

**Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community (Gidding SS, last author). Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020. Feb 1; 5(2): 217-229. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5173.**

Versão resumida, traduzida e adaptada do artigo publicado disponível no formato electrónico, com vista à sua impressão: *Knowledge Sharing Forum*, 2020:

### **Reduzir o Impacto para a Saúde Pública e Clínica da Hipercolesterolemia Familiar. Representantes da Comunidade Global da Hipercolesterolemia Familiar. Um Apelo Global à Acção.**

Em Outubro de 2018, a **FH Foundation**, no seguimento da sua reunião mundial anual, homenageou *Roger Williams*, MD e celebrou o 20º aniversário da publicação do relatório da **Organização Mundial de Saúde** (OMS) sobre a **Hipercolesterolemia Familiar** (*Familial Hypercholesterolemia*, FH) ou doença do Colesterol Hereditário, uma das doenças hereditárias mais comuns que provoca a doença cérebro-cardio-vascular aterosclerótica (DCCVA) prematura Além disso, enumeraram-se as falhas na respectiva identificação, diagnóstico e tratamento. (1) A FH apresenta uma incidência de cerca de 1:250 a 1:300 a nível mundial e provoca níveis elevados de colesterol lipoproteico de baixa densidade (**LDL-C**) ao longo da vida. (2, 3) Sem tratamento, **50%** dos **homens** afectados irá sofrer um enfarte do miocárdio (EAM) até aos **50 anos** de idade e **30%** das **mulheres** até aos **60 anos**. A FH tem um padrão de hereditariedade mendeliana dominante, ou seja, o pai ou a mãe que tem diagnóstico clínico de FH podem em cerca de 50% dos casos. transmiti-lo aos seus descendentes.

Desde a publicação do estudo da OMS em 1998, têm sido alcançados enormes progressos científicos na compreensão da FH a nível bio-físio-patológico e genético, bem como da DCCVA prematura, e no desenvolvimento de medicamentos que baixam os níveis de LDL-C e previnem a ocorrência de eventos ateroscleróticos. No entanto, muitas das recomendações do 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 indivíduos diagnosticados, bem como de tratamentos inadequados. Cerca de 90% das **34 milhões** de **pessoas** afectadas pela FH **não foram diagnosticadas** e muitas não recebem um tratamento adequado e preventivo, e podem ter mais DCCVA prematuros [EAM, acidente vascular cerebral (**AVC**), doença arterial periférica (DAP) retiniana, carotídea ou ilíaca, aneurismas aórticos e arteriais] 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 diagnóstico aos familiares permite identificar os portadores afectados, e portadores não afectados, os programas personalizados de seguimento da FH ao longo da vida (que incluem recursos médicos multidisciplinares especializados, incluindo

geneticistas medicas, farmacologistas, nutricionistas, psicólogos e enfermeiras) 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.

Dada a necessidade contínua da sensibilização da FH por todo o mundo e informar as pessoas sobre os progressos alcançados referentes à FH, a **Federação Mundial do Coração** e a **FH Foundation** formaram uma parceria para reunir os autores originais, as Associações de Doentes com FH, especialistas médicos, científicos e de 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, entre os quais a **FH Portugal**, contribuíram para este esforço na reunião mundial da FH Foundation, na Conferência Mundial de Cardiologia, e através dos meios da Internet, de modo a desenvolver as recomendações apresentadas abaixo. O objectivo era criar um documento utilizável por países de todo o mundo (independentemente da situação financeira) de modo a melhorar o tratamento da FH. (4)

#### **Recomendações do apelo global à acção (4)**

*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 hipercolesterolemia grave e da FH 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 DCCVA nos 34 milhões de estimados afectados por todo o mundo. A sensibilização deve ser feita através de um grande conjunto de canais/mídia, 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 anual** de sensibilização da FH é **24 de Setembro**.

*Para melhorar os cuidados da FH, são necessários líderes e médicos experientes. Muitas organizações/associações de doentes, famílias, especialistas em conteúdos científicos sobre a FH cumprem esse papel.*

##### **Apoio**

É muito importante estabelecer organizações/associações de doentes para apoio regionais/nacionais focadas na implementação das presentes recomendações. As associações devem promover a parceria entre os doentes, famílias, os médicos e outros profissionais de saúde necessários para a prestação de cuidados da FH. As organizações/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, os regulamentos dos governos interessados, apoio (incluindo contra a discriminação hereditária) inexistente

em Portugal, comunicações, disseminação de informações e outros recursos básicos fundamentais, independentemente do nível de rendimento.

