

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA ZILDA CARLOS JACIK

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

FOZ DO IGUAÇU

2014

MARIA ZILDA CARLOS JACIK

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof^a Dr^a. Patricia R. Dalzoto

FOZ DO IGUAÇU

2014

Ao meu esposo e filhas com amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus o dom da vida e a graça de vivê-la com sabedoria e amor.

Ao meu esposo e minhas filhas agradeço o apoio e compreensão com as minhas ausências.

Agradeço aos professores da UTFPR, Campus de Foz do Iguaçu, do curso de Especialização em Ensino de Genética especialmente à Prof^a Dr^a. Patrícia R. Dalzoto pela orientação neste trabalho.

Aos meus amigos e familiares que incentivam as minhas buscas por ser uma agente positivo na conquista de um mundo mais humano e mais justo.

“Quando Deus criou o mundo viu que tudo era bom. Assim, por qualquer caminho que o mal percorra, jamais encontrará Deus”.

(Dalton Trevisan)

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante que contribui para o aumento de colesterol sérico, principalmente devido ao LDL (lipoproteína de baixa densidade). O objetivo deste estudo foi conhecer a hipercolesterolemia familiar, enquanto doença hereditária, sua importância e riscos que pode acarretar, verificando como ocorre a transmissão da hipercolesterolemia familiar, identificando as formas de diagnóstico da doença que são utilizados pelos profissionais de saúde atualmente e conhecendo os tratamentos desenvolvidos para garantir saúde e qualidade de vida aos seus portadores. Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura que buscou em publicações de livros e on line o conhecimento para formar uma concepção sobre essa doença. Conclui-se que é necessário conhecer melhor e divulgar a importância e a gravidade de não investigar devidamente a hipercolesterolemia, pois isto pode garantir a vida dos seus portadores.

Palavras-chave: Colesterol. Doenças coronárias. Genética.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema de produção do colesterol no organismo.....	17
Figura 2: Metabolismo do colesterol no sangue.....	18
Figura 3: Aterosclerose do músculo cardíaco.....	19
Figura 4: Exemplo de uma família com hipercolesterolemia familiar.....	22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVOS.....	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.....	12
4.1	PRINCÍPIOS GENÉTICOS DA HIPERCOLESTEROLEMIA.....	20
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar apresenta-se associada à deficiência no metabolismo lipídico, ou seja, ao transporte e ao metabolismo do colesterol no sangue. Trata-se de uma doença autossômica dominante, assim, se um indivíduo é portador certamente irá transmiti-la a seus descendentes. Essa herança tem a probabilidade de 50% dos seus descendentes herdarem a mesma mutação no gene do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), no cromossomo 19. É uma doença que prevalece entre 1 a cada 500 nascidos vivos. A consequência dessa herança é que seus portadores apresentam altos níveis de colesterol no sangue, o que conduz a um risco de desenvolver aterosclerose, doenças coronárias e morte súbita (SILVEIRA, 2013).

O desenvolvimento do colesterol é reconhecido como a produção de gordura no organismo. Essa substância gordurosa é formada a partir dos alimentos de origem animal como: ovos, carnes e produtos lácteos. Os produtos industrializados também contribuem para aumentar o colesterol no sangue, especialmente os pães, massas e doces (SMELTZER; BARE, 2001).

O corpo humano necessita de colesterol para construir as membranas celulares e produzir certos hormônios e compostos que ajudam na digestão da gordura, no entanto, o seu excesso aumenta o risco de uma pessoa desenvolver doenças cardíacas. A maioria dos casos de colesterol alto não são causados por uma única condição hereditária e sim pela combinação de estilos de vida (dieta, tabagismo e nível de atividade física) e os efeitos de variações em muitos genes (BOURBON; RATO, 2013).

2. OBJETIVOS

O objetivo geral desta pesquisa é conhecer a hipercolesterolemia familiar, enquanto doença hereditária, sua importância e riscos que pode acarretar.

Como objetivos específicos tem-se:

- Verificar como ocorre a transmissão da hipercolesterolemia familiar;
- Identificar as formas de diagnóstico da doença que são utilizados pelos profissionais de saúde atualmente;
- Conhecer os tratamentos desenvolvidos para garantir saúde e qualidade de vida aos seus portadores.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para a realização do estudo classifica-se como qualitativa e toma como método de trabalho o levantamento e análise bibliográfica da literatura publicada sobre o assunto, realizando fichamento de leitura e produção de texto monográfico relacionado ao assunto.

O conhecimento apresentado na construção deste estudo tem como fonte publicações on line, publicadas entre os anos de 2005 a 2014, pesquisadas em sites especializados e livros que abordam a hipercolesteromia, publicados após o ano 2000.

