

# Percepção Inadequada do Risco Cardiovascular e Baixo Conhecimento sobre Hipercolesterolemia Familiar em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave

*Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia*

Raul D. Santos,<sup>1,2</sup> Carolina Pereira,<sup>3</sup> Fernando Cesena,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>1</sup> Viviane Tabone,<sup>1</sup> Marcio Sommer Bittencourt<sup>1</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Escola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Indivíduos com hipercolesterolemia grave apresentam alto risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Muitos deles apresentam hipercolesterolemia familiar (HF).

**Objetivos:** Avaliar, a partir da perspectiva dos pacientes, o nível de conhecimento sobre a hipercolesterolemia grave, especialmente em relação a HF, DCVA, percepção de risco, desempenho do rastreamento em cascata e tratamento de indivíduos participantes de um programa de avaliação periódica de saúde.

**Métodos:** De um banco de dados de 70.000 brasileiros avaliados entre 2006 e 2016, 1.987 (2,8%) atenderam aos critérios de inclusão (idade  $\geq 18$  anos e LDL-C  $\geq 190$  mg/dL ou  $\geq 160$  mg/dL se sem uso de estatinas ou em terapia com estatinas, respectivamente). Desses, 200 foram aleatoriamente convidados a preencher um questionário extenso. A HF foi diagnosticada em caso de suspeita pelo médico responsável.

**Resultados:** Embora 97% da amostra ( $48 \pm 9$  anos; 16% do sexo feminino; 95% com ensino superior; 88% em prevenção primária; LDL-C  $209 \pm 47$  mg/dL) tenha apresentado hipercolesterolemia grave, apenas 18% e 29,5% se consideravam de alto risco para desenvolver DCVA e relataram saber sua meta recomendada de LDL-C, respectivamente. Em relação à possibilidade de o colesterol alto ser uma doença hereditária, 58% relataram conhecimento sobre o fato; 24,5% (n = 49) já tinham ouvido falar em HF; e apenas 14% (n = 20) foram previamente identificados com suspeita de HF (idade ao diagnóstico de HF:  $35 \pm 12$  anos; 79% e 31% foram diagnosticados com  $> 30$  e  $> 40$  anos, respectivamente). Apenas 2,5% foram submetidos a testes genéticos; 17%, à rastreamento em cascata; e 17% não faziam uso de tratamento farmacológico.

**Conclusões:** Identificou-se uma importante lacuna na percepção de risco, no controle do colesterol e em aspectos relacionados à HF em indivíduos com hipercolesterolemia grave. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):706-712)

**Palavras-chave:** Hipercolesterolemia; Fatores de Risco; Hiperlipoproteinemia Tipo II; Aterosclerose; Programas de Rastreamento.

## Abstract

**Background:** Individuals with severe hypercholesterolemia are at a high risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Many of them have familial hypercholesterolemia (FH).

**Objectives:** To assess from a patient perspective the degree of awareness about severe hypercholesterolemia, especially FH, ASCVD risk perception, cascade screening performance, and treatment of individuals participating in a routine health evaluation program.

**Methods:** From a database of 70,000 Brazilian individuals evaluated between 2006 and 2016, 1,987 (2.8%) met the inclusion criteria (age  $\geq 18$  years and LDL-C  $\geq 190$  mg/dL or  $\geq 160$  mg/dL, respectively, if not in use of statins or on statin therapy). Two-hundred individuals were randomly invited to complete an extensive questionnaire. FH was diagnosed if suspected by the attending physician.

**Correspondência:** Raul D. Santos •

Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rauldsf@gmail.com

Artigo recebido em 07/08/2019, revisado em 23/01/2020, aceito em 03/02/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190516>

**Results:** Although 97% of the sample (age  $48 \pm 9$  years; 16% women; 95% college/university education; 88% primary prevention; LDL-C  $209 \pm 47$  mg/dL) had severe hypercholesterolemia, only 18% and 29.5% believed to be at high ASCVD risk and reported knowledge of their recommended LDL-C goal, respectively. Fifty-eight percent reported being informed that high cholesterol could be a family disease, 24.5% ( $n = 49$ ) had ever heard about FH, and merely 14% ( $n = 29$ ) had been previously identified as suspected of having FH (age at FH diagnosis  $35 \pm 12$  years; 79% and 31% diagnosed, respectively,  $> 30$  and  $> 40$  years old). Only 2.5% underwent genetic tests, 17% underwent cascade screening, and 17% were not in use of pharmacological treatment.