*Modelos eficazes de identificação da FH, incluindo o rastreio de novos casos, a realização de diagnóstico clínico ou a utilização de critérios clínicos de diagnóstico, existentes e que podem ser implementados.*

### **Rastreio, teste e diagnóstico**

O rastreio da FH deve ser efectuado em conformidade com as condições e as directrizes específicas de cada país. O diagnóstico deve ser baseado nos níveis de **LDL-C**, e colesterol (com níveis de limite adaptados à população-alvo/região), com sinais clínicos/fenotípicos (xantelasma, **xantomas**, arco senil), **historia familiar de FH**, doença **aterosclerótica arterial**, ecografia carotídea e hepática, e finalmente os testes genéticos que podem identificar as mutações que alteram a função dos receptores de LDL ao nível do fígado. É recomendável rastrear a família, começando pelos pais que estão em risco mais elevado de DCCVA prematura, e depois os filhos. Deve existir uma distribuição justa de recursos de rastreio e diagnóstico ao longo da vida e de estratificação do risco desde a infância.

Os **direitos de protecção das crianças e dos adolescentes** são prioritários, e o aconselhamento genético faz parte dos princípios éticos dos testes genéticos, que defende o princípio da **autonomia**, o **direito á justiça**, o da **beneficência**, o da **não-maleficência** e da discriminação. O **diagnóstico clínico de FH é o principal** critério para iniciar **terapêutica dietética, farmacológica** e modificação de estilos de vida. Podem decidir na idade adulta, o direito de querer saber ou não querer saber a causa genética que varia entre 30 a 80% dos casos com FH e não modifica o seguimento clínico.

*Os objectivos de tratamento da FH são baseados em critérios científicos e assegurados por directrizes de prevenção de doenças cérebro-cardio-vasculares a nível mundial. Podem ser implementados por médicos e respectivas equipas de prestadores de cuidados de saúde.*

### **Tratamento**

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

*As formas mais graves de FH com os valores de LDL-C > 400mg/dl (10mmol/L) provocam morbidade e mortalidade na infância e afectam as famílias de forma significativa. Os cuidados de saúde prestados a estes doentes requerem recursos únicos e especializados.*

### **FH grave e homozigótica**

Devem ser criadas directrizes separadas para a FH grave e homozigótica, definida como a presença de colesterol LDL  $\geq$  400 mg/dL (10 mmol/L), xantomas generalizados, **doença arterial aterosclerótica em crianças e jovens** causadas por mutações patogénicas de um ou mais genes relacionado com a FH em dois alelos diferentes. As directrizes devem incluir estratégias de diagnóstico clínico, imagiológico, diagnóstico diferencial, gestão médica DCCVA secundária e doença valvular aórtica) e diagnóstico genético. 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 homocigótica devem ser fornecidos pelo governo.

*Uma vez que a FH é uma doença hereditária que pode afectar várias gerações e apresenta diversos desafios em fases diferentes da vida, os cuidados devem ser prestados ao longo da vida dos doentes.*

### **Cuidados baseados na família**

Desenvolva um plano de cuidados baseado na família com oportunidades de envolvimento dos doentes, familiares portadores de FH sem doença, e familiares sem FH com planos de decisão partilhadas ao longo da vida. O modelo de cuidados é, idealmente, aplicado através da integração equipas multidisciplinares, iniciando-se nos cuidados primários, médicos especializados e geneticistas clínicos com experiência comprovada, idealmente em centros de referência, rastreio de familiares, apoio psicológico e social, profissionais de saúde da comunidade e recursos específicos à fase da vida do doente ou portador de FH (infância, gravidez, idade adulta, gestão de morbididades).

*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 atuais 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 e na família, como uma plataforma de inclusão de dados e educação do doente. A **privacidade e a confidencialidade** devem ser asseguradas pelos prestadores de cuidados de saúde, pelas organizações/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, 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 sem efeitos adversos importantes.

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 beneficiando 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 diagnóstico) ao longo do tempo. Os modelos devem incluir o nível de incidência, o método de diagnóstico (tipo de teste), o custo dos tratamentos (incluindo os eventos) e os beneficiários. Devem permitir uma delimitação da poupança de custos nos cuidados preventivos e a identificação de indivíduos em cascata, com critérios clínicos, bioquímicos, imagiológicos e história familiar, 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 específicas para cada país de melhoria dos cuidados e da prevenção de **EAM, AVC, DAP, aneurismas e morte súbita** por todo o mundo. Historicamente, a FH tem ajudado a compreender as causas das doenças cardíacas e a desenvolver tratamentos de prevenção para que as pessoas não tenham de sofrer as consequências de um ataque cardíaco. Se este esforço global for bem sucedido, será possível alcançar o objectivo médico de utilização de múltiplos recursos preventivos 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. Genebra, 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 Feb 1; 5(2): 217-229. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5173: [disponível no formato eletrónico, com vista à sua impressão](#)