

ARTIGO ORIGINAL

## Hipercolesterolemia – uma patologia com expressão desde a idade pediátrica<sup>☆</sup>

Maria Céu Espinheira<sup>a,b,\*</sup>, Carla Vasconcelos<sup>a</sup>, Ana Margarida Medeiros<sup>c,d</sup>,  
Ana Catarina Alves<sup>c,d</sup>, Mafalda Bourbon<sup>c,d</sup>, António Guerra<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Nutrição, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

<sup>d</sup> BioFIG, Center for Biodiversity, Functional and Integrative Genomics, Lisboa, Portugal

Recebido a 19 de julho de 2012; aceite a 12 de setembro de 2012

Disponível na Internet a 11 de maio de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Perfil lipídico;  
Hipercolesterolemia  
familiar;  
Estudo molecular;  
Terapêutica  
farmacológica;  
Doença  
cardiovascular

### Resumo

**Introdução:** A hipercolesterolemia resulta de uma alteração do metabolismo das lipoproteínas e pode ter uma origem ambiental ou genética, como é o caso da hipercolesterolemia familiar. A evidência de que a hipercolesterolemia se associa ao processo aterosclerótico desde a idade pediátrica justifica o rastreio obrigatório em todas as crianças de risco e a instituição de terapêutica individualizada desde a idade pré-escolar.

**Objetivo:** Avaliar as crianças referenciadas por hipercolesterolemia à consulta de Pediatria.

**Método:** Foram incluídas as crianças e adolescentes referenciados à consulta de Pediatria por hipercolesterolemia. Procedeu-se à avaliação da história familiar e de parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos e, quando justificado, ao estudo molecular.

**Resultados:** Foram avaliadas 168 crianças. Apresentavam fenótipo de hipercolesterolemia familiar 46 crianças e, em 22 destas, foi identificada uma mutação no gene do recetor das lipoproteínas de baixa densidade. O perfil lipídico revelou valores significativamente superiores de colesterol total e colesterol n-HDL no grupo com mutação relativamente ao sem mutação (colesterol total  $316,5 \pm 75,9$  mg/dL versus  $260,9 \pm 42,0$  mg/dL; colesterol n-HDL  $268,3 \pm 72,6$  mg/dL versus  $203,5 \pm 43,9$  mg/dL;  $p < 0,05$ ). Do total das crianças, 55 efetuaram terapêutica farmacológica, as restantes apenas intervenção comportamental. Registou-se maior redução do c-LDL nos indivíduos com intervenção farmacológica relativamente aos sujeitos apenas a alterações comportamentais (30,3 versus 18,1%). Os efeitos laterais dos fármacos foram desprezíveis.

<sup>☆</sup> AC Alves foi financiada por uma bolsa de doutoramento da Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BD/27990/2006) e AM Medeiros e o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar por uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ceuespinheira@gmail.com (M.C. Espinheira).

**KEYWORDS**

Lipid profile;  
 Familiar hypercholesterolemia;  
 Molecular study;  
 Pharmacological therapy;  
 Cardiovascular disease

**Conclusão:** É possível manter um perfil lipídico sustentado em valores normais na maioria dos indivíduos com hipercolesterolemia familiar, de forma a reduzir o risco de evolução precoce do processo aterosclerótico, comprovadamente associado a graves complicações cardiovasculares logo desde a idade pediátrica.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

**Hypercholesterolemia: A disease with expression from childhood****Abstract**

**Introduction:** Hypercholesterolemia results from an alteration, genetic or acquired, in lipoprotein metabolism. Evidence that hypercholesterolemia is associated with the atherosclerotic process from childhood justifies the screening of high-risk children and initiation of therapy at preschool ages.

**Objective:** To assess children referred for pediatric consultations due to hypercholesterolemia.

**Methods:** Children and adolescents referred for pediatric consultations with a diagnosis of hypercholesterolemia were enrolled. Information on family history and clinical, anthropometric and biochemical parameters was recorded and, when appropriate, molecular study was performed.

**Results:** A total of 168 children were assessed. Forty-six presented a familial hypercholesterolemia phenotype and in 22 of these, a mutation in the low-density lipoprotein (LDL) receptor gene was identified. The lipid profile of the group with mutations showed significantly higher values of total and non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol compared to the group without mutations (total cholesterol  $316.5 \pm 75.9$  mg/dl vs.  $260.9 \pm 42.0$  mg/dl; non-HDL cholesterol  $268.3 \pm 72.6$  mg/dl vs.  $203.5 \pm 43.9$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). Of the total, 55 were prescribed pharmacological therapy and the others underwent diet and exercise interventions only. A greater reduction in LDL cholesterol was observed in individuals under pharmacological therapy compared to those prescribed diet and exercise only (30.3% vs. 18.1%). Drug side effects were insignificant.

**Conclusion:** It is possible to maintain a normal lipid profile in most individuals with familial hypercholesterolemia in order to reduce the risk of early onset of atherosclerosis, which is associated with serious cardiovascular complications from childhood.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introdução**

A doença cardiovascular constitui a principal causa de mortalidade e morbidade nos países mais industrializados<sup>1,2</sup>.

Estudos como o PDAY (*Pethobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) e o *Bogalusa Heart Study* demonstraram que o processo aterosclerótico se desenvolve desde a idade pediátrica, para ele contribuindo quer fatores genéticos quer fatores ambientais, nomeadamente os hábitos alimentares e a atividade física<sup>2-6</sup>.

Os principais fatores de risco de doença cardiovascular do adulto incluem o elevado valor de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), o baixo valor de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (c-HDL), a hipertensão arterial (HTA), a diabetes *mellitus* tipo 1 e 2, o tabagismo e a obesidade<sup>1-3</sup>. A manifestação precoce de muitos destes fatores de risco, já desde a idade pediátrica, justifica a intervenção do pediatra na prevenção da doença cardiovascular, logo desde os primeiros anos de vida<sup>1-3</sup>.

A hipercolesterolemia resulta de uma alteração do metabolismo das lipoproteínas, condicionando uma elevação do colesterol total, da fração c-LDL ou dos triglicérides

e/ou uma redução do c-HDL. A maior parte das crianças com dislipidemia apresenta uma forma idiopática (poligénica, associada a fatores de risco ou multifatorial), sendo minoritárias as dislipidemias monogénicas, como a hipercolesterolemia familiar (FH), e as dislipidemias secundárias<sup>7</sup>.

A FH é uma doença autossómica dominante, com uma frequência de 1/500 nas populações europeias, que resulta de uma alteração num dos três genes conhecidos: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. Caracteriza-se por valores elevados de colesterol LDL no plasma que se vai depositando nas artérias, levando ao desenvolvimento prematuro de aterosclerose e doenças cardiovasculares<sup>8</sup>.

Os níveis séricos de lípidos e lipoproteínas aumentam progressivamente durante a primeira infância, atingindo valores próximos dos da idade adulta pelos 2 anos de idade. Posteriormente, o desenvolvimento pubertário é acompanhado de um decréscimo destes valores, para depois se assistir de novo a um aumento até aos valores de adulto<sup>2,7</sup>. Estes factos têm implicações no rastreio da hipercolesterolemia, sendo recomendado o seu rastreio em crianças de risco após os 2 anos de idade<sup>2</sup>.

A evidência de que a hipercolesterolemia se associa ao processo aterosclerótico desde a idade pediátrica, e o

aumento da prevalência dos fatores de risco para doença cardiovascular desde a idade pediátrica, nomeadamente a obesidade e a síndrome metabólica, justificam não só o rastreio da dislipidemia nas crianças, como também a instituição de terapêutica individualizada desde a idade pré-escolar<sup>3,9</sup>.

Constitui objetivo deste trabalho a avaliação clínica e laboratorial das crianças referenciadas por hipercolesterolemia à consulta de Pediatria.

## Material e métodos

Foram avaliadas as crianças e adolescentes referenciadas à consulta externa de Pediatria e Nutrição de um hospital terciário por suspeita de hipercolesterolemia.

Foi efetuada recolha de informação relativa aos antecedentes familiares (história de doença cardiovascular, valores séricos de colesterol total, c-LDL, triglicéridos), à avaliação antropométrica em todas as consultas (peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e percentagem de massa gorda), ao perfil lipídico do doente avaliado após um jejum mínimo de 12 h (colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos, apolipoproteínas A1 e B (Apo A1 e Apo B) e lipoproteína (a) (Lp[a])). Nas crianças com fenótipo de FH foi realizado o estudo molecular. Foi analisada a terapêutica efetuada, nomeadamente a intervenção comportamental e a farmacológica (fármaco utilizado, eficácia e efeitos colaterais). Foram valorizados os efeitos colaterais de acordo com o recomendado.

A percentagem de massa gorda foi avaliada nos doentes com idade igual ou superior a 6 anos através de bioimpedância.

A seleção dos casos sugestivos de FH baseou-se em critérios adaptados de *Simon Broome Heart Research Trust* (Tabela 1)<sup>10</sup>.

O estudo molecular foi realizado através da referenciação para o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar e envolveu o caso índice, progenitores e outros familiares, sendo faseado em três etapas. O estudo genético efetuado incluiu a pesquisa de mutações nos genes que codificam para o recetor das LDL (LDLR) e para a apolipoproteína B (APOB), a pesquisa de grandes rearranjos no gene LDLR e, para os doentes nos quais não foi identificada qualquer mutação nos genes anteriormente descritos, a pesquisa de mutações pontuais no gene *Protein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9)<sup>11-14</sup>. A simples presença de uma mutação no gene LDLR não implica que seja causa de doença. Foram realizados estudos familiares para confirmar a cossegregação da mutação encontrada com a hipercolesterolemia na família de modo a poder comprovar a patogenicidade da alteração. Foi ainda determinada a frequência alélica do polimorfismo no gene da apolipoproteína E (APOE).