4 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante que contribui com o aumento de colesterol sérico, principalmente devido ao LDL (lipoproteína de baixa densidade). Trata-se da doença mendeliana mais frequente atualmente. Heterozigotos com um gene mutante apresentam desde o nascimento uma elevada taxa de colesterol (2 a 3 vezes o normal). Nos homozigotos, que possuem uma "dupla dose de genes alterados", as alterações são ainda mais graves, possuindo elevações do colesterol sérico que podem alcançar valores superiores a 5-6 vezes o normal. Um infarto agudo do miocárdio pode apresentar-se antes dos 20 anos de idade, mostrando graves alterações do equilíbrio hemodinâmico (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

Santos *et al.* (2012) comentam que a Hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH) tem sido atribuída a expressão reduzida da proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1), que facilita a associação de receptores de LDL com clatrina nas fendas revestidas da superfície celular, entretanto, existem outras formas raras de ARH incluem sitosterolemia ou fitosterolemia, em razão de mutações em dois genes adjacentes e com orientações opostas (ABCG5 e ABCG8) que codificam proteínas transportadoras da família ABC (*ATP binding cassette*) denominadas esterolina-1 e esterolina-2; deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase (CYP7A1), que é a enzima da primeira etapa na síntese de ácidos biliares, resultando em colesterol intra-hepático aumentado e expressão reduzida de receptores de LDL na superfície do hepatócito. A deficiência de CYP7A1 é a menos comum das condições autossômicas recessivas que podem causar graves hipercolesterolemias.

Desta forma, sendo a Hipercolesterolemia Familiar (HF) uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas ela se caracteriza por níveis muito elevados do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), e pela presença de sinais clínicos característicos, como xantomas tendíneos e risco aumentado de doença arterial coronariana prematura (SANTOS *et al.* 2012).

Segundo Santos *et al.* (2012), o fenótipo clínico de HF é geralmente decorrente de defeitos no gene *LDLR*, que codifica o receptor de LDL (LDL-R)

(OMIM# 143890), sede de mais de 1.600 mutações descritas até o momento; pode também ser secundário a defeitos no gene *APOB*, que codifica a apolipoproteína B-100 (Apo B-100) (OMIM# 144010), onde a Apo B-100 defeituosa possui menor afinidade pelo LDL-R; ou ainda, quando existe catabolismo acelerado do LDL-R, devido a mutações com ganho de função no gene pró-proteína convertase subtilisina/ kexina tipo 9 (*PCSK-9*), que codifica a proteína NARC-1 (OMIM# 603776), que participa do catabolismo do LDL-R.

Segundo Smeltzer e Bare (2001), o colesterol é um dos tipos de gordura (lipídio) que o organismo produz, ele está presente nos alimentos de origem animal como a carne e o leite, os ovos, e tem uma função essencial que corresponde a produzir hormônios e vitamina D. No entanto, o excesso de colesterol no sangue pode causar aterosclerose e aumenta o risco de desenvolver doenças vasculares.

Gaspar (2010) explica que existem dois tipos de colesterol que contribuem para equilibrar o colesterol total:

- LDL colesterol: conhecido como "ruim", ele pode se depositar nas artérias e provocar o seu entupimento
- HDL colesterol: conhecido como "bom", retira o excesso de colesterol para fora das artérias, impedindo o seu depósito e diminuindo a formação da placa de gordura.

As hiperlipidemias hereditárias caracterizam-se pelo colesterol elevado, que somados aos triglicérides, realizam uma interferência nos mecanismos orgânicos de metabolização e eliminação de gorduras. Geralmente, apresentam-se cinco tipos de gorduras no sangue, oferecendo riscos à saúde das pessoas (SILVEIRA, 2013).

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica pode ser diagnosticada através de realização de análise lipídica completa, que é realizada após jejum de 12 horas. Além disso, há ainda que se realizar uma escala de diagnóstico baseando-se no histórico familiar das três últimas gerações e na ocorrência de doença da artéria coronária, depósitos extravasculares e hipercolesterolemia isolada, ou seja, aquela que não responde à dieta controlada de lipídios. A hipercolesterolemia familiar de forma homozigótica grave é uma doença rara que se apresenta já no início da vida e se caracteriza pelo depósito de de colesterol extravascular, ou seja, aparecem xantomas cutâneos ou nos tendões, neste caso, os níveis de LDL são maiores que

3,30 g/L e o paciente apresenta também arteriopatia, denominada de estenose aórtica, ou doença da artéria coronária antes dos 10 anos de vida (SANTOS *et al.*, 2012).

Os estudos sobre a hipercolesterolemia conduziram para a constatação de que se trata de uma perturbação hereditária que provoca arterioesclerose, quando a doença se manifesta ela se desenvolve de maneira acelerada e pode ocorrer morte prematura por infarte de miocárdio (GASPAR, 2010).

Os valores do colesterol LDL do portador desse tipo de doença são muito elevados, formando xantomas representados por aglomeração de gordura nos tendões e na pele. Neste caso o ataque cardíaco é inevitável podendo ocorrer logo após os 40 anos. Quando esta doença se manifesta em mulheres o risco é elevado, mas tem início bem mais tarde, sendo que o ataque cardíaco poderá acontecer após os 55 anos de idade (BENLIAN, 2008).