**Conclusions:** An important gap in risk perception, cholesterol management, and aspects related to FH was encountered in individuals with severe hypercholesterolemia. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):706-712)

**Keywords:** Hypercholesterolemia Risk Factors; Hyperlipoproteinemia Type II; Atherosclerosis; Mass Screening.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

## Introdução

A hipercolesterolemia é um fator causal comprovado de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).<sup>1</sup> Tanto diretrizes brasileiras quanto norte-americanas<sup>2,3</sup> classificam indivíduos com hipercolesterolemia grave [colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)  $> 190$  mg/dL] como tendo alto risco de desenvolver DCVA, principalmente coronariopatia. Entre esses indivíduos, vários podem sofrer de hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica, uma doença autossômica dominante que afeta aproximadamente 1/250 dos indivíduos em geral.<sup>4,5</sup> A HF é caracterizada por concentrações elevadas de LDL-C desde o nascimento e está associada a um risco de 10 a 13 vezes maior de desenvolvimento de DCVA na população em geral.<sup>4,6</sup> É amplamente aceito o fato de que a HF não é corretamente manejada na maioria dos países.<sup>7,8</sup> No entanto, os dados epidemiológicos ainda são escassos,<sup>9,10</sup> e as estimativas sobre prevalência, diagnóstico, tratamento e controle em diferentes partes do mundo ainda dependem predominantemente da opinião de especialistas.

Programas de avaliação periódica de saúde fornecem uma boa oportunidade para o diagnóstico de hipercolesterolemia e, conseqüentemente, de HF. A identificação de um caso índice pode dar início ao rastreamento em cascata, com o objetivo de identificar os membros afetados dentro de uma determinada família com HF.<sup>11</sup> No entanto, a maioria dos indivíduos com hipercolesterolemia não tem conhecimento sobre a HF, a dominância e distribuição familiar e, conseqüentemente, o risco alto, mas evitável de DCVA.<sup>12</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar o grau de conhecimento da percepção de risco em relação às DCVAs em pacientes com hipercolesterolemia grave, principalmente naqueles com suspeita de HF que participam de um programa de avaliação periódica de saúde. Em relação aos programas de avaliação, também avaliamos se medidas de cuidado de HF, como rastreamento em cascata e uso de tratamento farmacológico, foram realizadas de forma adequada, de acordo com as diretrizes de gerenciamento da doença.<sup>2</sup>

## Métodos

De um banco de dados com 70.000 brasileiros submetidos a uma avaliação periódica de saúde obrigatória patrocinada pelo empregador entre 2006 e 2016 no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, 1.987 (2,8%) atenderam aos critérios de inclusão ( $\geq 18$  anos e LDL-C em jejum  $\geq 190$  mg/dL (sem uso de estatinas) ou  $\geq 160$  mg/dL (em terapia

com estatinas]). Desses indivíduos, 200 foram aleatoriamente convidados por telefone ou e-mail para participar do estudo ao longo de 2017. O procedimento aleatório consistiu em gerar um número de sequência aleatória, ordenar os participantes de acordo com esses números e, em seguida, chamá-los de acordo com a ordem aleatória. A amostra do estudo foi selecionada por conveniência; caso os indivíduos aceitassem participar, era obtido consentimento informado oral e realizada entrevista por telefone de acordo com um questionário estruturado desenvolvido para o presente estudo (Material Suplementar). Caso um indivíduo se recusasse a participar ou não pudesse ser contatado, o próximo da lista de randomização era convidado a participar. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

O protocolo de avaliação de saúde foi previamente descrito e consistiu em avaliações clínicas e laboratoriais.<sup>13</sup> A pesquisa estruturada (Material Suplementar) incluiu questões sobre hipercolesterolemia, conhecimento sobre HF, diagnóstico, adesão ao tratamento, rastreamento em cascata em parentes de primeiro grau e percepção do paciente sobre o risco de DCVA. Foi considerada suspeita de HF em caso de sugestão ou diagnóstico pelo médico responsável.

