

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

KLEISSON ANTÔNIO PONTES MAIA

**Perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres e homens portadores de
hipercolesterolemia familiar participantes do programa Hipercol Brasil**

São Paulo

2025



KLEISSON ANTÔNIO PONTES MAIA

**Perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres e homens portadores de
hipercolesterolemia familiar participantes do programa Hipercol Brasil**

Versão Original

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

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Maia, Kleisson Antonio Pontes

Perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres e homens portadores de hipercolesterolemia familiar participantes do programa Hipercol Brasil / Kleisson Antonio Pontes Maia; Raul Dias dos Santos Filho, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Hipercolesterolemia familiar 2.Estatinas 3.Sexo
4.Aterosclerose I.Santos Filho, Raul Dias dos, orient. II.Título

USP/FM/DBD-249/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

À minha esposa Flávia, por sua presença constante, pelo amor, pelo suporte e pelo apoio incondicional em compartilhar comigo cada etapa desta jornada.

Aos meus filhos, Vítor e Pedro, pela alegria que trazem aos meus dias e por me lembrarem, sempre, do que realmente importa.

À minha mãe, Rosa Maria, pelo amor, pela coragem, pelo estímulo aos estudos e por ter sido meu primeiro exemplo de dedicação.

Ao meu pai, Antônio (in memoriam), cuja memória continua sendo uma referência em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho, pela incansável dedicação ao ensino e pela generosidade com que orienta seus alunos. Sua disposição em compartilhar conhecimento e apoiar cada etapa do nosso desenvolvimento acadêmico é inspiradora - seu exemplo seguirá comigo.

Ao Dr. Márcio Hiroshi Miname, por todo apoio desde o início desta jornada. Sua presença constante, clareza e disponibilidade tornaram o caminho mais seguro e possível.

À Flávia, minha esposa e parceira em todos os sentidos - na vida, no trabalho e nos estudos. Sua força, sua paciência e seu apoio incondicional foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

E à equipe do Grupo de Lípidos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu sincero agradecimento pelo acolhimento, pelo carinho e pelo apoio em todos os momentos. Foi uma honra e uma alegria fazer parte deste grupo.

"O sonho é que leva a gente para a frente. Se a gente for seguir a razão, fica
aquietado, acomodado."

Ariano Suassuna

"O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão
sempre iguais, ainda não foram terminadas - mas que elas vão sempre mudando."

João Guimarães Rosa

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Maia KAP. Perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres e homens portadores de hipercolesterolemia familiar participantes do programa Hipercol Brasil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: Ainda são escassos os dados sobre a epidemiologia da Hipercolesterolemia Familiar em regiões em desenvolvimento, especialmente aqueles baseados em coortes contemporâneas com definição molecular de hipercolesterolemia familiar e estratificação por sexo. **Objetivo:** Avaliar as diferenças entre homens e mulheres com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, definida por critérios moleculares, quanto aos desfechos de doenças cardiovasculares e ao uso de terapias de redução de lipídios, em uma coorte derivada de um programa de rastreamento em cascata e seguida em hospital terciário. **Métodos:** Foram incluídos 794 pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar molecularmente definida (idade média de 47 ± 15 anos; 56,8% do sexo feminino). O tempo mediano de seguimento foi de 59,0 meses (intervalo interquartil [IIQ] 32,5-86,0). **Resultados:** No início do estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os sexos em relação aos defeitos genéticos, níveis de LDL-C (199 ± 74 mg/dL nos homens e 200 ± 74 mg/dL nas mulheres; $p = 0,960$), escore de anos de LDL-C (12.687 ± 6.047 nos homens e 13.011 ± 6.576 nas mulheres; $p = 0,477$) e uso de terapias de redução intensiva de lipídios (74,7% nos homens e 75,1% nas mulheres; $p = 0,915$). No entanto, os homens apresentaram maior prevalência de doenças cardiovasculares prévias em comparação às mulheres (30,4% vs. 13,8%; $p < 0,001$). Durante o seguimento, ambos os sexos receberam terapias de redução intensiva de lipídios de forma semelhante (88,6% nos homens e 87,8% nas mulheres; $p = 0,983$); ainda assim, a maioria dos pacientes manteve níveis elevados de LDL-C. A taxa de eventos cardiovasculares (por 1.000 pacientes-ano) foi significativamente maior nos homens: 34,40 (IC 95%: 26,21–45,15) *versus* 17,69 (IC 95%: 13,03–24,03) nas mulheres ($p = 0,001$). Os fatores independentemente associados a eventos incidentes foram: tabagismo atual (HR 3,058; IC 95%: 1,597–5,885; $p < 0,001$), presença de arco corneano (HR 1,763; IC 95%: 1,092–2,847; $p = 0,02$), doença cardiovascular prévia (HR 1,704; IC 95%: 1,006–2,887; $p = 0,048$), níveis de triglicerídeos (HR 1,000–1,003; $p = 0,008$) e HDL-C (HR 0,975; IC 95%: 0,953–0,998; $p = 0,033$). **Conclusões:** Homens com hipercolesterolemia familiar apresentaram maior risco e ocorrência mais precoce de doença cardiovascular do que as mulheres. Apesar da semelhança na intensidade do tratamento entre os sexos, a maioria dos pacientes permaneceu com concentrações persistentemente elevadas de LDL-C, evidenciando desafios no controle lipídico mesmo em coortes acompanhadas e tratadas.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia familiar. Estatinas. Sexo. Aterosclerose.

ABSTRACT

Maia KAP. Clinical, laboratory and molecular profile of women and men with familial hypercholesterolemia participating in the Hipercol Brasil program [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Data on the epidemiology of familial hypercholesterolemia in developing regions remain scarce, particularly from contemporary cohorts with molecularly defined familial hypercholesterolemia and sex-specific analyses. **Objective:** To assess sex differences in cardiovascular disease outcomes and lipid-lowering therapy use among men and women with molecularly confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia enrolled in a cascade screening program and in a tertiary hospital. **Methods:** A total of 794 adult patients with familial hypercholesterolemia (mean age 47 ± 15 years; 56.8% women) were included. The median follow-up time was 59.0 months (interquartile range [IQR] 32.5–86.0). **Results:** At baseline, no significant sex differences were observed regarding genetic defects, LDL-C levels (199 ± 74 mg/dL in men vs. 200 ± 74 mg/dL in women; $p = 0.960$), LDL-C years score ($12,687 \pm 6,047$ in men vs. $13,011 \pm 6,576$ in women; $p = 0.477$), or use of intensive lipid-lowering therapy (74.7% in men vs. 75.1% in women; $p = 0.915$). Men had a higher prevalence of prior cardiovascular disease compared to women (30.4% vs. 13.8%; $p < 0.001$). During follow-up, both sexes were similarly treated with intensive lipid-lowering therapy (88.6% in men vs. 87.8% in women; $p = 0.983$), yet most participants maintained elevated LDL-C concentrations. The incidence rate of cardiovascular disease events (per 1,000 person-years) was higher in men: 34.40 (95% CI: 26.21–45.15) compared to 17.69 (95% CI: 13.03–24.03) in women ($p = 0.001$). Independent predictors of incident cardiovascular disease events included current smoking (HR 3.058; 95% CI: 1.597–5.885; $p < 0.001$), corneal arcus (HR 1.763; 95% CI: 1.092–2.847; $p = 0.02$), prior CVD (HR 1.704; 95% CI: 1.006–2.887; $p = 0.048$), triglyceride levels (HR 1.000–1.003; $p = 0.008$), and HDL-C levels (HR 0.975; 95% CI: 0.953–0.998; $p = 0.033$). **Conclusions:** Men with familial hypercholesterolemia exhibited a higher and earlier risk of cardiovascular disease compared to women. Despite similar treatment intensity between sexes, most patients did not reach optimal LDL-C control, highlighting persistent challenges in the management of Familial Hypercholesterolemia even within specialized care settings.

Keywords: Familial hypercholesterolemia. Statins. Sex. Atherosclerosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição das faixas etárias segundo o sexo na linha de base	33
Figura 2 -	Gráfico tipo de variante população total	35
Figura 3 -	Gráfico tipo de variante nas mulheres	35
Figura 4 -	Gráfico tipo de variante nos homens	36
Figura 5 -	Distribuição por faixas etárias da ocorrência do primeiro evento cardiovascular de acordo com o sexo na linha de base e durante o seguimento	37
Figura 6 -	Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares totais de acordo com o sexo durante o seguimento	40
Figura 7 -	Curvas de Kaplan-Meier para infarto do miocárdio não fatal de acordo com o sexo durante o seguimento	41
Figura 8 -	Curva de Kaplan-Meier para acidente vascular cerebral não fatal de acordo com o sexo durante o seguimento	41
Figura 9 -	Curva de Kaplan-Meier para óbito cardiovascular de acordo com o sexo durante o seguimento	42
Figura 10 -	Curvas de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares incidentes em homens e mulheres sem doença cardiovascular prévia.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sociodemográficas e clínicas basais segundo o sexo.....	32
Tabela 2 -	Perfil laboratorial basal segundo o sexo	34
Tabela 3 -	Caracterização molecular de homens e mulheres com fenótipo de hipercolesterolemia familiar	34
Tabela 4 -	Distribuição da idade de ocorrência do primeiro evento em homens e mulheres (antes e após entrada no Hipercol Brasil	36
Tabela 5 -	Características clínicas e laboratoriais ao final do seguimento, de acordo com o sexo	38
Tabela 6 -	Alcance das metas de LDL-C ao final do acompanhamento, de acordo com o sexo	38
Tabela 7 -	Variações do LDL-C do início ao final do seguimento em homens e mulheres com imputação de dados	39
Tabela 8 -	Variação do LDL-C do início ao final do seguimento em homens e mulheres sem imputação de dados.....	39
Tabela 9 -	Eventos cardiovasculares ocorridos em homens e mulheres durante o seguimento	40
Tabela 10 -	Análise univariada por regressão de Cox para eventos cardiovasculares entre homens e mulheres.....	43
Tabela 11 -	Associações de Cox multivariadas dos parâmetros basais com eventos cardiovasculares incidentes totais em ambos os sexos	44
Tabela 12 -	Análise univariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres	46
Tabela 13 -	Análise multivariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres I.....	47
Tabela 14 -	Análise multivariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres II.....	49
Tabela 15 -	Análise univariada por regressão de Cox para participantes em prevenção primária	50
Tabela 16 -	Associação multivariada por regressão de Cox para eventos cardiovasculares incidentes em indivíduos em prevenção primária	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABCG5	<i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 5</i>
ABCG8	<i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 8</i>
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
APOB	Apolipoproteína B
APOE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CI	Caso Índice
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DCVA	Doença Cardiovascular Aterosclerótica
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
EAo	Estenose Aórtica
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade
HF	Hipercolesterolemia Familiar
HFHe	Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica
HFHo	Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCOR	Instituto do Coração
IQT	Intervalo Interquartil

LDL RAP	<i>LDL Receptor-Related Protein-Associated Protein</i>
LDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade
LDLR	Receptor de LDL
LIPA	<i>Lipase A, Lysosomal Acid Type</i>
PCSK9	Proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
TG	Triglicérides
VUS	Variante de Significado Incerto

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Maior ou igual
≥	Menor ou igual
cm ²	Centímetro quadrado
Kg	Quilograma
m ²	Metro quadrado
mg/dL	Miligrama por decilitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/kg	Milimol por quilograma
ng/dl	Nanograma por decilitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGÓTICA	15
1.2	RASTREAMENTO EM CASCATA	16
1.3	ATEROSCLEROSE, DOENÇA CARDIOVASCULAR, SEXO FEMININO E HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.....	17
2	JUSTIFICATIVA	21
2.1	RELEVÂNCIA E IMPACTO DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS.....	25
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
4.2	VARIÁVEIS DE INTERESSE	25
4.3	AVALIAÇÃO LONGITUDINAL	27
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	29
5	RESULTADOS	31
5.1	AVALIAÇÃO BASAL	31
5.2	AVALIAÇÃO LONGITUDINAL	37
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	60
8	SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS	62
	REFERÊNCIAS	64
	ANEXOS	72
	ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA.....	72
	APÊNDICES	78
	APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO	78

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROZIGÓTICA

A Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HF) é uma doença genética autossômica dominante caracterizada por concentrações elevadas e persistentes de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no sangue desde o nascimento. Essa condição resulta, majoritariamente, de variantes patogênicas no gene que codifica o receptor da LDL (LDLR), responsável por, aproximadamente, 95% dos casos. Em menor proporção, mutações nos genes que codificam a Apolipoproteína B (APOB) ou a Proteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) também podem ser responsáveis pela doença. A presença dessas variantes leva à redução na depuração do LDL-C, promovendo sua acumulação plasmática e, conseqüentemente, aumentando o risco de desenvolvimento precoce de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), especialmente doença arterial coronariana (DAC), além de elevar significativamente a mortalidade em comparação com a população geral^{1,2}.

A prevalência global da HF heterozigótica está estimada entre 1:200 e 1:500 indivíduos, com variações regionais significativas^{3,4}. Sendo 1:311 indivíduos na população geral uma estimativa atual⁵. No Brasil, dados do estudo ELSA-Brasil indicam uma frequência aproximada de 1:260 indivíduos⁶.

Apesar de sua alta prevalência, a HF permanece subdiagnosticada e subtratada, o que contribui para sua associação com elevada morbimortalidade cardiovascular⁷. O diagnóstico clínico é baseado em critérios que incluem a presença de sinais físicos sugestivos (como xantomas tendinosos, xantelasmas e arco corneano em indivíduos com menos de 45 anos), níveis elevados de LDL-C (geralmente, superiores a 190 mg/dL), histórico familiar de hipercolesterolemia ou de doença cardiovascular (DCV) precoce, e, sempre que possível, confirmação por meio de testes genéticos específicos^{8,9}.

Por se tratar de uma condição autossômica dominante, a HF afeta homens e mulheres de forma semelhante¹. No entanto, há crescente evidência de que as mulheres com HF tendem a receber tratamento hipolipemiante menos intensivo do que os homens¹⁰. Esse viés terapêutico pode ser atribuído, em parte, à persistente percepção de que o risco cardiovascular feminino é inferior ao masculino, o que leva à subvalorização da importância do controle rigoroso dos níveis de LDL-C em mulheres^{11,12}.

A falta de conscientização sobre os riscos reais da DCV nas mulheres, aliada à minimização do papel do colesterol como fator de risco, contribui para atrasos no diagnóstico e na implementação de estratégias terapêuticas adequadas¹³.

Embora estudos recentes sugiram que mulheres com HF possam apresentar risco cardiovascular menor em comparação aos homens, mesmo quando tratadas de forma menos agressiva¹⁰, essa constatação não elimina a necessidade de avaliação crítica das disparidades de gênero no manejo da doença. Essa lacuna é, particularmente, relevante em contextos de países em desenvolvimento, nos quais dados sobre a prática clínica contemporânea ainda são escassos.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar a adequação do tratamento e os desfechos cardiovasculares em homens e mulheres com diagnóstico molecular confirmado de HF, acompanhados em uma clínica especializada em lípidos no Brasil, no contexto de um programa de rastreamento genético em cascata.

1.2 RASTREAMENTO EM CASCATA

Frequentemente, o caso índice (CI) típico de hipercolesterolemia familiar (HF) é diagnosticado clinicamente após a ocorrência de um evento cardiovascular aterosclerótico. Devido à sua herança autossômica dominante, a HF pode e deve ser identificada precocemente em familiares assintomáticos⁹, possibilitando o início do tratamento para a redução dos níveis de LDL-colesterol, com o objetivo de diminuir o risco de doença cardiovascular⁸. Essa estratégia é conhecida como triagem em cascata^{14,15}.

No Brasil, o programa de rastreamento genético em cascata para HF, denominado Hipercol Brasil, é conduzido pelo Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em colaboração com a Unidade Clínica de Lípidos da mesma instituição¹⁶.

A triagem genética em cascata representa o método mais custo-efetivo para o diagnóstico da HF¹⁷⁻¹⁹. O processo inicia-se com a confirmação clínica e/ou genética de um CI e, a partir dele, realiza-se o rastreamento de todos os familiares de primeiro grau para a mesma mutação. Uma vez identificados outros indivíduos afetados, a triagem é estendida aos familiares de segundo grau, e, assim, sucessivamente²⁰.

1.3 ATEROSCLEROSE, DOENÇA CARDIOVASCULAR, SEXO FEMININO E HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade entre mulheres em todo o mundo, contrariando a equivocada percepção de que se trata de uma condição predominantemente masculina²¹. Trata-se, na verdade, da enfermidade de maior impacto global entre as mulheres, embora ainda subestimada em termos de importância e reconhecimento²². Dentre suas principais causas, destaca-se a aterosclerose, uma doença inflamatória crônica, multifatorial, que se desenvolve em resposta a lesões endoteliais, acometendo, preferencialmente, artérias de médio e grande calibre²³. Suas lesões iniciais, as chamadas estrias gordurosas, podem surgir ainda na infância, caracterizando-se pelo acúmulo de colesterol em macrófagos. Com o tempo, mecanismos reparadores promovem o depósito de tecido matricial ao redor do núcleo lipídico. No entanto, a presença de subtipos linfocitários com perfil inflamatório compromete esse processo, inibindo a síntese de colágeno por células musculares lisas migradas para a íntima vascular e estimulando a liberação de metaloproteases de matriz pelos macrófagos, tornando a placa aterosclerótica mais vulnerável a complicações²⁴.

A formação e progressão das placas ateroscleróticas estão diretamente relacionadas a fatores de risco clássicos, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo, mas, também, envolvem mecanismos celulares mais complexos. Cristais de colesterol, microfilamentos liberados por neutrófilos, isquemia e alterações hemodinâmicas podem ativar complexos inflamatórios, favorecendo a ruptura da placa ou a erosão endotelial²⁴. Essas alterações levam à exposição do fator tecidual da íntima vascular ao fator VIIa circulante, culminando na geração de trombina, ativação plaquetária e formação de trombos. Esses eventos são os principais responsáveis por complicações graves, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).

Apesar de a doença isquêmica do coração manifestar-se, em média, 7 a 10 anos mais tardiamente em mulheres do que em homens, o IAM continua sendo uma das principais causas de morte no sexo feminino. Embora a síndrome coronariana aguda (SCA) ocorra com maior frequência em homens abaixo dos 60 anos, após os 75 anos as mulheres representam a maioria dos casos²⁵. Além disso, mulheres com SCA apresentam maior mortalidade²⁶. Já em 1978, a coorte de Framingham demonstrava aumento na incidência e gravidade da doença arterial coronariana em mulheres após a menopausa²⁷. Adicionalmente, as manifestações clínicas femininas tendem a ser mais atípicas, até 30% em alguns registros²⁸, e a ocorrer de forma mais

tardia em comparação aos homens^{29,30}, o que exige maior vigilância diagnóstica mesmo na ausência de fatores de risco evidentes.

O estrogênio endógeno exerce um papel protetor durante a vida reprodutiva, retardando a manifestação da DCV em mulheres³¹. No entanto, essa proteção hormonal pode gerar um otimismo enganoso quanto ao real risco cardiovascular, levando à subestimação tanto por parte das pacientes quanto dos profissionais de saúde. Essa percepção equivocada contribui para o atraso no diagnóstico e no início do tratamento, inclusive em doenças genéticas como a hipercolesterolemia familiar, cuja manifestação aterosclerótica também tende a ocorrer mais tardiamente em mulheres do que em homens¹⁰. Em um estudo realizado antes da introdução das estatinas, a prevalência de doença arterial coronariana nas faixas etárias de 40-49, 50-59 e 60-69 anos foi, respectivamente, de 0%, 12% e 58% nas mulheres, contra 24%, 51% e 71% nos homens³².

Mesmo entre profissionais de saúde, os fatores de risco cardiovasculares nas mulheres tendem a ser subvalorizados, o que se reflete na menor intensidade de tratamento instituído e na menor frequência de intervenções realizadas. Estudos demonstram que mulheres com DCV são menos submetidas a terapias de reperfusão e a procedimentos intervencionistas em comparação aos homens^{26,33,34}. Tal viés está associado à percepção equivocada de menor risco cardiovascular nas mulheres¹¹. Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) reforçam que mulheres e homens devem receber tratamento equivalente, dado que ambos se beneficiam igualmente das estratégias terapêuticas disponíveis³⁵.

A HF, condição de transmissão autossômica dominante, afeta, igualmente, homens e mulheres¹. No entanto, estudos indicam que mulheres com HF recebem tratamento menos intensivo¹⁰, reflexo de um viés implícito que subestima seu risco cardiovascular. A falta de percepção quanto ao real risco de DCV nas mulheres, aliada à banalização do papel do colesterol como fator etiológico da aterosclerose, contribui para o atraso na identificação de mulheres com HF e compromete as estratégias de prevenção e tratamento de eventos cardiovasculares^{6,13}. Dados de registro norueguês indicam que mulheres com HF recebem o diagnóstico significativamente mais tarde do que os homens (idade média de 35 vs. 32,5 anos), o que acarreta atraso no início da terapêutica com estatinas³⁶. De forma geral, mesmo na presença de DCV documentada, as mulheres são tratadas de forma menos agressiva para a hipercolesterolemia³⁷⁻³⁹.

