | 0,54 |
| Anos de uso de terapia hipolipemiante | 0,996 | 0,94-1,04 | 0,871 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante | 0,97 | 0,95-0,98 | 0,002 |
| Terapia hipolipemiante de alta potência | 2,83 | 1,12-2,98 | 0,015 |
| CT mais elevado disponível | 0,99 | 0,99-1,00 | 0,064 |
| TG | 0,99 | 0,996-1,003 | 0,756 |
| HDL-C | 0,96 | 0,94-0,98 | 0,002 |
| LDL-C | 0,99 | 0,996-1,002 | 0,347 |

Legenda da tabela 7: DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

Tabela 8 - Associações multivariadas de Cox com eventos prévios de doença aterosclerótica cardiovascular prévia em idosos com HF (n = 81)

| Modelo 1 | HR | IC 95% | P |
|--|-----------|---------------|----------|
| Sexo masculino | 3,04 | 1,95-4,73 | <0,001 |
| Idade | 0,95 | 0,92-0,99 | 0,036 |
| Modelo 2: | | | |
| Sexo Masculino | 2,32 | 1,34-4,01 | 0,003 |
| Idade | 0,97 | 0,93-1,02 | 0,381 |
| HDL-C | 0,98 | 0,96-1,01 | 0,218 |
| História familiar de DCVA precoce | 2,08 | 1,09-3,97 | 0,026 |
| Tabagismo atual e prévio | 1,31 | 0,77-2,23 | 0,319 |
| Modelo 3: | | | |
| Idade | 1,01 | 0,95-1,07 | 0,70 |
| Sexo Masculino | 2,67 | 1,50-4,73 | 0,001 |
| HDL-C | 0,98 | 0,96-1,01 | 0,369 |
| História familiar de DCVA precoce | 1,80 | 0,88-3,65 | 0,102 |
| Tabagismo atual e prévio | 1,60 | 0,90-2,84 | 0,110 |
| Idade de início da terapia hipolipemiante | 0,96 | 0,93-0,99 | 0,009 |

Legenda da tabela 8: DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica

6.6 Análise prospectiva e ocorrência de DCVA no seguimento ambulatorial de idosos com hipercolesterolemia

Para análise dos fatores relacionados à ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos hipercolesterolêmicos idosos com diagnóstico molecular, positivo ou não, foram analisados os prontuários e as consultas de 377 indivíduos que apresentaram no mínimo 6 meses de seguimento após matrícula na unidade clínica de lípidos do InCor-HCMFUSP. Ocorreram 56 novos eventos cardiovasculares durante um seguimento mediano de 4,8 (3-7) anos, sendo que destes 47 foram primeiros eventos correspondendo a uma taxa de 2,6 eventos/ 100 pacientes ano. A tabela 9 mostra a natureza desses eventos. Observa-se que predominantemente são de natureza coronariana e que 10 pacientes (17,8%) apresentaram mais de um evento durante o seguimento.

Inicialmente os pacientes foram divididos em dois grupos, com ou sem eventos cardiovasculares. A Tabela 10 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos divididos pela ocorrência de DCVA durante o seguimento. Não houve diferenças quanto à idade, hipertensão, tempo ou potência de uso de estatinas, nem perfis lipídicos de admissão e seguimento. Por outro lado, o grupo com ocorrência de DCVA apresentou maior frequência de homens, fumantes atuais, diabetes, variantes genéticas de HF e história de evento aterosclerótico prévio (todos p-valores <0,05).

Posteriormente, os pacientes foram divididos de acordo com a ausência ou presença de variante genética e DCVA prévios (2x2), descritos na tabela 11. Os grupos foram similares em relação a idade, antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, IMC, uso atual de estatinas, terapia hipolipemiante de alta

intensidade, duração da terapia hipolipemiante e valores de CT e LDL-C na última consulta do seguimento. Houve maior prevalência de indivíduos do sexo masculino, um maior número de diabéticos, tabagistas atuais e prévios e valores mais baixos de HDL-C nos grupos que desenvolveram DCVA (todos valores de $p < 0,05$).

A tabela 12 mostra parâmetros associados com desenvolvimento de DCVA na análise univariada de Cox. Sexo masculino ($p=0,002$), presença de variante genética ($p=0,006$), diabetes mellitus ($p=0,006$), tabagismo atual ($p=0,028$) e DCVA prévia ($p=0,000$) associaram-se de forma positiva com o desenvolvimento de um evento cardiovascular. Não houve associação com terapia hipolipemiante, sua duração, intensidade e perfil lipídico atual ou progresso exceto com o HDL-C no diagnóstico com o risco de eventos. Indivíduos considerados como casos índice na cascata genética foram associados com menor risco de desenvolvimento de DCVA no seguimento ($p=0,004$).