## Análise estatística

Trata-se de um estudo descritivo, e a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com nível de significância de 5%. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão ou como mediana e quartis para variáveis que não seguem distribuição normal. As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e proporções absolutas. A idade ao diagnóstico é apresentada em um histograma. A análise estatística foi realizada com o software Stata, versão 14.0 (StataCorp, EUA).

## Resultados

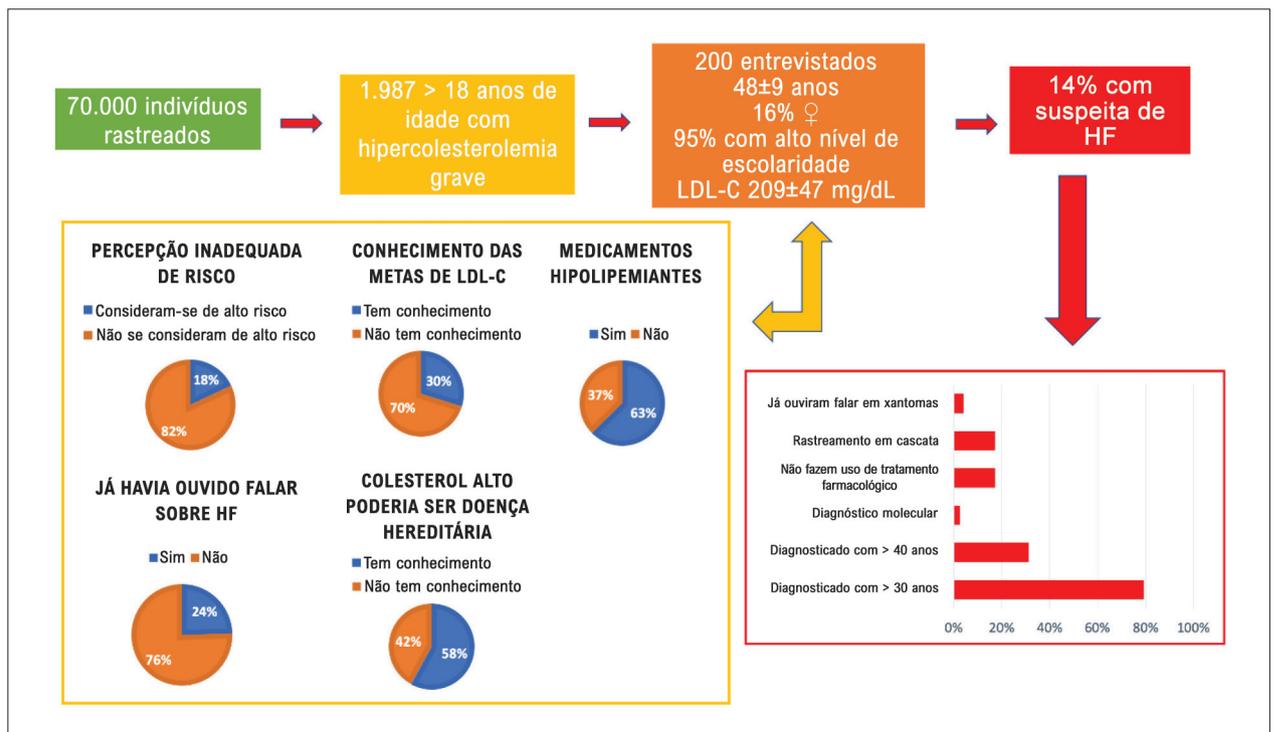
### Características gerais dos participantes com hipercolesterolemia grave

A Tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos 200 participantes inscritos e dos 29 (14,5%) indivíduos com suspeita de HF. A Figura 1 (Ilustração Central) resume os resultados do estudo. No geral, a maioria dos participantes eram do sexo masculino, 95% possuíam escolaridade superior e 12% ( $n = 24$ ) sofreram um evento prévio de DCVA (infarto

**Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de indivíduos com hipercolesterolemia e indivíduos com suspeita de HF**

