

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Secondary Dyslipidemia In Obese Children – Is There Evidence For Pharmacological Treatment?

Graciane Radaelli, Grasielle Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Vera Lucia Portal, Lucia Campos Pellanda

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A segurança em longo prazo, a eficácia e os critérios para o tratamento com estatinas em crianças são ainda pouco claros na prática clínica. Existem evidências muito limitadas para o uso de medicação em crianças com dislipidemia secundária à obesidade e que não respondem bem à modificação do estilo de vida.

Objetivo: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de uso de estatinas para o tratamento de crianças e adolescentes com dislipidemia secundária à obesidade.

Métodos: Realizamos a busca nas bases de dados PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS para coleta de dados para avaliar o efeito das estatinas sobre: melhora dos marcadores de doença arterial coronariana (DAC) nos resultados clínicos na idade adulta, aumento dos níveis séricos de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e apolipoproteína B (APOB) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) desde o início até fevereiro de 2016. Crianças e adolescentes foram incluídos.

Resultados: Das 16793 citações potencialmente relevantes recuperadas das bases de dados eletrônicas, nenhum ensaio clínico randomizado atendeu aos critérios de inclusão de crianças com dislipidemia secundária à obesidade.

Conclusões: Não encontramos evidência específica para considerar as estatinas no tratamento da hipercolesterolemia secundária à obesidade em crianças. A prática usual de extrapolar achados de estudos em dislipidemia genética ignora as diferenças nos riscos cardiovasculares de longo prazo e os riscos de tratamento de drogas de longo prazo, quando comparada com a recomendação de mudanças de estilo de vida. Ensaios clínicos randomizados são necessários para compreender o tratamento medicamentoso na dislipidemia secundária à obesidade. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):356-361)

Palavras-chave: Dislipidemias; Criança; Obesidade; Adolescentes; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Colesterol.

Abstract

Background: Long-term safety, effectiveness and criteria for treatment with statins in children are still unclear in clinical practice. There is very limited evidence for the use of medication to treat children with dyslipidemia secondary to obesity who do not respond well to lifestyle modification.

Objective: Systematic review of randomized clinical trials of statin use to treat children and adolescents with dyslipidemia secondary to obesity.

Methods: We performed a search in PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO, and LILACS for data to evaluate the effect of statins on: improvement of surrogate markers of coronary artery disease in clinical outcomes of adulthood; increased serum levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and apolipoprotein B (APOB); and decreased serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) from inception to February 2016. Participants were children and adolescents.

Results: Of the 16793 potentially relevant citations recovered from the electronic databases, no randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria for children with dyslipidemia secondary to obesity.

Conclusions: We found no specific evidence to consider statins in the treatment of hypercholesterolemia secondary to obesity in children. The usual practice of extrapolating findings from studies in genetic dyslipidemia ignores the differences in long-term cardiovascular risks and the long-term drug treatment risks, when compared to recommendation of lifestyle changes. Randomized clinical trials are needed to understand drug treatment in dyslipidemia secondary to obesity. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):356-361)

Keywords: Dyslipidemias; Child; Obesity; Adolescents; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Cholesterol.

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

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

Av. Princesa Isabel, 370, 3º andar, CEP 99620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brazil

E-mail: pellanda.pesquisa@gmail.com, metodologia.up@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 08/02/2017, revisado em 21/06/2017, aceito em 01/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180155

Introdução

De acordo com a *National Survey on Health and Nutrition Examination*, 11,7% dos adultos de 20-39 anos e 41,2% dos adultos de 40-64 anos tinham níveis elevados de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).¹ Dados recentes mostram que o número estimado de adultos com níveis de colesterol total (CT) \geq 240 mg/dl chega a 30,9 milhões e 32,6% dos adultos têm hipertensão.² Em 2011-2012, de cada 5 meninos e meninas, 1 tinha concentração anormal de CT, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ou colesterol não HDL (não-HDL-C). A prevalência de níveis elevados de CT, HDL-C, não-HDL-C é de 7,8%, 12,8% e 8,4%, respectivamente, sendo que 20,2% dos estudados apresentavam concentração anormal de pelo menos uma das três medidas.³ As causas de dislipidemia mudaram nos estudos epidemiológicos; antes, as desordens genéticas eram as causas mais comuns de dislipidemia em crianças. Nas últimas décadas, a dislipidemia secundária à obesidade (DSO) vem aumentando.⁴

O tratamento medicamentoso para anormalidades lipídicas de alto risco resultou em grandes avanços na prevenção e no tratamento da doença aterosclerótica em adultos.⁵ Entretanto, o uso de tratamento farmacológico em crianças com dislipidemia secundária é controverso. A segurança e a efetividade do tratamento com estatina em crianças, assim como seus critérios, não são claros na prática clínica.⁶ A evidência para o uso de medicamento em crianças com DSO que não respondem à modificação do estilo de vida é limitada. A maioria dos estudos com estatinas refere-se a crianças e adolescentes com dislipidemia genética e níveis altos de LDL-C.

