Programa de seguimento de coorte de pacientes com hipercolesterolemia familiar na região metropolitana de São Paulo

PÂMELA RODRIGUES DE SOUZA SILVA

Orientador: Prof. Dr. Alexandre da Costa Pereira
Programa de Cardiologia

RESUMO

Silva PRS. Programa de seguimento de coorte de pacientes com hipercolesterolemia familiar na região metropolitana de São Paulo [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença genética caracterizada clinicamente por elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) na corrente sanguínea desde a infância. Indivíduos que apresentam HF podem desenvolver doença aterosclerótica ainda em idade jovem. Os principais preditores de risco no desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) nesses indivíduos após entrarem em um programa de rastreamento genético não são conhecidos na nossa população. Além disso, a HF é subdiagnosticada e subtratada mundialmente e o rastreamento genético em cascata dos familiares tem sido mundialmente avaliado como o método diagnóstico mais custo. Contudo, a efetividade do rastreamento genético em cascata é dependente dos critérios clínicos de entrada do primeiro indivíduo da família e não há um consenso de qual critério apresenta a melhor acurácia para detecção de uma mutação.

Objetivos: Identificar os fatores determinantes para ocorrência de eventos cardiovasculares (CV) em todos os indivíduos da coorte e avaliar o critério clínico para detecção de uma variante genética patogênica para HF, no primeiro indivíduo da família, após serem inseridos em um programa de rastreamento genético em cascata. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva aberta dos pacientes que foram inseridos no programa de rastreamento genético em cascata para HF. A população do estudo é definida como caso

índice (CI), o primeiro da família a ser identificado clinicamente e encaminhado para o teste genético, e os familiares, que são os parentes de 1º grau do CI em que foi encontrada uma alteração genética. Todos os indivíduos são inseridos na coorte no momento em que recebem o laudo genético (tempo zero, T0). Um ano depois do T0 é realizado o primeiro contato telefônico, ou seja, primeiro ano de seguimento (T1)

Resultados: No T1, o total de 818 indivíduos foi incluído, sendo verificados 47 eventos CV, sendo 14 (29,7%) fatais. Para o CI, o único fator independente associado ao aumento do risco de eventos CV no T1 foi a presença de arco corneano (OR: 9,39; IC 95%: 2,46-35,82). Para os familiares com uma mutação positiva os fatores associados ao aumento do risco de eventos CV foram diabetes mellitus (OR: 7,97; IC 95%: 2,07-30,66) e consumo de tabaco (OR: 3,70; IC 95%: 1,09-12,50). Na análise do melhor critério clínico para detecção de uma mutação patogênica no CI os valores de LDL-C $\geq$ 230 mg/dL tiveram a melhor relação entre sensibilidade e especificidade. Na análise da curva ROC o escore Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) apresentou melhor desempenho do que o LDL-C para identificar uma mutação, a área sob a curva ROC foi 0,744 (IC 95%: 0,704-0,784) e 0,730 (IC 95%: 0,687-0,774), respectivamente, $p = 0,014$.

Conclusão: Em um ano de seguimento essa coorte identificou uma alta incidência de eventos CV após a entrada em um programa de rastreamento genético em cascata e os preditores dos eventos CV diferem entre CI e familiares. Esses resultados podem contribuir para o desenvolvimento de ações preventivas nesse grupo altamente suscetível de indivíduos. Além disso, devido à importância da detecção da mutação para um diagnóstico definitivo de HF e a importância da cascata ser custo efetiva o estudo identificou que o critério único do LDL-C $\geq$ 230 mg/dl é viável para indicar o CI para o teste genético.

Descritores: Hipercolesterolemia Familiar; Doenças Cardiovasculares; Programa de Rastreamento; Lipoproteína de Baixa Densidade; Caso Índice; Doença Genética.