No *Women Heart Survey* e no banco de dados da *Familial Hypercholesterolemia Foundation*, aproximadamente, dois terços das mulheres diagnosticadas com HF relataram ter familiares com a mesma condição, sugerindo menor eficácia da triagem em cascata quando as

mulheres são os casos índice⁴⁰. É recomendado que mulheres com HF heterozigótica iniciem tratamento com estatinas na mesma faixa etária que os homens (entre 8 e 10 anos)^{41,42}. No entanto, a terapêutica hipolipemiente incluindo estatinas, ezetimiba e inibidores da PCSK9 é contraindicada durante a gestação devido ao potencial efeito teratogênico⁴³. As diretrizes atuais da ESC/EAS recomendam a interrupção do tratamento hipolipemiente antes da concepção, durante a gestação e durante o período de amamentação⁴¹. Pouco se sabe sobre a duração dos períodos sem estatina relacionados à gravidez; em um estudo envolvendo bancos de dados da Holanda e Noruega, essa duração variou de 0 a 14 anos, com média de 2,3 anos⁴³. Observa-se, ainda, que mulheres com HF apresentam taxas de amamentação inferiores à média populacional⁴³, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso e individualizado para minimizar o tempo de exposição à ausência terapêutica.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos dados acima, existe um número muito pequeno de publicações específicas sobre mulheres com a HF na literatura médica. Fizemos uma revisão sistemática no PubMed com os termos: “Familial hypercholesterolemia” e encontramos 9.456 publicações, “Familial hypercholesterolemia in women”, encontramos 380 publicações (4%), e “Familial hypercholesterolemia in women compared with men”, encontramos 81 publicações (0,85%). Fato que mostra, claramente, a existência de uma necessidade no entendimento dessa doença, seus aspectos clínicos e moleculares, e suas complicações no sexo feminino.

A HF é uma doença genética altamente frequente e está associada à DCV e mortalidade precoces. Considerando-se prevalência de 1/263⁶ e 203 milhões de habitantes no Brasil, segundo estimativa de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), desta forma, devemos ter, aproximadamente, 772 mil pessoas com HF no Brasil e <1% diagnosticadas⁴⁴. Considerando-se, ainda, que 51 % são mulheres, devemos ter 393.720 com HF. Há poucos dados na literatura mundial e no Brasil em relação ao perfil das mulheres com HF. Principalmente em relação à efetividade do diagnóstico, das características moleculares, do grau do risco cardiovascular, do controle do colesterol, e da adequação do tratamento e da efetividade da triagem em cascata quando a mulher é CI.

Evidências recentes indicam que mulheres com HF apresentam menor risco de DCV do que os homens, apesar de serem tratadas de forma menos adequada¹⁰. No entanto, ainda há espaço para avaliar as diferenças entre os sexos em pessoas com diagnóstico confirmado de HF na prática contemporânea, especialmente em regiões em desenvolvimento fora da América do Norte e da Europa.

2.1 RELEVÂNCIA E IMPACTO DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO

É necessária uma agenda mais ampla de saúde das mulheres, integrando saúde sexual e reprodutiva com DCV, e outras doenças não transmissíveis adotando uma abordagem ao longo da vida para a saúde da mulher. Existem poucos dados na literatura que comparam os portadores de HF em relação ao sexo. Com este trabalho, esperamos mostrar que existe a necessidade de uma ênfase maior na identificação, no acompanhamento e no tratamento das mulheres com HF, o que pode gerar impacto na diminuição da incidência de desfechos cardiovasculares nessa população.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres e homens portadores de HF participantes do programa Hipercol Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar o perfil clínico, laboratorial e molecular entre homens e mulheres portadores de HF participantes do programa Hipercol Brasil;
- b) Avaliar diferenças na gravidade da apresentação clínica da HF (perfil lipídico e estigmas cutâneos) e dos desfechos cardiovasculares entre os sexos, estudando tanto os CI+ como os seus familiares afetados (F+);
- c) Avaliar o impacto dos diferentes fatores socioeconômicos (idade, sexo, escolaridade em anos, emprego/desemprego) e dos clássicos fatores de risco para a aterosclerose (HAS, DM, tabagismo e obesidade) na gravidade da apresentação da HF e dos desfechos cardiovasculares entre mulheres e homens;
- d) Comparar a presença e eficácia do controle do colesterol entre homens e mulheres portadores de HF durante o seguimento no ambulatório da unidade clínica de lípidos do InCor-HCFMUSP.

4 MÉTODOS

O estudo foi conduzido em duas partes: inicialmente, realizou-se uma análise transversal utilizando o banco de dados do Hipercol Brasil (Programa Genético para Rastreio Ativo da Hipercolesterolemia Familiar na População Brasileira), iniciado em 2011²⁰. Em seguida, foi realizada uma análise longitudinal retrospectiva utilizando dados dos prontuários eletrônicos dos pacientes incluídos e acompanhados no Ambulatório de Lípidos do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos indivíduos adultos, com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico molecular de HF heterozigótica (definida como presença de variante patogênica ou, possivelmente, patogênica dos genes que codificam os receptores de LDL, Apo B-100 ou PCSK9).

Para admissão do programa Hipercol Brasil, os participantes foram triados, inicialmente, com LDL-C $\geq$ a 190 mg/dL e, posteriormente, $\geq$ a 210 mg/dL. Todos fizeram teste genético comprovando a presença de variantes genéticas. A partir dos casos índices, foram também triados familiares de primeiro grau em sistema de cascata. Os pacientes incluídos no programa responderam na primeira consulta de admissão ao Hipercol Brasil um questionário especializado sem conhecimento da presença ou não do defeito genético. Assinaram, também, o TCLE. O questionário continha perguntas relacionadas em nível socioeconômico, escolaridade, fatores de risco cardiovascular, comorbidades, e parâmetros clínicos e laboratoriais de interesse⁴⁵. Esse banco de dados atualizado até 2017 foi revisto por meio dos prontuários eletrônicos de seguimento no ambulatório de Lípidos do InCor e ampliado com os dados incluídos de janeiro de 2018 a dezembro de 2022.

4.2 VARIÁVEIS DE INTERESSE

Foram estudadas as seguintes variáveis:

Caracterização do paciente: idade, sexo, identificação de caso índice/familiar, escolaridade (<12 anos de estudo ou > 12 anos de estudo), atividade profissional. Variáveis

específicas femininas, como idade da menarca, número de gestações e abortos, também foram registradas.

Comorbidades: Autorreferidos no questionário inicial e avaliados nos acompanhamentos pelo prontuário eletrônico: HAS, DM (definido como glicemia superior a 126 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq$ a 6,5% e ou uso crônico de antidiabéticos), tabagismo ativo ou antecedente de tabagismo, obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), hipo ou hipertireoidismo, idade de início da menopausa.

Doença arterial coronariana precoce foi definida como aquela ocorrida antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos para mulheres. Considerou-se presença de DCV quando houve eventos clínicos caracterizados por infarto agudo do miocárdio ou angina instável (não fatais), síndrome coronariana crônica (avaliada pela presença de dor torácica anginosa), revascularização coronariana percutânea ou cirúrgica, doença vascular carotídea (com necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea ou obstrução de $\geq 50\%$ da luz), doença arterial periférica sintomática e estenose da valva aórtica.

Exame físico: Peso (em kg), altura (em metros), IMC (kg/m^2), presença de xantomas, xantelasmas e arco corneano (mesmo considerando idade superior a 45 anos), medida da pressão arterial.

Uso de medicamentos: O uso, o tipo e a duração do tratamento hipolipemiante foram verificados no diagnóstico e no seguimento. 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 mg²⁴. Também foi avaliado o uso de inibidores de PCSK9 e de antiagregantes plaquetários.

Exames complementares: O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald para valores de triglicerídeos abaixo de 400 mg/dL. Quando os triglicerídeos estavam $\geq 400 \text{ mg/dL}$, o LDL-C foi medido diretamente. A lipoproteína(a) [Lp(a)] (em mg/dL) foi avaliada por ensaio de massa do laboratório Roche.

Valores mais elevados (níveis basais e sob terapia hipolipemiante) CT, TG, HDL-C, LDL-C (em mg/dL). Lp(a) - quando disponível, glicemia jejum, hemoglobina glicada, função renal, hepática e tireoidiana.

Escore LDL-C anos: Para o cálculo inicial do escore de anos de colesterol LDL, utilizamos os valores basais de LDL-C do programa Hipercol Brasil e os multiplicamos pela idade do participante para os pacientes que não faziam uso de estatinas. Para aqueles em tratamento com estatinas, multiplicamos o valor do colesterol LDL por 1,43^{24,46} e, em seguida, pelo número de anos em que o paciente não utilizou estatinas. Posteriormente, somamos os valores de LDL-colesterol durante o uso de estatinas até a inscrição do participante no Hipercol Brasil.

Caracterização molecular: O diagnóstico de HF foi determinado pela presença de variantes patogênicas ou, possivelmente, patogênicas nos *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* embora também tenham sido testados os genes *LDLRAP*, *ABCG5/ABCG8*, *APOE* e *LIPA*. Todos os genes foram avaliados por sequenciamento de nova geração (NGS) e por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) para detectar variantes de número de cópias. Indivíduos com variáveis de significância desconhecida (VUS) foram excluídos.

Os genes afetados foram classificados segundo as recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Para o gene *LDLR*, as variantes foram classificadas como codificadoras de receptor defeituoso (2-25% de atividade) ou nulas (<2% de atividade), conforme o banco de dados JOJO Genetics (<http://www.jojogenetics.nl/wp/>).

4.3 AVALIAÇÃO LONGITUDINAL

Parâmetros clínicos, laboratoriais e de tratamento foram comparados na primeira consulta e durante o seguimento de acordo com os sexos.

Foram considerados eventos cardiovasculares: mortes de origem cardiovascular, IAM, AVC, angina instável e estável estratificadas com cateterismo e DAC obstrutiva (>50%), revascularização coronariana (angioplastia ou cirurgia), doença arterial periférica sintomática ou lesão obstrutiva ($\geq 50\%$), estenose valvar aórtica hemodinamicamente significativa. A ocorrência de eventos cardiovasculares foi adjudicada pela descrição nos prontuários eletrônicos, assim como, o uso das medicações hipolipemiantes, adesão ao tratamento e perfil lipídico realizado no laboratório clínico do InCor- HCFMUSP durante todo o seguimento avaliado.

Informações sobre uso de medicações hipolipemiantes, adesão ao tratamento e perfil lipídico foram coletadas ao longo do seguimento. O perfil lipídico final de cada participante no ambulatório foi utilizado para análise.

Os participantes foram seguidos em média por 5 anos (0,08 a 11 anos).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas são expressas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR) para distribuições não gaussianas. As variáveis categóricas são apresentadas como números absolutos e percentuais. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar dois grupos de pacientes, utilizamos o teste t de Student para amostras independentes em dados com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para dados sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher.

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram traçadas para comparar a sobrevida livre de eventos cardiovasculares de acordo com o sexo. O acompanhamento começou no momento da inclusão do paciente no programa Hipercol Brasil, e as comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste de log-rank. Para calcular as razões de risco *Hazard Ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC), foram realizadas análises de regressão de Cox para cada variável potencialmente associada a eventos cardiovasculares totais. Modelos multivariados foram construídos com as variáveis significativamente associadas à doença cardiovascular nas análises univariadas. As análises foram conduzidas para toda a população e, separadamente, para mulheres.

Para avaliar as variações na concentração de LDL-C (delta LDL-C) desde a linha de base até o final do acompanhamento, utilizamos dados imputados de LDL-C para 88 dos 785 pacientes (11,2%), incluindo 45 homens e 43 mulheres que não tinham registro de LDL-C ao final do acompanhamento (para esses casos, foi considerado o mesmo valor de LDL-C do início do acompanhamento). As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares SPSS versão 11.0 e Stata versão 18, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Realizamos uma análise de sensibilidade utilizando um modelo de regressão logística para avaliar a correlação entre o escore de anos de colesterol LDL ao final do acompanhamento e os eventos cardiovasculares totais ocorridos antes e depois da entrada na coorte do Hipercol Brasil. Nessa análise, os eventos cardiovasculares foram considerados como variável dependente, enquanto o escore de anos de colesterol LDL e outros fatores de risco foram incluídos como variáveis independentes.

Para mensurar a exposição cumulativa ao LDL-C, foi calculado o escore de anos de LDL-C utilizando o seguinte procedimento: LDL0 foi o primeiro valor disponível de LDL-C do programa Hipercol Brasil, e A foi a idade do participante em anos⁴⁶. Definiu-se o escore de anos de colesterol LDL (LDL/anos) da seguinte forma: para pacientes que não usavam estatinas, $\text{LDL/anos} = \text{LDL0} \times A$; para pacientes em uso de estatinas, o LDL-C basal foi corrigido multiplicando-se por 1,43, conforme descrito previamente²⁴. Assim, $\text{LDL/anos} = (\text{LDL0} \times 1,43 \times \text{ANE}) + \sum \text{LDLE}$, em que ANE é o número de anos sem uso de estatinas e LDLE representa os valores de LDL-C durante o uso de estatinas, somados até a inclusão no Hipercol Brasil. Para fins analíticos, o escore de anos de LDL-C foi categorizado em quartis, utilizando-se o primeiro quartil como referência. As análises estatísticas foram realizadas com SPSS versão 11.0 e Stata versão 18.0, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este é um subestudo do Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar na População Brasileira, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob o registro SDC3757/12/013, CAAE: 00594212.0.1001.0068, versão 12, Parecer: 3.977.920 (Anexo A) e todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quanto ao uso dos dados para a pesquisa, foi dispensado o TCLE do presente subprojeto.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO BASAL

Foram avaliados 1.595 indivíduos incluídos no programa Hipercol Brasil. Destes, 801 apresentavam variantes genéticas; sete foram excluídos por serem menores de 18 anos, resultando em um total final de 794 participantes.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas dos participantes na avaliação inicial do programa Hipercol Brasil, estratificadas por sexo. Entre os participantes, 451 eram mulheres (56,8%) e 343 homens (43,2%); a maioria se identificava como branca, e a idade média foi de 47,7 anos.

No total, 352 (44,3%) eram casos-índice, com frequência semelhante entre homens e mulheres. A maioria tinha menos de 12 anos de escolaridade, sem diferenças significativas entre os sexos.

Aproximadamente, quatro em cada cinco homens e mulheres relataram histórico familiar de infarto precoce, sem diferenças nas taxas de hipertensão, obesidade e diabetes. Também não foram observadas diferenças na frequência de tabagismo atual entre os grupos, embora homens tivessem mais ex-tabagistas ($p=0,001$). Não houve diferença na presença de estigmas clínicos da HF.

Um em cada quatro participantes apresentava histórico de doença cardiovascular. Os homens tinham, aproximadamente, o dobro da prevalência de DCV ($p<0,0001$) e DAC precoce em comparação às mulheres ($p<0,0001$).

A Tabela 1 também mostra que homens e mulheres não diferiram quanto à frequência e intensidade do uso de terapia hipolipemiante nem na duração do tratamento. Havia mais homens em prevenção secundária na entrada do estudo que mulheres, respectivamente, 117 *versus* 76 (60,2% *versus* 39,4%) com $p<0,000$.

A idade média (DP) da menarca que foi de $12,82 \pm 1,80$ anos; o número médio (DP) de gestações, partos e abortos que foi de 2,46 (2,21), 2,10 (1,88) e 0,34 (0,78), respectivamente.

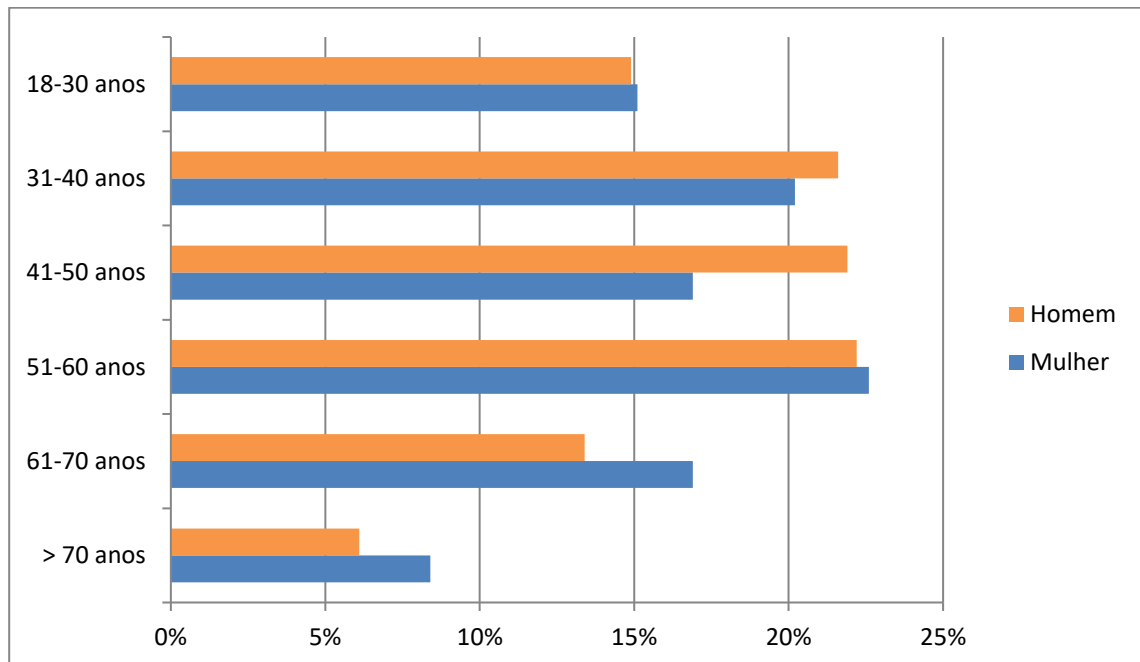
Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas basais segundo o sexo

Variável	Total (N = 794)	Homens (N = 343)	Mulheres (N = 451)	Valor de p
Idade (anos)	47,74 ± 15,45 (48)	46,88 ± 14,77 (47)	48,40 ± 15,93 (49)	0,175
Etnia (N = 744)				0,647
Branca	580 (73,0%)	244 (69,1%)	336 (74,5%)	
Preta	51 (6,4%)	25 (7,2%)	26 (5,7%)	
Parda	88 (11,0%)	39 (11,3%)	49 (10,8%)	
Amarela	16 (2,0%)	5 (1,4%)	11 (2,4%)	
Indígena	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Não informado	9 (1,1%)	5 (1,4%)	4 (0,8%)	
Caso índice	352 (44,3%)	164 (47,8%)	188 (41,6%)	0,085
Escolaridade				0,181
Não informado	39 (4,9%)	14 (4,0%)	25 (5,5%)	
≤ 12 anos	458 (57,6%)	189 (55,1%)	269 (59,6%)	
> 12 anos	297 (37,4%)	140 (40,8%)	157 (34,8%)	0,482
História familiar de IAM precoce	601 (78,8%)	256 (77,6%)	345 (79,7%)	
Doença cardiovascular prévia	193 (25,1%)	117 (35,0%)	76 (17,4%)	< 0,0001
DAC precoce	163 (20,9%)	102 (30,4%)	61 (13,8%)	< 0,0001
Diabetes mellitus	105 (13,3%)	48 (14,1%)	57 (12,6%)	0,761
Hipertensão arterial	285 (36,3%)	121 (35,6%)	164 (36,8%)	0,732
Tabagismo (N = 783)				0,001
Nunca fumou	494 (63,1%)	192 (56,6%)	302 (68,0%)	
Ex-tabagista	196 (25,0%)	107 (31,6%)	89 (20,0%)	
Fumante atual	93 (11,9%)	40 (11,8%)	53 (12,0%)	0,626
Uso de medicação hipolipemiante	535 (67,9%)	234 (68,8%)	301 (67,2%)	0,915
Medicação hipolipemiante intensiva	400 (74,9%)	174 (74,7%)	226 (75,1%)	0,303
Uso de ezetimiba	301 (37,9%)	137 (40,0%)	164 (36,4%)	0,003
Uso de ácido acetilsalicílico	292 (36,8%)	146 (42,6%)	146 (32,4%)	0,055
Duração do tratamento com medicação hipolipemiante (anos) (n = 548)	10,22 ± 8,33	9,43 ± 7,94	10,80 ± 8,58	0,421
Arco corneano	167 (21,5%)	77 (22,9%)	90 (20,5%)	0,091
Xantomas tendíneos	137 (17,8%)	50 (15,1%)	87 (19,8%)	0,066
Xantelasma	83 (10,7%)	28 (8,4%)	55 (12,5%)	0,037
IMC (kg/m²)	26,91 ± 5,05	27,10 ± 4,59	26,76 ± 5,37	0,701
IMC ≥ 30 kg/m² (N = 783)	180 (23,0%)	75 (22,3%)	105 (23,5%)	0,000
Prevenção	768	331	437	
Primária	575	214	361	
Secundária	193	117	76	

Legenda: IAM – Infarto agudo do miocárdio; DAC – Doença arterial coronariana; DCV – Doença cardiovascular; IMC – Índice de massa corporal.

A Figura 1 mostra que não houve diferença significativa na distribuição etária entre os sexos na linha de base ($p=0,339$).

Figura 1 - Distribuição das faixas etárias segundo o sexo na linha de base



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: valores expressos em %; valor de p do teste qui-quadrado = 0,339.

A Tabela 2 apresenta o perfil laboratorial basal por sexo. Como esperado, ambos os grupos apresentaram hipercolesterolemia grave, sem diferenças nos níveis de colesterol total e LDL-C, nem no escore de anos de LDL-C. Também não houve diferença na frequência de indivíduos com LDL-C < 100 mg/dL ou < 70 mg/dL na linha de base. Mulheres apresentaram níveis mais altos de HDL-C ($p<0,001$) e triglicerídeos mais baixos ($p=0,002$) que os homens. Dados de lipoproteína(a) estavam disponíveis para 312 pacientes (39,3%) e não mostraram diferença significativa entre os sexos ($p=0,176$). A glicemia de jejum e a creatinina no basal foram significativamente maiores nos homens ($p<0,000$).