O portador de hipercolesterolemia vai apresentar valores de colesterol LDL entre 500 a 1200 mg/L e pode sofrer ataque cardíaco fulminante ainda na infância. Entretanto, os fatores de risco são agravados pelo uso de tabaco e pela obesidade, o que exige tratamento para reduzir os valores do colesterol no sangue com medicamentos, adotar uma dieta isenta de gordura e fazer exercícios físicos. As dietas ricas em fibras podem contribuir para a redução dos valores de lipídios (SANTOS *et al.*, 2012).

O diagnóstico para crianças é diferenciado quando se trata de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, que se distingue da hiperlepidemia combinada. Os estudos conduziram para a realização diagnósticos mais seguros confirmados por meio de análise molecular, mas isto só acontece quando o risco de doença cardiovascular é muito alto, isso leva toda a família a passar por investigação e controle (GASPAR, 2010).

Essa doença permanece silenciosa e vem a se manifestar quando seus danos já são irreversíveis, assim, quanto antes for realizado o diagnóstico mais chances o seu portador terá de viver com qualidade (BENLIAN *et al.*, 2008).

Para Santos *et al.* (2012) a dose de colesterol no sangue não vem exclusivamente da dieta consumida, mas é produzido internamente pelo funcionamento do fígado. Essa produção é influenciada por genes LDLR, isso

conduz para a conclusão de que há pessoas com predisposição genética para desenvolver a elevação do colesterol. A predisposição genética leva muitas pessoas a possuir níveis elevados de colesterol, mesmo consumindo uma dieta pobre em gordura, ou até mesmo composta somente de vegetais.

Quando o sujeito não possui alterações genéticas no metabolismo lipoproteico, o colesterol forma-se através de síntese celular (colesterol endógeno 70%) e se desenvolve através de uma dieta (colesterol exógeno 30%). O fígado sintetiza o colesterol endógeno (celular) e o intestino metaboliza o colesterol exógeno que provêm da dieta, que ao ser transportado para o fígado é absorvido pelos tecidos e usado normalmente para o funcionamento das células, quando ocorre excesso de colesterol eles são armazenados nos tecidos adiposos (SMELTZER; BARE, 2001).

A mutação autossômica dominante acontece no cromossomo 19 e ocasiona mudanças anormais no receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), é a base da constatação da hipercolesterolemia familiar, não é uma situação rara na sociedade, pois um em cada quinhentos indivíduos pode ser portador de hipercolesterolemia familiar, mas sem possuir um diagnóstico exato do mal que a faz produzir colesterol LDL elevado. Este fato, leva a concluir que a maioria dos portadores de hipercolesterolemia familiar não realizam o diagnóstico correto das causas de sua doença, isso agrava a situação epidemiológica em relação à doença que mais mata seres humanos no mundo, o infarto do miocárdio (GASPAR, 2010).

As pessoas com histórico familiar de, pelo menos um, membro da família afetado com hipercolesterolemia familiar em homozigose, precisam ter atendimento desde a sua gestação. Ou seja, é possível realizar o diagnóstico da mutação ainda nos exames pré-natais, desde que haja constatação de que um membro da família já fora diagnosticado como tal (SANTOS *et al.*, 2012).

Esse controle de hipercolesterolemia familiar deve ser rígido e realizado em centros especializados em doenças metabólicas hereditárias, pois se trata de um diagnóstico que vai garantir uma vida saudável para o indivíduo. Este deverá ser tratado com uma dieta específica e voltada para o seu bem estar geral, além de manter a realização de exames periódicos que não são feitos rotineiramente. A hipercolesterolemia familiar é tratada com uma dieta restritiva de lipídios e

medicamentosos à base de estatina, que inibe a absorção de colesterol e de resinas, o que reduz o colesterol LDL em 50% (GASPAR, 2010).

Quando o diagnóstico não é realizado desde a primeira infância e o indivíduo não faz o tratamento adequado, o prognóstico é de que sem tratamento e sem os cuidados com a dieta a pessoa possa morrer de mal súbito antes dos 40 anos de idade. A arteriosclerose progressiva que se localiza nos segmentos das artérias coronárias contribuem para esse tipo de problema e diminui o tempo e a qualidade de vida das pessoas portadoras de hipercolestolemia familiar, no entanto se o doente for submetido a tratamento precoce e adaptado poderá viver normalmente e por mais tempo (SANTOS *et al.*, 2012).

Segundo Bourbon e Rato (2013) é necessário perceber que a alteração do colesterol no sangue não provoca sintomas, exceto quando os seus níveis já estão deteriorando a saúde das coronárias, uma vez que se formam placas de gorduras que impedem a circulação normal do sangue e a oxigenação das células, os níveis elevados de colesterol provocam a aterosclerose que se caracteriza pelo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Qualquer indivíduo pode ser portador de colesterol alto, mesmo quando ainda são fetos, pois o colesterol de uma gestante sendo alto, poderá levar a criança a ter o mesmo problema.