	Geral (n = 200)	Suspeita de HF (n = 29)
Idade (anos)	48±9	44±9
Sexo feminino n (%)	34 (16%)	6 (23%)
Hipertensão n (%)	21 (11%)	1 (4%)
Diabetes n (%)	7 (3,5%)	0
Fumantes n (%)	26 (13%)	5 (19%)
DCVA prévia n (%)	24 (12%)	4 (14%)
Terapia hipolipemiante atual n (%)	125 (62,5%)	24 (83%)
Idade em que a terapia hipolipemiante foi iniciada (anos)	41,2 ± 9,6	36.6±11.1
Parentes de primeiro grau rastreados para colesterol alto	9 (4,5%)	5 (17%)
Colesterol total (mg/dL)	290±32	307±58
HDL-C (mg/dL)	47±13	48±13
LDL-C (mg/dL)	209±47	224±55
Triglicerídeos (mg/dL)	139 (106 – 212)	142 (97 – 232)
Glicemia (mg/dL)	95±30	87±7
HbA1c %	5.7±0.9	5.5±0.3

Apenas estatísticas descritivas; não foi realizada nenhuma comparação formal entre os grupos devido à duplicidade de pacientes. Dados contínuos expressos em média ± desvio padrão, exceto triglicerídeos, expressos em mediana e quartis; dados categóricos expressos como frequências (%); HbA1c- hemoglobina glicosilada.



**Figura 1 (Ilustração Central) –** Sumariza os principais achados do estudo em toda a amostra (n = 200) e naqueles aonde foi feita suspeita de HF (n = 29). HF: Hipercolesterolemia familiar; LDL-C: LDL-colesterol.

do miocárdio, angina, revascularização do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Ainda, 97% (n = 195) estavam cientes de que apresentavam níveis de colesterol muito altos, e 58% (n = 116) foram informados por seus médicos de que o colesterol alto poderia ser uma doença hereditária. De fato, 76% (n = 152) relataram ter um parente de primeiro grau com colesterol alto, mas apenas 4,5% (n = 9) tiveram seus parentes chamados para verificação dos níveis de colesterol no sangue e confirmação da informação.

Embora 42,5% (n = 85) tenham relatado ter um parente de primeiro grau com manifestação prévia de DCVA, apenas 19 (9,5%) lembravam de o evento ter ocorrido antes dos 55 anos. No geral, apesar dos níveis muito elevados de colesterol, apenas 18% (n = 36) se consideravam de alto risco para desenvolver DCVA, enquanto 43,5% (n = 87) acreditavam ter baixo risco durante os próximos 10 anos. Quando questionados sobre as implicações do colesterol alto para a saúde, apenas 11% (n = 22) consideravam o colesterol alto mais significativo do que diabetes ou hipertensão como fator de risco para DCVA, e 71% (n = 139) consideravam o diabetes como a mais grave das três condições.

A maioria dos entrevistados compareceu a consultas médicas regulares; 72,5% (n = 145) consultaram seus médicos e 73% (n = 146) fizeram exames no último ano para determinar o nível de colesterol no sangue. No entanto, apenas 34,5% (n = 69) relataram saber o resultado do seu último teste de colesterol. Apenas 29,5% (n = 59) relataram saber sua meta de LDL-C recomendada de acordo com o estado de risco individual de DCVA. Curiosamente, desses, apenas 1 (1,7%), 9 (15%), 4 (6,8%) e 3 (5,1%) indivíduos identificaram valores de LDL-C < 70 mg/dL, < 100 mg/dL, < 130 mg/dL e < 160 mg/dL, respectivamente, como possíveis metas recomendadas de acordo com o risco.<sup>2,14</sup>

Em relação ao uso de hipolipemiantes, 39% (n = 78) passaram por alteração dietética antes do início da terapia farmacológica e 62,6% estavam em uso desses fármacos

(n = 125). Dos indivíduos que usavam medicamentos hipolipemiantes, 78% (n = 100) relataram tomar seus medicamentos diariamente, 85% (n = 110) alteraram as doses da medicação para aumentar a redução do colesterol e 15% (n = 19) relataram eventos adversos. Os motivos relatados para a interrupção dos medicamentos foram a própria decisão do paciente (54,8%), eventos adversos (22,6%), orientação médica (19,4%) e outros (3,2%).