Tabela 2 - Perfil laboratorial basal segundo o sexo

Variável	Total N = 794	Homens N = 343	Mulheres N = 451	Valor de p
Colesterol Total (mg/dL)	275 ± 83	271 ± 87	278 ± 80	0,189
HDL-C (mg/dL)	47 ± 15	41 ± 12	51 ± 16	< 0,0001
LDL-C (mg/dL)	199 ± 74	199 ± 74	200 ± 74	0,960
Escore de anos de LDL-C	12.871 ± 6.352	12.687 ± 6.047	13.011 ± 6.576	0,477
Triglicerídeos (mg/dL)	107 (79)	112 (97)	103 (74)	0,002
Lipoproteína(a)* (mg/dL) (N = 312)	29 (49)	28 (43)	30 (55)	0,176
LDL-C < 100 mg/dL (N = 697)	45 (5,6%)	20 (5,8%)	25 (5,5%)	0,705
LDL-C < 70 mg/dL (N = 697)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0,237
TSH (n=241)		2,26±1,36 (2)	2,88±3,31 (2)	0,352
Glicemia inicial mg/dL		105±32 (98)	100±29 (94)	0,000
Hemoglobina glicada (n=145)		6,07±1,46 (5,70)	6,20±1,16 (5,90)	0,074
Creatinina mg/dL (n=478)		1,05±0,21 (1,03)	0,82±0,34 (0,80)	0,000

Legenda: Triglicerídeos e Lipoproteína(a) expressos como mediana e intervalo interquartil (IIQ); *Valores de Lp(a) disponíveis para 112 homens e 200 mulheres, hemoglobina glicada em percentagem (%).

A Tabela 3 apresenta as características moleculares dos pacientes por sexo. Conforme esperado, a maioria das variantes causadoras de HF foi identificada no gene LDLR (96,5%), seguidas por ApoB (3,1%) e PCSK9 (0,8%). Não houve diferenças nas características genéticas entre os sexos, conforme descrito na tabela e nos gráficos seguintes.

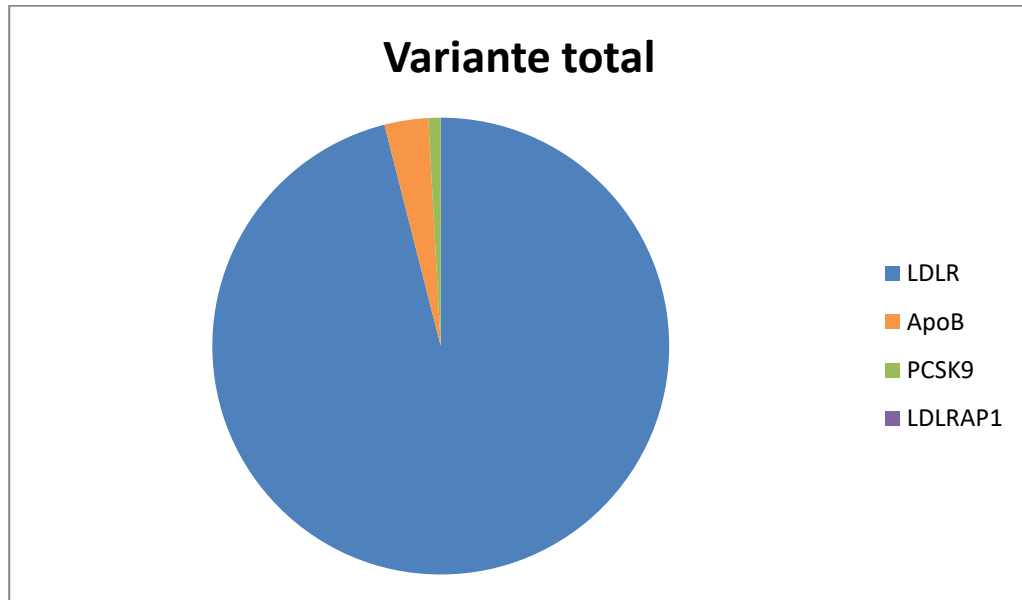
Tabela 3 - Caracterização molecular de homens e mulheres com fenótipo de hipercolesterolemia familiar

Variável	Total N = 794	Homens N = 343	Mulheres N = 451	Valor de p
Variação genética				
LDLR	767 (96,5%)	328 (95,6%)	439 (97,3%)	0,131
ApoB	25 (3,1%)	13 (3,7%)	12 (2,6%)	0,367
PCSK9	7 (0,8%)	3 (0,8%)	7 (1,5%)	0,985
Classificação da variante LDLR				
Nula	109 (13,7%)	51 (14,8%)	58 (12,8%)	0,465
Defeituosa	160 (20,1%)	63 (18,3%)	97 (21,5%)	
Sem classificação	368 (46,3%)	160 (46,6%)	208 (46,1%)	

Legenda: LDLR – gene do receptor de lipoproteína de baixa densidade; ApoB – gene da apolipoproteína B; PCSK9 – gene da convertase subtilisina/quexina tipo 9.

Nas Figuras 2, 3 e 4, representamos os gráficos da caracterização molecular na população total do estudo e separado por sexos:

Figura 2 - Gráfico tipo de variante população total



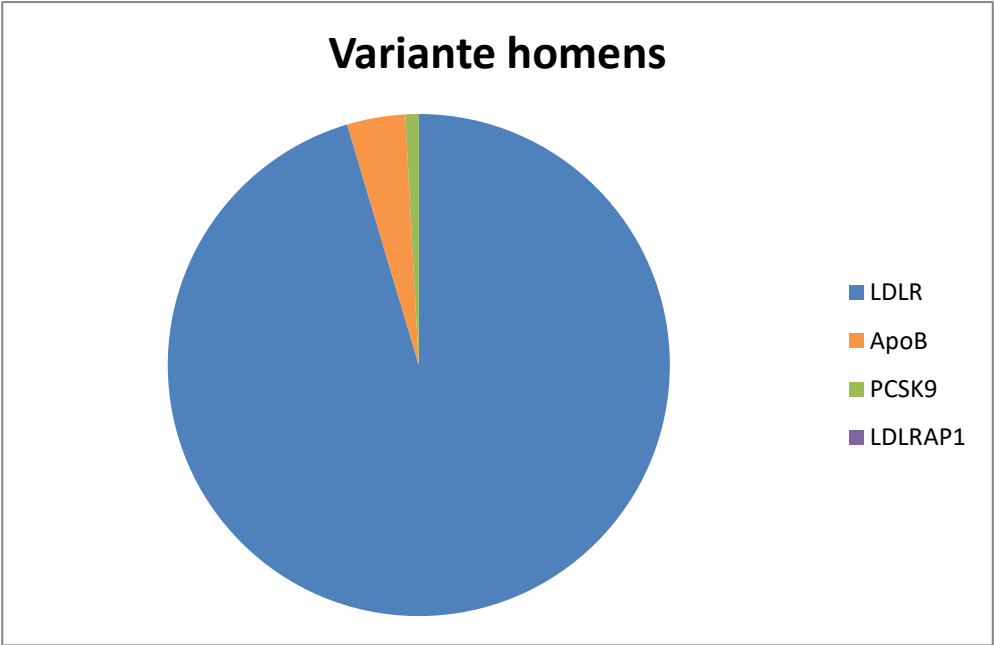
Fonte: Produção do autor (2025).

Figura 3 - Gráfico tipo de variante nas mulheres



Fonte: Produção do autor (2025).

Figura 4 - Gráfico tipo de variante nos homens



Fonte: Produção do autor (2025).

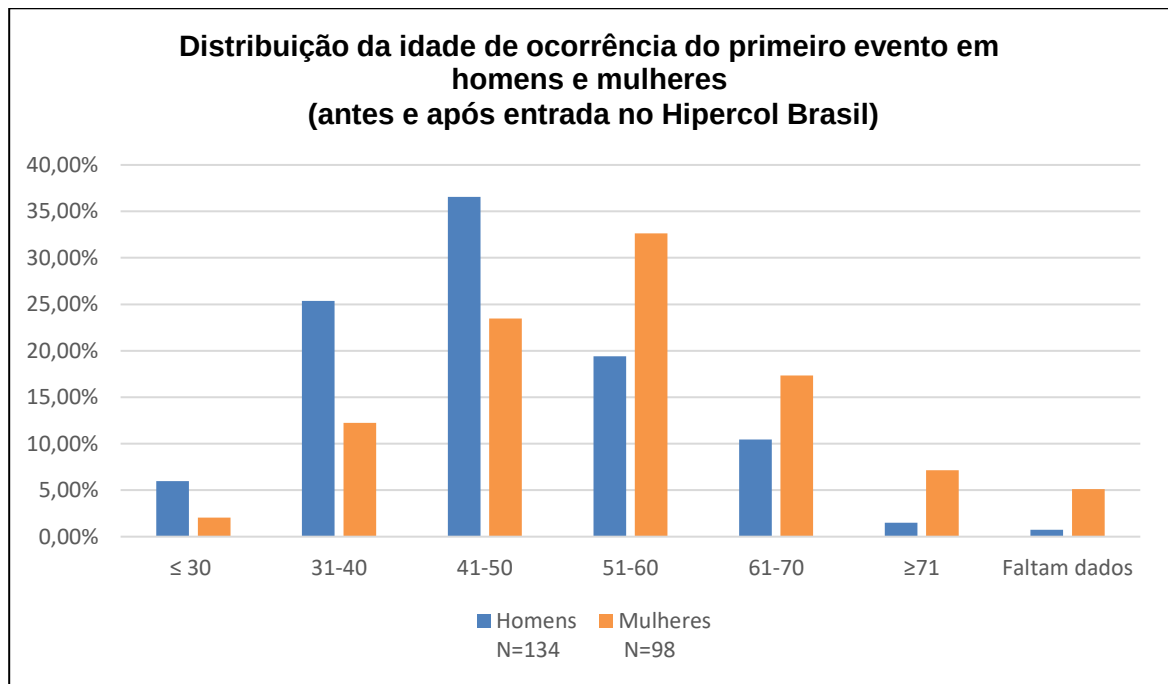
A Tabela 4 mostra a ocorrência de eventos cardiovasculares por década de vida. Avaliou-se a idade no primeiro evento cardiovascular dos participantes, antes e depois da entrada no programa Hipercol Brasil. Cento e trinta e nove indivíduos já haviam apresentado evento cardiovascular, enquanto 93 tiveram novos eventos durante o seguimento. Homens entre 31 e 50 anos apresentaram eventos com maior frequência; esse padrão se inverteu após os 50 anos, com maior ocorrência em mulheres (p=0,001) (Figura 5).

Tabela 4 - Distribuição da idade de ocorrência do primeiro evento em homens e mulheres (antes e após entrada no Hipercol Brasil)

Faixa etária (anos)	Homens N= 134	Mulheres N= 98
≤ 30	8 (5,97%)	2 (2,04%)
31-40	34 (25,37%)	12 (12,24%)
41-50	49 (36,56%)	23 (23,46%)
51-60	26 (19,40%)	32 (32,65%)
61-70	14 (10,44%)	17 (17,34%)
≥71	2 (1,49%)	7 (7,14%)
Faltam dados	1 (0,74%)	5 (5,10%)

Legenda: Total de eventos HF heterozigotos: 232, (p qui quadrado = 0.001).

Figura 5 - Distribuição por faixas etárias da ocorrência do primeiro evento cardiovascular de acordo com o sexo na linha de base e durante o seguimento



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: Eventos cardiovasculares totais (n = 232), prévios (n = 139) e incidentes durante o seguimento (n = 93); dados em %; valor de p do teste do qui-quadrado = 0,001.

A idade média para o primeiro evento cardiovascular foi de $46,18 \pm 10,93$ anos em homens e $53,74 \pm 12,18$ anos em mulheres ($p < 0,001$).

5.2 AVALIAÇÃO LONGITUDINAL

A mediana do tempo de seguimento foi de 59,0 meses (IIQ 32,5–86,0). A Tabela 5 apresenta os dados clínicos e laboratoriais ao final do seguimento. Cerca de 90% dos participantes recebiam terapia intensiva de redução de lipídeos sem variação por sexo ($p = 0,761$). No entanto, os homens apresentaram concentrações mais baixas de colesterol total ($p < 0,0001$) e LDL-C ($p = 0,019$) em comparação às mulheres na avaliação final. No total, apenas 11% e 2,7% dos participantes atingiram níveis de LDL-C < 100 mg/dL ($p = 0,144$) ou < 70 mg/dL ($p = 0,103$), sem diferenças entre os sexos. Apenas 6% dos pacientes com eventos de DCV no seguimento atingiram LDL-C < 70 mg/dL, nenhum atingiu LDL-C < 55 mg/dL. Ao final do seguimento, os homens tiveram valores das glicemias de jejum e creatina significativamente maiores que as mulheres ($p = 0,000$).

Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais ao final do seguimento, de acordo com o sexo

Variável	Total (n = 794)	Homens (n = 343)	Mulheres (n = 451)	Valor de p
Idade ao final do seguimento (anos)	52,77 ± 15,71	51,65 ± 14,99	53,63 ± 16,20	0,096
Uso de estatina*	685 (86,3%)	290 (84,5%)	395 (87,6%)	0,218
Uso de inibidores de PCSK9	16 (2,1%)	8 (2,5%)	8 (1,9%)	0,617
Medicação hipolipemiante intensiva*	639 (80,5%)	271 (79%)	368 (81,6%)	0,617
Sim	563 (88,1%)	240 (88,6%)	323 (87,8%)	0,617
Colesterol total (mg/dL)	243 ± 81	232 ± 83	251 ± 80	< 0,0001
HDL-C (mg/dL)	49 ± 14	44 ± 13	54 ± 14	< 0,0001
LDL-C (mg/dL)	169 ± 75	162 ± 75	174 ± 75	0,019
Triglicerídeos (mg/dL)	99 (77)	103 (94)	95 (74)	0,038
LDL-C < 100 mg/dL (N = 697)	87 (10,9%)	43 (12,5%)	44 (9,7%)	0,144
LDL-C < 70 mg/dL (N = 697)	22 (2,7%)	13 (3,7%)	9 (1,9%)	0,103
Glicemia jejum (mg/dL)	108±34 (100)	111±38 (102)	106±30 (98)	0.000
Creatinina (mg/dL) (n=483)	0,92±0,31 (0,88)	1,04±0,21 (1,03)	0,83±0,34 (0,80)	0,000

Legenda: *Número de pacientes com informações disponíveis nos prontuários eletrônicos (% da população do estudo); Colesterol total, HDL-C, LDL-C, e triglicerídeos e glicemia de jejum expressos em mg/d, hemoglobina glicada em percentagem (%).

Quando analisamos o alcance de metas de LDL-C e relacionamos com eventos cardiovasculares, observamos que, uma percentagem pequena de indivíduos, atingiu metas de LDL-C < 70 mg/dL e, apesar do n pequeno da amostra, paradoxalmente, houve significância estatística entre homens que tiveram eventos e que atingiram valor de LDL-C < 70 mg/dL.

Tabela 6 - Alcance das metas de LDL-C ao final do acompanhamento, de acordo com o sexo

Meta de LDL-C	Sem evento cardiovascular (n=498)	Com evento cardiovascular (n=199)	p
População total			
LDL-C < 100 mg/dL	59 (11,8%)	28 (14,1%)	0,423*
LDL-C < 70 mg/dL	10 (2,0%)	12 (6,0%)	0,006*
Homens			
LDL-C < 100 mg/dL	21 (11,8%)	22 (19,0%)	0,089*
LDL-C < 70 mg/dL	4 (2,2%)	9 (7,8%)	0,039**
Mulheres			
LDL-C < 100 mg/dL	38 (11,9%)	6 (7,2%)	0,322**
LDL-C < 70 mg/dL	6 (1,9%)	3 (3,6%)	0,399**

Legenda: Resultados válidos N = 697; *Teste do Qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

As Tabelas 7 e 8 mostram a variação absoluta do LDL-C (em mg/dL) do início ao final do seguimento para homens e mulheres. Com imputação dos dados, a redução média absoluta do LDL-C foi semelhante entre os sexos (-30 vs. -22 mg/dL, $p=0,126$). Em análise de sensibilidade com apenas os dados disponíveis (88,8% da amostra), a redução foi maior em homens do que em mulheres (-35 vs. -24 mg/dL, $p=0,048$).

Tabela 7 - Variações do LDL-C do início ao final do seguimento em homens e mulheres com imputação de dados

Variável	Início	Final	Delta	Valor de p
Total (n = 785)	199 ± 74	174 ± 77	-25	< 0,001
Homens (n = 339)	199 ± 74	169 ± 78	-30	< 0,001
Mulheres (n = 446)	200 ± 74	177 ± 77	-22	< 0,001

Legenda: LDL-C expressos em mg/dL; o delta é baseado em dados imputados de LDL-C de 88 dos 785 pacientes (11,2%), incluindo 45 homens e 43 mulheres que não tinham LDL-C registrado ao final do seguimento. O valor de p para a diferença entre homens e mulheres no LDL-C final é 0,126.

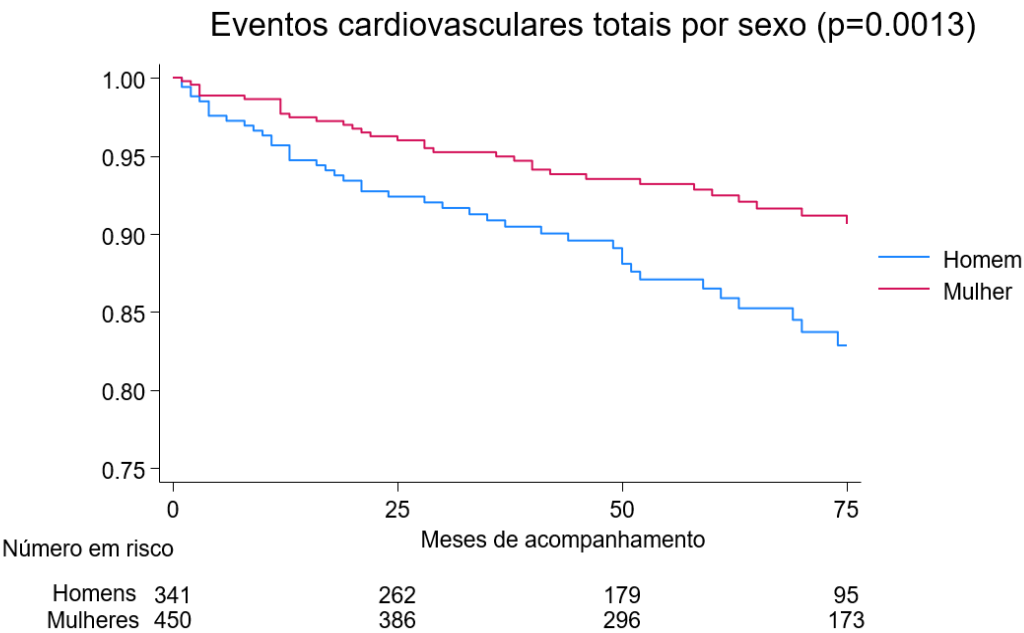
Tabela 8 - Variação do LDL-C do início ao final do seguimento em homens e mulheres sem imputação de dados

Variável	Início	Final	Delta	Valor de p
Total (n = 697)	198 ± 73	169 ± 75	-29	< 0,001
Homens (n = 294)	197 ± 72	162 ± 74	-35	< 0,001
Mulheres (n = 403)	198 ± 73	174 ± 75	-24	< 0,001

Legenda: Valor de p da diferença entre homens e mulheres no LDL-C final = 0,048; delta entre os sexos = -12 mg/dL.

A Figura 6 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para eventos de DCV em homens e mulheres. No total, foram 93 eventos incidentes (12,5% da amostra), incluindo 29 mortes cardiovasculares (31,2%), 25 infartos não fatais (26,8%), seis AVCs não fatais (6,5%), 13 anginas instáveis (14%), 13 angioplastias (14%) e sete cirurgias de revascularização (7,5%). Ocorreram 52 eventos (15,2%) em homens e 41 (9,1%) em mulheres (teste log-rank, $p=0,001$). A taxa de eventos por 1.000 pessoas-ano foi de 24,29 (IC 95%: 19,82–29,77) na população geral, 34,40 (IC 95%: 26,21–45,15) nos homens e 17,69 (IC 95%: 13,03–24,03) nas mulheres.

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares totais de acordo com o sexo durante o seguimento



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: Total de eventos n = 93; homens = 52 (15%) em azul; mulheres = 41 (9%); mediana de seguimento: 59 meses (intervalo: 32,5 – 86 meses); teste de Log-rank, valor de p = 0,0013.