A formação de placas de gordura não apresenta sinais, é silenciosa, mas pode ser fatal quando ocorre o infarto ou derrame e muitas pessoas só vem a saber que são portadoras de hipercolesterolemia familiar quando são vitimadas por um ataque cardíaco ainda jovens, por volta dos 40 anos de idade. Há situações em que o infarto acontece ainda na adolescência o que é característico da hipercolesterolemia familiar, por isso é importante realizar o diagnóstico precoce, pois quanto mais cedo se puder intervir nas taxas de colesterol, seja mudando o estilo de vida ou com medicamentos, mais lento se tornará o processo de depósito de gordura nas artérias diminuindo o risco de infarto precoce (SILVEIRA, 2013).

Sendo identificada como doença de cunho genético que promove a deficiência do metabolismo lipídico, a hipercolesterolemia familiar precisa ser tratada para evitar que o colesterol faça estragos irreversíveis nas artérias coronarianas. Como é uma doença autossômica dominante, poderá permanecer sem sintomas por longo tempo, mas também não evitará que seus descendentes herdem a mesma mutação (SANTOS *et al.*, 2012).

Werutsky (2006) explica que cerca de 7% do colesterol corpóreo circula no plasma, em forma de LDL (lipoproteína de baixa densidade), assim o nível de colesterol plasmático é controlado pela relação entre sua síntese e sua degradação, sendo o fígado o órgão de metabolismo principal nesse controle. Trata-se de uma seqüência complexa representada pela secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) pelo fígado na corrente sanguínea.

Segundo Gaspar (2010) as partículas de VLDL são ricas em triglicerídios, ainda que contenham menor quantidade de ésteres de colesterol. Quando a partícula de VLDL alcança os capilares do tecido adiposo, ela é clivada pela lipoproteína lípase, num processo de extração dos triglicerídios. A molécula resultante é chamada de IDL (lipoproteína de densidade intermediária), tendo seu conteúdo reduzido em triglicerídios e rica em ésteres de colesterol, porém retém duas apolipoproteínas (B100 e E), presentes na partícula de VLDL parental.

Santos *et al.* (2012) comentam que ao sair do endotélio vascular, as partículas de IDL tomam uma de duas direções: 50% é sequestrado pelo fígado através de um transporte mediado por um receptor, que reconhece as apolipoproteínas B100 e E. Nos hepatócitos os IDL são reciclados e tornam-se VLDL. Já as partículas de IDL não seqüestradas pelo fígado são sujeitadas a mais um processo metabólico que removem o restante de triglicerídios e a apolipoproteína, que gera um LDL rico em éster de colesterol, desta forma a função do LDL é ser a principal fonte de LDL plasmático.

Para Gaspar (2010) existem muitos casos de colesterol que não possuem antecedentes genéticos, eles resultam de uma vida sedentária, de uma dieta calórica e gordurosa, e da combinação de tabagismo e consumo de álcool, por exemplo, pois estas práticas comprometem o funcionamento do fígado e a eliminação dos lipídios do sangue.

A figura 1 mostra o metabolismo do colesterol no fígado humano, demonstrando como esse órgão processa a gordura consumida nos alimentos e como a sua composição genética pode afetar a produção do colesterol ocasionando excessos que colocam em risco a saúde dos portadores de hipercolesterolemia.



Figura 1: Sistema de produção do colesterol no organismo

Fonte: Saúde.ig.com.br.

Santos *et al.*, (2012) explicam que a associação do nível elevado de colesterol com o desenvolvimento de cardiopatias é inevitável. O metabolismo dos lipídios é complexo e muito difícil de compreender, pois existem diversos componentes que são chaves importantes na compreensão do desenvolvimento de cardiopatias.

Considerando-se que os lipídios são insolúveis em água, pois são envolvidos por lipoproteínas hidrossolúveis para permitir que eles sejam transportados dentro do sistema circulatório à base de água. O metabolismo lipídico é formado por colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL), estes são os principais fatores que em desequilíbrio desencadeiam doenças cardíacas (SMELTZER e BARE, 2001).

A figura 2 demonstra a presença do colesterol no sangue, apresentando também as moléculas de gordura que correm nas veias e que podem ocasionar sérios problemas.

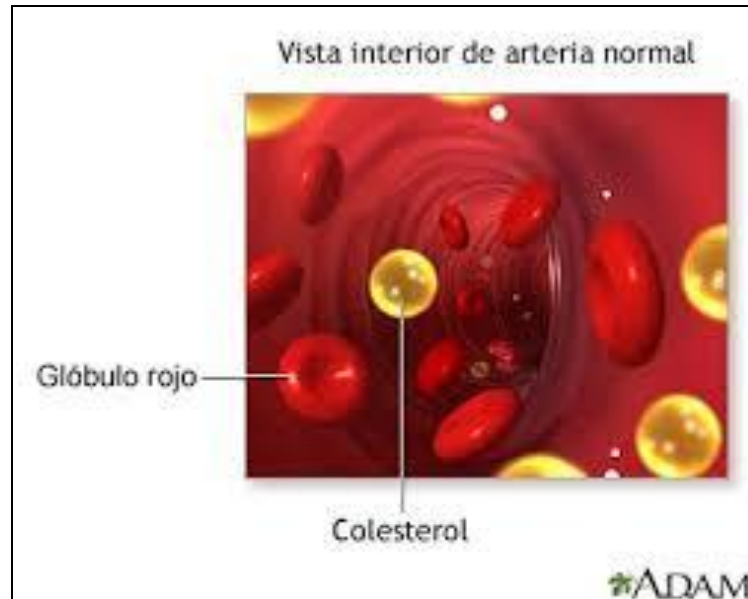


Figura 2: Metabolismo do colesterol no sangue

Fonte: saúde.ig.com.br.