### Indivíduos com suspeita de HF

Apenas 24,5% (n = 49) dos participantes com hipercolesterolemia já tinham ouvido falar em HF e, desses, 29 (59%) foram previamente identificados com suspeita de HF por um profissional de saúde. A média de idade (DP) ao diagnóstico de suspeita de HF foi  $35 \pm 12$  anos. A Figura 2 mostra a distribuição de idade ao diagnóstico de HF; 79% e 31% foram diagnosticados após os 30 e 40 anos, respectivamente. O diagnóstico genético foi realizado em apenas 5 (17,2%) dos indivíduos com suspeita de HF, e apenas 2 (4%) já tinham ouvido falar em xantomas. É importante ressaltar que, embora 27 (93%) indivíduos com suspeita de HF tenham relatado ter sido informados de que outros familiares poderiam ter essa doença, apenas 5 (17%) lembravam de seus parentes terem sido chamados para verificação do nível de colesterol no sangue. O tratamento foi iniciado, em média, após os 35 anos (Tabela 1), e 17% (n = 5) dos indivíduos com suspeita de HF não faziam uso de terapia hipolipemiante farmacológica.

### Discussão

Não existem dados da população brasileira em relação ao conhecimento dos pacientes sobre as implicações da hipercolesterolemia, principalmente das formas graves como a HF. A maioria dos estudos conduzidos até o momento avaliou o conhecimento geral sobre o diagnóstico de hipercolesterolemia

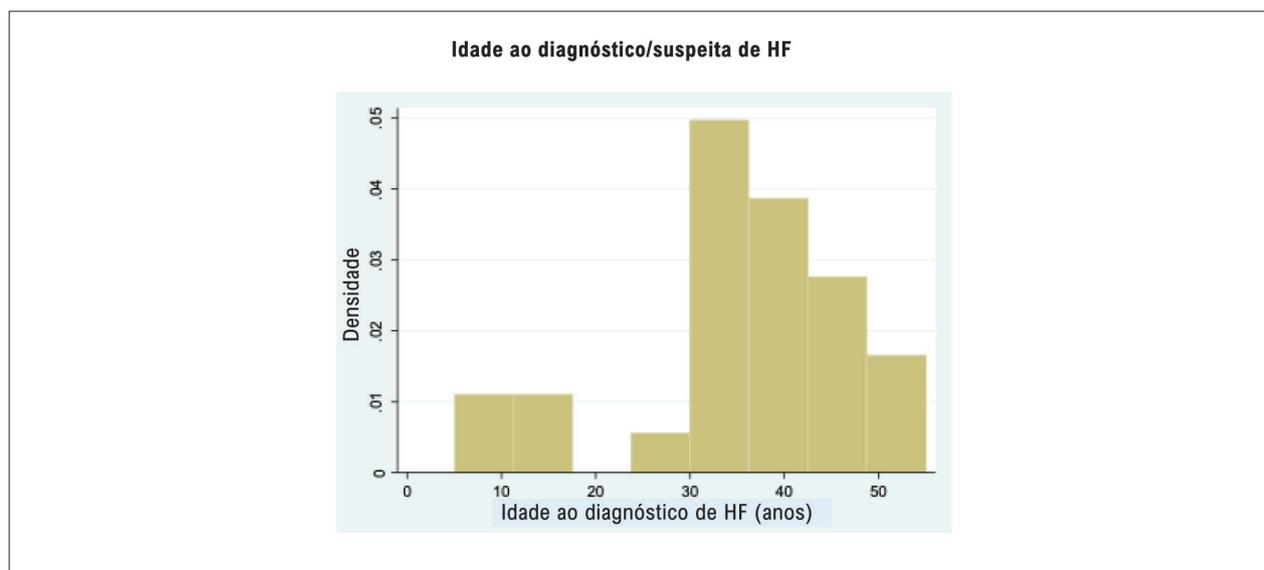


Figura 2 - Frequência de idade ao diagnóstico/suspeita de hipercolesterolemia familiar (HF).

e não o conhecimento específico sobre as formas graves e suas consequências.<sup>15,16</sup> Esta pesquisa, realizada em uma população de alta escolaridade, predominantemente do sexo masculino, com hipercolesterolemia grave e frequentadora de um programa de avaliação de saúde em São Paulo, sugere que o conhecimento das implicações do colesterol muito alto e, principalmente, da HF e seus aspectos relacionados é baixo.