Os dados foram analisados através do *software* SPSS (versão 19.0). Foi utilizado o teste t e, para variáveis não paramétricas, o teste Kruskal-Wallis.

## Resultados

Foram avaliadas 168 crianças e adolescentes, com igual distribuição entre os sexos (sexo feminino 51,1%) e uma

**Tabela 1** Critérios de FH adaptados de «*Simon Broome Heart Research Trust*»

### Definição de hipercolesterolemia familiar confirmada:

- Caso-índice: Criança menor de 16 anos com colesterol total acima de 260 mg/dL (6,7 mmol/L) ou colesterol LDL acima de 155 mg/dL (4,0 mmol/L);
- Caso-índice: Adulto com colesterol total acima de 290 mg/dL (7,5 mmol/L) ou colesterol LDL acima de 190 mg/dL (4,9 mmol/L), e
- Xantomas tendinosos no caso-índice ou familiar (pais, filhos, avós, irmãos, tios) ou
- Evidência genética de mutação no gene recetor de LDL ou ApoB

### Definição de hipercolesterolemia familiar possível:

- Caso-índice: Criança menor de 16 anos com colesterol total acima de 260 mg/dL (6,7 mmol/L) ou colesterol LDL acima de 155 mg/dL (4,0 mmol/L);
- Caso-índice: Adulto com colesterol total acima de 290 mg/dL (7,5 mmol/L) ou colesterol LDL acima de 190 mg/dL (4,9 mmol/L), e
- História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhos e/ou história familiar de níveis elevados de colesterol (> 290 mg/dL) nos pais, irmãos ou filhos; ou colesterol total acima de 290 mg/dL (7,5 mmol/L) nos avós e/ou tios.

ApoB: apolipoproteína B; Colesterol LDL: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade.

média de idades na primeira consulta de 8,7 anos (mediana de 9,0 anos), sendo que a idade mínima aquando da referenciação para a consulta foi de 2,5 anos.

A avaliação antropométrica da população total na primeira consulta revelou um IMC *Z-Score* médio de  $1,6 \pm 1,0$ .

O perfil lipídico da população total revelou um colesterol total médio de  $242,2 \pm 60,1$  mg/dL (variável entre 124,0 e 552,0 mg/dL) e um n-HDL médio de  $191,8 \pm 60,3$  mg/dL (variável entre 94,0 e 472,3 mg/dL).

Das crianças e adolescentes estudados, 46 apresentaram fenótipo compatível com FH e, em 22 destes, foi identificada uma mutação no gene LDLR. Não foram identificadas mutações nos genes APOB e PCSK9. A pesquisa de polimorfismos no gene APOE revelou uma frequência do alelo  $\epsilon 2$  de 3,7%, do alelo  $\epsilon 3$  de 78,0% e do alelo  $\epsilon 4$  de 18,3%. A frequência do alelo  $\epsilon 4$  foi inferior nos indivíduos portadores de uma mutação no gene LDLR (23,9 *versus* 45,0%) ( $p = 0,153$ ).

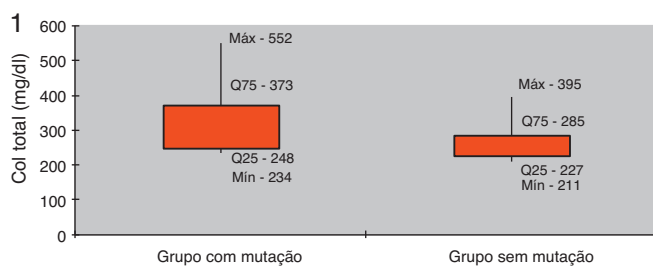
A comparação do estado de nutrição observado na primeira consulta dos doentes com fenótipo de FH, não revelou diferenças significativas entre os grupos de doentes com e sem mutação (IMC *Z-Score* médio de  $0,73 \pm 1,56$  *versus*  $1,43 \pm 2,34$ ,  $p = 0,265$ ) (Tabelas 2 e 3).

O perfil lipídico revelou valores significativamente superiores no grupo com mutação relativamente ao sem mutação mas com fenótipo de FH (colesterol total  $316,5 \pm 75,9$  mg/dL *versus*  $260,9 \pm 42,0$  mg/dL; Colesterol n-HDL  $268,3 \pm 72,6$  mg/dL *versus*  $203,5 \pm 43,9$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) (Tabela 3, Figuras 1 e 2).

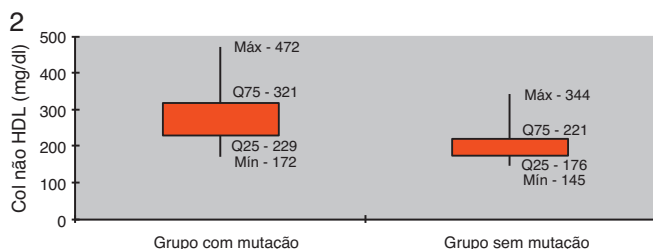
**Tabela 2** Avaliação do IMC e do perfil lipídico (média ± desvio padrão) dos doentes com e sem fenótipo de hipercolesterolemia familiar

	Fenótipo de FH (n = 46)	Sem fenótipo de FH (n = 122)
IMC Z-Score	1,31 ± 0,51	1,78 ± 3,32
CT (mg/dL)	288,02 ± 66,44	225,65 ± 48,16
LDL-c (mg/dL)	204,60 ± 62,98	145,18 ± 34,16
HDL-c (mg/dL)	53,90 ± 14,67	50,63 ± 13,20
n-HDL (mg/dL)	235,13 ± 67,03	175,19 ± 48,44
TG (mg/dL)	106,13 ± 57,31	187,08 ± 41

CT: colesterol total; HDL-c: colesterol das lipoproteínas de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; n-HDL: colesterol total, exceto o das lipoproteínas de alta densidade; TG: triglicerídeos.



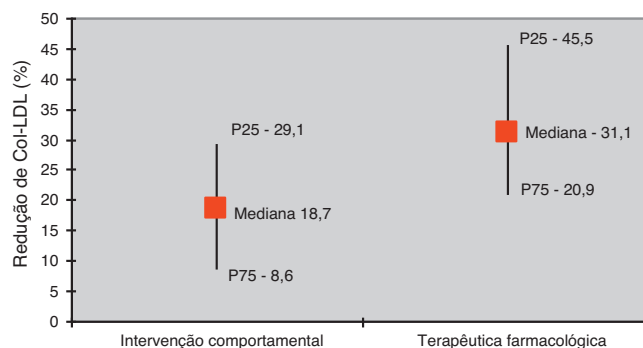
Col total: colesterol total



Col não HDL: colesterol total exceto o das lipoproteínas de alta densidade

**Figuras 1 e 2** Perfil lipídico nos doentes com e sem mutação identificada (valores medianos, quartis inferior e superior, mínimo e máximo).

Das 168 crianças e adolescentes avaliadas, em 113 foi efetuada apenas intervenção comportamental, que incluiu medidas dietéticas com vista à redução da ingesta total de gorduras, da quantidade de gorduras saturadas e de



**Figura 3** Redução do colesterol LDL após intervenção terapêutica (valores medianos, quartis inferior e superior).

colesterol, bem como promoção da atividade física. Nos restantes 55 doentes, para além da intervenção comportamental, foi necessária a introdução de terapêutica farmacológica.

Foi necessário recorrer à terapêutica farmacológica em 73,9% dos doentes com fenótipo de FH, o que contrapõe com os 16,4% de doentes sem fenótipo que utilizaram terapêutica farmacológica. Dos doentes com fenótipo de FH, foi necessária intervenção farmacológica em 90,9% daqueles com mutação e em 58,3% daqueles sem mutação identificada.

Nos indivíduos portadores do alelo  $\epsilon 4$  no gene APOE foi constatada uma resposta mais eficaz à intervenção comportamental. Cerca de 57,1% destes necessitaram de terapêutica farmacológica, enquanto entre os doentes sem alelo  $\epsilon 4$ , em 74,1% foi imperativa a terapêutica farmacológica ( $p < 0,05$ ).

Registou-se maior redução do c-LDL nos indivíduos com intervenção farmacológica relativamente aos sujeitos apenas a alterações comportamentais (31,1 versus 18,7%) (Figura 3) ( $p < 0,05$ ).

A terapêutica farmacológica incluiu o uso de resinas em 37 doentes, estatinas em 23 adolescentes e ezetimiba em 20. Treze dos doentes fizeram terapêutica combinada com estatinas e ezetimiba. A estatina utilizada nos doentes desta consulta foi a pravastatina.

A terapêutica com resinas esteve associada a sintomas gastrointestinais, tais como a obstipação e flatulência, e a dificuldades na adesão terapêutica condicionadas pelo paladar e consistência granulosa. Os efeitos laterais condicionaram a suspensão da terapêutica com estatinas num

**Tabela 3** Avaliação do IMC e do perfil lipídico (média ± desvio padrão) dos doentes com fenótipo de hipercolesterolemia familiar, com e sem mutação identificada

	Mutação identificada (n = 22)	Sem mutação identificada (n = 24)	p
IMC Z-Score	0,91 ± 0,07	1,58 ± 0,50	0,265
CT (mg/dL)	316,48 ± 75,86	260,86 ± 42,04	< 0,05
LDL-c (mg/dL)	234,26 ± 73,05	174,95 ± 30,91	< 0,05
HDL-c (mg/dL)	51,94 ± 14,78	55,76 ± 14,68	0,638
n-HDL (mg/dL)	268,27 ± 72,61	203,57 ± 42,81	< 0,05
TG (mg/dL)	115,24 ± 63,42	96,05 ± 49,42	0,353

CT: colesterol total; HDL-c: colesterol das lipoproteínas de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; n-HDL: colesterol total, exceto o das lipoproteínas de alta densidade; TG: triglicerídeos.

adolescente, no qual foi observada uma elevação dos valores das enzimas musculares, essencialmente da enzima creatinquinase até um máximo de 3588 U/L, mantendo-se o doente assintomático.

A avaliação antropométrica da população total na primeira consulta revelou um IMC Z-Score médio de  $1,6 \pm 1,0$ . A comparação do estado de nutrição observado na primeira consulta dos doentes com fenótipo de hipercolesterolemia familiar não revelou diferenças significativas entre os grupos de doentes com e sem mutação (IMC Z-Score médio de  $0,73 \pm 1,56$  versus  $1,43 \pm 2,34$ ,  $p < 0,265$ ).

## Discussão

A hipercolesterolemia constitui um fator de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico precoce, constituindo uma preocupação desde a infância<sup>3,9</sup>.

Não existem atualmente recomendações consensuais das diferentes sociedades pediátricas quanto ao rastreio da hipercolesterolemia na infância. Não obstante, parece reunir maior consenso o rastreio seletivo de crianças com história familiar de doença cardiovascular precoce (considerada antes dos 55 anos no sexo masculino e antes dos 65 no sexo feminino) ou de alterações do perfil lipídico, história familiar desconhecida e de crianças com outros fatores de risco, nomeadamente obesidade, hipertensão e diabetes *mellitus*<sup>2,3,5,7,15</sup>. De realçar que o rastreio seletivo não permite identificar a totalidade das crianças com hipercolesterolemia<sup>5,7</sup>. Este rastreio não deverá ter lugar antes dos 2 anos de idade, já que uma intervenção dietética restritiva numa fase tão precoce de infância poderá condicionar progressivamente o período de rápido crescimento e desenvolvimento psicomotor, característicos dos primeiros 2 anos de vida<sup>2,6,7</sup>. Refira-se uma publicação de dezembro de 2011, refletindo a posição atual da Academia Americana de Pediatria que recomenda o rastreio universal aos 9 anos, mas realçando a necessidade de uma avaliação a partir do terceiro ano de vida nas crianças de risco<sup>16</sup>.

Na população estudada, a idade mínima aquando da referenciação para a consulta foi de 2 anos e 6 meses.

Das crianças e adolescentes estudados, 46 apresentaram fenótipo compatível com FH, uma condição transmitida, na grande maioria dos casos, de forma autossómica dominante e que condiciona um défice de recetores das LDL, resultando numa diminuição da *clearance* das LDL da circulação.

O diagnóstico pode ser equacionado pela suspeita clínica perante uma fração LDL do colesterol superior ao percentil 95, para o sexo e idade, e uma história familiar de alterações semelhantes no perfil lipídico ou de doença cardiovascular precoce<sup>3</sup>. Os valores de corte de definição de normalidade para o colesterol total, colesterol das LDL e colesterol das HDL são estabelecidos internacionalmente pelos percentis do *National Cholesterol Education Programme* (NCEP), permanecendo inalterados desde a sua publicação em 1992<sup>17</sup> até à mais recente revisão em 2011<sup>16</sup> (Tabela 4).

O estudo genético estabelece a certeza do diagnóstico, embora nem sempre acessível de uma forma generalizada<sup>3,6,11,18</sup>. No estudo genético são identificadas mutações no gene LDLR e, mais raramente, mutações no gene APOB (5% dos casos) ou no gene PCSK9 (cerca de 2% dos doentes)<sup>18-20</sup>.

**Tabela 4** Valores de corte para o colesterol total e colesterol das LDL para crianças e adolescentes

Categoria	Percentil	Colesterol total (mg/dL)	Colesterol-LDL (mg/dL)
Aceitável	< P75	< 170	< 110
Borderline	P75-P95	170-199	110-129
Elevado	> P95	> 200	> 130

Colesterol LDL: colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. Adaptado do: *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

Dos doentes com fenótipo de FH foi identificada uma mutação no gene LDLR em cerca de 50% dos casos, resultados concordantes com o referido na literatura<sup>19</sup>. Não foram identificadas mutações nos genes APOB e PCSK9.

O perfil lipídico revelou valores significativamente superiores no grupo com mutação identificada relativamente ao sem mutação (colesterol total  $316,5 \pm 75,9$  mg/dL versus  $260,9 \pm 42,0$  mg/dL;  $p < 0,05$ ; colesterol n-HDL  $268,3 \pm 72,6$  mg/dL versus  $203,5 \pm 43,9$  mg/dL;  $p < 0,05$ ), tal como descrito noutros estudos já publicados<sup>13,14,20</sup>. A pesquisa de polimorfismos no gene APOE revelou uma frequência do alelo  $\epsilon 2$  de 3,7%, do alelo  $\epsilon 3$  de 78,0% e do alelo  $\epsilon 4$  de 18,3%. O alelo  $\epsilon 4$  tem sido descrito como associado a maior risco de doença coronária<sup>21</sup>. Tal como descrito em diversos artigos, na população estudada, nos indivíduos portadores do alelo  $\epsilon 4$  foi constatada uma resposta mais eficaz à intervenção comportamental. Estes aspetos justificaram que, no âmbito do presente trabalho, se tenha procedido à avaliação dos polimorfismos do gene APOE. Não parece haver relação entre o polimorfismo do gene APOE e a eficácia da terapêutica farmacológica<sup>21</sup>.

A frequência do alelo  $\epsilon 4$  foi inferior nos indivíduos portadores de uma mutação no gene do recetor das LDL (23,9 versus 45,0%). Diversos estudos realizados não têm encontrado relação entre o polimorfismo do gene APOE e as mutações do gene LDLR<sup>21</sup>, pelo que a relação encontrada neste trabalho poderá dever-se à limitada dimensão da amostra.

Das 168 crianças e adolescentes avaliadas, em 113 foi apenas instituída intervenção comportamental, baseada num regime alimentar hipocolesterolemizante, bem como na promoção da atividade física. Nos restantes 55 doentes, apesar da intervenção comportamental, foi necessária a conjugação com terapêutica farmacológica para a redução da fração LDL do colesterol para valores considerados aceitáveis, de acordo com as últimas recomendações da Academia Americana de Pediatria<sup>16</sup>.

Foram os doentes com fenótipo de FH (73,9 versus 16,4%) e, entre estes, os com mutação identificada (90,9 versus 58,3%), aqueles em que se verificou maior necessidade de intervenção farmacológica. Tal poderá explicar-se pelos valores médios mais elevados de colesterol total e de colesterol n-HDL e eventualmente, por uma menor resposta à intervenção dietética nos doentes com fenótipo de FH.

As alterações dos hábitos alimentares têm em vista à redução do suprimento total de gorduras, particularmente da quantidade de ácidos gordos saturados para 7% do total de calorias e a redução do colesterol da dieta para 200 mg/d; os ácidos gordos trans devem constituir menos de 1% do total de calorias<sup>2,6,15,22,23</sup>. O aumento do consumo de fibras e a



suplementação de alguns produtos dietéticos com esteroides vegetais têm sido também associados a uma melhoria, embora modesta, do perfil lipídico<sup>2,3,5,22,23</sup>. A atividade física reflete-se sobretudo no aumento da fração HDL do colesterol e na diminuição dos triglicerídeos, embora uma redução da fração LDL também tenha já sido documentada<sup>2,3,24</sup>.

De acordo com a literatura, a redução do colesterol LDL condicionado pela intervenção dietética é de cerca de 10-20%, sendo a terapêutica farmacológica habitualmente associada a um decréscimo superior: 10-20% para as resinas, 20-50% para as estatinas, 20% para o ezetimiba<sup>2,3,7,23</sup>. Em concordância com os estudos publicados, no grupo de doentes estudados, a correção do perfil lipídico foi mais notória naqueles submetidos a terapêutica farmacológica associada a alterações dietéticas do que naqueles apenas com intervenção comportamental.

A terapêutica farmacológica disponível para o tratamento da dislipidemia na idade pediátrica inclui principalmente três grupos de fármacos: as resinas, atuando através da inibição da reabsorção dos ácidos biliares a nível do trato gastrointestinal; as estatinas, capazes de diminuir a produção hepática de colesterol por inibição da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A redutase (responsável pela produção endógena do colesterol), o que, consequentemente, aumenta a expressão dos recetores das LDL, promovendo, assim, a *clearance* das LDL da circulação; o ezetimiba, responsável pela diminuição da absorção de colesterol da dieta a nível intestinal<sup>2,3,6,25,26</sup>.

Poder-se-á referir ainda os fibratos, o ácido nicotínico e os óleos de peixe, se bem que a sua utilização em pediatria seja limitada. Os fibratos não estão aprovados para a idade pediátrica e não são utilizados nas situações de HF na criança<sup>16</sup>. A niacina (ou ácido nicotínico) é também efetiva na redução do colesterol das LDL e dos triglicerídeos, pela diminuição da produção hepática das VLDL, no entanto, os seus efeitos adversos (*flushing* em 3/4 dos casos, falência hepática com alteração dos enzimas hepáticos em cerca de 1/4 dos casos, miopatia, intolerância à glicose e hiperuricemia) desaconselham o seu uso em idade pediátrica<sup>2,27</sup>. Os ácidos gordos de cadeia longa da série  $\omega$ -3 veiculados pelo óleo de peixe (que atuam particularmente na diminuição da síntese hepática de triglicerídeos e promovem a degradação/oxidação dos ácidos gordos; aumentam o teor de colesterol das HDL, mas também das LDL), estão aprovados para a idade adulta, não havendo nenhum ensaio clínico em crianças com HF, pelo que, na generalidade, não é considerada a sua utilização na idade pediátrica<sup>16</sup>.

Estudos recentes permitiram estabelecer a eficácia e segurança dos agentes farmacológicos disponíveis, nomeadamente o seu uso em crianças pré-pubertárias<sup>3,23,28</sup>. A terapêutica farmacológica em crianças menores de 8 anos só está preconizada perante elevações marcadas da fração LDL do colesterol (> 500 mg/dL), habitualmente encontradas na forma homozigótica da FH<sup>2</sup>. Crianças e adolescentes com diabetes, doença renal, patologia cardíaca congénita, doenças do tecido conjuntivo ou patologia oncológica exigem uma terapêutica mais agressiva<sup>2</sup>.

As resinas, usadas, no geral, em idades inferiores aos 8 anos estão habitualmente associadas a baixa *compliance* pela forma granulosa e relativamente insolúvel de apresentação e pelo desconforto gastrointestinal

resultante, como a flatulência e obstipação<sup>2,3,5,7,15</sup>, o que se pode comprovar no presente estudo. Mais recentemente, tem sido promovido o uso do colesevelam, uma resina de segunda geração com maior capacidade de ligação aos ácidos biliares a nível intestinal e maior tolerabilidade, mas é ainda reduzida a experiência na idade pediátrica e, mesmo essa, limitada a indivíduos acima dos 10 anos de idade<sup>3,5,29</sup>. Os efeitos laterais habitualmente associados às estatinas prendem-se com as mialgias e elevação das enzimas hepáticas e musculares, raramente associadas a episódios de rabdomiólise, pelo que a monitorização clínica e analítica é obrigatória<sup>2,3,5,7,15,28</sup>. A preocupação com a teratogenicidade torna as estatinas contra-indicadas na gravidez e amamentação<sup>5</sup>. Os padrões de segurança observados em estudos recentes tornam as estatinas indicadas após os 8 anos de idade, independentemente do estágio pubertário, por vezes até como terapêutica de primeira linha<sup>2,8,15,28,30</sup>. O ezetimiba está apenas associado a efeitos gastrointestinais, pelo que constitui uma importante droga para a idade pediátrica<sup>2,15,25</sup>.

Nos doentes avaliados, os efeitos laterais dos fármacos foram desprezíveis, havendo apenas a referir a baixa *compliance* às resinas motivada pela formulação granulosa em crianças em idade pré-escolar ou escolar, bem como a elevação das enzimas musculares num doente que, embora inferior a 10 vezes o valor normal e mantendo-se o doente assintomático, motivou a suspensão da pravastatina por prudência. Os valores das enzimas musculares normalizaram rapidamente após suspensão das estatinas.

Nesta consulta de nutrição pediátrica, a pravastatina é a única estatina utilizada. De facto, trata-se da estatina com maior utilização na Europa e a única que está aprovada pela US FDA para crianças a partir dos 8 anos<sup>2</sup>, ao contrário das outras estatinas (lovastatin, ... androsuvastatin) que estão aprovadas apenas a partir dos 10 anos<sup>31</sup>. Na realidade, a maioria dos estudos com utilização de estatinas na idade pediátrica inclui a pravastatina e a lovastatina. Os estudos com pravastatina são os que tiveram a maior duração (até 4 anos e meio), claramente superior aos registados com simvastatina (máximo 12 meses), rosuvastatina (máximo 40 semanas) e atorvastatina (único estudo com a duração de 26 semanas)<sup>16</sup>, revelando-se, em todos os estudos, uma droga segura<sup>16,31,32</sup>. Estes são dados da maior importância, tendo em conta que estamos a falar de uma intervenção sustentada ao longo da vida a partir de uma idade em que o indivíduo se encontra ainda numa fase de crescimento e de maturação, sendo, por isso, naturais as reservas levantadas relativamente a potenciais efeitos adversos a médio e longo prazos, já que, a curto prazo, as estatinas se têm revelado seguras. De referir ainda um importante estudo com pravastatina que incidiu não apenas sobre a sua ação sobre o perfil lipídico (o habitualmente avaliado nestes estudos), mas também sobre a evolução da espessura da íntima e média carotídea (diminuição da espessura), relevante marcador de risco aterosclerótico<sup>33</sup>.

Sendo a dislipidemia uma patologia que acompanha muitas vezes a criança no seu percurso até e pela vida adulta, representando um importante fator de risco cardiovascular, é fundamental assegurar uma avaliação e intervenção adequadas e sustentada ao longo do ciclo de vida pediátrico, particularmente nas crianças de risco<sup>1</sup>.

## Conclusões

A hipercolesterolemia constitui um fator de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico precoce.

Dos doentes com fenótipo de FH, foi identificada uma mutação do gene no recetor das LDL em cerca de 50% dos casos, resultados concordantes com o referido na literatura. Os doentes com mutação apresentaram valores mais elevados de colesterol total e colesterol n-HDL.

Os indivíduos portadores do alelo  $\epsilon 4$  no gene da APOE tiveram melhor resposta à intervenção comportamental do que aqueles sem o alelo  $\epsilon 4$ .

A correção do perfil lipídico foi mais notória nos doentes com terapêutica farmacológica associada a alterações dietéticas do que naqueles apenas com intervenção comportamental, tendo sido desprezíveis os efeitos laterais dos fármacos.

É possível manter um perfil lipídico sustentadamente em valores normais na maioria dos indivíduos portadores de FH. Só assim se pode, nesses indivíduos, reduzir o risco de evolução precoce do processo aterosclerótico comprovadamente associado a graves complicações cardiovasculares, logo desde idades precoces.

É desejável o rastreio sistemático de todas as crianças de risco a partir do terceiro ano de vida, devendo os restantes ser rastreados a partir dos 9 anos de idade, de acordo com as recomendações mais recentes, uma vez que a maioria dos casos está por diagnosticar, com graves consequências em termos de saúde cardiovascular.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

## Conflito de interesses

AC Alves foi financiada por uma bolsa de doutoramento da Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BD/27990/2006) e AM Medeiros e o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar por uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

## Agradecimentos

AC Alves foi financiada por uma bolsa de doutoramento da Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BD/27990/2006) e AM Medeiros e o Estudo Português

de Hipercolesterolemia Familiar por uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

## Bibliografia

1. Reis EC, Kip KE, Marroquin OC. Screening children to identify families at increased risk for cardiovascular disease. *Pediatrics*. 2006;118:1789–97.
2. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
3. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948–67.
4. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, et al. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2006;118:201–6.
5. Kwiterovich Jr PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4200–9.
6. Girardet JP, Luc G, Rieu D, et al. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant: recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Arch Pediatr*. 2011;18:217–29.
7. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007;120:e189–214.
8. Goldstein JL, Hobbs H, Brown MS. Familial Hypercholesterolaemia. Em: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic basis of Inherited Disease*, II, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1981–2021.
9. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation*. 2007;116:664–8.
10. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303:893–6.
11. Bourbon M, Rato Q. Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar: Apresentação do estudo e resultados preliminares. *Rev Port Cardiol*. 2006;25:999–1013.
12. Alves AC, Medeiros AM, Francisco V, et al. Molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: An important tool for cardiovascular risk stratification. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:907–21.
13. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, et al. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis*. 2008;196:633–42.
14. Medeiros AM, Alves AC, Francisco V, et al. Update of the Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study. *Atherosclerosis*. 2010;212:553–8.
15. Kalra S, Gandhi A, Kalra B, et al. Management of dyslipidemia in children. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1:26.
16. Kavey R-E W, Simons-Morton DG and de Jesus JM, Suppl Editors. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 Suppl 5:S213–56.
17. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89: 525–84.
18. Rees A. Familial hypercholesterolaemia: Underdiagnosed and undertreated. *Eur Heart J*. 2008;29:2583–4.

19. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al., Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: Relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 2006;43:943–9.
20. Humphries SE, Cranston T, Allen M, et al. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia: Relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med.* 2006;84:203–14.
21. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155:487–95.
22. Shafiq N, Singh M, Kaur S, et al. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;1.
23. López AM, Lama More RA, Serra JD, Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia: Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:488–96.
24. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on non-high-density lipoprotein cholesterol in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2008;23:128–32.
25. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2009;154:869–72.
26. Daniels SR. Management of hyperlipidemia in pediatrics. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:92–7.
27. Colletti RB, Neufeld EJ, Roff NK, et al. Niacin treatment in hypercholesterolemia in children. *Pediatrics.* 1993;92:78–82.
28. Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med.* 2008;359:1309–12.
29. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, et al. Colesevelam hydrochloride: Efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2010;156:231–6.
30. Carreau V, Girardet JP, Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia: Efficacy and tolerability. *Paediatr Drugs.* 2011;13:267–75.
31. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15:160–72.
32. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1803–10.
33. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331–7.