O equilíbrio entre o LDL e HDL em favor do colesterol total precisa ser obtido para garantir que o tratamento de doenças cardíacas seja levado a efeito positivo, da mesma forma que este é o principal componente do diagnóstico de prevenção a cardiopatia e o elemento fundamental de demonstração de risco em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar (SMELTZER; BARE, 2001).

O maior dano que o colesterol causa no organismo é a aterosclerose, que compromete a circulação sanguínea em órgãos vitais para o corpo humano, essa é a cardiopatia mais comum, e consiste no acúmulo anormal de substâncias lipídicas, ou gordurosas, e tecido fibroso nas paredes vasculares. Essas substâncias criam bloqueios ou estreitam os vasos de tal modo que reduzem o fluxo sanguíneo para o miocárdio. A figura 3 mostra uma representação do que acontece no músculo cardíaco quando ocorre a aterosclerose.

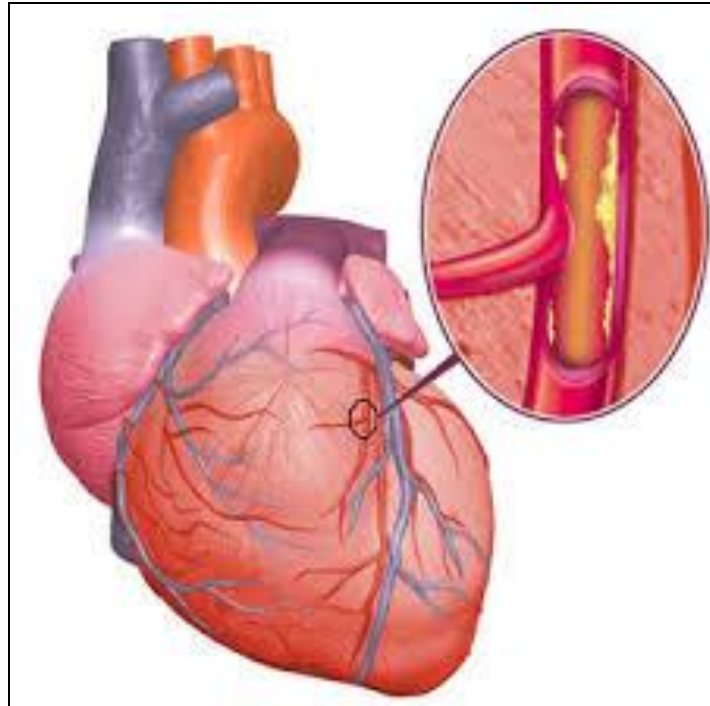


Figura 3: Aterosclerose do músculo cardíaco

Fonte: saúde.ig.com.br

Quando o músculo cardíaco deixa de receber irrigação sanguínea acontece uma necrose e ele vai perdendo a sua função, uma grande parte dos indivíduos que são acometidos por este tipo de aterosclerose sofre morte súbita, especialmente quando são pessoas mais jovens que aparentemente não pertencem ao grupo de risco, ou que não tenham sido diagnosticadas como tal.

Diante disso é necessário compreender como é caracterizada e hipercolesterolemia familiar enquanto doença genética, definindo os princípios de transmissão desta herança.

4.1 PRINCÍPIOS GENÉTICOS DA HIPERCOLESTEROLEMIA

A hipercolesterolemia familiar afeta igualmente o gênero masculino e o feminino e pode se apresentar de duas formas: do tipo heterozigótica e outra de tipo homozogótica.

A forma heterozigótica é mais comum e, portanto, mais frequente, os indivíduos afetados possuem de colesterol total acima de 300mg/L e os triglicerídeos dentro da normalidade. A forma homozigótica é mais rara, mas é muito grave e os doentes homozigotas apresentam colesterol total entre 600 a 1000 mg/dL o que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares antes dos dez anos de idade (BOURBON e RATO, 2013)

Os estudos realizados por Silveira (2013) explicam que a hipercolesterolemia herdada recessivamente (menos de 20 casos descritos até ao momento) é caracterizada por xantomias e/ou arterioesclerose em crianças com hipercolesterolemia grave, filhos de pais com níveis lipídicos normais. As pesquisas revelam que hipercolesterolemia familiar é desenvolvida por mutações genéticas que decorrem da endocitose deficiente das LDLs.

- LDLR (responsável por entre 2/3 e 3/4 dos casos herdados de forma dominante);
- APOB, que codifica para o receptor ligando de LDL,
- PCSK9, um modelador da endocitose hepática.