Mais impressionantes foram os achados relacionados à percepção inadequada ou falta de conhecimento dos pacientes sobre o alto risco associado à hipercolesterolemia grave, já que apenas um em cada cinco indivíduos reconheceu estar em alto risco de desenvolver DCVA, apesar de as diretrizes médicas declararem o contrário.<sup>2,3,14</sup> Além disso, houve falta de conhecimento por parte dos indivíduos sobre as metas de LDL-C recomendadas para seu nível de risco e o não uso de tratamento farmacológico em quase 40% dos participantes do estudo. Outro achado preocupante foi que, entre aqueles que pararam de tomar a medicação, quase 75% o fizeram por decisão pessoal ou orientação médica e não pela ocorrência de eventos adversos. Uma possível explicação para esses achados é que apenas um em cada 10 participantes do estudo considerou o colesterol alto como o fator de risco mais importante em comparação a diabetes e hipertensão. Apesar do papel desempenhado pela hipertensão, não há dúvidas sobre o papel central e causal da hipercolesterolemia e do consequente aumento do risco, atribuído às formas graves, principalmente à HF, de coronariopatia.<sup>1,17,18</sup> Esses achados sugerem a necessidade de melhora no conhecimento sobre o papel desempenhado pelo colesterol na DCVA. Como mostrado anteriormente, a falta de conhecimento sobre doenças crônicas como a hipercolesterolemia está associada ao uso inadequado de tratamento farmacológico em países de baixa renda, onde os custos dos medicamentos têm implicações importantes.<sup>19,20</sup> Isso se torna ainda mais preocupante ao considerar o elevado nível social e educacional dos participantes do estudo.

A HF é gravemente subdiagnosticada e subtratada,<sup>4,7</sup> e o diagnóstico (geralmente com > 40 anos)<sup>21</sup> e consequente tratamento tardios estão associados a taxas elevadas de coronariopatia, conforme observado em casos índices no Brasil<sup>22</sup> e em outros países.<sup>10</sup> Há evidências de que, mesmo em indivíduos com hipercolesterolemia grave, ou seja, LDL-C > 190 mg/dL, a presença de um defeito genético autossômico dominante implica em um risco relativo de DCVA 4 vezes maior.<sup>17</sup> Considerando o traço autossômico dominante da HF, um modelo adequado de cuidado para a doença inclui não apenas a identificação e o tratamento de casos índices, mas o rastreamento em cascata de parentes afetados.<sup>7</sup>

Este estudo sugere que há um baixo nível de conhecimento sobre a HF entre os indivíduos com hipercolesterolemia grave, pois apenas um em cada quatro participantes do estudo relatou conhecimento sobre a doença. Isso ocorre apesar de uma alta prevalência relatada de colesterol elevado em parentes de primeiro grau. Além disso, naqueles com suspeita de HF, a doença foi diagnosticada de forma tardia, o que provavelmente explica a elevada frequência de DCVA na população.

A indicação de rastreamento em cascata pelos médicos responsáveis foi muito baixa, e quase 20% dos pacientes

com suspeita de HF não faziam uso de terapia farmacológica. Esses achados não diferem muito de um estudo recente de indivíduos submetidos a triagem em cascata molecular por suspeita de HF em um centro terciário no Brasil.<sup>23</sup> No estudo realizado por Souto et al., apenas 20% dos casos índice ou parentes de primeiro grau participantes do programa de rastreamento em cascata relataram suspeita prévia de diagnóstico de HF, enquanto 71% faziam uso de tratamento farmacológico hipolipemiante.

No *Cascade Screening for Awareness and Detection* (CASCADE) do registro de HF dos EUA,<sup>24</sup> houve um intervalo médio de 6 anos entre o diagnóstico de hipercolesterolemia e o início do tratamento hipolipemiante e subsequente diagnóstico de HF. Esses resultados são compatíveis com os achados do presente estudo, no qual foi diagnosticada hipercolesterolemia grave; o tratamento farmacológico foi sugerido/iniciado na maioria dos participantes do estudo, mas apenas 1/4 já havia sido informado sobre HF por seu médico. Nossos resultados sugerem uma lacuna importante no conhecimento sobre HF não apenas entre os pacientes, mas também entre os médicos. De fato, um conhecimento insuficiente sobre a HF entre médicos<sup>25-27</sup> ou pacientes<sup>28</sup> tem sido relatado em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil.