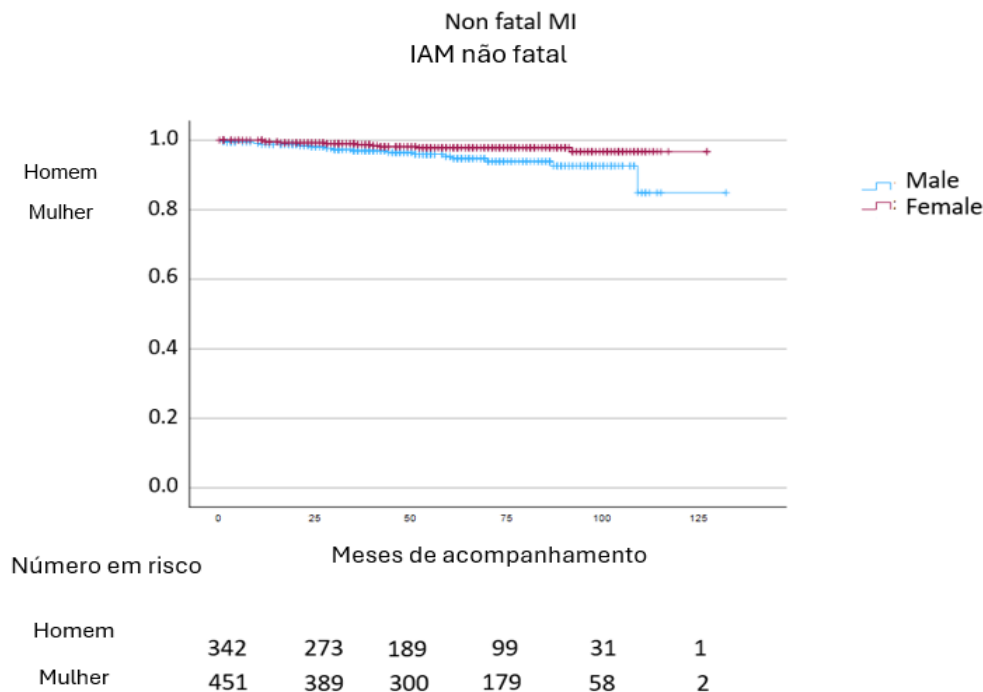
A Tabela 9 discrimina os eventos por sexo e as Figuras 7,8 e 9 ilustram as curvas de Kaplan-Meier para infarto não fatal, AVC e mortalidade cardiovascular. Diferenças significativas entre sexos foram observadas apenas para infartos não fatais (p=0,0014).

Tabela 9 - Eventos cardiovasculares ocorridos em homens e mulheres durante o seguimento

Evento Cardiovascular	Homens	Mulheres	Total
Óbito cardiovascular	15 (28,9%)	14 (34,2%)	29 (31,2%)
Infarto agudo do miocárdio não fatal	16 (30,7%)	9 (22%)	25 (26,8%)
Acidente vascular cerebral não fatal	2 (3,8%)	4 (9,7%)	6 (6,5%)
Angina instável	7 (13,5%)	6 (14,6%)	13 (14%)
Angioplastia coronariana	8 (15,4%)	5 (12,2%)	13 (14%)
Cirurgia de revascularização do miocárdio	4 (7,7%)	3 (7,3%)	7 (7,5%)
Total	52 (100%)	41 (100%)	93 (100%)

Legenda: Excluí eventos múltiplos no mesmo indivíduo.

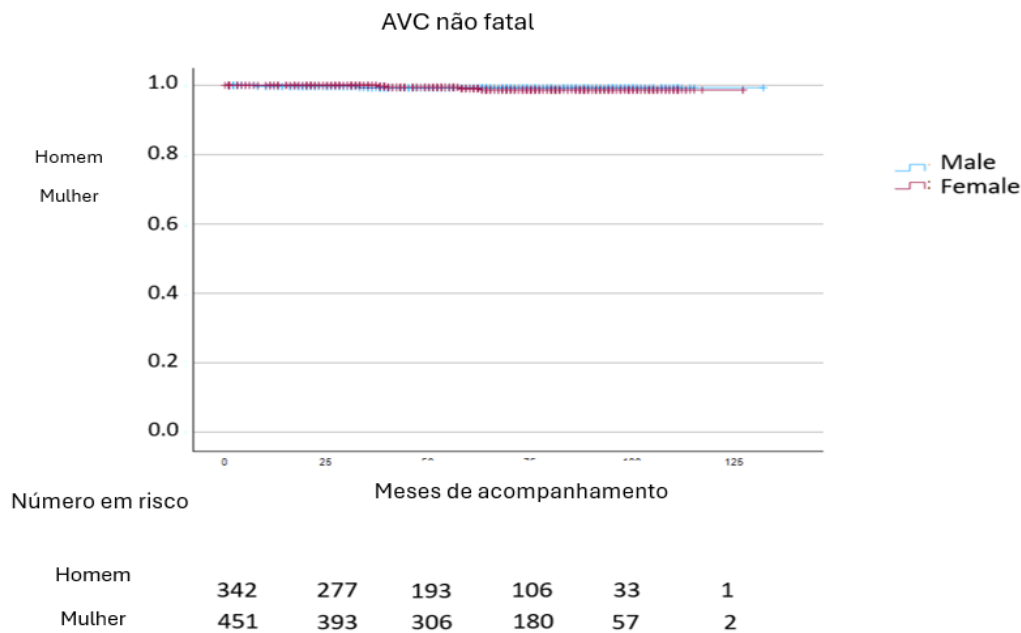
Figura 7 - Curvas de Kaplan-Meier para infarto do miocárdio não fatal de acordo com o sexo durante o seguimento



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: Total de eventos $n = 25$; homens: $n = 16$ em azul; mulheres: $n = 9$; mediana de seguimento: 59 meses (intervalo: 32,5 – 86 meses); teste de Log-rank, valor de $p = 0,0014$.

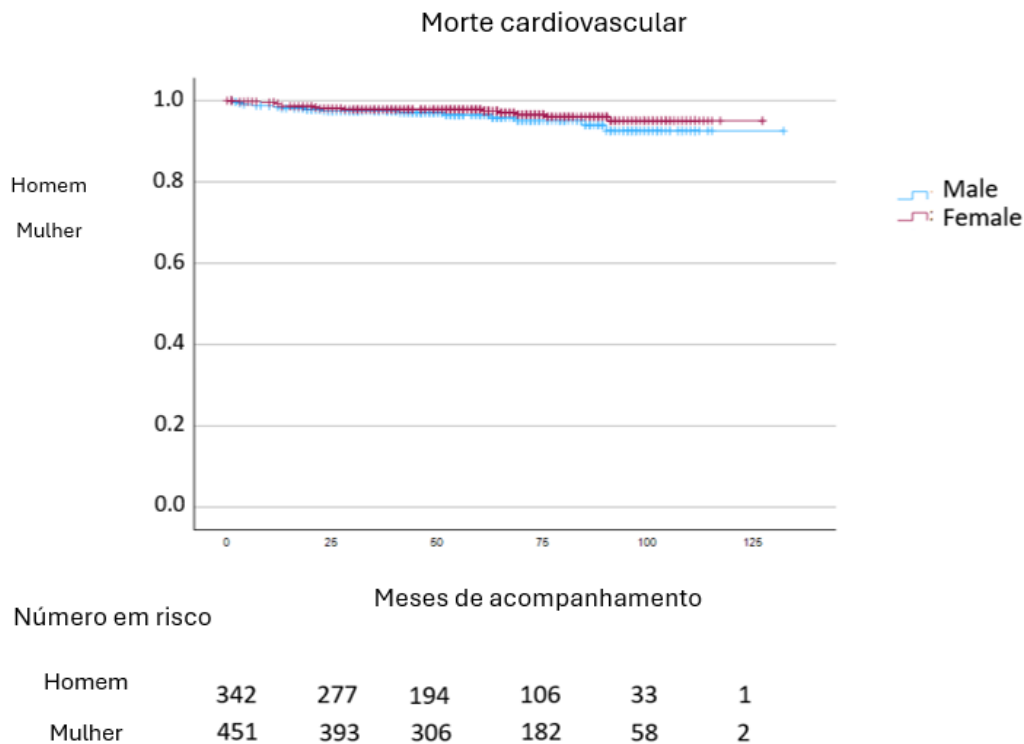
Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para acidente vascular cerebral não fatal de acordo com o sexo durante o seguimento



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: Total de eventos $n = 6$; homens: $n = 2$ em azul; mulheres: $n = 4$; mediana de seguimento: 59 meses (intervalo: 32,5 – 86 meses); teste de Log-rank, valor de $p = 0,310$.

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para óbito cardiovascular de acordo com o sexo durante o seguimento



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: Total de eventos n = 29; homens: n = 15 em azul; mulheres: n = 14; mediana de seguimento: 59 meses (intervalo: 32,5 – 86 meses); teste de Log-rank, valor de p = 0,740.

Na análise univariada, Tabela 10, se observou que a idade foi significativamente associada ao aumento do risco (HR: 1,036; IC95%: 1,015-1,057; $p < 0,001$), assim como, os níveis de triglicerídeos (HR: 1,002; IC95%: 1,001-1,004; $p = 0,001$) e a presença de diabetes mellitus na linha de base (HR: 4,079; IC95%: 2,027-8,207; $p < 0,001$). O HDL-C apresentou associação inversa com eventos cardiovasculares (HR: 0,964; IC95%: 0,936-0,992; $p = 0,013$). A exposição cumulativa ao LDL-C, medida pelo escore de anos de exposição, também foi significativamente associada ao risco cardiovascular, com aumento progressivo conforme a categoria: HR de 3,021 (IC95%: 1,044-8,741; $p = 0,041$) para o grupo intermediário e HR de 4,241 (IC95%: 1,407-12,783; $p = 0,010$) para o grupo com maior exposição. Outros fatores significativamente associados com eventos foram hipertensão arterial sistêmica (HR: 2,298; IC95%: 1,222-4,322; $p = 0,010$), uso de terapia hipolipemiente na linha de base (HR: 2,521; IC95%: 1,110-5,725; $p = 0,027$), presença de arco corneano (HR: 2,016; IC95%: 1,020-3,984; $p = 0,044$) e tabagismo atual (HR: 3,518; IC95%: 1,641–7,541; $p = 0,001$). Esses achados destacam a importância de fatores metabólicos, comportamentais e cumulativos na determinação do risco cardiovascular em indivíduos com hipercolesterolemia familiar.

Tabela 10 - Análise univariada por regressão de Cox para eventos cardiovasculares entre homens e mulheres

Variável	HR	IC95%	p
Idade	1,036	1,015–1,057	<0,001
Sexo (ref.: feminino)	1,557	0,826–2,934	0,171
Caso índice (ref.: parente)	1,045	0,551–1,981	0,893
Colesterol total	1,001	0,996–1,005	0,788
Triglicerídeos	1,002	1,001–1,004	0,001
HDL-c	0,964	0,936–0,992	0,013
LDL-c	0,999	0,995–1,004	0,804
Escore de anos de exposição ao LDL-C			
< 7.927	Ref	Ref	Ref
7.927 – 15.080	3,021	1,044–8,741	0,041
> 15.080	4,241	1,407–12,783	0,010
IMC	1,041	0,984–1,101	0,166
Arco corneano	2,016	1,020–3,984	0,044
Xantomas no tendão de Aquiles	1,918	0,928–3,967	0,079
Diabetes mellitus	4,079	2,027–8,207	<0,001
Hipertensão arterial	2,298	1,222–4,322	0,010
Medicação hipolipemiante (ref.: não)	2,521	1,110–5,725	0,027
Tabagismo			
Nunca fumou	Ref	Ref	Ref
Ex-fumante	1,313	0,578–2,981	0,516
Fumante atual	3,518	1,641–7,541	0,001
Lipoproteína (a)	1,006	0,999–1,014	0,081

Legenda: N = 794; as variáveis são os valores medidos no momento basal; idade em anos; escore basal de anos de LDL em percentis p25 = 7.927; p50 = 11.314; p75 = 15.080, triglicerídeos em mg/dL; HDL-C em mg/d, colesterol total em mg/dL; CVD: doença cardiovascular.

A Tabela 11 apresenta os modelos de regressão de Cox multivariada que analisam as variáveis relacionadas aos eventos cardiovasculares incidentes totais durante o acompanhamento, nestes modelos o tabagismo atual ($p < 0,001$), a presença de arco corneano ($p = 0,02$), DCV prévia ($p = 0,048$) e os triglicerídeos ($p = 0,008$) mostraram associação direta com os eventos incidentes. Ao mesmo tempo, o HDL-C apresentou uma associação inversa ($p = 0,033$).

Tabela 11 - Associações de Cox multivariadas dos parâmetros basais com eventos cardiovasculares incidentes totais em ambos os sexos

Variável	HR	IC 95%	p
Idade (anos)	1,019	0,995–1,043	0,131
Sexo masculino	1,145	0,684–1,917	0,606
Arco corneano	1,763	1,092–2,847	0,020
Doença cardiovascular prévia	1,704	1,006–2,887	0,048
Diabetes mellitus	1,744	0,994–3,057	0,052
Hipertensão	1,180	0,691–2,018	0,544
Tabagismo			
Nunca	Ref	Ref	Ref
Ex-tabagista	1,506	0,871–2,603	0,143
Atual	3,058	1,597–5,855	<0,001
Medicação hipolipemiante	2,428	0,996–5,920	0,051
HDL-C (mg/dL)	0,975	0,953–0,998	0,033
Escore de anos de LDL-C			
< 8.364	Ref	Ref	Ref
8.364-15.926	1,073	0,492–2,342	0,860
>15.926	1,308	0,542–3,152	0,550
Triglicerídeos (mg/dL)	1,002	1,000–1,003	0,008

Legenda: N = 794; idade em anos; escore de anos de LDL em percentis (p) 25 = 8.364; p75 = 15.926; triglicerídeos em mg/dL; HDL-C em mg/dL; colesterol total em mg/dL; CVD: doença cardiovascular.

Na análise de regressão de Cox univariada conduzida exclusivamente para o sexo feminino, diversos fatores mostraram-se significativamente associados ao risco de evento cardiovascular. A idade apresentou uma associação positiva com o desfecho, com *hazard ratio* de 1,047 (IC95%: 1,025–1,069; $p < 0,001$), indicando que o risco aumenta progressivamente com o avanço da idade.

Entre os parâmetros laboratoriais, níveis mais elevados de HDL-C se associaram de forma inversa, com HR de 0,959 (IC95%: 0,934–0,984; $p = 0,002$). Em contraste, níveis de triglicérides elevados associaram-se a maior risco (HR 1,004; IC95%: 1,001–1,008; $p = 0,024$). As concentrações basais de colesterol total e LDL-C, entretanto, não se associaram significativamente ao risco na análise univariada.

A categorização pela pontuação de escore de anos de LDL-C também foi um forte preditor de risco. Mulheres nos segundo/terceiro quartis (HR 3,768; IC95%: 1,123-12,638; $p=0,032$) e, sobretudo, no quarto quartil (HR 6,431; IC95%: 1,884-21,952; $p=0,003$) apresentaram risco significativamente elevado em comparação ao primeiro quartil (categoria de referência).

Outros achados relevantes incluíram a presença de arco corneano, associada a um aumento do risco (HR 2,187; IC95%: 1,136-4,211; $p=0,019$), e a realização de tratamento para colesterol no baseline, que também se associou a maior risco (HR 2,416; IC95%: 1,013-5,758; $p=0,047$). Em termos de fatores clínicos, mulheres em prevenção secundária apresentaram um risco quatro vezes maior (HR 4,014; IC95%: 2,143-7,519; $p<0,001$), assim como, a presença de diabetes mellitus no baseline (HR 4,312; IC95%: 2,272-8,180; $p<0,001$) e hipertensão arterial sistêmica (HR 5,147; IC95%: 2,435-10,877; $p<0,001$).

O tabagismo também teve impacto: mulheres tabagistas ativas apresentaram risco significativamente elevado (HR 3,655; IC95%: 1,707-7,825; $p<0,001$) em comparação às nunca fumantes, enquanto ex-tabagistas não apresentaram associação significativa ($p=0,495$).

Variáveis reprodutivas mostraram tendência de associação nas análises univariadas: idade da menarca apresentou tendência ($p=0,065$), assim como, histórico de duas ou mais gestações ($p=0,078$). Já o histórico de dois ou mais partos foi significativamente associado ao risco (HR 2,068; IC95%: 1,013-4,219; $p=0,046$). O número de abortos, por sua vez, não demonstrou associação significativa.

Por fim, o *status* de caso-índice (em comparação ao parente afetado) e o IMC apresentaram tendências de associação com o risco de eventos, com valores de $p=0,082$ e $p=0,060$, respectivamente, embora sem alcançar significância estatística.

Esses achados ressaltam a importância de múltiplos fatores clínicos e metabólicos na determinação do risco cardiovascular em mulheres, reforçando a necessidade de uma abordagem multifatorial na estratificação de risco e no manejo preventivo (Tabela 12).

Tabela 12 - Análise univariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres

Variável	HR	IC95	p
Idade	1.047	1.025-1.069	<0.001
CT baseline	1.002	0.998-1.006	0.391
HDL-c	0.959	0.934-0.984	0.002
LDL-c	1.002	0.998-1.006	0.267
Triglicérides	1.004	1.001-1.008	0.024
Escore de anos de LDL-C			
Primeiro quartil	Ref	Ref	Ref
Segundo/terceiro quartil	3.768	1.123-12.638	0.032
Quarto quartil	6.431	1.884-21.952	0.003
Caso índice (ref parente)	1.728	0.932-3.206	0.082
IMC	1.052	0.998-1.108	0.060
Arco corneano	2.187	1.136-4.211	0.019
Xantoma tendão de Aquiles	0.733	0.306-1.759	0.487
Prevenção secundária	4.014	2.143-7.519	<0.001
DM no baseline	4.312	2.272-8.180	<0.001
HAS no baseline	5.147	2.435-10.877	<0.001
Toma medicação para colesterol no baseline	2.416	1.013-5.758	0.047
Tabagismo			
Nunca	Ref	Ref	Ref
Ex-tabagista	1.331	0.586-3.022	0.495
Tabagista ativo	3.655	1.707-7.825	<0.001
Idade da menarca	1.179	0.990-1.403	0.065
Duas ou mais gestações	1.944	0.928-4.075	0.078
Dois ou mais partos	2.068	1.013-4.219	0.046
Dois ou mais abortos	0.348	0.048-2.533	0.297

Legenda: idade em anos, CT, HDLc, LDL-c e triglicérides em mg/dL.

Realizamos duas análises distintas de regressão de Cox multivariada para eventos em mulheres, na primeira análise, Tabela 13, o histórico de doença cardiovascular prévia mostrou uma tendência de associação com o aumento do risco, com *hazard ratio* de 2,245 (IC95%: 0,993–5,073; $p=0,052$). De forma semelhante, o tabagismo atual foi significativamente associado a maior risco cardiovascular (HR 6,177; IC95%: 2,031-18,783; $p=0,001$), enquanto o *status* de ex-tabagista não alcançou significância ($p=0,147$).

Outras variáveis como a presença de arco corneano (HR 2,024; IC95%: 0,807-5,076; $p=0,133$), diabetes mellitus (HR 1,785; IC95%: 0,713-4,468; $p=0,216$) e hipertensão arterial

(HR 2,014; IC95%: 0,725-5,597; $p=0,179$) também demonstraram *hazard ratios* elevados, mas sem atingir, contudo, significância estatística.

Variáveis laboratoriais como o HDL-C ($p=0,169$) e triglicérides ($p=0,929$) não apresentaram associação relevante com os eventos. O escore de anos de LDL-C, tanto no segundo/terceiro quartil quanto no quarto quartil, não foi associado ao risco ($p=0,864$ e $p=0,862$, respectivamente).

Em relação a fatores reprodutivos, a idade da menarca ($p=0,097$) mostrou tendência de associação, enquanto a variável "duas ou mais gestações" não foi significativa ($p=0,669$).

Esses resultados indicam que, nesta análise, o tabagismo ativo foi o único fator associado independentemente a maior risco cardiovascular em mulheres, reforçando seu papel como importante fator modificável na prevenção de eventos.

Tabela 13 - Análise multivariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres I

Variável	HR	IC95%	p
Idade	1,019	0,979–1,059	0,359
Doença cardiovascular prévia	2,245	0,993–5,073	0,052
IMC	1,020	0,948–1,097	0,596
Arco corneano	2,024	0,807–5,076	0,133
Medicação hipolipemiante	0,951	0,320–2,822	0,928
Diabetes mellitus	1,785	0,713–4,468	0,216
Hipertensão arterial	2,014	0,725–5,597	0,179
Triglicérides	1,000	0,994–1,006	0,929
HDL-C	0,972	0,934–1,012	0,169
Tabagismo			
Nunca	Ref		
Ex-tabagista	2,001	0,784–5,107	0,147
Tabagista atual	6,177	2,031–18,783	0,001
Escore de anos de LDL-C			
Primeiro quartil	Ref		
Segundo/terceiro quartil	1,150	0,232–5,694	0,864
Quarto quartil	1,164	0,209–6,479	0,862
Idade da menarca	1,201	0,967–1,491	0,097
Duas ou mais gestações	1,330	0,361–4,905	0,669

Legenda: N = 451; idade em anos; HDL-C em mg/dL; IMC = índice de massa corporal em kg/m²; escore de anos com LDL-C em percentis: p25 = 8.365; p75 = 16.451, análise multivariada incluindo duas ou mais gestações.

Na segunda análise de regressão de Cox multivariada, Tabela 14, os achados foram muito semelhantes aos da primeira análise, com ligeiras variações nos valores de HR e valor de p.

O histórico de doença cardiovascular prévia manteve uma tendência de associação significativa com o risco de eventos (HR 2,244; IC95%: 0,991–5,078; $p=0,052$), refletindo consistência nos achados.

Novamente, o tabagismo atual permaneceu fortemente associado ao risco cardiovascular, com HR de 6,112 (IC95%: 2,011–18,579; $p=0,001$), confirmando o tabagismo como fator independente de alto impacto. O *status* de ex-tabagista não apresentou associação estatisticamente significativa ($p=0,149$).

As demais variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo IMC, arco corneano, terapia hipolipemiente, diabetes mellitus, hipertensão arterial, níveis de triglicérides e HDL-C, não se associaram significativamente ao risco de eventos.

O escore de anos de LDL-C nos diferentes quartis também não se mostrou preditivo ($p=0,862$ e $p=0,861$ para segundo/terceiro e quarto quartis, respectivamente). A idade da menarca continuou apresentando tendência de associação ($p=0,091$), enquanto o histórico de dois ou mais partos não foi associado ao risco ($p=0,700$).

Assim, esta segunda análise reforça os resultados iniciais, destacando novamente o tabagismo ativo como o principal fator de risco independente para eventos cardiovasculares neste grupo de mulheres.

As duas análises de regressão de Cox multivariada realizadas demonstraram resultados consistentes quanto aos fatores associados ao risco de eventos cardiovasculares em mulheres. Em ambas as abordagens, o tabagismo ativo foi o único fator que se manteve significativamente associado a um aumento expressivo do risco, com *hazard ratios* elevados e valor de $p < 0,001$, reforçando seu papel como determinante independente de desfechos adversos.

Embora a história de doença cardiovascular prévia tenha apresentado *hazard ratios* elevados nas duas análises, o valor de p ficou ligeiramente acima do limiar de significância ($p=0,052$ em ambas), sugerindo uma tendência importante que, com uma maior amostra ou seguimento mais prolongado, poderia se confirmar como um preditor independente.

Outras variáveis clínicas, como presença de arco corneano, diabetes mellitus e hipertensão arterial, apresentaram *hazard ratios* elevados, mas não alcançaram significância estatística, o que pode indicar que, no contexto da análise multivariada, seus efeitos foram atenuados. Da mesma forma, variáveis laboratoriais, como HDL-C e triglicérides, e fatores

reprodutivos, como idade da menarca e número de partos, não se associaram de forma robusta ao risco.

Em conjunto, esses achados reforçam a importância do controle rigoroso do tabagismo como estratégia prioritária na prevenção cardiovascular em mulheres de alto risco, enquanto destacam a necessidade de estudos futuros com maior poder amostral para confirmar o papel de outras variáveis clínicas e reprodutivas observadas com tendência de associação.

Tabela 14 - Análise multivariada de regressão de Cox para predição de eventos cardiovasculares em mulheres II

Variável	HR	IC95%	p
Idade	1,018	0,979–1,060	0,365
Doença cardiovascular prévia	2,244	0,991–5,078	0,052
IMC	1,020	0,948–1,097	0,597
Arco corneano	2,026	0,804–5,103	0,134
Medicação hipolipemiante	0,951	0,320–2,823	0,928
Diabetes mellitus	1,778	0,710–4,449	0,219
Hipertensão arterial	2,032	0,732–5,644	0,174
Triglicérides	1,000	0,994–1,006	0,913
HDL-C	0,972	0,934–1,012	0,170
Tabagismo			
Nunca	Ref		
Ex-tabagista	1,997	0,780–5,115	0,149
Tabagista atual	6,112	2,011–18,579	0,001
Escore de anos de LDL-C			
Primeiro quartil	Ref		
Segundo/terceiro quartil	1,153	0,232–5,727	0,862
Quarto quartil	1,166	0,209–6,509	0,861
Idade da menarca	1,204	0,971–1,493	0,091
Dois ou mais partos	1,255	0,396–3,981	0,700

Legenda: N = 451; idade em anos; HDL-C em mg/dL; IMC = índice de massa corporal em kg/m²; escore de anos com LDL-C em percentis: p25 = 8.365; p75 = 16.451, análise multivariada incluindo dois ou mais partos.

A Figura 10 e as Tabelas 15 e 16 apresentam análises de sensibilidade com foco em participantes sem manifestação prévia de doença cardiovascular (N=575, 62,4% mulheres). Entre os homens, 8,8% (19/214) apresentaram eventos, e, entre as mulheres, 6,37% (23/361) (p=0,097).

A Tabela 15 mostra que, na regressão univariada, idade avançada, triglicérides, escore de anos de LDL-C, presença de arco corneano, diabetes, hipertensão, estar usando terapia hipolipemiente no baseline e ser tabagista ativo eram fatores associados a desfechos cardiovasculares. O HDL-C mostrou relação inversa.

Na regressão de Cox multivariada, Tabela 16, o tabagismo foi o único fator associado independentemente a eventos incidentes (HR 4,27; IC 95%: 1,788-10,209; $p < 0,001$).

Tabela 15 - Análise univariada por regressão de Cox para participantes em prevenção primária

Variável	HR	IC95%	p
Idade	1,036	1,015–1,057	<0,001
Sexo (ref.: feminino)	1,557	0,826–2,934	0,171
Caso índice (ref.: parente)	1,045	0,551–1,981	0,893
Colesterol total	1,001	0,996–1,005	0,788
Triglicérides	1,002	1,001–1,004	0,001
HDL-c	0,964	0,936–0,992	0,013
LDL-c	0,999	0,995–1,004	0,804
Escore de anos de LDL-C			
< 7.927	Ref	Ref	Ref
7.927 – 15.080	3,021	1,044–8,741	0,041
> 15.080	4,241	1,407–12,783	0,010
IMC	1,041	0,984–1,101	0,166
Arco corneano	2,016	1,020–3,984	0,044
Xantomas no tendão de Aquiles	1,918	0,928–3,967	0,079
Diabetes mellitus	4,079	2,027–8,207	<0,001
Hipertensão arterial	2,298	1,222–4,322	0,010
Medicação hipolipemiente (ref.: não)	2,521	1,110–5,725	0,027
Tabagismo			
Nunca fumou	Ref	Ref	Ref
Ex-fumante	1,313	0,578–2,981	0,516
Fumante atual	3,518	1,641–7,541	0,001
Lipoproteína (a)	1,006	0,999–1,014	0,081

Legenda: n = 575; 62,4% mulheres; percentis do escore de anos com LDL-C: p25 = 7.927, p75 = 15.080; participantes em prevenção primária, todas as variáveis referentes aos valores da análise basal.

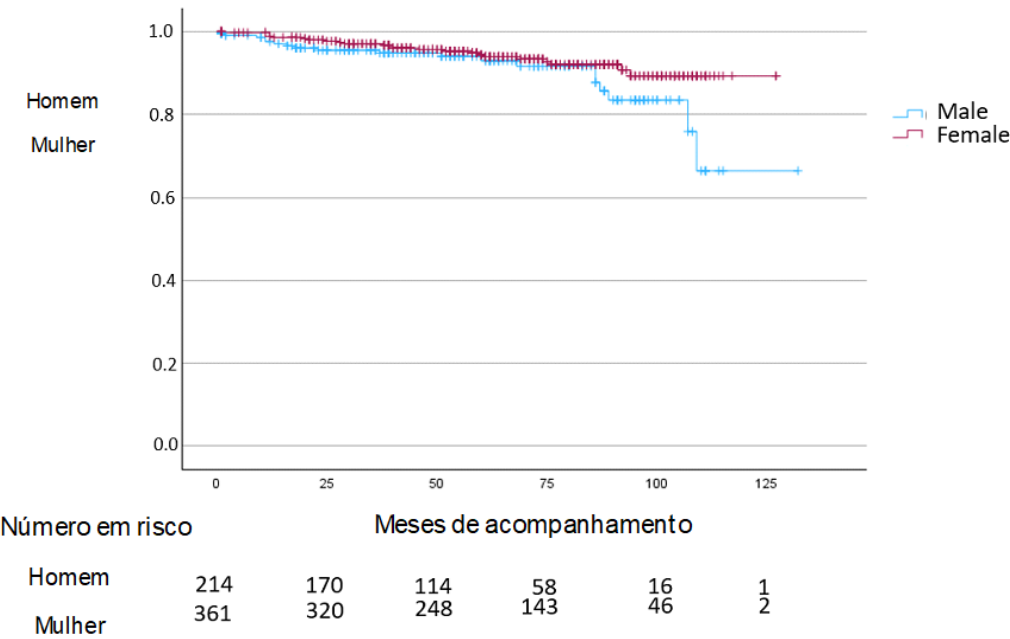
Tabela 16 - Associação multivariada por regressão de Cox para eventos cardiovasculares incidentes em indivíduos em prevenção primária

Variável	HR	IC 95%	p-valor
Idade	1,024	0,991–1,059	0,157
Diabetes mellitus	1,973	0,839–4,642	0,119
Hipertensão arterial	1,273	0,566–2,865	0,559
Medicação hipolipemiante na linha de base	1,668	0,663–4,192	0,277
Tabagismo			
Nunca fumou	Ref	-	-
Ex-tabagista	1,475	0,640–3,400	0,361
Fumante atual	4,273	1,788–10,209	0,001
Arco corneano	2,037	0,963–4,306	0,063
Escore de anos de LDL-C			
<7.927	Ref	-	-
7.927–15.080	1,362	0,428–4,329	0,601
>15.080	0,959	0,247–3,727	0,952
Triglicerídeos	1,002	1,000–1,004	0,075
HDL-C	0,970	0,937–1,004	0,082

Legenda: n = 575; 62,4% mulheres; percentis do escore de anos com LDL-C: p25 = 7.927, p75 = 15.080; houve 8,8% (19/214) de eventos em homens e 6,35% (23/361) em mulheres (valor de p do log-rank = 0,097); LLT = terapia redutora de lipídios (*lipid-lowering therapy*).

Nos participantes que estavam em prevenção primária no início do estudo, ocorreram 42 eventos 19/214 eventos em homens e 23/361 em mulheres com p = 0,097, conforme demonstrado na Figura 10.

Figura 10 - Curvas de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares incidentes em homens e mulheres sem doença cardiovascular prévia



Fonte: Produção do autor (2025).

Legenda: ocorreram 8,8% (19/214) de eventos em homens e 6,37% (23/361) em mulheres (teste de Log-rank, valor de $p = 0,097$).

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo destaca as diferenças na história natural e as semelhanças no cuidado de mulheres e homens com HF diagnosticadas por meio de um programa de rastreamento genético em cascata, atendidos em uma clínica especializada em lípides em um país em desenvolvimento. Em resumo, ambos os grupos apresentaram exposição comparável a altos níveis de LDL-C e defeitos genéticos semelhantes na linha de base, além de receberem tratamento semelhante em termos de duração e intensidade. No entanto, as mulheres apresentaram níveis mais elevados de LDL-C ao final do acompanhamento. Apesar disso, os eventos cardiovasculares ocorreram mais precocemente nos homens, que apresentaram quase o dobro da prevalência de DCV na linha de base em comparação às mulheres e menor sobrevida livre de eventos durante o seguimento. De forma geral, tabagismo, DCV prévia, presença de arco corneano e níveis mais elevados de triglicerídeos foram associados positivamente com eventos incidentes, enquanto o HDL-C mostrou associação inversa.

Apesar de se tratar de uma coorte relativamente jovem, com idade média de 47 anos, quase um quinto das mulheres e mais de um terço dos homens já apresentavam DCV prévia na linha de base, sendo a maioria dos eventos classificados como doença coronariana precoce. Esses números são superiores aos observados na coorte espanhola do estudo SAFEHEART, com 5.262 participantes - 54% mulheres com idade média semelhante de 46,1 anos - em que 6,8% das mulheres e 18,9% dos homens apresentavam eventos prévios de DCV⁴⁷. De fato, as taxas de eventos incidentes foram de 34% e 17% em 10 anos para homens e mulheres, respectivamente, nesta coorte brasileira, superando os dados longitudinais da Espanha, com taxas de 14% e 7% após mediana de 10 anos de seguimento. Essas diferenças sugerem o melhor cuidado dos pacientes com HF em países de alta renda, como a Espanha. No entanto, considerando que o registro Hipercol Brasil é realizado em um hospital terciário, diferentemente da Espanha, em que a maioria dos pacientes é acompanhada na atenção primária, não se pode descartar viés de seleção para pacientes com doença mais grave na nossa coorte.

Na população geral, a prevalência de eventos de DCV é menor em mulheres do que em homens da mesma idade⁴⁸, o que também é verdadeiro para indivíduos com HF. Nossos resultados estão alinhados com a meta-análise transversal recente de Iatan et al.¹⁰ e o registro da Colaboração de Estudos sobre Hipercolesterolemia Familiar (FHSC)⁴⁹, que apontam uma menor frequência de eventos em mulheres com HF. Assim como no nosso estudo, a recente coorte SAFEHEART⁴⁷, com maior número de mulheres e seguimento médio de 10 anos, indica

que mulheres, geralmente, desenvolvem doença coronariana cerca de dez anos mais tarde que os homens. Nossa avaliação longitudinal em uma população com diagnóstico molecular confirmado reforça esses achados. Além disso, destaca a importância da DCV prévia como fator contribuinte para eventos incidentes, mesmo após quase 15 anos de terapia hipolipemiante. Apesar das diferenças no início da DCV, as evidências enfatizam a necessidade de detecção e tratamento precoces da HF, independentemente do sexo^{10,47,49}.

Não foram encontradas diferenças na gravidade dos defeitos moleculares, concentração de LDL-C, exposição ao LDL-C (representada pelo escore de anos com LDL-C), nem na duração e intensidade da terapia hipolipemiante entre os grupos. Outros fatores de risco, como hipertensão, obesidade e diabetes, também apresentaram frequência semelhante entre homens e mulheres. As maiores taxas de DCV prévia e eventos coronarianos precoces nos homens podem ser explicadas pela maior prevalência de ex-tabagistas e pela proteção estrogênica nas mulheres^{48,50}. De fato, 44% dos homens e 32% das mulheres já haviam fumado, e o tabagismo ainda estava presente em 12% de ambos os sexos na linha de base. O tabagismo foi associado de forma independente com eventos incidentes em toda a população do estudo e foi o único fator de risco independente identificado entre aqueles sem DCV prévia. Isso confirma estudos anteriores⁵¹ sobre o papel do tabagismo como causa de DCV em HF e reforça a necessidade de programas de cessação do tabagismo.

Ao analisar apenas indivíduos sem manifestações prévias de DCV, não foram encontradas diferenças significativas, apesar de uma tendência a mais eventos em homens. Esse achado, no entanto, não invalida nossos resultados principais, já que homens tendem a desenvolver doença coronariana mais precocemente que mulheres, mesmo em populações com HF^{47,49}. Isso se reflete no componente longitudinal do nosso estudo ao considerar a população como um todo. É importante notar que os resultados podem ter sido limitados pelo menor número de participantes nesta análise de sensibilidade.

A inversão significativa da tendência etária nos eventos de DCV observada nas mulheres em relação aos homens neste estudo sugere que o estrogênio pode proteger mulheres com HF contra o desenvolvimento de DCV. No Brasil, a menopausa, geralmente, ocorre após os 50 anos⁵². A informação sobre a idade da menopausa não estava disponível para esta coorte, mas a idade da menarca, sim. De fato, na análise univariada dos eventos incidentes, menarca mais tardia, junto ao maior número de gestações, sugeriram associação com menor tempo de exposição ao estrogênio⁵³ e interrupções na terapia farmacológica⁵⁴, respectivamente, como fatores ligados aos eventos de DCV. No entanto, essas associações desapareceram após ajuste pelo escore de anos com LDL-C, um marcador confiável da exposição ao colesterol elevado⁴⁶.

Ainda assim, os achados não descartam o papel protetor do estrogênio em mulheres com HF, sendo necessários estudos adicionais.

Neste estudo, nem o LDL-C basal nem o escore de anos com LDL-C - ambos elevados e semelhantes entre os grupos - foram associados independentemente com eventos incidentes. Isso, no entanto, não nega o papel causal do LDL-C na doença coronariana em nossos pacientes. O uso de terapia hipolipemiante com intensidade e duração comparáveis, somado à natureza retrospectiva do estudo, pode ter introduzido fator de confusão, mesmo com os ajustes feitos nos modelos de Cox. De fato, a presença de arco corneano, marcador de exposição crônica a colesterol elevado e formas mais graves de HF¹ foi associada de forma independente aos eventos incidentes neste estudo.

Um achado relevante foi a associação entre triglicerídeos mais elevados e níveis mais baixos de HDL-C com eventos incidentes de DCV nessa população com variantes genéticas causadoras de HF. Lipoproteínas ricas em triglicerídeos estão associadas ao maior risco de DAC tanto na população geral⁴³ quanto em pacientes com diagnóstico clínico de HF⁵⁵. De maneira geral, os níveis medianos de triglicerídeos em nossa coorte não estavam elevados. No entanto, quase um quarto dos pacientes com HF eram obesos, fator que contribui para elevação dos triglicerídeos, e a relação entre triglicerídeos e eventos incidentes é contínua e não categórica. Mesmo sem evidência causal direta entre HDL-C baixo e aterosclerose⁵⁷, concentrações mais altas de HDL-C foram associadas a menor risco de eventos incidentes. Assim, valores de HDL-C devem ser utilizados como biomarcadores de risco para auxiliar na personalização de terapias preventivas em pacientes com HF.

Outro achado crítico foi que a terapia hipolipemiante foi iniciada tardiamente em ambos os sexos. Considerando a média de 10 anos de tratamento e a idade de entrada no programa de rastreamento em cascata, a maioria iniciou a terapia por volta dos 40 anos de idade. Isso é muito tarde e pode explicar a alta frequência de eventos coronarianos precoces em ambos os sexos. Esses resultados destacam a necessidade de maior conscientização sobre a doença e implementação de programas de rastreamento universal e em cascata para identificar precocemente os indivíduos com HF, permitindo o início da terapia redutora de colesterol o quanto antes.

A recente robusta meta-análise de Iatan et al.¹⁰, que incluiu 16 ensaios clínicos com 1.840 pacientes, mostra que, apesar de reduções similares no LDL-C com terapia hipolipemiante, mulheres com HF são menos adequadamente tratadas que os homens. Este estudo atual não encontrou diferenças significativas entre os sexos quanto ao uso, à duração e à intensidade da terapia hipolipemiante. No entanto, as mulheres apresentaram níveis mais altos

de LDL-C ao final do seguimento. Ambos os grupos tiveram redução adicional no LDL-C após entrada na clínica de lípidos, aparentemente, mais pronunciada nos homens. Neste estudo, o sexo feminino não foi associado de forma independente à proteção contra eventos de DCV, apesar de maior sobrevida livre de eventos em comparação aos homens durante o seguimento.

No entanto, mulheres com HF heterozigótica são, geralmente, diagnosticadas mais tardiamente, iniciam terapia hipolipemiante em idade mais avançada e interrompem o tratamento devido à gravidez e amamentação, o que pode resultar em maior carga acumulada de LDL-C ao longo da vida em comparação aos homens^{12,54}. Além da menor prescrição de terapia hipolipemiante adequada, como mostrado por Iatan et al.¹⁰, há evidências de que mulheres aderem menos à terapia com estatinas, principalmente por efeitos colaterais, e relatam menor satisfação na relação médico-paciente comparado aos homens^{54,57}. Outras possíveis explicações para os níveis mais elevados de LDL-C nas mulheres do nosso estudo incluem elevação fisiológica do LDL-C pela deprivação estrogênica com o avanço da idade⁵⁸, não adesão não declarada à terapia prescrita ou imputação de dados devido à ausência de resultados laboratoriais ao final do seguimento.

Nosso estudo mostra um enorme hiato no alcance das metas de LDL-C propostas com as terapias disponíveis, que incluem estatinas de alta potência e ezetimiba, independentemente do sexo. De fato, inibidores de PCSK9 - que proporcionam reduções robustas de LDL-C, além das terapias usuais em HF⁵⁹ - foram utilizados por apenas 2% da população estudada. Isso representa uma barreira grave ao cuidado adequado. Apesar de aprovados no país, esses medicamentos não estão disponíveis no sistema público de saúde brasileiro, mesmo para aqueles com DCV prévia⁶¹. Há um crescente abismo entre países em desenvolvimento e desenvolvidos não apenas no tratamento de pessoas com HF, mas também na prevenção de DCV em indivíduos de alto risco⁶⁰.

Este estudo possui diversas limitações. Primeiro, foi realizado em uma clínica especializada em lípidos dentro de um hospital terciário, o que pode acarretar viés de seleção para indivíduos com doença mais grave. Segundo, apesar do acompanhamento longitudinal, seu desenho retrospectivo sugere a possibilidade de fatores de confusão não mensurados. Terceiro, a ausência de dados laboratoriais completos no final do acompanhamento e a falta de dados sobre lipoproteína(a) para a maioria dos participantes podem ter influenciado os resultados. Quarto, as análises de sensibilidade para prevenção primária e para mulheres incluíram menor número de participantes e eventos. Entre os pontos fortes, destacam-se o diagnóstico molecular confirmado de todos os participantes, o uso do escore de anos com LDL-C como medida de exposição à carga de colesterol, o seguimento em uma clínica especializada

e a adjudicação dos eventos de DCV. Por fim, o Hipercol Brasil se destaca como um dos poucos programas de rastreamento genético em cascata implementados em países em desenvolvimento, contribuindo com dados únicos para a literatura.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Apesar de defeitos genéticos e exposição ao colesterol semelhantes, homens com HF apresentaram risco significativamente maior e mais precoce de eventos de DCV do que as mulheres. De forma geral, a incidência de DCV esteve associada a fatores de risco tradicionais e à presença prévia de doença. Não houve diferença na intensidade do tratamento; contudo, a maioria dos pacientes manteve níveis elevados de LDL-C. Nosso estudo evidencia uma lacuna importante no cuidado clínico da HF em países em desenvolvimento como o Brasil, que precisa ser superada para reduzir a morbidade e mortalidade.

8 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

8 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

Os resultados deste estudo evidenciam diferenças importantes no risco cardiovascular entre homens e mulheres com HF, mesmo diante de variantes genéticas semelhantes e exposição equivalente à carga de colesterol. A constatação de que os homens apresentam maior risco e manifestação mais precoce de eventos cardiovasculares, associada à persistência de níveis elevados de LDL-C em grande parte dos pacientes, reforça a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os determinantes clínicos, biológicos e sociais que influenciam a evolução da doença.

Nesse sentido, estudos futuros poderão explorar fatores não tradicionais que possam contribuir para essa diferença entre os sexos, incluindo aspectos hormonais, inflamatórios, de estresse oxidativo e de estilo de vida, bem como a influência de fatores psicossociais e socioeconômicos na adesão ao tratamento e nos desfechos clínicos. Além disso, estudos longitudinais com acompanhamento prolongado permitirão compreender com maior precisão a trajetória da doença e a resposta terapêutica ao longo do tempo em diferentes grupos populacionais.

Outra linha promissora envolve a avaliação de estratégias para melhorar o controle lipídico, incluindo a adoção de terapias mais potentes e o desenvolvimento de intervenções voltadas à educação do paciente e à adesão ao tratamento. Nesse contexto, destaca-se a necessidade de ampliar o acesso a tecnologias como os inibidores de PCSK9, ainda restritos em países em desenvolvimento como o Brasil.

Por fim, a ampliação de estudos genéticos e moleculares poderá contribuir para a identificação de marcadores de risco residual e variações genéticas associadas à gravidade do fenótipo, possibilitando uma abordagem mais personalizada no cuidado à HF. Igualmente relevante, será a realização de análises sistêmicas sobre a qualidade da assistência prestada aos pacientes com HF no Brasil, visando identificar lacunas no diagnóstico precoce, no seguimento clínico e no acesso ao tratamento adequado.

Essas perspectivas reforçam a importância de iniciativas integradas de pesquisa, políticas públicas e educação em saúde para a redução da morbimortalidade associada à HF, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade, como os observados em países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. 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 Oct;4(10):850-61. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
2. Silva PR, Jannes CE, Marsiglia JD, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016 Jul;250:144-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.023.
3. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, Alves-Cabratos L, Marrugat J, Roman I, Ramos R; XULA and ISV-Girona groups. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017 Jul-Aug;11(4):1013-22. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.012.
4. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700.
5. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1742-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
6. Harada PH, Miname MH, Benseñor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: sex and race matter. The ELSA-Brasil. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:273-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.021.
7. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956-64. doi: 10.1210/jc.2012-1563.
8. Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RDD, Lottenberg AM, Assad MHV, Saraiva JFK, Chacra APM, Martinez TLR, Bahia LR, Fonseca FAH, Faludi AA, Sposito AC, Chagas ACP, Jannes CE, Amaral CK, Araújo DB, Cintra DE, Coutinho EDR, Cesena F, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Faria Neto JR, Kato JT, Bertolami MC, Miname MH, Castelo MHCG, Lavrador MSF, Machado RM, Souza PG, Alves RJ,

- Machado VA, Salgado Filho W. Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Oct;117(4):782-844. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210788.
9. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Apr;17(4):491. doi: 10.1007/s11883-015-0491-z.
 10. Iatan I, Akioyamen LE, Ruel I, Guerin A, Hales L, Coutinho T, Brunham LR, Genest J. Sex differences in treatment of familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024 Sep 14;45(35):3231-3250. doi: 10.1093/eurheartj/ehae417.
 11. Daugherty SL, Blair IV, Havranek EP, Furniss A, Dickinson LM, Karimkhani E, Main DS, Masoudi FA. Implicit gender bias and the use of cardiovascular tests among cardiologists. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 29;6(12):e006872. doi: 10.1161/JAHA.117.006872.
 12. Santos RD. Familial hypercholesterolaemia: need for equitable treatment in women and men. *Eur Heart J.* 2024 Sep 14;45(35):3251-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehae464.
 13. Fay KE, Farina LA, Burks HR, Wild RA, Stone NJ. Lipids and women's health: recent updates and implications for practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Jun;28(6):752-60. doi: 10.1089/jwh.2017.6745.
 14. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. cascade screening in familial hypercholesterolemia: advancing forward. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(9):869-80. doi: 10.5551/jat.31237.
 15. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC. Predictors of family enrollment in a genetic cascade screening program for familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Oct;111(4):578-84. doi: 10.5935/abc.20180156.
 16. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, Merchan A, Alves AC, Medeiros AM, Jannes CE, Krieger JE, Schreier L, Perez de Isla L, Magaña-Torres MT, Stoll M, Mata N, Dell Oca N, Corral P, Asenjo S, Bañares VG, Reyes X, Mata P; Ibero-American Familial Hypercholesterolemia Network. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol.* 2017 Jan-Feb;11(1):160-6. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.004.
 17. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016 Apr 16;23:39. doi: 10.1186/s12929-016-0256-1.
 18. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, Humphries SE. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J.* 2017 Jun 14;38(23):1832-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.

19. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñiz O, Fuentes F, Mata N, López-Miranda J, González-Juanatey JR, Díaz-Díaz JL, Blasco AJ, Mata P. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan-Feb;11(1):260-71. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.
20. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, Chacra AP, Miname MH, Rocha VZ, Filho WS, Krieger JE, Pereira AC. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):101-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009.
21. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health*. 2017 Mar 27;2(2):e000298. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000298.
22. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 1;16(7):1165. doi: 10.3390/ijerph16071165.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74. doi: 10.1038/nature01323.
24. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella A Filho, Simão AF, Alencar AC Filho, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira CEDS, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EP Junior, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HARD, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JR Neto, Melo JX Filho, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDD Filho, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLDR, Giraldez VZR, Salgado W Filho. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20170121.
25. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group; Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdts E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):24-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598.
26. Cenko E, Manfrini O, Yoon J, van der Schaar M, Bergami M, Vasiljevic Z, Mendieta G, Stankovic G, Vavlukis M, Kedev S, Miličić D, Badimon L, Bugiardini R. Sex differences in heart failure following acute coronary syndromes. *JACC Adv*. 2023 Apr 26;2(3):100294. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100294.
27. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978 Aug;89(2):157-61. doi: 10.7326/0003-4819-89-2-157.

28. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G; GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004 Aug;126(2):461-9. doi: 10.1378/chest.126.2.461.
29. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, Leung BK, Brass N, Welsh RC. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011 Jan;161(1):91-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.016.
30. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J*. 2010 Jul;160(1):80-87.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2010.04.017.
31. Lumsden MA, Sassarini J. The evolution of the human menopause. *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):111-6. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701.
32. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969 Dec 27;2(7635):1380-2. doi: 10.1016/s0140-6736(69)90930-1.
33. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Højbjerg S, Abildstrøm SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):684-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehp493.
34. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 May;155(5):862-8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.036.
35. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870.
36. Mundal L, Veierød MB, Halvorsen T, Holven KB, Ose L, Iversen PO, Tell GS, Leren TP, Retterstøl K. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):1962-1969. doi: 10.1177/2047487316666371.
37. Balder JW, Scholtens S, de Vries JK, van Schie LM, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kamphuisen PW, Kuivenhoven JA. Adherence to guidelines to prevent cardiovascular diseases: The LifeLines cohort study. *Neth J Med*. 2015 Aug;73(7):316-23.

38. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation*. 2015 Sep 15;132(11):997-1002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
39. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K, Skurtveit S. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000-2001. *J Intern Med*. 2004 Apr;255(4):494-502. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01315.x.
40. Benson G, Witt DR, VanWormer JJ, Campbell SM, Sillah A, Hayes SN, Lui M, Gulati M. Medication adherence, cascade screening, and lifestyle patterns among women with hypercholesterolemia: Results from the WomenHeart survey. *J Clin Lipidol*. 2016 Jul-Aug;10(4):937-943. doi: 10.1016/j.jacl.2016.03.012.
41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
42. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):652-61. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00095-X.
43. Klevmoen M, Bogsrud MP, Retterstøl K, Svilaas T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, Berge C, Roeters van Lennep J, Holven KB. Loss of statin treatment years during pregnancy and breastfeeding periods in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021 Oct;335:8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.003.
44. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
45. Souto AC, Miname MH, Fukushima J, Jannes CE, Krieger JE, Hagger M, Pereira AC, Santos RD. Health related quality of life in individuals at high risk for familial hypercholesterolemia undergoing genetic cascade screening in Brazil. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:464-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.036.
46. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; 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 Oct 8;366(9493):1267-78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.

47. de Isla LP, Vallejo-Vaz AJ, Watts GF, Muñoz-Grijalvo O, Alonso R, Diaz-Diaz JL, Arroyo-Olivares R, Aguado R, Argueso R, Mauri M, Romero MJ, Álvarez-Baños P, Mañas D, Cepeda JM, Gonzalez-Bustos P, Casañas M, Michan A, Muñoz-Torrero JFS, Faedo C, Barba MA, Dieguez M, de Andrés R, Hernandez AM, Gonzalez-Estrada A, Padró T, Fuentes F, Badimon L, Mata P; SAFEHEART Investigators. Long-term sex differences in atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia in Spain: a study using data from SAFEHEART, a nationwide, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Sep;12(9):643-52. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00192-X.
48. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
49. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1713-25. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
50. Iyen B, Qureshi N, Weng S, Roderick P, Kai J, Capps N, Durrington PN, McDowell IF, Soran H, Neil A, Humphries SE. Sex differences in cardiovascular morbidity associated with familial hypercholesterolaemia: a retrospective cohort study of the UK Simon Broome register linked to national hospital records. *Atherosclerosis*. 2020 Dec;315:131-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.895.
51. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Apr;20(4):236-47. doi: 10.1038/s41569-022-00797-4.
52. Ygnatios NTM, Mambrini JVM, Torres JL, Detomi LMD, Braga LS, Lima-Costa MF, Moreira BS. Age at natural menopause and its associated characteristics among Brazilian women: cross-sectional results from ELSI-Brazil. *Menopause*. 2024 Aug 1;31(8):693-701. doi: 10.1097/GME.0000000000002385.
53. Chen X, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Liu X, Zhang D, Cheng C, Liu L, Liu F, Zhou Q, Wang C, Li L, Wang B, Zhao Y, Liu D, Zhang M, Hu D. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause*. 2018 Dec 17;26(6):670-6. doi: 10.1097/GME.0000000000001289.
54. Sudjono C, Quinncilla KH, Qonita M, Wijaya NJ, Kurnain D. Early menarche as a protective factor against cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Anatol J Cardiol*. 2024 Jul;28(7):329-38. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2024.3996.

55. Klevmoen M, Mulder JWCM, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Nov;25(11):861-8. doi: 10.1007/s11883-023-01155-6.
56. Inaraja V, Thuissard I, Andreu-Vazquez C, Jodar E. Lipid profile changes during the menopausal transition. *Menopause*. 2020 Jul;27(7):780-7. doi: 10.1097/GME.0000000000001532.
57. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause*. 2019 Nov;26(11):1327-33. doi: 10.1097/GME.0000000000001403.
58. Cho KH. The current status of research on High-Density Lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 2;23(7):3967. doi: 10.3390/ijms23073967.
59. Zimodro JM, Mucha M, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and lipid-lowering therapy in women: a comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jul 9;17(7):913. doi: 10.3390/ph17070913.
60. Zamora A, Ramos R, Comas-Cufi M, García-Gil M, Martí-Lluch R, Plana N, Alves-Cabratosa L, Ponjoan A, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Roman-Degano I, Marrugat J, Elosua R, Martín-Urda A, Masana L. Women with familial hypercholesterolemia phenotype are undertreated and poorly controlled compared to men. *Sci Rep*. 2023 Jan 27;13(1):1492. doi: 10.1038/s41598-023-27963-z.

ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA



37571121013 UAP
USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar na População Brasileira

Pesquisador: Jose Eduardo Krieger

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 12

CAAE: 00594212.0.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO SAMARITANO

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.977.920

Apresentação do Projeto:

EMENDA REFERENTE AO PROJETO Nº CAAE: 00594212.0.1001.0068.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS DA EMENDA:

- 1) Inclusão do pesquisador (pós graduando) Kleisson Antônio Pontes Maia;
- 2) Inclusão do Subprojeto "Perfil Clínico, laboratorial e molecular de mulheres portadoras de Hipercolesterolemia familiar participantes do Programa Hipercol Brasil",

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

QUANTO AOS RISCOS E BENEFÍCIOS DO SUBPROJETO INTITULADO "Perfil Clínico, laboratorial e molecular de mulheres portadoras de Hipercolesterolemia familiar participantes do Programa Hipercol Brasil", SUBMETIDO NA PRESENTE EMENDA: Estudo retrospectivo. Riscos mínimos de quebra de confidencialidade. Benefício de conhecimento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

QUANTO AO SUBPROJETO:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.977.920

Trata-se de análise transversal e retrospectiva a partir do banco de dados do programa Hipercol Brasil ("Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar na População Brasileira") e levantamento de dados de prontuário eletrônico de pacientes matriculados e seguidos na Unidade Clínica de Lipídeos do InCor-HCFMUSP. Serão incluídos indivíduos com diagnóstico molecular de HF com mutação (definida como presença de variante patogênica dos genes que codificam os receptores de LDL, Apo B-100 ou PCSK9) ou sem mutação e seus familiares afetados ou não.

O racional para o presente estudo está bem estabelecido: Há poucos dados na literatura mundial e no Brasil em relação ao perfil das mulheres com HF. Principalmente em relação a efetividade do diagnóstico, das características moleculares, do grau do risco cardiovascular, do controle do colesterol e adequação do tratamento e da efetividade da triagem em cascata quando a mulher é CI.

O objetivo principal do projeto é o seguinte: Descrever o perfil clínico, laboratorial e molecular de mulheres portadoras de HF participantes do programa Hipercol Brasil. Os objetivos secundários estão descritos de forma clara no projeto.

As variáveis a serem analisadas estão descritas de forma clara. Da mesma forma, a análise estatística. O cronograma é compatível com o tipo de projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa-se TCLE do presente subprojeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Tomamos ciência da inclusão do pesquisador (pós graduando), sem objeções.
- Quanto ao subprojeto, está aprovado sem objeções.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1515797_E7.pdf	27/02/2020 17:11:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	subprojeto_kleisson.docx	21/02/2020 18:11:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	cronograma_correto.docx	21/02/2020 18:08:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP**



Continuação do Parecer: 3.977.920

Outros	rel_parcial_02_2020.doc	21/02/2020 18:08:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	2019_carta_subprojeto_kleisson.pdf	21/02/2020 18:07:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	2019_carta_de_anuencia_Cuiaba.pdf	28/11/2019 15:39:28	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Outros	2019_28_11_carta_emenda_cuiaba_37 57.pdf	28/11/2019 15:35:52	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Outros	2019_11_relatorio_parcial_novembro.pdf	28/11/2019 15:35:10	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Outros	2019_25_11_FORMULARIO_PARA_SU BMISSAO_DE_EMENDAS_E_BROCHU RAS.doc	28/11/2019 15:22:21	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2019_25_11_Proj_Hipercol_Pop_Brasile ira-versao_4_correta.doc	28/11/2019 15:15:00	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_infantil_isabella.doc	26/09/2019 17:38:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_isabella.doc	26/09/2019 17:38:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_Isabella.docx	26/09/2019 17:38:00	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ORCAMENTO_Isabella.docx	26/09/2019 17:37:22	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Declaraçãodematrícula_janus.pdf	26/09/2019 17:36:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_Isabella.docx	26/09/2019 17:36:25	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_sub_ISABELA.pdf	26/09/2019 17:36:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SUBPROJETO_MAUICIO.doc	26/09/2019 17:35:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MAUICIO_INFANTIL.doc	26/09/2019 17:34:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MAUICIO.doc	26/09/2019 17:34:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

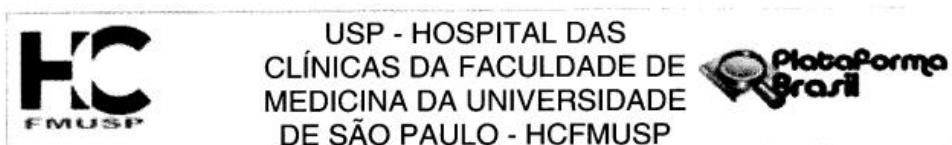
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.977.920

Outros	DECL_MATRICULA.pdf	26/09/2019 17:33:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma_MAUICIO.docx	26/09/2019 17:33:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_sub_MAUICIO.pdf	26/09/2019 17:32:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	REL_PARCIAL.doc	26/09/2019 17:32:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SUBPROJETO_corrigido_19_07_18.docx	03/09/2018 08:58:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Parecer Anterior	aprovado_HIPERCOL_PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_66159.pdf	12/06/2018 17:19:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_de_inclusao_de_subprojeto_2018_02_03_signed.pdf	07/03/2018 17:27:12	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_Hipercol_Pop_Brasileira_versao_3.pdf	07/03/2018 17:23:17	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Outros	Formulario_para_submissao_de_emenda_e_brochura_2018_02_03_signed.pdf	07/03/2018 17:23:05	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Outros	Carta_parceria_unicamp.pdf	07/03/2018 17:22:06	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Outros	Carta_de_emenda_e_inclusao_de_pesquisador_2018_02_03_signed.pdf	07/03/2018 17:21:39	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Cronograma	Cronograma_2018_02_03.pdf	07/03/2018 17:21:16	Jose Eduardo Krieger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HipercolBrasil_versao3_1.pdf	10/02/2017 15:18:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HipercolBrasil_06_2016.docx	05/10/2016 10:02:58	Jose Eduardo Krieger	Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto_HF_final.pdf	13/07/2012 11:49:17		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



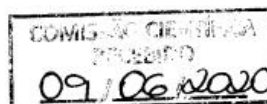
USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.977.920

SAO PAULO, 17 de Abril de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))



Libiano

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

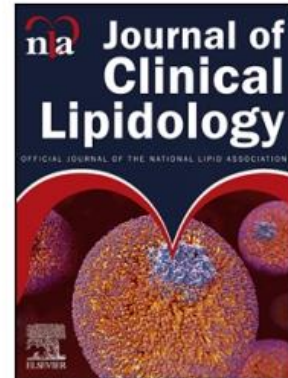
E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO

Journal Pre-proof

Cardiovascular Disease and Cholesterol Lowering Therapy in Women and Men with Molecularly Defined Heterozygous Familial Hypercholesterolemia from Brazil

Kleisson P. Maia MD, MSc , Márcio H. Miname MD, PhD ,
Flávia P. Maia MD, MSc , Marcio S. Bittencourt MD, PhD, MPH ,
Marjorie H. Mizuta MD , Viviane Z. Rocha MD, PhD ,
Ana Paula Marte MD, PhD , Cinthia E. Jannes PhD ,
Alexandre C. Pereira MD, PhD , José E. Krieger MD, PhD ,
Raul D. Santos MD, PhD, MSc



PII: S1933-2874(25)00287-9
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.05.006>
Reference: JACL 2218

To appear in: *Journal of Clinical Lipidology*

Received date: December 20, 2024
Accepted date: May 12, 2025

Please cite this article as: Kleisson P. Maia MD, MSc , Márcio H. Miname MD, PhD ,
Flávia P. Maia MD, MSc , Marcio S. Bittencourt MD, PhD, MPH , Marjorie H. Mizuta MD ,
Viviane Z. Rocha MD, PhD , Ana Paula Marte MD, PhD , Cinthia E. Jannes PhD ,
Alexandre C. Pereira MD, PhD , José E. Krieger MD, PhD , Raul D. Santos MD, PhD, MSc , Cardiovascular Disease and Cholesterol Lowering Therapy in Women and Men with Molecularly Defined Heterozygous Familial Hypercholesterolemia from Brazil, *Journal of Clinical Lipidology* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.05.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Published by Elsevier Inc. on behalf of National Lipid Association.

Highlights

- FH affects women and men similarly.
- At baseline, LDL-C, genetics, and therapy were similar in FH men and women.
- LDL-C was less controlled in women.
- Women develop CVD later than men.
- Smoking, previous CVD, arcus, HDL-C, and triglycerides were associated with incident events.

Cardiovascular Disease and Cholesterol Lowering Therapy in Women and Men with Molecularly Defined Heterozygous Familial Hypercholesterolemia from Brazil

Kleisson P. Maia¹ MD, MSc, Márcio H. Miname¹ MD, PhD, Flávia P. Maia¹ MD, MSc, Marcio S. Bittencourt² MD, PhD, MPH, Marjorie H. Mizuta¹ MD, Viviane Z. Rocha¹ MD, PhD, Ana Paula Marte¹ MD, PhD, Cinthia E. Jannes³ PhD, Alexandre C. Pereira³ MD, PhD, José E. Krieger³ MD, PhD, Raul D. Santos^{1,4} MD, PhD, MSc.

¹Lipid Clinic Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School Hospital (InCor-HCMFUSP), Sao Paulo, Brazil

²Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Pittsburgh, PA, USA.

³Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute, University of São Paulo (InCor-HCFMUSP), São Paulo, SP

⁴Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil

Keywords: Familial hypercholesterolemia; statins; sex; atherosclerosis

Corresponding author:

Raul D. Santos MD, PhD, MSc

Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein

Av. Albert Einstein, 627/701—Morumbi, Sao Paulo, SP 05652-900, Brazil

rauldsf@gmail.com

Abstract

Background: Data on the epidemiology of Familial Hypercholesterolemia (FH) in developing regions based on contemporary, molecularly defined FH cohorts categorized by sex is scarce.

Objective: Evaluate the differences in cardiovascular disease (CVD) outcomes and lipid-lowering therapy (LLT) between men and women with molecularly defined heterozygous FH participating in a cascade screening program.

Methods: We included 794 adult FH patients (age 47 ± 15 years, 56.8% women). The median follow-up was 59.0 (IQR 32.5-86.0) months.

Results: At baseline, there were no sex differences regarding genetic defects, LDL-C years score ($12,687 \pm 6,047$ and $13,011 \pm 6,576$ in men and women, $p=0.477$), and intensive LLT use (74.7% and 75.1% in men and women; $p=0.915$). Men had a higher frequency of prior CVD, 30.4% vs. 13.8% ($p<0.001$). During follow-up, men and women were treated similarly with intensive LLT (88.6% and 87.8%; $p=0.983$); however, most participants remained with elevated LDL-C concentrations. The rate of events (1,000 patient-years) was 34.40 (95% CI: 26.21- 45.15) and 17.69 (95% CI: 13.03-24.03) for men and women, respectively ($p=0.001$). Current smoking (HR 3.058, 95% CI 1.597-5.885, $p<0.001$), corneal arcus (HR 1.763, 95%CI 1.092-2.847, $p=0.02$), prior CVD (HR= 1.704, 95% CI 1.006-2.887, $p=0.048$), triglycerides (HR 1.000-1.003, $p=0.008$) and HDL-C (HR= 0.975, 95% CI 0.953-0.998, $p=0.033$) were independently associated with incident events.

Conclusions: Men with FH were at a higher and earlier CVD risk than women; there was no difference in treatment intensity, with most patients remaining with high LDL-C.

Journal Pre-proof

Introduction

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated levels of Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the blood. FH affects 1 in 311 individuals in the general population(1) and is primarily caused by variants in genes that regulate LDL catabolism: LDL receptor (*LDLR*) (95% of cases), Apolipoprotein-B (*APOB*), or Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (*PCSK9*). Individuals carrying these variants are exposed to high cholesterol concentrations from birth and have a higher risk of developing early cardiovascular disease (CVD), mainly coronary heart disease (CHD), and mortality compared to the general population(2).

Since FH is an autosomal dominant disease, it affects men and women equally(2). However, women generally receive less intensive treatment(3). This implicit bias relates to the perception that women are at lower CVD risk than men(4, 5).

The lack of awareness about the actual cardiovascular risks faced by women, along with the minimization of cholesterol's role as a risk factor for atherosclerosis, leads to delays in identifying women with FH, ultimately undermining strategies for treating and preventing cardiovascular outcomes.(6).

Recent evidence indicates that women with FH have a lower CVD risk than men, even though they are treated less effectively (3). Nevertheless, there remains an opportunity to assess sex differences in individuals with a confirmed FH diagnosis in modern clinical practice, particularly in developing regions outside North America and Europe. This study examined CVD outcomes and

treatment adequacy among men and women with molecularly defined FH who participated in a genetic cascade screening program and were monitored at a specialized lipid clinic in Brazil.

Methods

The study was conducted in two parts. Initially, a cross-sectional analysis was performed using the Hipercol Brasil (Genetic Program for Active Screening of Familial Hypercholesterolemia in the Brazilian Population) database, which started in 2011(7). Then, a retrospective longitudinal analysis was conducted using data from the electronic medical records of patients enrolled and followed at the Lipid Clinic of the Heart Institute (InCor) University of Sao Paulo Medical School Hospital.

The inclusion criteria were individuals aged 18 years or older, of both sexes, with a molecularly confirmed diagnosis of FH. First-degree relatives of the index cases were also screened using a cascade system. Participants in the program completed a specialized questionnaire during their initial consultation at Hipercol Brasil. The questionnaire included inquiries regarding race, sex, socioeconomic status, education, CVD risk factors, comorbidities, and various clinical and laboratory parameters(8). This database, last updated in 2017, was reviewed using electronic follow-up records from InCor's Lipid Clinic and was further expanded with data collected from 2018 to 2022.

Clinical and laboratory evaluation

The following parameters were studied: age, sex, race, identification as the index case or family member, education (less than 12 years or more than 12 years); comorbidities that were self-reported in the questionnaire and verified

through electronic records include hypertension, diabetes mellitus (defined as fasting glucose levels above 126 mg/dL, glycated hemoglobin of 6.5% or higher, or chronic use of antidiabetic medications), active smoking or a history of prior smoking, and obesity (body mass index - BMI ≥ 30 kg/m²). Early CHD was defined as occurring before the age of 55 for men and 65 for women. CVD was considered present when there were clinical events characterized by a prior acute CHD event (non-fatal myocardial infarction or unstable angina) or chronic coronary syndrome (assessed through the presence of anginal chest pain), percutaneous or surgical coronary revascularization, carotid vascular disease (requiring surgical or percutaneous revascularization or having 50% or more significant lumen obstruction), symptomatic peripheral arterial disease, and aortic valve stenosis.

Female-specific variables, such as the age of menarche, number of pregnancies, and abortions, were recorded. The use, type, and duration of lipid-lowering therapy (LLT) were verified at diagnosis and during follow-up. High-intensity LLT was defined as therapy capable of reducing LDL-C by 50% or more, including treatments like rosuvastatin 20/40 mg, atorvastatin 40/80 mg, and combinations of atorvastatin 10/20 mg, rosuvastatin 10 mg, or simvastatin 20/40 mg with ezetimibe 10 mg. The use of PCSK9 inhibitors and antiplatelet drugs was also evaluated. The physical examination parameters considered were weight (in kg), height (in meters), BMI (kg/m²), presence of xanthomas, xanthelasmas, and corneal arcus (even considering age over 45 years), and blood pressure (in mmHg).

Laboratory evaluation

Fasting plasma lipids at baseline and the last available measurement (in mg/dL), including total cholesterol (TC), triglycerides, LDL-C, and HDL-C, were assessed. LDL-C was calculated using the Friedewald formula for TG values below 400 mg/dL. LDL-C was measured directly when TG concentration was equal to or greater than 400 mg/dL. Lipoprotein(a) [Lp(a)] (in mg/dL) was assessed using a Roche laboratory mass assay.

FH diagnosis and molecular testing

The diagnosis of FH was determined as priorly described by a compatible phenotype (LDL-C $\geq$ 190 mg/dL and later $\geq$ 230 mg/dL in index cases), along with pathogenic or likely-pathogenic variants in *LDLR*, *APOB*, or *PCSK9*. The *LDLRAP*, *ABCG5/ABCG8*, *APOE*, and *LIPA* genes were also tested(7, 9). All genes were assessed through next-generation sequencing and Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) to detect copy number variants when necessary. Individuals with variants of unknown significance (VUS) were excluded from consideration. The affected genes were classified based on the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations. For *LDLR*, the variants were characterized as defective receptor-coding (2-25% activity) or null (<2% activity), according to the JOJO Genetics database (<http://www.jojogenetics.nl/wp/>).

Longitudinal evaluation

The follow-up sample included patients treated at the Lipid Clinic of InCor-HCFMUSP. Clinical, laboratory, and treatment parameters were compared at the initial consultation and during follow-up based on sex. Total CVD events were defined as cardiovascular deaths, CHD events encompassing

non-fatal acute myocardial infarction, unstable and stable angina, along with coronary angiography that demonstrated obstructive CAD ($\geq 50\%$) and the presence of coronary symptoms, coronary revascularization (angioplasty or surgery), non-fatal stroke, symptomatic peripheral arterial disease or obstructive lesion ($\geq 50\%$), and hemodynamically significant aortic valve stenosis. The occurrence of CVD events was confirmed by the descriptions in the electronic records and by reviewing available exam results. Information on the use of lipid-lowering medications, treatment adherence, and lipid profile was gathered throughout the evaluated follow-up. The final lipid profile in each participant's outpatient follow-up was used for the analysis.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR) for non-Gaussian distributions. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. The normality of continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent two-sample t-tests or Mann-Whitney tests were utilized for normally or non-normally distributed data when comparing only two groups of patients. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test.

Kaplan-Meier survival curves were plotted to compare event-free survival from all cardiovascular events according to sex. Follow-up began when the patient was enrolled in the Hipercol Brasil program. Comparisons between groups were conducted using the log-rank test. Cox regression analyses were performed to calculate the Hazard Ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) for each variable potentially associated with total CVD events. Multivariate

models were constructed with variables related to CVD identified in univariate analyses with p values <0.1. Analyses were carried out for the entire population and separately for women. Sensitivity analyses were conducted for patients without prior manifestations of CVD.

For the analysis of LDL-C concentration changes (delta LDL-C) from baseline to the end of follow-up, imputed LDL-C data were used for 88 of 785 patients (11.2%), comprising 45 men and 43 women who did not have LDL-C recorded at the end of follow-up (for these patients, the same LDL-C value from the beginning of follow-up was used). To measure exposure to LDL-C burden, the LDL-C years score was calculated using the following procedure: LDL₀ was the first available LDL-C value from the Hipercol Brasil program, and A was the participant's age in years(10). We defined the LDL-cholesterol years score (LDL_{years}) as follows: for patients who were not using statins, $LDL_{years} = LDL_0 \times A$; for patients undergoing statin therapy, we corrected the baseline LDL-C by multiplying it by 1.43 as priorly described (11).

Therefore, $LDL_{years} = (LDL_0 \times 1.43 \times A_{NE}) + \sum LDLE$, where A_{NE} is the number of years the patient was not using statins, and $LDLE$ represents the LDL-C values during statin use, summed until the participant enrolled in Hipercol Brasil. For analytical purposes, the LDL-C years score was categorized according to quartiles, and comparisons were made using the first quartile as a reference. SPSS version 11.0 and Stata version 18.0 were used for statistical analyses, and a p-value <0.05 was considered significant.

Ethical Aspects

This is a sub-study of the Genetic Program for Active Screening of Familial Hypercholesterolemia in the Brazilian Population, approved by CAPPesq (number SDC357/12/013). All participants signed an informed consent form regarding the use of data for research purposes.

Results

Baseline evaluation

We evaluated 1,595 individuals included in the Hipercol Brasil program. Of these, 801 had genetic variants; seven were excluded for being under 18, resulting in a final count of 794.

Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of the participants at baseline in the Hipercol Brasil program by sex. Among the total participants, 451 were women (56.8%) and 343 were men (43.2%); most identified as white, and the average age was 47.7 years. Figure 1 illustrates no significant differences in age distribution at baseline between individuals of both sexes ($p=0.339$). Of the total, 352 (44.3%) were index cases, with a similar frequency among men and women.

Most participants had fewer than 12 years of education, with no significant differences observed between the sexes. Approximately four out of five men and women had a family history of early myocardial infarction, and no differences were noted in the rates of hypertension, obesity, and diabetes. There were also no differences in the frequency of current smokers between the groups. However, there were more former smokers among men ($p=0.001$). The groups did not differ regarding the presence of FH stigmata.

One in four participants had a history of cardiovascular disease (CVD). Men exhibited approximately twice the prevalence of CVD ($p < 0.0001$) and early CHD compared to women ($p < 0.0001$). The average age for a first cardiovascular event was 46.18 ± 10.93 years for men and 53.74 ± 12.18 years for women ($p < 0.001$).

Figure 2 shows the occurrence of CVD events by decades of life. We assessed the age at which the first cardiovascular event occurred among the study participants both before and after joining Hipercol Brasil. One hundred thirty-nine individuals had already experienced a CVD event, while 93 had new incident events during follow-up. Men aged 31 to 50 experienced events more frequently, but this trend reversed, with most events occurring in women after age 50 ($p = 0.001$).

Table 1 shows that men and women were similar in terms of the frequency of use and intensity of LLT, as well as treatment duration. The mean (SD) age of menarche was 12.82 ± 1.80 years, while the mean (SD) number of pregnancies, childbirths, and abortions was 2.46 (2.21), 2.10 (1.88), and 0.34 (0.78), respectively.

Table 2 presents the laboratory profile at baseline by sex. As expected, both groups exhibited severe hypercholesterolemia, but no differences were observed in total and LDL-C levels or in the LDL-years score. Additionally, there were no differences in the frequency of individuals with LDL-C levels < 100 mg/dL or < 70 mg/dL at baseline. Women had higher HDL-C levels ($p < 0.001$) and lower triglyceride values ($p = 0.002$) compared to men. Lipoprotein(a) data were available for 312 patients (39.3%) and showed no significant difference by sex ($p = 0.176$).

Supplementary Table 1 presents the molecular characteristics of the studied patients by sex. As expected, most FH-causing variants were found in the LDLR (96.5%), followed by ApoB (3.1%) and PCSK9 (0.8%). No differences in genetic characteristics were observed between the sexes.

Longitudinal evaluation

The median follow-up period was 59.0 months (IQR 32.5 – 86.0). Table 3 presents the clinical and laboratory data at the end of the follow-up. Intensive LLT was employed in approximately 90% of study participants and did not vary by sex ($p=0.761$). However, men exhibited lower concentrations of total cholesterol ($p<0.0001$) and LDL-C ($p=0.019$) compared to women at the final evaluation. In total, only 11% and 2.7% of study participants achieved LDL-C levels < 100 mg/dL ($p=0.144$) or < 70 mg/dL ($p=0.103$), with no differences between sexes. Six percent of patients with CVD events at the end of follow-up reached LDL-C < 70 mg/dL (see Supplementary Table 3). None attained an LDL-C value < 55 mg/dL.

Supplementary Tables 2A and 2B illustrate the absolute variation of LDL-C (in mg/dL) from baseline to the end of follow-up for both men and women. After performing data imputation, the mean absolute reduction in LDL-C was similar between men and women (-30 vs. -22 mg/dL, $p=0.126$). In a sensitivity analysis limited to those with available LDL-C (88.8% of study participants), the mean absolute reduction in LDL-C was higher in men than in women (-34 vs. -24 mg/dL, $p=0.048$).

Figure 3 shows the Kaplan-Meier curves for total CVD events in men and women. Overall, there were 93 incident events (occurring in 12.5% of the study

population), 29 cardiovascular deaths (31.2%), 25 non-fatal acute myocardial infarctions (26.8%), six non-fatal strokes (6.5%), 13 unstable anginas (14%), 13 coronary angioplasties (14%) and seven coronary revascularization surgeries (7.5%) during the follow-up period. Fifty-two events (15.2%) occurred in men and 41 (9.1%) in women (log-rank test, $p=0.001$). The rate of events per 1,000 patient-years was 24.29 (95% CI: 19.82 - 29.77) in all participants, 34.40 (95% CI: 26.21 - 45.15), and 17.69 (95% CI: 13.03 - 24.03) for men and women, respectively.

Supplementary Table 4 discriminates events according to sex, while Supplementary Figures 1-3 illustrate Kaplan-Meier curves for the nonfatal myocardial infarctions, strokes, and cardiovascular mortality. Significant differences between sexes were seen only for nonfatal myocardial infarctions (Log-rank test p -value 0.0014).

Figures 4A and 4B illustrate the Kaplan-Meier curves for events categorized by age < 50 and ≥ 50 years in men and women. In both age groups, men experienced lower event survival rates than women (log-rank test p -values 0.001 and 0.033, respectively, for < 50 and ≥ 50 years). This finding occurred despite a higher proportion of events among older women than younger women.

Table 4 presents the multivariate Cox regression models that analyze variables related to total incident CVD events during follow-up. In the univariate analysis, older age, male sex, a higher LDL-C years score, hypertension, smoking, and diabetes were associated with incident events (data not shown). However, in the fully adjusted models, current smoking ($p<0.001$), the presence of a corneal arcus ($p=0.02$), prior CVD ($p=0.048$), and triglycerides ($p=0.008$)

were directly linked to incident events. Meanwhile, HDL-C exhibited an inverse association ($p=0.033$).

Supplementary Figure 4 and Table 5 present sensitivity analyses of incident events and associated risk factors, focusing exclusively on patients in primary prevention ($N=575$, 62.4% women). Among men, 8.8% (19/214) experienced events, while in women, the rate was 6.37% (23/361) (log-rank test p -value = 0.097, Supplementary Figure 4). Supplementary Table 5 shows that in the multivariate Cox model, smoking was the only independent factor associated with incident events (HR 4.27, 95% CI 1.788-10.209, $p < 0.001$).

Table 5 presents the variables related to total CVD events in women. In the univariate analysis, there was a positive trend between the age of menarche (HR 1.117, 95% CI 0.990-1.403, $p=0.065$) and the number of pregnancies (HR 1.944, 95% CI 0.928-4.075, $p=0.078$) with events. At the same time, the LDL-C years score showed a significant association (data not shown, $p < 0.005$). However, only current smoking remained positively associated with incident events after adjusting for confounders (HR 6.177, 95% CI 2.031-18.783, $p=0.001$).

Discussion

This study highlights the differences in natural history and the similarities in the care of women and men with FH diagnosed through a genetic cascade screening program treated at a specialized lipid clinic in a developing country. In summary, both groups had comparable exposure to high LDL-C levels and genetic defects at baseline, and they received similar treatment in terms of duration and intensity. However, women exhibited higher LDL-C levels by the

end of the follow-up period. Despite this, CVD occurred earlier in men, showing nearly double the baseline prevalence compared to women and experiencing lower event-free survival during follow-up, independent of age strata. Overall, smoking, previous CVD events, the presence of a corneal arcus, and higher triglyceride levels were positively associated with incident events, while HDL-C had a negative association.

Despite this being a relatively young cohort, with a mean age of 47 years, almost one-fifth of the women and more than one-third of the men presented with prior CVD at baseline, and most events were classified as early CHD. These numbers are higher than those seen in the Spanish Familial Hypercholesterolemia Study (SAFEHEART) cohort, which included 5,262 participants, 54% of whom were women with a similar mean age of 46.1 years, where 6.8% and 18.9% of women and men had prior CVD events(12). Indeed, the rates of incident events were 34% and 17% for men and women in this study, respectively, over 10 years, which is higher than those seen in longitudinal data from Spain, where the rates were 14% and 7% after a median 10-year follow-up. These differences suggest better care for FH patients in a high-income country like Spain. However, considering that the Hipercol Brasil registry is conducted in a tertiary care hospital, unlike in Spain, where most patients receive care in primary settings, we cannot rule out a selection bias for patients with more severe diseases in our cohort.

Overall, in the general population, the prevalence of CVD events is lower in women than in men of similar age(13). This is also true for individuals with FH. Our results align with the recent cross-sectional meta-analysis by latan et

al.(3) and the Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) registry(14), which show a lower frequency of events in women with FH. Similar to our study, the recent SAFEHEART cohort study(12), which involved a larger number of women and a mean follow-up of 10 years, indicates that women typically experience CHD ten years later than men. Our longitudinal evaluation in a molecularly confirmed FH population reinforces these findings. Furthermore, it highlights the significance of prior CVD as a contributor to incident events, even after nearly 15 years of lipid-lowering therapy. Despite the differences in CVD onset, the evidence emphasizes the necessity for early detection and treatment of individuals affected by FH, regardless of sex(3, 12, 14).

No differences were found in the severity of molecular defects, LDL-C concentration, and exposure to high LDL-C, as indicated by the LDL-C years score, duration, and intensity of LLT between the groups. Additionally, other risk factors such as hypertension, obesity, and diabetes showed similar frequencies between men and women. The higher rates of previous CVD and early CHD events in men may have resulted from their greater prevalence of former smokers and from estrogenic protection in women (13, 15). Indeed, 44% of men and 32% of women had consumed tobacco, and smoking was still present in 12% of men and women at the study baseline. Smoking was independently associated with incident events for the whole study population and was the sole independent risk factor identified in those without previous CVD manifestation and in women. This confirms earlier studies(16) on the role of smoking as a cause of CVD in FH and emphasizes the need for programs for smoking cessation.

When only individuals without prior manifestations of CVD were analyzed, no significant differences were found, although there was a trend for more events in men. However, this finding does not undermine our primary results, as men typically develop CHD earlier than women, even in FH populations (12, 14). This is reflected in the longitudinal component of our study when considering the entire study population. It is important to note that the results may be limited due to the smaller number of study subjects in this sensitivity analysis.

The significant inversion of the age trend for CVD events observed in women compared to men in this study suggests that estrogen protects women with FH from the development of CVD. Estrogen deprivation is associated with increased expression of vascular adhesion molecules, heightened activation of inflammatory pathways, elevations in LDL-C, and reductions in HDL-C. (17-20).

In Brazil, menopause usually occurs after the age of 50(21). Information on the latter's age was unavailable for this cohort, but that was not the case with the menarche. Indeed, when incident events were concerned, in univariate analysis, there was a trend for later onset of menarche, along with a higher number of pregnancies, associated respectively with shorter exposure to estrogen protection(22) and interruptions in pharmacological therapy with CVD events(23). However, these associations disappeared after adjusting for the LDL-years score, a reliable indicator of exposure to high blood cholesterol(10) and other classical risk factors. These findings, however, do not negate the protective role of estrogen in women with FH, and additional studies are necessary.

In the current study, neither the baseline LDL-C nor the LDL-C years score, which were elevated and similar in both groups, were independently associated with incident events. However, this does not dismiss the causal role of LDL-C in CHD among our patients. The use of comparable LLT in terms of both intensity and duration, along with the retrospective nature of this study, may have introduced a confounding factor despite the adjustments made in the Cox models. Indeed, the presence of a corneal arcus, a marker of exposure to high cholesterol and more severe forms of FH, was independently associated with incident events in this study.

One important finding is that higher triglycerides and lower HDL-C levels were linked to incident CVD events in this population with established FH-causing variants. Triglyceride-rich lipoproteins have been associated with an increased risk of ASCVD in both the general population (24) and in patients with a clinical diagnosis of FH (25). Overall, the median triglyceride levels in our cohort were not elevated. However, nearly one in four FH patients were obese, a factor contributing to elevated triglycerides, and the relationship between triglycerides and incident events is continuous rather than categorical. Even without causal evidence for low HDL-C and atherosclerosis(26), higher concentrations of HDL-C were associated with a lower risk of incident events. Therefore, HDL-C values should be utilized as risk biomarkers to help customize preventive therapies in patients with FH.

A critical finding of this study is that LLT was initiated late in individuals of both sexes. Considering the average 10-year treatment duration and the age at which individuals entered the cascade screening program, therapy was started

for most in their 40s. This is too late and may explain the higher frequency of early CHD events in both sexes. These results highlight the necessity of increasing disease awareness and implementing universal and cascade screening to identify those affected by FH, enabling the initiation of early cholesterol-lowering therapy.

The recent robust meta-analysis by Iatan et al.(3) , which included 16 interventional trials involving 1,840 patients, reveals that despite similar reductions in LDL-C with LLT, women with FH are treated less adequately than men. This study found no significant difference between the sexes regarding LLT use, duration, and intensity. However, women exhibited higher LDL-C levels at the end of follow-up. Both groups experienced further LDL-C reduction after admission to the lipid clinic, which was seemingly more pronounced in men. In the current study, female sex was not independently associated with protection against CVD events, despite a higher event-free survival compared to men during follow-up. However, women with heterozygous FH are typically diagnosed later, initiate LLT at an older age, and experience treatment interruptions due to pregnancy and breastfeeding, which may lead to a higher lifetime LDL-C burden compared to men(5, 23). In addition to the lower prescription of adequate LLT, as shown by Iatan et al.(3), evidence suggests that women are generally less adherent to statin therapy, primarily due to side effects, and report lower satisfaction with patient–physician interactions compared to men(23, 27). Other possible reasons for the higher LDL-C in women in our study could include physiological LDL-C elevation due to estrogen deprivation as women age(28), undisclosed lack of adherence to

prescribed therapy, or data imputation due to missing exam results at the end of follow-up.

Our study reveals a significant gap in achieving the proposed LDL-C goals with the available therapies, including high-potency statins and ezetimibe alone, regardless of sex. Indeed, PCSK9 inhibitors, which can provide robust reductions in LDL-C alongside standard therapies for individuals with FH (29), were utilized by only 2% of the studied population. This presents a substantial barrier to adequate care. Despite being approved in the country, these drugs are not accessible within the Brazilian public health system, even for individuals with prior CVD(30). There is a widening gap between developing and developed countries, not only in the therapy of individuals with FH but also in the prevention of CVD among high-risk populations overall (14).

This study has several limitations. First, it was conducted in a specialized lipid clinic within a tertiary hospital, which means that a selection bias toward individuals with more severe disease cannot be ruled out. Second, despite the longitudinal follow-up, its retrospective design suggests the possibility of unmeasured confounders. Third, the lack of comprehensive data on lipid profiles for all participants during the final evaluation, along with the absence of lipoprotein(a) data for most participants, may have influenced the study results. Fourth, the sensitivity analyses conducted for primary prevention and for women alone involved fewer participants and events. Regarding the study's strengths, notable points include the confirmed molecular diagnosis for all participants, the use of the LDL-C years score to assess cholesterol burden exposure, follow-up in a lipid clinic, and adjudicated cardiovascular disease

(CVD) events. Additionally, Hipercol Brasil stands out as one of the few genetic cascade screening programs implemented in developing countries and contributes unique data to the literature.

The clinical findings of this study highlight critical gaps in the management of FH within the context of developing countries. Despite having similar genetic profiles and exposure to LDL-C burden, men experienced cardiovascular events earlier and more frequently than women, while both sexes exhibited suboptimal LDL-C control despite high-intensity lipid-lowering therapy. Smoking emerged as the most significant modifiable risk factor for incident CVD across all subgroups, underscoring the need for targeted cessation strategies. The low achievement of LDL-C targets and underutilization of PCSK9 inhibitors reflect systemic barriers to optimal care, emphasizing the urgent need for broader access to advanced therapies and earlier detection through cascade screening. These findings reinforce the importance of equitable, aggressive, and individualized CVD prevention strategies in FH, irrespective of sex.

In conclusion, despite similar genetic defects and exposure to cholesterol burden, men with FH were at a more significant and earlier risk of CVD events than women. Overall, CVD incidence was associated with traditional risk factors and prior disease. There was no difference in treatment intensity; however, most patients persisted with elevated LDL-C concentrations. Our study shows a gap in the clinical care of FH in developing countries like Brazil that needs to be reduced to decrease morbidity and mortality.

Funding: RDS receives a scholarship from Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, Brazil, (CNPq) #303771/2023-2.

Author contributions:(1) Conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data: RDS, ACP, JEK, KPM, FPM, CEJ, APM, VZR, MHM, MSB (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content: KPM, MHM, VZR, RDS (3) final approval of the version to be submitted: all authors

Ethical approval: This is a sub-study of the Genetic Program for Active Screening of Familial Hypercholesterolemia in the Brazilian Population, approved by CAPPesq (number SDC357/12/013). All participants signed an informed consent form regarding the use of data for research purposes.

Conflicts of interest declaration: KPM has received honoraria related to research and or speaker activities from AstraZeneca, Biolab, GSK, LIBBS, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, and Servier. MHM has nothing to declare; FPM has received honoraria related to research and or speaker activities from Amgen, AstraZeneca, GSK, LIBBS, Lilly, Merck, and Novo Nordisk; MSB has nothing to declare; MHM has nothing to declare; V.Z.R. reports consultancies and talks sponsored by Abbott, Aché, Amgen, Biolab, Daiichi-Sankyo, GSK, Libbs, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi/Regeneron; MHM none to declare; APM has nothing to declare; ACP has nothing to declare; CEJ has nothing to declare; JEK has nothing to declare; RDS has received honoraria related to consulting, research, and or speaker activities from Amryt, Amgen, Daiichi-Sankyo, Esperion, Eli-Lilly, Ionis, Libbs, MSD, Novo-Nordisk, Novartis, PTC Therapeutics, Torrent, Sanofi/Regeneron and Ultragenyx.

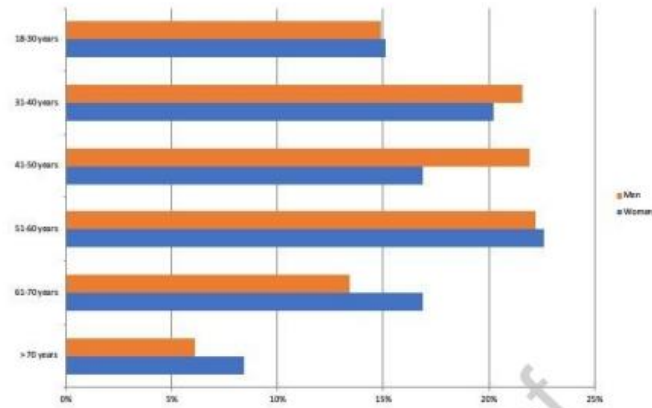
Use of AI and AI-assisted Technologies Statement: No AI or AI-assisted technologies were used in this manuscript.

References

1. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–59.
2. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, 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):850–61.
3. Iatan I, Akioyamen LE, Ruel I, Guerin A, Hales L, Coutinho T, et al. Sex differences in treatment of familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2024;45(35):3231–50.
4. Daugherty SL, Blair IV, Havranek EP, Furniss A, Dickinson LM, Karimkhani E, et al. Implicit Gender Bias and the Use of Cardiovascular Tests Among Cardiologists. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12).
5. Santos RD. Familial hypercholesterolaemia: need for equitable treatment in women and men. *Eur Heart J*. 2024;45(35):3251–3.
6. Fay KE, Farina LA, Burks HR, Wild RA, Stone NJ. Lipids and Women's Health: Recent Updates and Implications for Practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(6):752–60.
7. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101–7.
8. Souto AC, Miname MH, Fukushima J, Jannes CE, Krieger JE, Hagger M, et al. Health related quality of life in individuals at high risk for familial hypercholesterolemia undergoing genetic cascade screening in Brazil. *Atherosclerosis*. 2018;277:464–9.
9. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Miname MH, Rocha VZ, Chacra AP, 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;263:257–62.
10. Tada H, Okada H, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Effect of Cumulative Exposure to Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2021;85(11):2073–8.
11. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):390–9.
12. de Isla LP, Vallejo-Vaz AJ, Watts GF, Muniz-Grijalvo O, Alonso R, Diaz-Diaz JL, et al. Long-term sex differences in atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia in Spain: a study using data from SAFEHEART, a nationwide, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):643–52.
13. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nature reviews Cardiology*. 2023;20(4):236–47.
14. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713–25.

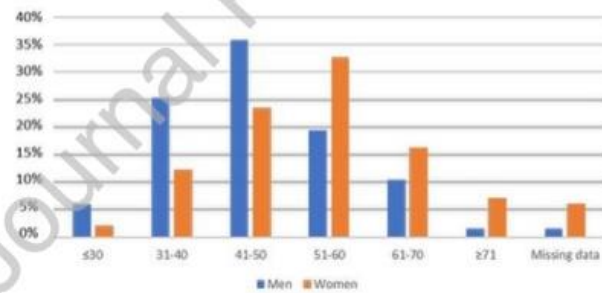
15. Iyen B, Qureshi N, Weng S, Roderick P, Kai J, Capps N, et al. Sex differences in cardiovascular morbidity associated with familial hypercholesterolaemia: A retrospective cohort study of the UK Simon Broome register linked to national hospital records. *Atherosclerosis*. 2020;315:131–7.
16. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133–44.
17. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 1999;340(23):1801–11.
18. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967–84.
19. Parini P, Angelin B, Rudling M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(9):1800–5.
20. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002;23(1):90–119.
21. Ygnatios NTM, Mambrini JVM, Torres JL, Detomi LMD, Braga LS, Lima-Costa MF, et al. Age at natural menopause and its associated characteristics among Brazilian women: cross-sectional results from ELSI-Brazil. *Menopause*. 2024;31(8):693–701.
22. Sudjono C, Quinncilla KH, Qonita M, Wijaya NJ, Kurnain D. Early Menarche as a Protective Factor Against Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anatol J Cardiol*. 2024;28(7):329–38.
23. Klevmoen M, Bogsrud MP, Retterstol K, Svilaas T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, et al. Loss of statin treatment years during pregnancy and breastfeeding periods in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;335:8–15.
24. Nordestgaard AT, Pradhan AD, Everett BM, MacFadyen JG, Bhatt DL, Visseren FLJ, et al. Expanding the triglyceride range in clinical trials: therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2025.
25. Anagnostis P, Rizos CV, Liasis G, Rallidis L, Skoumas I, Kolovou G, et al. Exploring the correlation between triglyceride levels and atherosclerotic cardiovascular disease prevalence in adults with familial hypercholesterolemia: Insights from a cross-sectional analysis in the HELLAS-FH registry. *J Clin Lipidol*. 2025.
26. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572–80.
27. Klevmoen M, Mulder J, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(11):861–8.
28. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause*. 2019;26(11):1327–33.
29. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):565–74.
30. Latado L, Melo RMV, Mistro S, Latado AL, Nascimento HFD, Lira YM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab Therapy in Patients at High Risk of Cardiovascular Events in the Context of the Brazilian Unified Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):988–96.

Figure 1: Distribution of age categories according to sex at baseline



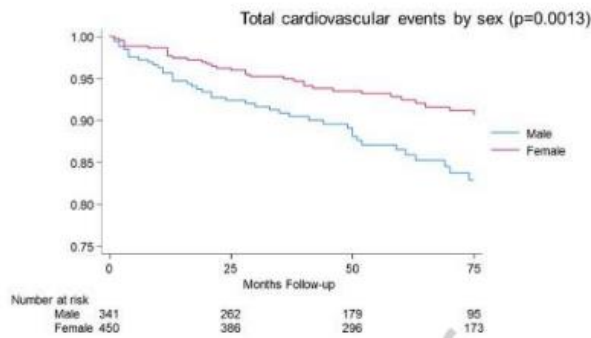
Legend for figure 1: values are %; chi-square p-value = 0.339

Figure 2: Age categories distribution of the first cardiovascular event occurrence according to sex at baseline and during follow-up



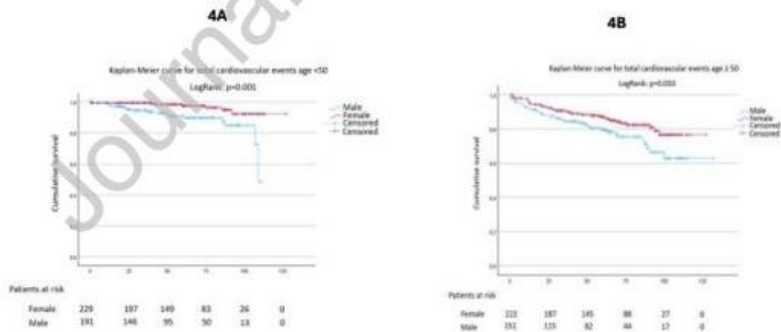
Legend for Figure 2: Total cardiovascular events (n=232), prior (n=139), and incident events during (n= 93) follow-up; data in %; p-value for chi-square test = 0.001.

Figure 3: Kaplan-Meier curve for total cardiovascular events according to sex during follow-up



Legend for Figure 3: Total events n= 93; men= 52 (15%) in blue; women: n= 41 (9%) women; median follow-up: 59 (Interval: 32.5 – 86 months); Log-rank test p-value= 0.0013.

Figures 4A and 4B: Kaplan-Meier curve for total cardiovascular events according to sex and age strata during follow-up



Legend for figures 4A and 4B: Total cardiovascular events in men (in blue) and women according to age strata during follow-up. Log-rank p values of 0.001 and 0.033 for age < 50 (25 events) and ≥ 50 years (68 events), respectively.

Table 1: Baseline sociodemographic and clinical characteristics according to sex

Variable	Total N= 794	Men N= 343	Women N= 451	P-value
Age (years)	47.74±15.45 (48)	46.88±14.77 (47)	48.40±15.93 (49)	0.175
Ethnicity (N=744)	744 (93.7%)	318 (92.7%)	426 (94.4%)	0.647
White	580 (73.0%)	244 (69.1%)	336 (74.5%)	
Black	51 (6.4%)	25 (7.2%)	26 (5.7%)	
Brown	88 (11.0%)	39 (11.3%)	49 (10.8%)	
Asian	16 (2.0%)	5 (1.4%)	11 (2.4%)	
Indigenous	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Uninformed	9 (1.1%)	5 (1.4%)	4 (0.8%)	
Index case	352 (44.3%)	164 (47.8%)	188 (41.6%)	0.085
Educational level	794 (100%)	343 (100%)	451 (100%)	0.181
Uninformed	39 (4.9%)	14 (4.0%)	25 (5.5%)	
≤ 12 years	458 (57.6%)	189 (55.1%)	269 (59.6%)	
> 12 years	297 (37.4%)	140 (40.8%)	157 (34.8%)	
Family history of early AMI	601 (78.8%)	256 (77.6%)	345(79.7%)	0.482
Prior CVD	193 (25.1%)	117 (35.0%)	76 (17.4%)	< 0.0001
Early CHD	163 (20.9%)	102 (30.4%)	61 (13.8%)	< 0.0001
Diabetes Mellitus	105 (13.3%)	48 (14.1%)	(12.6%)	0.761
Hypertension	285 (36.3%)	121 (35.6%)	164 (36.8%)	0.732
Smoker	783 (98.6%)	339 (98.8%)	444 (98.4%)	0.001
Never	494 (63.1%)	192 (56.6%)	302 (68%)	
Former	196 (25%)	107 (31.6%)	89 (20%)	
Current	93 (11.9%)	40 (11.8%)	53 (12%)	

Journal Pre-proof

LLT	535 (67.9%)	234 (68.8%)	301 (67.2%)	0.626
Intensive LLT	400 (74.9%)	174 (74.7%)	226 (75.1%)	0.915
Ezetimibe use	301 (37.9%)	137 (40%)	164 (36.4%)	0.303
Acetylsalicylic acid use	292 (36.8%)	146 (42.6%)	146 (32.4%)	0.003
LLT treatment duration (years) (n=548)	10.22±8.33	9.43±7.94	10.80±8.58	0.055
Corneal arcus	167 (21.5%)	77 (22.9%)	90 (20.5%)	0.421
Tendon xanthomas	137 (17.8%)	50 (15.1%)	87 (19.8%)	0.091
Xanthelasmas	83 (10.7%)	28 (8.4%)	55 (12.5%)	0.066
BMI kg/m ²	26.91±5.05	27.10±4.59	26.76±5.37	0.037
BMI≥30 Kg/m ² (n=783)	180 (23.0%)	75 (22.3%)	105 (23.5%)	0.701

Legend for table 1: AMI- acute myocardial infarction; CHD-coronary heart disease; CVD = cardiovascular disease; BMI= body mass index; LLT = lipid-lowering therapy

Table 2: Baseline laboratory profile according to sex

Variable	Total N= 794	Men N= 343	Women N= 451	P-value
Total Cholesterol (mg/dL)	275±83	271±87	278±80	0.189
HDL-C (mg/dL)	47±15	41±12	51±16	< 0.000
LDL-C (mg/dL)	199±74	199±74	200±74	0.960
LDL-C years score	12,871±6,352	12,687±6,047	13,011±6,576	0.477
Triglycerides (mg/dL)	107 (79)	112 (97)	103 (74)	0.002
Lipoprotein(a)* (mg/dL) (N=312)	29 (49)	28 (43)	30 (55)	0.176
LDL-C<100 mg/dL (N=697)	45 (5.6%)	20 (5.8%)	25 (5.5%)	0.705
LDL-C< 70 mg/dL (N=697)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0 (0%)	0.237

Legend for table 2: Triglycerides and Lipoprotein(a) expressed as medians and

IQR; * Lp(a) values available in 112 men and 200 women.

Table 3: Clinical and laboratory characteristics at the end of follow-up according to sex

Variable	Total n= 794	Men n= 343	Women n= 451	P-value
Age at follow-up end (years)	52.77±15.71	51.65±14.99	53.63±16.20	0.096
Statin use*	685 (86.3%)	290 (84.5%)	395 (87.6%)	0.218
PCSK9 inhibitors use	16 (2.1%)	8 (2.5%)	8 (1.9%)	0.617
Intensive LLT*	639 (80.5%)	271 (79%)	368 (81.6%)	0.761
Yes	563 (88.1%)	240 (88.6%)	323 (87.8%)	
Total Cholesterol (mg/dL)	243±81	232±83	251±80	< 0.0001
HDL-C (mg/dL)	49±14	44±13	54±14	< 0.0001
LDL-C (mg/dL)	169±75	162±75	174±75	0.019
Triglycerides (mg/dL)	99 (77)	103 (94)	95 (74)	0.038
LDL-C < 100 mg/dL (N=697)	87 (10.9%)	43 (12.5%)	44 (9.7%)	0.144
LDL-C < 70 mg/dL (N=697)	22 (2.7%)	13 (3.7%)	9 (1.9%)	0.103

Legend for table 3: * number of patients with available information on electronic medical records (% of the study population); Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, and triglycerides in mg/dL

Table 4: Multivariate Cox associations of baseline parameters with total incident cardiovascular events in both sexes

Variable	HR	95%CI	p
Age (years)	1.019	0.995-1.043	0.131
Male Sex	1.145	0.684-1.917	0.606
Corneal arcus	1.763	1.092-2.847	0.020
Prior CVD	1.704	1.006-2.887	0.048
Diabetes mellitus	1.744	0.994-3.057	0.052
Hypertension	1.180	0.691-2.018	0.544
Smoking			
Never	Ref	Ref	Ref
Former	1.506	0.871-2.603	0.143
Current	3.058	1.597-5.855	<0.001
LLT	2.428	0.996-5.920	0.051
HDL-C (mg/dL)	0.975	0.953-0.998	0.033
LDL-C years score			
< 8,364	Ref	Ref	Ref
8,364-15,926	1.073	0.492-2.342	0.860
>15,926	1.308	0.542-3.152	0.550
Triglycerides (mg/dL)	1.002	1.000-1.003	0.008

Legend for table 4: N=794; parameters were measured at baseline; age in years; baseline LDL-years score in percentiles (p) 25=8,364; p75=15,926; triglycerides; HDL-C; CVD: cardiovascular disease; LLT: lipid-lowering therapy.

Table 5: Multivariate Cox association for total incident cardiovascular events in women

Variable	HR	95% CI	p
Age	1.019	0.979-1.059	0.359
Prior CVD	2.245	0.993-5.073	0.052
Hypertension	2.014	0.725-5.597	0.179
Smoking			
Never	Ref	Ref	Ref
Former	2.001	0.784-5.107	0.147
Current	6.177	2.031-18.783	0.001
Diabetes mellitus	1.785	0.713-4.468	0.216
LLT	0.951	0.320-2.822	0.928
Age menarche	1.201	0.967-1.491	0.097
2 or more pregnancies	1.330	0.361-4.905	0.669
BMI	1.020	0.948-1.097	0.596
Corneal arcus	2.024	0.807-5.076	0.133
Triglycerides	1.000	0.994-1.006	0.929
HDL-C	0.972	0.934-1.012	0.169
LDL-C year score			
<8,365	Ref	Ref	Ref
8,365-16,541	1.150	0.232-5.694	0.864
>16,451	1.164	0.209-6.479	0.862

Legend for table 5: Age in years; Triglycerides and HDL-C in mg/dL; BMI- body mass index in kg/m²; LDL-C years score percentile (p) 25=8,365; p75=16,451

Graphical Abstract

Cardiovascular Outcomes in Women vs. Men With FH in Brazil