Segundo Benlian (2008) em relação às mutações de formas recessivas, identificam-se mutações nos genes LDLRAP1 e ABCG5/ABCG8. Desta forma, existe um diagnóstico diferencial que deve incluir hiperlipidemia familiar combinada, ou seja, realizar a contagem lipídica total de > 2g/L em vários parentes. Da mesma forma, é necessário identificar a hiperlipidemia combinada que se caracteriza como hiperlipidemia moderada e flutuante de LDL, pois se normaliza em resposta a dieta lipídica controlada, além de não apresentar histórico familiar de hipercolesterolemia em mais de três gerações.

Gaspar (2010) explica que a hipercolesterolemia familiar pode ser causada por mutações em pelo menos três genes diferentes: LDLR, APOB, e PCSK9, essas mutações no gene LDLR são responsáveis por cerca de 85% dos casos e as mutações nos genes APOB e PCSK9 explicam em conjunto cerca de 5% dos casos. Em cerca de 10% dos casos ainda não foi identificado o gene responsável.

Segundo Silveira (2013) foram estudados os genes LDLR –receptor das lipoproteínas de baixa densidade, (LDL) APOB – apolipoproteína B e PSCK9. Entende-se que é importante realizar o exame genético para confirmar

precocemente o diagnóstico, por entender que isto é fundamental na prevenção primária da doença, pois é possível prevenir o processo aterosclerótico na criança, além disso já existe terapia disponível sob a forma de alteração de estilo de vida. A indústria farmacêutica desenvolveu fármacos que fazem diminuir o nível de colesterol, são as estatinas.

No entender de Santos et al. (2012) quando os critérios clínicos feitos pela análise de níveis lipídicos, história familiar e presença de xantomias, não utiliza como recurso o diagnóstico genético, realiza um diagnóstico ineficiente em cerca de 25% dos casos, pois o diagnóstico genético é fundamental para empreender o tratamento. No mundo todo já existem sociedade e associações que realizam o rastreamento genético e que recomendam esse procedimento como ferramenta de diagnóstico seguro da Aterosclerose.

Para Gaspar (2010) a importância do exame genético reside na realização precisa de um diagnóstico precoce que é fundamental para prevenção primária da doença, prevenindo também o processo esclerótico nas crianças. Existem terapias disponíveis que contribuem para mudança do estilo de vida mais cedo, o que impede que seja necessário o uso de fármacos desde a infância, porém quando necessário o uso das estatinas deve ter início o mais cedo possível para evitar o desenvolvimento da aterosclerose.

Benlian (2008) explica que alguns indivíduos com hipercolesterolemia familiar apresentam mutações em outros genes, especificamente no gene da apolipoproteína B (APOB) ou no gene recém descoberto PCSK9, mas estas mutações são uma causa mais rara de hipercolesterolemia familiar. Esse tipo de FH é transmitida de forma autossômica dominante, isto significa que que uma pessoa com hipercolesterolemia familiar tem 50% de probabilidade de transmitir o gene anormal à sua descendência. Por causa disto, a metade dos filhos de um indivíduo com hipercolesterolemia familiar tem a probabilidade de desenvolver a doença.

Ao realizar o diagnóstico de um familiar com a doença, torna-se necessário que seus familiares de primeiro e segundo grau também realizem exames de análise do colesterol. Os que apresentarem colesterol normal não desenvolverão essa patologia, no entanto, os que apresentarem colesterol elevado são possíveis herdeiros do gene anormal e poderão transmitir aos seus descendentes a hipercolesterolemia familiar.

A figura 4 é uma ilustração de um caso familiar de hipercolesterolemia, em que o gene anormal é herdado pelos indivíduos e estes apresentam colesterol elevado.

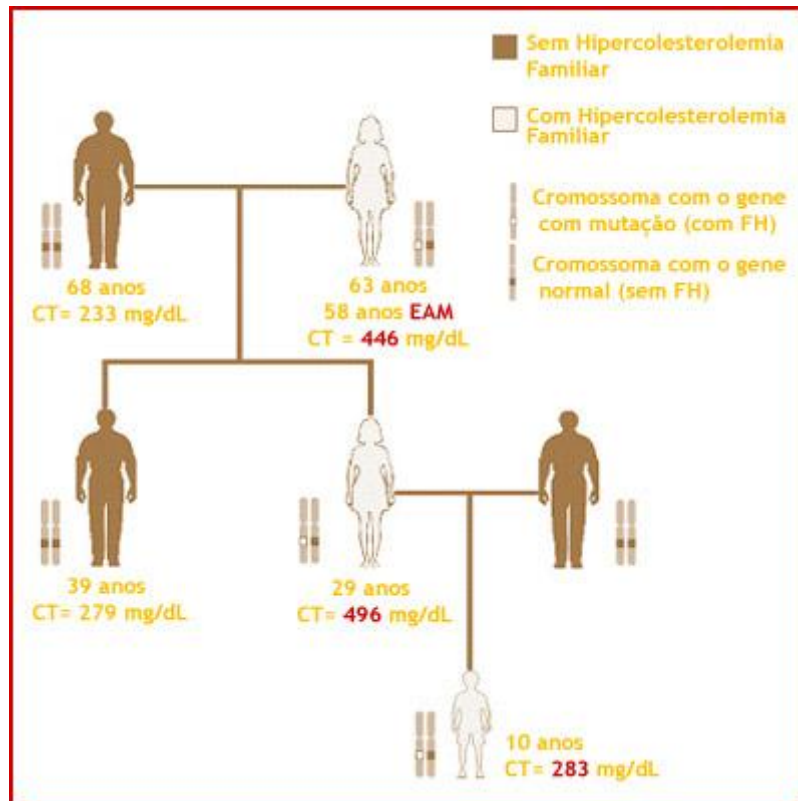


Figura 4: Exemplo de uma família com hipercolesterolemia familiar.

Fonte: www.spc.pt

Percebe-se na representação da árvore genealógica da família portadora de hipercolesterolemia em que os indivíduos que herdaram o gene anormal apresentam valores de colesterol LDL muito elevados, indicando que possuem o gene anormal e que poderão transmitir o mesmo aos seus descendentes. Por outro lado, também ocorre que não são todos os membros da família que possuem o gene anormal, pois um irmão não é portador do gene anormal, porém a criança de dez anos possui colesterol muito alto e a mãe é a portadora do gene anormal.

Analisando os aspectos genéticos da Hipercolesterolemia Familiar, compreende-se que, segundo Khachadurian (1964) *apud* Santos *et al.* (2012), a Hipercolesterolemia Familiar (HF) foi descrita como doença de herança autossômica

dominante, caracterizada por elevação do colesterol total e do LDL-c, causada por mutações no gene que codifica o receptor da LDL ou nos genes codificadores da apo B e da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*). Para Civeira (2004) *apud* Santos *et al.* (2012) o defeito primário na hipercolesterolemia familiar é uma mutação no gene específico do receptor para LDL plasmático. Localizado na superfície das células hepáticas e de outros órgãos, o receptor se liga ao LDL e facilita sua captação, realizada por endocitose mediada pelo próprio receptor. A LDL é degradada nos lisossomos e o colesterol é liberado na célula para uso metabólico. Quando os receptores de LDL são defeituosos, o nível de remoção de LDL do plasma diminui, e o nível plasmático de LDL aumenta em proporção inversa ao número de receptores funcionais presentes.

Em pacientes heterozigotos, um gene defeituoso para o receptor de LDL é herdado de um dos pais e um gene normal, do outro. Como dois genes funcionais são necessários para manter o nível plasmático normal de LDL-c, a ausência de um gene funcional causa um aumento no nível de LDL para aproximadamente duas vezes o normal já na infância. Os pacientes homozigotos herdam dois genes defeituosos, conseqüentemente os receptores de LDL não têm funcionalidade e os pacientes têm uma hipercolesterolemia grave (650 a 1.000 mg/dL). O gene que codifica o receptor humano para LDL compreende aproximadamente 45 mil pares de bases de DNA e se localiza no cromossomo 19. O gene está dividido em 18 éxons e 17 íntrons. Há uma forte correlação entre os domínios estruturais na proteína (receptor de LDL) e a sequência dos éxons no gene. O receptor de LDL é uma proteína composta de 839 aminoácidos, contendo vários domínios funcionais. A produção é finamente regulada por um mecanismo de retroalimentação sofisticado que controla a transcrição do gene *LDLR* em resposta a variações no conteúdo intracelular de esteróis e da demanda celular de colesterol (GOLDSTEIN; BROWN, 1989 *apud* SANTOS *et al.* 2012).

Segundo Werutsky (2008) atualmente são reconhecidas mais de 1.600 mutações do gene *LDLR* causadoras de HF, que representam cerca de 85%-90% dos casos diagnosticados. A HF é mais comumente atribuível a mutações (incluindo deleções, missense, nonsense e inserções) no gene *LDLR*, resultando em receptores de LDL com reduções funcionais (parcial a completa) em sua capacidade de remover LDL-c da circulação. Os pacientes podem ser receptores negativos,

expressando pouca ou nenhuma atividade do receptor de LDL, ou receptor defeituoso, levando à expressão de isotipos de LDLR com afinidade reduzida para LDL na superfície dos hepatócitos.

Os estudos de Santos *et al.* (2012) concluíram que existem cinco principais classes de defeitos no gene LDLR.

- Classe I: receptor de LDL não é sintetizado.
- Classe II: receptor de LDL não é devidamente transportado do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi e há menor expressão na superfície celular.
- Classe III: o receptor de LDL não se liga corretamente ao LDL na superfície da célula graças a um defeito em qualquer apolipoproteína (apo) B-100 (R3500Q) ou no receptor de LDL.
- Classe IV: proteínas transportadoras ligam-se normalmente à LDL, mas não se situam nas depressões revestidas e, portanto, a LDL não é internalizada.
- Classe V: o receptor de LDL não é reciclado de volta para a superfície celular.

Para Varret *et al.* (2008) *apud* Santos *et al.* (2012), a hipercolesterolemia devida à mutação no gene *APOB* é referida como Familiar Defective apo B ou defeito familiar da apo B (FDB). A FDB é declaradamente menos grave do que a HF típica causada por mutações no *LDLR*. A mutação mais comum no gene *APOB* é a substituição Arg3500Gln, correspondendo a 5%-10% dos casos de HF nas populações do norte da Europa, sendo, porém, rara em outras populações.