As limitações deste estudo incluem a amostra relativamente pequena (no entanto, é importante ressaltar que o LDL-C > 190 mg/dL costuma afetar cerca de 5% da população); e o fato de o desenho transversal do estudo ter mostrado apenas associações, não tendo sido realizada uma investigação formal das causas dos nossos achados. Além disso, as características específicas da população, principalmente a alta escolaridade, não permitem que os resultados sejam extrapolados para a população brasileira de menor escolaridade, mas podem sugerir que achados mais graves possam ser encontrados. Por último, não realizamos comparação direta da percepção e do manejo de risco entre os indivíduos com suspeita ou não de HF; e, embora os participantes tenham sido ativamente questionados, os resultados estão sujeitos a viés de memória. De qualquer forma, os resultados são notáveis e compatíveis com outros estudos,<sup>24-28</sup> além de mostrarem uma importante necessidade não atendida de educação sobre a importância da hipercolesterolemia grave e, especificamente, da HF.

## Conclusões

Identificou-se uma lacuna importante na percepção de risco, no controle do colesterol e em aspectos relacionados à HF em indivíduos com hipercolesterolemia grave. Investigações adicionais e mais amplas são necessárias para confirmar os resultados, e o desenvolvimento de programas de educação para pacientes e médicos é necessário para o preenchimento dessa lacuna de conhecimento.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RD, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS; Obtenção de dados: Pereira C, Cesena F; Análise e interpretação dos

## Artigo Original

dados: Santos RD, Pereira C, Cesena F, Bittencourt MS; Obtenção de financiamento: Laurinavicius AG; Redação do manuscrito: Santos RD, Bittencourt MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V.

### Potencial conflito de interesses

Raul D. Santos recebeu honorários relacionados a atividades de consultoria, pesquisa e palestrante de: Akcea, Amgen, Astra Zeneca, Biolab, Esperion, Kowa, Merck, MSD, Novo-Nordisk, Abbott, Pfizer, EMS, GETZ Pharma, Llbb, Novartis, e Sanofi Regeneron.

Antonio Gabriele Laurinavicius é um ex-funcionário da Sanofi.

Marcio Sommer Bittencourt recebeu honorários da Boston Scientific.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sanofi

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
4. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093.
5. Harada PH, Miname MH, Bensenor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. *The ELISA-Brasil. Atherosclerosis*. 2018;277:273-7.
6. 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;97(11):3956-64.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
8. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):257-9.
9. Collaboration EASFHSC, Investigators EASFHSC. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55.
10. Pang J, Chan DC, Hu M, Muir LA, Kwok S, Charnig MJ, et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):287-300.
11. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Advancing Forward. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):869-80.
12. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):252-60.
13. Fernandes RA, Ritti-Dias RM, Balagopal PB, Conceicao RDO, Santos RD, Cucato GG, et al. Self-initiated physical activity is associated with high sensitivity C-reactive protein: A longitudinal study in 5,030 adults. *Atherosclerosis*. 2018;273:131-5.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
15. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria JN, Izar MC, et al. Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):411-6.
16. Fontanelli MM, Nogueira LR, Garcez MR, Sales CH, Corrente JE, Cesar CLG, et al. [Validity of self-reported high cholesterol in the city of Sao Paulo, Brazil, and factors associated with this information's sensitivity]. *Cad Saude Publica*. 2018;34(12):e00034718.
17. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):2578-89.
18. McCorrigan C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32(5):581-9.
19. Bowry AD, Shrank WH, Lee JL, Stedman M, Choudhry NK. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med*. 2011;26(12):1479-91.
20. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, Blom D, Catapano A, Cuevas A, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap. *Glob Heart*. 2017;12(3):179-97 e5.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Gen*. 2016;9(3):240-9.

25. Batais MA, Almigbal TH, Bin Abdulhak AA, Altaradi HB, AlHabib KF. Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia in Saudi Arabia: Is there a gap? PLoS One. 2017;12(8):e0183494.
26. Pang J, Hu M, Lin J, Miida T, Nawawi HM, Park JE, et al. An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: the "Ten Countries Study". BMJ Open. 2017;7(10):e017817.
27. Zimmerman J, Duprez D, Veach PM, Zierhut HA. Barriers to the identification of familial hypercholesterolemia among primary care providers. J Community Genet. 2019;10(2):229-36.
28. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hu M, Kwok S, Lin J, Nawawi HM, et al. Health literacy in familial hypercholesterolemia: A cross-national study. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(9):936-43.

---

**\*Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons