

*Versão resumida e adaptada*

## **Reduzir a carga para a saúde pública e clínica da hipercolesterolemia familiar**

**Um apelo global à acção**

Em Outubro de 2018, a **FH Foundation**, no seguimento da sua Cimeira Mundial anual, homenageou *Roger Williams*, MD, criador do rastreio em cascata, e celebrou o 20º aniversário da publicação do relatório da **Organização Mundial de Saúde** (OMS) sobre a hipercolesterolemia familiar (FH – *Familiar Hypercholesterolemia*), uma das doenças hereditárias mais comuns que provoca a doença cardio-cerebrovascular (DCCV) aterosclerótica prematura. Além disso, evidenciaram-se as falhas na respectiva identificação e tratamento. 1 A FH têm uma incidência de cerca de 1:220-250 indivíduos a nível mundial e caracteriza-se por níveis elevados de colesterol e da lipoproteína aterogénica, LDL-C, ao longo da vida. (2,3) Sem tratamento, 50% dos homens afectados poderá sofrer um evento cardíaco e/ou cerebral até aos 50 anos de idade e 30% das mulheres até aos 60 anos. A FH tem um padrão de hereditariedade autossómica dominante, ou seja, um progenitor com uma mutação num gene da FH tem cerca de  $\leq 50\%$  de hipótese de transmiti-la aos seus descendentes.

Desde a publicação do estudo da OMS em 1998, têm sido alcançados enormes progressos científicos na compreensão da história natural da FH, na aterosclerose hereditária prematura, e no desenvolvimento de medicamentos que tratam os lípidos aterogénicos e previnem a ocorrência de eventos cardíaco e/ou cerebral. No entanto, muitas das recomendações presentes no estudo da OMS permanecem por concretizar, especialmente as recomendações referentes à divulgação e à educação do público e da comunidade médica sobre a FH. Uma das principais consequências desta falha tem sido o baixo número de diagnósticos, bem como de tratamentos inadequados. Cerca de 90% das 34 milhões de pessoas afectadas pela FH não foram diagnosticadas e/ou não receberam um tratamento adequado preventivo, e/ou sofreram de evento cardíaco e/ou cerebral prematura ou estão em risco de morte súbita. (2,3)

Desde a publicação do relatório da OMS, vários países desenvolveram programas de cuidados da FH eficazes, foram estabelecidos registos médicos referentes à FH e foram criados vários grupos de apoio à FH por todo o mundo. O apoio dos governos tem sido um factor essencial para estes esforços. 4 Os programas de análises de lípidos e/ou genéticos em cascata a familiares afectados, os modelos unificados de cuidados da FH ao longo da vida (que incluem equipas multidisciplinares de médicos especializados, genética, farmacologia, nutrição, psicologia e enfermagem) e as directrizes para cuidados da FH baseadas em indícios científicos e de investigação da rentabilidade são exemplos de programas que podem servir como modelos gerais para outros países.

## Apelo global à ação sobre a hipercolesterolemia familiar (FH)

34 milhões de pessoas afetadas a nível mundial | 90% sem diagnóstico

### RECOMENDAÇÕES

- Sensibilização
- Defesa
- Rastreio, teste e diagnóstico
- Tratamento da FH
- Garantia de cuidados para casos de FH grave e homocigótica
- Desenvolvimento de planos de cuidados baseados na família
- Investigação e implementação
- Financiamento de registos de FH
- Compreensão do valor e dos custos



adaptado de JAMA Cardiol. 2020;5(2):1-13. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173

Dada a necessidade contínua da sensibilização da FH por todo o mundo e informação dos indivíduos em risco, sobre os progressos alcançados referentes à FH, a **World Heart Federation** e a **FH Foundation** formaram uma parceria para reunir os autores originais, a comunidade internacional de doentes afectados pela FH, as associações de doentes com FH, especialistas médicos e científicos da FH e os especialistas em saúde pública para desenvolver um novo conjunto de recomendações globais referentes à FH. As 11 recomendações originais foram revistas e consolidadas em 9 novas recomendações de modo a reflectir o progresso e as barreiras científicas dos cuidados da FH nas 2 décadas anteriores. Em 2018, 40 países contribuíram para este esforço em eventos internacionais, a Cimeira Mundial da FH e a Conferência Mundial de Cardiologia, presencialmente e através da Internet, de modo a desenvolver as recomendações apresentadas abaixo. O objectivo era criar um documento disponível para os países de todo o mundo (independentemente da situação financeira) de modo a melhorar o tratamento da FH. 4

## **RECOMENDAÇÕES DO APELO GLOBAL À AÇÃO <sup>4</sup>**

*Uma vez que a FH é pouco diagnosticada e tratada, a primeira recomendação é aumentar a sensibilização da doença.*

### **Sensibilização**

É aconselhável aumentar a sensibilização da FH e da hipercolesterolemia grave como um problema de saúde pública. Sem uma sensibilização generalizada da necessidade de rastreio e tratamento desde a infância, não é possível reduzir o risco de DCCV e morte súbita nos 34 milhões de indivíduos afectados por todo o mundo. A sensibilização deve ser feita através de um grande conjunto de canais, incluindo o público geral, as instituições de ensino (públicas e médicas), a comunidade médica (incluindo cuidados primários e de especialidade) e os sistemas de prestação de cuidados de saúde. O dia mundial de sensibilização da FH é 24 de Setembro.

*Para melhorar os cuidados da FH, são necessários líderes experientes. Muitas das associações de doentes com FH e especialistas médicos em FH cumprem esse papel.*

### **Apoio**

É muito importante estabelecer associações de apoio regionais/nacionais focadas na implementação das presentes recomendações. As associações de doentes devem promover a parceria entre os doentes, os médicos e outros profissionais de saúde necessários para a prestação de cuidados da FH. As associações devem educar e apoiar os doentes na procura de cuidados médicos. Cada país deve desenvolver um conjunto de ferramentas que permita compreender como é criada uma organização de apoio, tais como: compreender as variáveis da política de cuidados de saúde do governo, o processo de avaliação de tecnologias de saúde, a ética, as leis e as recomendações das doenças hereditárias (incluindo a discriminação genética), comunicações, divulgação de informações e outros recursos básicos fundamentais, independentemente do nível de rendimento.

*Modelos eficazes de identificação da FH, incluindo a utilização de critérios clínicos de diagnóstico, o estudo de portadores, a implementação de programas de prevenção e a disponibilização de testes genéticos.*

### **Rastreio, teste e diagnóstico**

O rastreio da FH deve ser efectuado em conformidade com as directrizes específicas de cada país. O rastreio pode ser baseado nos níveis de colesterol e LDL-C (com níveis de referência adaptados à população-alvo/região), critérios clínicos de diagnóstico e a disponibilização de testes genéticos para pesquisa de mutação do defeito na função dos receptores de LDL-C.

É recomendável a prática descrita anteriormente, numa consulta multidisciplinar especializada em famílias com FH, iniciando-se nos familiares em risco pela idade e seguidamente nos descendentes. Uma vez que muitas das pessoas afectadas pela FH cumprem os critérios clínicos fenotípicos, é possível utiliza-los preferencialmente e progredir para programas de rastreio globais. Além disso, podem ser utilizados em zonas com recursos limitados, onde os indivíduos beneficiam com a realização de análises bioquímicas de baixo custo e critérios clínicos de FH. Deve existir uma distribuição justa de recursos de rastreio e diagnóstico ao longo da vida e de estratificação do risco desde a infância. Os interesses e protecção da criança são prioritários, assim como dos adultos com doenças hereditárias semelhantes.

***Os objectivos de tratamento da FH são baseados em indícios científicos e directrizes de prevenção de DCCV a nível mundial. Devem ser implementados por médicos e equipas prestadoras de cuidados de saúde especializadas.***

### **Tratamento**

O tratamento da FH para prevenção do desenvolvimento prematuro de DCCV deve ser centrado nas pessoas, ser acessível e económico. Idealmente, o tratamento deve ter início durante a infância e continuar ao longo da vida.

***As formas mais graves de FH em idade adulta com os valores de LDL-C >10 mmol/L ou 400 mg/dL podem provocar morbidade e mortalidade na infância e afectam as famílias de forma significativa. Por conseguinte, os cuidados prestados a estes doentes requerem recursos médicos especializados.***

### **FH grave e homozigótica**

Como um caso especial, devem ser criadas directrizes específicas para a FH grave e homozigótica, definida como a presença de LDL-C  $\geq 10$  mmol/L (400 mg/dL), critérios clínicos e/ou uma mutação patogénica num gene responsável pela FH em dois alelos diferentes. As directrizes devem incluir estratégias de identificação clínica, diagnóstico diferencial, diagnóstico genético, terapêutica e seguimento personalizado (DCCV secundária e doença valvular aórtica). São necessários centros de diagnóstico e gestão especializados para esses doentes, de modo a prestar os melhores cuidados possíveis. Os cuidados da FH grave e homozigótica devem ser disponibilizados pelo governo.