A tabela 13 mostra o risco de ocorrência de DCVA nos grupos agrupados conforme a presença ou não de variante genética e ou DCVA prévia na análise univariada de Cox. Considerando-se o grupo com variante e DCVA prévia negativos como referência todos os outros grupos apresentaram um maior risco HR de ocorrência de DCVA no seguimento sendo que a maior HR ocorreu naqueles com variante+/DVCA+. Já a figura 3 mostra as curvas de Kaplan-Meier de tempo para os eventos durante o seguimento sendo que houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,000$ log-rank test).

Finalmente a figura 4 mostra o risco multivariado ajustado de DCVA incidente nos grupos de acordo com a presença ou ausência de variante genética e/ou DCVA prévia. Considerando o grupo Variante-/DCVA- como referência, aqueles com variante-/DCVA+ e variante+/DCVA+ tiveram maior HR para eventos incidentes 7,87 e 6,50 respectivamente, porém não houve diferença significativa para aqueles com variante+/DCVA-. Não foi encontrada interação entre DCVA anterior e presença de variantes de HF na predição de DCVA incidente ($p=0,267$) e, após ajuste multivariado, o único fator independente para a ocorrência de DCVA foi a presença de evento cardiovascular prévio.

Tabela 9. Descrição dos eventos cardiovasculares ocorridos durante o seguimento.

| Variáveis | N (%) |
|---|------------|
| N | 56 (100%) |
| Angina estável, instável e cateterismo com obstrução >50% | 10 (17,8%) |
| IAM | 8 (14,2%) |
| AVC/ AIT | 9 (16,07%) |
| Angioplastia coronariana | 7 (12,5%) |
| Cirurgia de revascularização miocárdica | 10 (17,8%) |
| Cirurgia de troca valvar aórtica | 1 (1,7%) |
| Doença Arterial Periférica | 2 (3,5%) |
| Indivíduos com 2 ou mais eventos | 10 (17,8%) |
| Morte por todas as causas | 3 (5,3%) |
| Morte por causa cardiovascular | 2 (3,5%) |

Tabela 10: características clínicas e laboratoriais dos indivíduos divididos pela ocorrência de DCVA durante o seguimento

| Variável | Com evento CV no seguimento (n= 47) | Sem evento CV no seguimento (n=330) | P |
|---|--|--|----------|
| Idade (anos) | 65 (62;70) | 66 (63;71) | 0,551 |
| Idade ≥ 80 anos | 0 (0%) | 20 (6,1%) | 0,065 |
| Sexo masculino | 22 (46,8%) | 87 (26,3%) | 0,004 |
| Variante genética presente | 31 (66,0%) | 130 (39,4%) | 0,001 |
| Casos índices | 24 (51,1%) | 247 (74,8%) | 0,001 |
| HAS | 37 (78,7%) | 223 (67,8%) | 0,129 |
| DM | 20 (42,6%) | 79 (24,1%) | 0,007 |
| Tabagismo atual + prévio | 22 (46,8%) | 124 (37,6%) | 0,177 |
| Tabagismo atual | 7 (14,8%) | 23 (7,0%) | 0,058 |
| História familiar de DCVA precoce | 32 (68,1%) | 180 (54,5%) | 0,065 |
| DCVA prévia | 29 (61,7%) | 92 (27,9%) | 0,000 |
| DCVA precoce | 15 (31,9%) | 45 (13,6%) | 0,001 |
| Idade do primeiro evento DCVA | 56 (49;65,5) | 57 (50;63) | 0,756 |
| Escore DLCN excluindo arco senil e mutações* | 6 (4,5;8,5) | 5 (4;7) | 0,101 |
| Uso atual de estatinas | 39 (83,0%) | 282 (85,4%) | 0,514 |
| Terapia hipolipemiante de alta intensidade | 30 (63,8%) | 197 (59,7%) | 0,518 |
| Duração da terapia hipolipemiante (anos) | 10 (5,5;20) | 9 (4,5;15) | 0,170 |
| Idade de início das estatinas (anos) | 54 (49;63) | 58 (50,5;62) | 0,192 |

| | | | |
|----------------------------------|-------------------|----------------|-------|
| IMC (kg/m²) | 26,5 (24,4; 30,4) | 26,6 (24;30,5) | 0,881 |
| Xantomas | 8 (17,0%) | 43 (13,0%) | 0,464 |
| Arco corneano/senil | 13 (27,6%) | 76 (23,0%) | 0,492 |
| CT basal (mg/dL) | 270 (205;313) | 261 (195;315) | 0,622 |
| CT seguimento | 234 (208;288) | 216 (183;279) | 0,126 |
| HDL-C basal (mg/dL) | 46 (38;52) | 50 (42;59) | 0,012 |
| HDL-C seguimento | 49 (39;58) | 52 (44;63) | 0,145 |
| LDL-C basal (mg/dL) | 201 (142;240) | 179 (120;230) | 0,171 |
| LDL-c seguimento | 148 (121;192) | 142 (108;202) | 0,238 |
| TG basal (mg/dL) | 124 (85;174) | 132 (91;188) | 0,902 |
| TG seguimento | 130 (88;201) | 124 (86;159) | 0,581 |
| Glicemia de jejum (mg/dL) | 110 (96;148) | 104 (96;116) | 0,161 |

Legenda da tabela 8: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

Tabela 11: Características clínicas e laboratoriais de indivíduos seguidos no ambulatório de lipídes do InCor de acordo com presença de variante para HF ou doença cardiovascular prévia

| Variável | População Total (N=377) | Variantes negativa; DCVA negativa (N=161) | Variantes positivas; DCVA negativa (N=95) | Variantes negativa; DCVA positiva (N=55) | Variantes positivas; DCVA positiva (N=66) | p |
|--|-------------------------|---|---|--|---|-------|
| Idade (anos) | 66 (63;71) | 66 (62;70) | 65 (62;71) | 66 (63;74) | 65 (63 ;71) | 0,674 |
| Idade ≥ 80 anos | 20 (5,3%) | 6 (3,7%) | 6 (6,3%) | 6 (10,9%) | 2 (3%) | 0,164 |
| Idade final seguimento | 71 (67;76) | 71 (67;75) | 69 (66;75) | 71 (68;73) | 69 (67;76) | 0,543 |
| Sexo masculino | 109 (28,9%) | 27 (16,8%) | 20 (21,1%) | 25 (45,5%) | 37 (56,1%) | 0,000 |
| Variante genética presente | 161 (42,7%) | - | 95 (100%) | - | 66 (100%) | - |
| Casos índices | 271 (71,9%) | 147 (91,3%) | 38 (40%) | 55 (100%) | 31 (47%) | 0,000 |
| HAS | 260 (68,9%) | 112 (69,5%) | 57 (60%) | 43 (79,6%) | 48 (72,7%) | 0,075 |
| DM | 99 (26,2%) | 28 (17,4%) | 31 (32,6%) | 18 (33,3%) | 22 (33,3%) | 0,010 |
| Tabagismo atual + prévio | 146 (38,7%) | 60 (37,2%) | 25 (26,3%) | 30 (56,6%) | 31 (48,4%) | 0,002 |
| Tabagismo atual | 30 (7,9%) | 11 (6,8%) | 3 (3,2%) | 9 (17%) | 7 (10,9%) | 0,024 |
| História familiar de DCVA precoce | 212 (56,2%) | 82 (50,9%) | 53 (55,8%) | 27 (49,1%) | 50 (76,9%) | 0,005 |
| Evento DCVA prévio | 121 (32,1%) | - | - | 55 (100%) | 66 (100%) | 0,000 |
| Evento DCVA precoce | 60 (15,9%) | - | - | 19 (34,5%) | 41 (62,1%) | 0,000 |
| Idade (anos) do primeiro evento DCVA | 57(50;63) | - | - | 60 (50,5;67) | 55,5 (49;61) | 0,048 |
| Escore DLCN excluindo arco senil e variantes* | 5 (4;7) | 4 (4;6) | 6 (5;9) | 6 (4;8) | 7 (5;11) | 0,000 |
| Uso de estatinas na admissão | 336 (89,1%) | 138 (85,7%) | 82 (86,3%) | 50 (94,3%) | 62 (96,9%) | 0,132 |

| | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|------------------|-------|
| Terapia hipolipemiante de alta intensidade na admissão | 228 (60,4%) | 91 (56,5%) | 53 (55,8%) | 17 (31,5%) | 46 (70,8%) | 0,118 |
| Duração da terapia hipolipemiante na admissão (anos) | 9 (5;16) | 7 (3;12) | 10 (5;16) | 7 (4;12) | 14 (8;20) | 0,115 |
| Idade que iniciou estatinas (anos) | 58 (50;62) | 59 (55;64) | 57 (49,5;62,5) | 60 (54;64) | 51 (46;60) | 0,098 |
| IMC (kg/m²) | 26,66 (24,1;30,4) | 27,1 (24,6;31) | 26,2 (23,6;30,4) | 27,4 (23,9;29,9) | 26,6 (23,8;29,7) | 0,260 |
| Xantomas | 51 (13,5%) | 4 (2,5%) | 24 (25,3%) | 0 | 23 (34,8%) | 0,000 |
| Arco senil/ corneano | 89 (23,6%) | 23 (14,3%) | 30 (31,6%) | 6 (10,9%) | 30 (45,5%) | 0,000 |
| CT Basal (mg/dL) | 261 (200;314) | 283 (197;313) | 234 (197;292) | 307 (282,5; 337) | 231 (186;293) | 0,001 |
| CT Seguimento | 220 (185;280) | 211 (177;288) | 222,5 (191,5; 258,5) | 232,5 (210;282) | 224 (176;278) | 0,479 |
| HDL-C Basal (mg/dL) | 50(42;59) | 52 (43;61) | 50 (43;58) | 47 (41;56,5) | 45 (36;57) | 0,005 |
| HDL-C Seguimento | 52(43;62) | 53 (45;62) | 52 (45;65) | 51 (39;59,5) | 47 (39;56,5) | 0,004 |
| LDL-C Basal (mg/dL) | 180 (123;232) | 193 (113,5;225,5) | 158 (127;212) | 226 (208;241) | 160 (123;236) | 0,014 |
| LDL-C Seguimento | 144 (109;200) | 131,5 (103;205) | 150 (111,5; 200,5) | 154 (119;197) | 145 (110;193) | 0,342 |
| TG Basal (mg/dL) | 130 (91;185) | 142 (106,5;313) | 101 (80;134) | 173 (138;235) | 96 (76,5;15,5) | 0,000 |
| TG Seguimento | 124 (88;160) | 137 (83;178,5) | 103,5 (78;142) | 139 (121;176) | 96,5 (66;155) | 0,000 |
| Glicemia basal (mg/dL) | 104 (97;116) | 104 (98;116) | 100 (92;114) | 110 (101;143) | 100 (95;115,5) | 0,026 |

Legenda da tabela 9: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

Tabela 12– Análise univariada de Cox mostrando parâmetros associados com desenvolvimento de DCVA durante o seguimento (n=47) em 377 idosos

| Variável | HR | IC 95 | P |
|---|-------|--------------|-------|
| Idade (anos) | 0,986 | 0,938-1,036 | 0,573 |
| Idade ≥ 80 anos | 0,046 | 0,000-14,462 | 0,294 |
| Sexo masculino | 2,533 | 1,427-4,498 | 0,002 |
| Variante genética presente | 2,280 | 1,243-4,180 | 0,008 |
| Casos índices | 0,415 | 0,234-0,736 | 0,003 |
| HAS | 1,653 | 0,822-3,325 | 0,159 |
| DM | 2,122 | 1,190-3,784 | 0,011 |
| Tabagismo atual + prévio | 1,658 | 0,921-2,983 | 0,092 |
| Tabagismo atual | 2,545 | 1,131-5,728 | 0,024 |
| História familiar de DCVA precoce | 1,749 | 0,918-3,332 | 0,089 |
| DCVA prévia | 4,114 | 2,283-7,415 | 0,000 |
| DCVA precoce | 2,484 | 1,336-4,619 | 0,004 |
| Idade do primeiro evento DCVA | 0,998 | 0,960-1,038 | 0,937 |
| Escore DLCN excluindo arco senil e mutações* | 1,051 | 0,917-1,205 | 0,475 |
| Uso atual de estatinas | 1,061 | 0,257-4,383 | 0,935 |
| Terapia hipolipemiante de alta intensidade | 0,938 | 0,510-1,723 | 0,836 |
| Duração da terapia hipolipemiante (anos) | 1,017 | 0,985-1,050 | 0,304 |
| Idade de início das estatinas (anos) | 0,980 | 0,924-1,040 | 0,509 |
| IMC (kg/m²) | 0,999 | 0,941-1,060 | 0,974 |
| Xantomas | 1,211 | 0,565-2,595 | 0,623 |

| | | | |
|----------------------------|-------|-------------|-------|
| Arco corneano/senil | 1,057 | 0,557-2,006 | 0,865 |
| CT basal (mg/dL) | 1,002 | 0,998-1,006 | 0,286 |
| CT seguimento | 1,004 | 1,000-1,007 | 0,058 |
| HDL-C basal (mg/dL) | 0,965 | 0,938-0,993 | 0,013 |
| HDL-C seguimento | 0,977 | 0,953-1,002 | 0,070 |
| LDL-C basal (mg/dL) | 1,003 | 0,999-1,006 | 0,132 |
| LDL-c seguimento | 1,003 | 0,999-1,007 | 0,161 |
| TG basal (mg/dL) | 1,001 | 0,997-1,005 | 0,590 |
| TG seguimento | 1,001 | 0,998-1,005 | 0,443 |

Legenda da tabela 12: Dados contínuos expressos em medianas (% 25;% 75); DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica; IMC- índice de massa corporal; CT- colesterol total

Tabela 13. Análise univariada de Cox em relação à ocorrência de DCVA nos grupos conforme a presença ou não de variante genética e/ou DCVA prévia.

| Variável | HR | IC 95 | p |
|-------------------------|------------|--------------|----------|
| Variante-/DCVA- | Referência | Referência | - |
| Variante +/DCVA- | 3,189 | 1,210-8,407 | 0,019 |
| Variante -/DCVA+ | 6,509 | 2,360-17,953 | 0,000 |
| Variante+/DCVA+ | 7,873 | 3,142-19,727 | 0,000 |

Legenda da tabela 11: DCVA- doença cardiovascular aterosclerótica;

Figura 3 - Hazard ratios (IC 95%) para eventos cardiovasculares ajustados para sexo masculino , HDL-C no basal , diabetes mellitus e tabagismo ativo

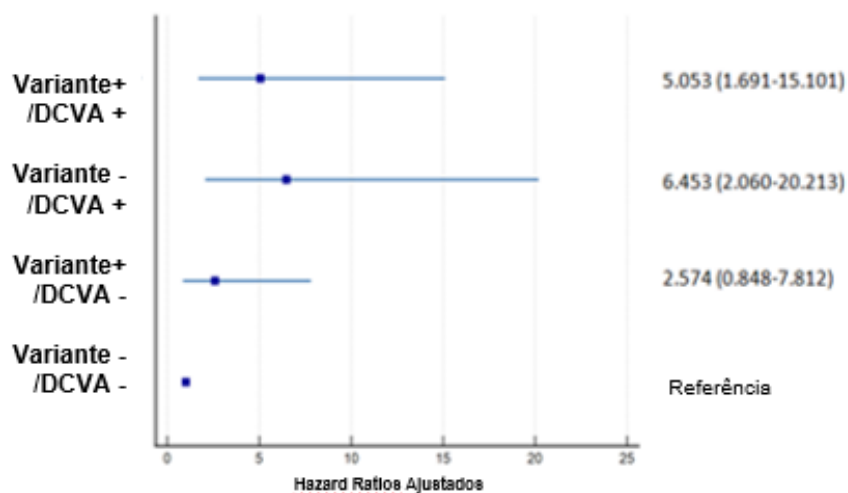
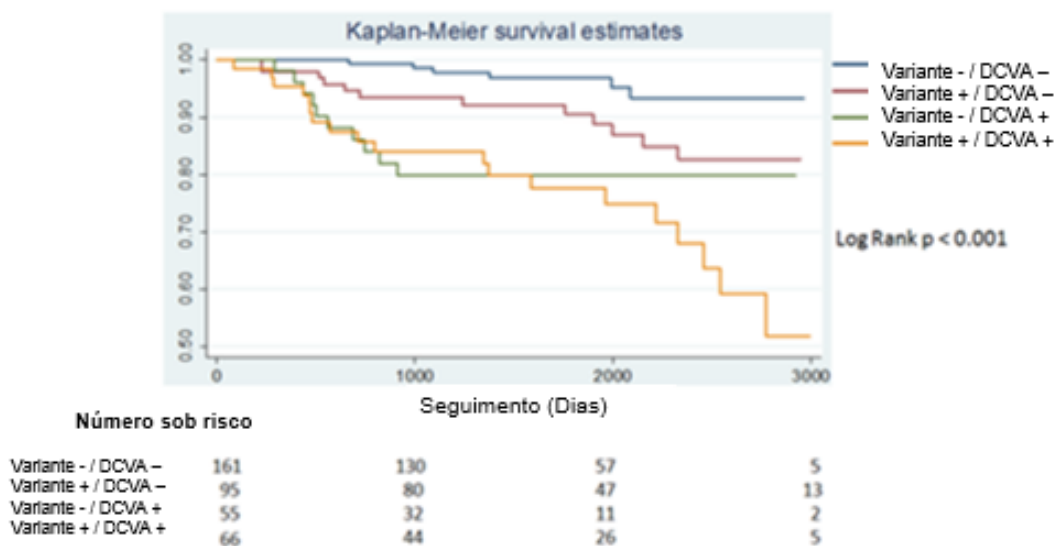


Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier em relação aos 4 grupos: 1- Variantes -/DCVA- , 2- Variantes + e DCVA-, 3-Variantes-/DCVA + e 4-Variantes+/ DCVA+.



7.0 DISCUSSÃO

Esta é uma análise de indivíduos idosos, predominantemente do sexo feminino, com hipercolesterolemia geneticamente testada. São escassos os dados da literatura que tratam de uma população semelhante, ainda mais se tratando de uma amostra de transição submetida a níveis lipídicos elevados por pelo menos 50 anos e tratada por quase 10 anos com terapia hipolipemiante. Deste modo, como a HF tipicamente causa DCVA precoce^{4,5}, estes indivíduos podem ser considerados sobreviventes.

7.1 Características de indivíduos idosos portadores de HF e DACV

Em nossa primeira análise, transversal, 462 indivíduos genotipados com mais de 60 anos, 198 com HF e 264 sem HF foram analisados. Em pacientes com HF, sexo masculino, tempo de terapia hipolipemiante e idade de início foram independentemente associados com DCVA. Neste estudo, os indivíduos com HF não apenas apresentaram uma maior frequência de DCVA prévia, mas também de doença precoce ocorrendo em cerca de 1 em cada 5 indivíduos com HF em comparação com 1 em 10 de controles hipercolesterolêmicos. De fato, estudos anteriores mostraram que indivíduos com HF apresentam frequências mais altas de aterosclerose subclínica⁵⁰ ou DCVA^{51,52} manifesta em comparação com hipercolesterolêmicos nos quais uma causa monogênica de HF não é encontrada. A presença de defeitos monogênicos geralmente significa exposição ao LDL-C elevado desde o nascimento, diferentemente de outras causas de hipercolesterolemia que ocorrem frequentemente mais tarde na vida.

Observa-se a predominância de mulheres tanto no grupo HF quanto no grupo não HF, assim como já demonstrado em outras populações contemporâneas de HF⁵³, sugerindo algum grau de viés de sobrevivência nesta amostra. Evidências anteriores mostraram que homens jovens hipercolesterolêmicos, independentemente do status de HF, podem desenvolver mais cedo DCVA e um conseqüente risco de mortalidade absoluta maior do que as mulheres^{54,55}. De fato, a análise do tempo até o evento sugere que os eventos cardiovasculares ocorreram principalmente em homens, e o sexo masculino foi direta e independentemente associado à DCVA. Além disso, discute-se maior percepção de saúde das mulheres⁵⁶ e conseqüente motivação para participar do processo de triagem em cascata ou maior procura por serviços de saúde⁵⁷ em comparação aos homens.

Outro ponto a ser discutido é em relação à idade. Sabemos que na HF, principalmente o risco de doença cardíaca coronária, é muito maior nos mais jovens (25-39 anos) em relação à população em geral. Por outro lado, à medida que as pessoas envelhecem, há também um aumento do risco de DCVA na população geral, de modo que o risco relativo de HF é reduzido na faixa etária mais avançada. O avanço da idade é um marcador de exposição a fatores de risco e, no caso da HF, à carga de colesterol elevado no sangue, como considerado no *cholesterol year score*⁵³. No caso desta coorte, considerando a idade de entrada ≥ 60 anos, a idade mediana de início da terapia hipolipemiante de 54 anos no grupo HF e a disponibilidade de estatinas no mercado apenas no início dos anos 90, é razoável afirmar que todos os participantes com HF iniciaram a terapia com estatinas somente após os 30 anos de idade.

Assim, além do sexo masculino, a maior idade de início da terapia hipolipemiante foi o único marcador independente associado a eventos prévios de DACV, porém em sentido contrário, um exemplo de causalidade reversa, já que indivíduos de maior risco provavelmente iniciaram a terapia mais cedo.

De modo semelhante, um seguimento de idosos com HF da coorte SAFEHEART⁵⁸ descreveu as características de um novo fenótipo de heterozigotos, considerados como HF 'resiliente'. Estes pacientes geneticamente diagnosticados atingiram 65 anos de idade sem evento aterosclerótico clínico. Neste estudo, publicado no em 2021 por Perez de Isla *et al*, 579 idosos foram seguidos por cerca de 8,35 anos. A mediana de idade de entrada no registro foi de 63,4 anos, sendo destes 73,9% do sexo feminino com duração mediana da terapia com estatinas de 21,7 anos e a mediana de LDL-C durante o seguimento de 120mg/dL. Os autores concluíram que o fenótipo resiliente caracteristicamente é tipificado como indivíduos do sexo feminino (principal marcador) e com mutação no LDLR, níveis plasmáticos mais altos de HDL-C e baixos de Lp(a), ausência de HAS e baixo score pela equação de risco SAFEHEART.

7.2 Análise prospectiva de idosos com hipercolesterolemia

Em uma segunda análise, avaliamos o seguimento de pacientes idosos com LDL-C elevado com teste genético positivo ou não para a HF. O principal resultado deste estudo realizado em idosos com hipercolesterolemia grave, submetidos a aproximadamente 14,8 anos de tratamento, foi que eventos ateroscleróticos cardiovasculares prévios foram marcadores independentes de

ocorrência de eventos, enquanto a presença de variantes genéticas de HF não foi.

Embora a HF aumente o risco relativo e absoluto de DACV em comparação com a população geral, esse risco é muito maior em pessoas com menos de 40 anos⁵⁹. Mundal et al. descrevem que em pacientes noruegueses com HF molecularmente comprovados, 90% submetidos a terapia hipolipemiante, as taxas de incidência (IC 95%) de IAM foram reduzidas de 7,5 (3,7 a 14,9) vezes em homens e 13,6 (5,1 a 36,2) vezes em mulheres de 25 a 39 anos para 0,9 (0,4 a 2,1) em homens e 1,8 (0,9 a 3,7) em mulheres de 70 a 79 anos. Neil et al.⁶⁰ observaram em sua coorte após 26 anos de seguimento de pacientes com HF, diagnosticados principalmente pelos critérios clínicos de Simon Broome, que as taxas de mortalidade por DAC não eram mais significativas após os 40 anos para indivíduos tratados em prevenção primária.

Em nosso estudo, o antecedente de DACV prévio foi o único fator independente associado a eventos incidentes e nenhuma interação estatística formal foi encontrada com a presença de variantes causadoras de HF. Os resultados destes estudos não diminuem a importância de um defeito monogênico na fisiopatologia da DACV precoce em pessoas com hipercolesterolemia grave. No entanto, sugerem que naqueles que sobrevivem e atingem uma idade avançada, o uso da terapia hipolipemiante por mais de uma década altera a história natural das pessoas com hipercolesterolemia grave. A principal implicação do estudo é que a manifestação prévia de ASCVD deve indicar a necessidade de terapia intensiva de redução de LDL-C com inibidores de PCSK9, além da padrão, não apenas para HF, mas para todos com hipercolesterolemia grave e DCVA prévia.

Os pontos fortes deste estudo incluem a segunda maior coorte de idosos com hipercolesterolemia grave molecularmente testada e acompanhada prospectivamente em um serviço especializado, a duração de LLT de quase 15 anos e a adjudicação de todos os eventos de DACV. No entanto, suas principais limitações incluem dados de um único centro, ausência de valores de Lp(a) que já se mostraram associados à DCVA em idosos com HF(17) e dados sobre aterosclerose coronariana subclínica, que seriam importantes para demonstrar se os indivíduos “resilientes” o teriam desenvolvido ou não. Além disso, podemos citar o número relativamente limitado de eventos, embora as taxas anualizadas de eventos sejam bastante semelhantes ao estudo SAFEHEART, maior e contemporâneo (25). Finalmente, apesar da redução do LDL-C após a admissão no ambulatório de lipídes, o LDL-C residual ainda está elevado de acordo com as recomendações atuais (1).

8.0 CONCLUSÕES

Indivíduos idosos com HF comprovada molecularmente têm significativamente mais DCVA, DCVA de início precoce e estigmas cutâneos em relação aos seus pares hipercolesterolêmicos onde não foi encontrada variante genética. O sexo masculino e idade de início da terapia hipolipemiante se associaram com DCVA prévia. Porém, os resultados deste estudo sugerem que após o tratamento com terapia hipolipemiante, o defeito monogênico como causa de hipercolesterolemia têm sua importância diminuída em relação à presença de eventos ateroscleróticos prévios. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento hipolipemiante são de extrema importância para mudar a história natural da HF.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELSA-Brasil. Harada PH, Miname MH, Benseñor IM, Santos RD, Lotufo PA. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:273-277
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90.
3. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55-68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010. PMID: 15177124.
4. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 431-438.
5. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial *Cardiol Ther* (2015) 4:25–38 35 hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171:309–25.
6. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001:2863–2913.
7. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype

- relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36:560.
8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
 9. Natalia Loaiza , Merel L. Hartgers , Laurens F. Reeskamp , Jan-Willem Balder , Antoine Rimbart , Venetia Bazioti , Justina C. Wolters , Maaïke Winkelmeijer , Hans P.G. Jansen, Geesje M. Dallinga-Thie , Andrea Volta , Nicolette Huijkman , Marieke Smit , Niels Kloosterhuis , Mirjam Koster , Arthur F. Svendsen , Bart van de Sluis , G. Kees Hovingh, Aldo Grefhorst , Jan Albert Kuivenhoven. Taking One Step Back in Familial Hypercholesterolemia. STAP1 Does Not Alter Plasma LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol in Mice and Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2020;40:973–985
 10. Benn, M., Watts, G., Tybjaerg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2016). Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: Screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *European Heart Journal*, 37(17), 1384-1394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>
 11. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (editors). *The metabolic bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1215-50.
 12. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med.* 2018; 20:591–598. doi: 10.1038/gim.2017.151

13. Etxebarria A, Benito-Vicente A, Alves AC, Ostolaza H, Bourbon M, Martin C. Advantages and versatility of fluorescence-based methodology to characterize the functionality of LDLR and class mutation assignment. *PLoS One*. 2014; 9:e112677. doi: 10.1371/journal.pone.0112677
14. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
15. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008; 200(2):315-21.
16. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
17. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004;256(6):482-90
18. World Health Organization. WHO. Human Genetics Programme. Familial Hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO Consultation. Geneva, 4 September, 1998. (Report No.: WHO/HGN/FH/CONS/99.2.)
19. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6.
20. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon

Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):105-12

21. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67:685–688. doi: 10.1016/j.rec.2014.01.015.
22. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):850-861.
23. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167-2192.
24. Miname MH, Santos RD. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(5):414-422.
25. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñiz O, Perez-Jiménez F, López-Miranda J, Díaz JL, Vidal JI, Barba A, Piedecausa M, Sanchez JF, Irigoyen L, Guallar E, Ordovas JM, Mata P. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011; 10:94. doi: 10.1186/1476-511X-10-94.
26. Liv Mundal, Marit B Veierød, Thomas Halvorsen, Kirsten B Holven, Leiv Ose, Per Ole Iversen, Grethe S Tell, Trond P Leren, and Kjetil Retterstøl. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994–2009, a registry study. *Journal of Preventive Cardiology*.

27. Shetty P. Grey matter: ageing in developing countries. *Lancet*. 2012;379(9823):1285-1287.
28. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Número de idosos cresce 18 em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980>. Acesso em 19/03/2020.
29. SANTOS, Flávia Heloísa dos; ANDRADE, Vivian Maria and BUENO, Orlando Francisco Amodeo. Envelhecimento: um processo multifatorial. *Psicol. estud.* [online]. 2009, vol.14, n.1 [cited 2019-11-27], pp.3-10. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-73722009000100002&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-7372. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-73722009000100002>
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Relatório do III Fórum de Monitoramento do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
31. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, Freitas EV, Liberman A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatrics. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3 supl.2): 1-112
32. Faludi, André Arpad et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq. Bras. Cardiol*, São Paulo , v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, Aug. 2017. Available from

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017001100001&lng=en&nrm=iso)

[782X2017001100001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017001100001&lng=en&nrm=iso)>.

access

on 28 Apr. 2021. <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

33. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J. Lipid Res.* 1994;35(5):779-92
34. Moran A, Gu D, Zhao D, Coxson P, Wang YC, Chen CS, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(3):243-52.
35. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet.* 2020 396:1644-1652.
36. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30.
37. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med.* 1997;126(10):753-6
38. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.*

2008;117(23):3002-9.

39. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358; *Lancet*. 2008;371(9630):2084
40. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglu, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
41. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139:e1082–e1143
42. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ.

Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008 Nov 11;337:a2423. doi: 10.1136/bmj.a2423. PMID: 19001495; PMCID: PMC2583391

43. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan-Feb;11(1):80-86. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.004. Epub 2016 Oct 13. PMID: 28391914.

44. 43.H.H. Schmidt, S. Hill, E.V. Makariou, I.M. Feuerstein, K.A. Dugi, J.M. Hoeg. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, 77 (8) (1996 Mar 15), pp. 575-580

45. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, et al. Evaluation of clinical and laboratory parameters used in the identification of index cases for genetic screening of familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atherosclerosis*. 2017;263:257-262.

46. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-107.

47. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, et al. Evaluation of clinical and laboratory parameters used in the identification of index cases for genetic screening of familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atherosclerosis*. 2017;263:257-262.

48. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for

Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.

49. JOJO Genetics Database. <http://www.jojogenetics.nl/wp/database/>.

Accessed: 12/01/2021.

50. Sharifi M, Higginson E, Bos S, et al. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2017;263:405-411.

51. Trinder M, Li X, DeCastro ML, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):512-522.

52. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2020.

53. Gallo A, Giral P, Carrie A, et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):704-711 e702.

54. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circulation Cardiovascular genetics.* 2016;9(3):240-249.

55. Vrablik M, Vaclova M, Tichy L, et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. *Physiol Res.* 2017;66(Suppl 1):S1-S9.

56. Ek S. Gender differences in health information behaviour: a Finnish population-based survey. *Health Promot Int.* 2015;30(3):736-745.

57. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender

differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract.* 2000;49(2):147-152.

58. Leopoldo Pérez de Isla, Gerald F Watts, Ovidio Muñoz-Grijalvo, Jose Luis Díaz-Díaz, Rodrigo Alonso, Daniel Zambón, Francisco Fuentes-Jimenez, Marta Mauri, Teresa Padró, José I Vidal-Pardo, Miguel A Barba, Enrique Ruiz-Pérez, Alfredo Michán, Juan D Mediavilla, Antonio M Hernandez, Manuel J Romero-Jimenez, Lina Badimon, Pedro Mata, on behalf of SAFEHEART Investigators, A resilient type of familial hypercholesterolaemia: case–control follow-up of genetically characterized older patients in the SAFEHEART cohort, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2021.

59. Mundal LJ, Igland J, Veierod MB et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart (British Cardiac Society)* 2018;104:1600-1607.

60. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29: 2625-33.