Gaspar (2010) explica que uma etiologia para o fenótipo HF é hipercolesterolemia autossômica dominante atribuível ao aumento da atividade de *PCSK9*, também chamada HF3, onde mutações com ganho de função levam a maior degradação do receptor de LDL. Essa é a causa menos comum de HF, representando menos de 5% dos casos. No entanto, o gene causal, se *LDLR*, *APOB*, ou *PCSK9*, não pode ser determinado clinicamente, sendo necessário teste genético para sua verificação.

No entanto, segundo Ose (1999). Graham *et al.* (2005) *apud* Santos *et al.* (2012) o colesterol elevado hereditário pode incluir outras formas de

hipercolesterolemia, tais como a disbetalipoproteinemia (tipo III de Friedrickson), hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia por polimorfismos no gene *APOE*, bem como hipercolesterolemia poligênica, além de outras variantes em genes ainda não identificados, que podem mimetizar a HF, mas que não são o foco desta Diretriz.

Assim, somente o conhecimento sobre a condição genética da hipercolesterolemia pode ajudar a garantir a melhoria da qualidade de vida de seus portadores, para controlar os problemas de saúde decorrentes de sua existência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer a importância e as causas da hipercolesterolemia contribuiu para o esclarecimento dos componentes genéticos em uma das doenças congênitas com alta taxa de mortalidade.

A partir dessas informações, é possível rastrear a história familiar dos indivíduos afetados, determinar os genes envolvidos e seu tipo de herança, estabelecendo os riscos, as formas de tratamento e prevenção desta doença.

Embora os estudos escritos e publicados em língua portuguesa sejam ainda escassos para pesquisas de revisão bibliográfica, pode-se construir conhecimentos pertinentes a respeito dessa doença hereditária, compreendendo seus mecanismos de transmissão e identificando os meios disponíveis para controle e garantia de vida para seus portadores.

Segundo os estudos realizados por Santos et al. (2012) a hipercolesterolemia familiar é uma das doenças monogênicas herdadas mais comuns na população geral. A frequência na sua forma heterozigótica é de cerca de 1:500 indivíduos, sendo muito rara na forma homozigótica, onde se estima uma frequência de 1:1.000.000 de indivíduos afetados. Trata-se de um problema de saúde mundial reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Estima-se que no mundo todo existam mais de 10.000.000 de indivíduos portadores de HF; no entanto, menos de 10% desses têm diagnóstico conhecido, e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante. Um dado preocupante é a alta incidência de doença aterosclerótica prematura (em homens abaixo de 55 anos e em mulheres abaixo de 65 anos), especialmente à custa da Doença Arterial Coronariana (DAC) prematura, reduzindo a expectativa de vida em muitas famílias de portadores de Hipercolesterolemia Familiar.

Diante do que foi estudado, é importante conhecer as mutações genéticas que permitem a transmissão da hipercolesterolemia familiar, pois a divulgação poderá ajudar os responsáveis pelo planejamento de saúde pública a desenvolver mais conhecimento em relação à doença incentivando os estudos preventivos e diminuindo a mortalidade causada pela doença em pessoas jovens.

REFERÊNCIAS

BENLIAN, P. **Hipercolesterolemia Familiar (FH)**. (2012) Disponível em: <<http://www.abc.med.br/>. Acesso em: 18 mai. 2014.

GASPAR, Izabel. **Hiperlipidemias Hereditárias**. (2010). Disponível em: <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/271.pdf>. Acesso em 20.05.2014.

BOURBON, M; RATO, Q. **Hipercolesterolemia Familiar (FH)**. (2013) Disponível em: <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/271.pdf>. Acesso em 20.05.2014

SANTOS R.D., GAGLIARDI A.C.M., XAVIER H.T., CASELLA FILHO A., ARAÚJO D.B.; CESENA F.Y., ALVES R.J. et al. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol* 2012; 99 (2 Supl. 2):1-28

SANTOS R.D., GAGLIARDI A.C.M., XAVIER H.T., CASELLA FILHO A., ARAÚJO D.B.; Cesena F.Y., Alves R.J. et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF) In: **Arq. Bras. Cardiol**. vol.99 no.2 supl.2 São Paulo Aug, 2012. Disponível em: www.scielo.org.br. Acesso em 18.04.2014.

SILVEIRA, D.V. ABC.MED.BR, 2013. **Hipercolesterolemia familiar: o que é?**. Disponível em: <<http://www.abc.med.br/p/colesterol/> Acesso em: 18 mai. 2014

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

SMELTZER, S. C.; BARE, B.G. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica** (BRUNER & SUDDARTH), 9ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

WERUTSKY,C.A. **As bases moleculares das hipercolesterolemias familiares no Brasil**: O Rio Grande do Sul. Ribeirão Preto-SP, USP, 2006. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/.../tese.pdf. Acesso em 24.05.2014.