***Uma vez que a FH é uma doença hereditária que pode afectar várias gerações, o seguimento médico deve ser multidisciplinar ao longo da vida, com experiência na variabilidade fenotípica de DCCV e respectiva morbi-mortalidade em fases diferentes da vida.***

### **Cuidados baseados na família**

O desenvolvimento de um plano de cuidados personalizados baseado na família deve abranger os indivíduos portadores de FH sem doença e os doentes com eventos DCCV assim como as tomadas de decisão partilhadas ao longo da vida. O modelo de cuidados é, idealmente, aplicado através da integração multidisciplinar de cuidados primários e especializados, que incluem consultas de genética médica, apoio social, profissionais de saúde da comunidade e recursos específicos à fase da vida do doente (infância, gravidez, idade adulta, idosos, gestão de morbididades e apoio psicológico).

***Os registos de FH têm fornecido informações fundamentais sobre a história natural da FH, incluindo informações sobre a sensibilização, o sucesso dos tratamentos e os resultados.***

## Registos

Devem ser financiados registos de investigação nacionais e internacionais de FH para avaliar as práticas actuais e identificar as falhas das directrizes e da prestação de cuidados de saúde, publicar métricas de resultados para efeitos de monitorização e normalização de cuidados, identificar áreas de implementação de recursos no futuro, difusão e definição de práticas recomendadas, e facilitar a sensibilização e o rastreio da FH. Se for exequível, é recomendável adoptar uma abordagem focada no doente, como uma plataforma de inclusão de dados e educação do doente. A privacidade e a confidencialidade devem ser asseguradas pelos médicos, pelas associações de doentes e pelos processadores de dados.

***É necessário aprendermos mais sobre a FH. Não apenas do ponto de vista médico e científico, mas também sobre a identificação das melhores formas de melhorar os cuidados da FH nos sistemas de cuidados de saúde a nível mundial.***

## Investigação

Devem ser financiadas investigações sobre os factores genéticos e ambientais que influenciam a manifestação de doenças lipídicas hereditárias, a sua história natural, o desenvolvimento de aterosclerose prematura, as intervenções para travar o progresso da aterosclerose, a estratificação do risco, e a viabilidade, segurança e eficácia de medicamentos novos e existentes que baixem os níveis lipídicos.

A ciência da implementação deve ser financiada de modo a definir sistemas de cuidados de saúde integrados, ideais, acessíveis e aceitáveis, aplicáveis à estrutura regional relevante. A ciência da implementação tem de abordar a prestação de cuidados de saúde através de directrizes existentes baseadas em indícios em vários níveis: governamental, social, infra-estrutural e profissional.

***Os cuidados da FH têm de ser acessíveis e valiosos para todos os intervenientes.***

## Custo/valor

As vantagens dos cuidados da FH, tanto para as famílias como para a sociedade, incluindo o aumento da esperança de vida, o aumento do tempo de vida sem incapacidade e a prevenção da perda de produtividade devem ser compreendidas. Caso sejam considerados determinados modelos económicos de prestação de cuidados de saúde (ferramenta de avaliação de tecnologias de saúde) para efeitos de avaliação do valor da intervenção, os mesmos têm de ter a flexibilidade necessária para serem utilizados em conformidade com as circunstâncias locais. Idealmente, os modelos são utilizados para calcular os anos de vida ajustados à qualidade (QALY) ou outras métricas aceitáveis. Devem permitir a realização de alterações no modelo (por exemplo, custo de medicamentos e rastreio) ao longo do tempo. Os modelos devem incluir o nível de incidência, o método de diagnóstico (análises e imagiologia), o custo dos tratamentos (incluindo os eventos) e os beneficiários. Devem permitir uma delineação da poupança de custos nos cuidados preventivos e a identificação de indivíduos testados em cascata e que não tenham sido tratados, se aplicável.

## RESUMO

A comunidade internacional da FH está ansiosa por implementar o apelo global à acção em países individuais. O presente documento pode ser utilizado para desenvolver objectivos e métricas específicos para cada país de melhoria dos cuidados e da prevenção de eventos vasculares e morte súbita em todo o mundo. Historicamente, a FH tem ajudado a compreender as causas das DCCV e a desenvolver tratamentos de prevenção para que as pessoas não tenham de sofrer as consequências de um evento vascular. Se este esforço global for bem sucedido, será possível alcançar o objectivo médico de utilização de recursos genéticos para salvar vidas.

## REFERÊNCIAS

1. Familial Hypercholesterolemia [FH]: Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. WHO/HGN/FH/CONS/98.7. Geneva, 1998.
2. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(22): 2167-92.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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 (45): 3478-90(a).
4. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community (Gidding SS, last author). Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020: disponível no formato eletrônico, com vista à sua impressão.