Este estudo teve por objetivo discutir criticamente a evidência de efetividade e segurança, assim como os efeitos, do uso de estatinas em crianças e adolescentes com DSO, com base em uma revisão sistemática da literatura.

Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o PRISMA Statement e registrada no PROSPERO sob o número CRD42015020530.

A busca foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS. A estratégia de busca incluiu os termos: "Child", "Adolescent", "Hypercholesterolemia", "Dyslipidemias", "Cholesterol", "Hydroxymethylglutaryl-Coa reductase inhibitors", "Statin", "HDL-C" e "Triglycerides". Dois revisores (G.R. e G.S.) realizaram a busca na literatura e a seleção dos estudos independentemente. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (L.C.P.).

Critérios de seleção

Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados descrevendo a terapia com estatina para crianças e adolescentes. Participantes: crianças e adolescentes (até 18 anos). Intervenções: estatinas por pelo menos 8 semanas. Condição alvo: DSO. Desfechos: redução de fatores de risco, TC, LDL-C, apolipoproteína B (APOB) e HDL-C, melhora dos marcadores indiretos de doença arterial coronariana e/ou desfechos clínicos na vida adulta.

Limites de busca: linguagem: sem restrição de linguagem. Tempo: do início até fevereiro de 2016. Desenho: ensaios clínicos randomizados. Desfecho principal: redução de fatores de risco na infância, melhora nos marcadores indiretos de doença arterial coronariana e/ou desfechos clínicos da idade adulta. Desfechos secundários: efeitos das estatinas sobre os níveis plasmáticos elevados de CT, LDL-C e APOB e reduzidos de HDL-C.

Critérios de inclusão: ensaio clínico randomizado sobre crianças em tratamento com estatina por pelo menos 8 semanas.

Critérios de exclusão: Dados duplicados de tratamento não cego ou ausência de relato dos desfechos considerados.

Extração dos dados e avaliação de qualidade: O fluxograma CONSORT foi utilizado por dois revisores independentes para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Resultados

Identificamos 16793 citações a partir da busca eletrônica das bases de dados do início até fevereiro 2016. Após a remoção dos estudos duplicados, 15820 estudos foram submetidos à triagem de título e resumo. Excluímos 15740 estudos, sendo que 80 tiveram seus textos completos revisados. Nenhum ensaio clínico randomizado sobre DSO em crianças foi incluído, e todos os 80 artigos cujos textos completos foram analisados foram excluídos pelas seguintes razões: 39 estudos eram em população não pediátrica (idades de 18 a 80 anos), 15 estudos não usaram tratamento com estatinas, 12 estudos não tinham o desenho de ensaio clínico randomizado e 14 ensaios clínicos randomizados avaliaram crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar (HF), envolvendo um total de 2347 indivíduos (Figura 1).

Discussão

A DSO em crianças e adolescentes é cada vez mais prevalente na prática clínica. Entretanto, esta revisão não obteve evidência específica sobre terapia farmacológica nesse grupo.

Nesse tipo de dislipidemia, as alterações lipídicas mais comuns são os níveis baixos de HDL-C e elevados de triglicerídeos (TG) secundários à síndrome de resistência insulínica.⁷ Altos níveis de CT podem estar associados com essas condições, mas não podem ser considerados o fator mais importante. Steinberger et al.,⁸ mostraram que o grau de resistência insulínica explica a significativa proporção de variação nos níveis de TG, LDL-C e HDL-C, e Stan et al.,⁹ estimaram em 10% a prevalência de partículas da subclasse pequena e densa do colesterol LDL (sdLDL) em crianças com resistência insulínica em comparação a 1% daquelas sem resistência insulínica. Como recomendado pelo Painel de Especialistas,⁵ a redução da gordura saturada e do colesterol da dieta é a primeira abordagem para diminuir os níveis de CT e LDL-C, para reduzir obesidade e resistência insulínica e para prevenir o desenvolvimento de aterosclerose. Tais recomendações⁸ confirmam que a prevenção primária em crianças com dislipidemia envolve a modificação do estilo de vida. Na infância, a adoção de hábitos alimentares saudáveis deve ser enfatizada, uma vez que padrões de

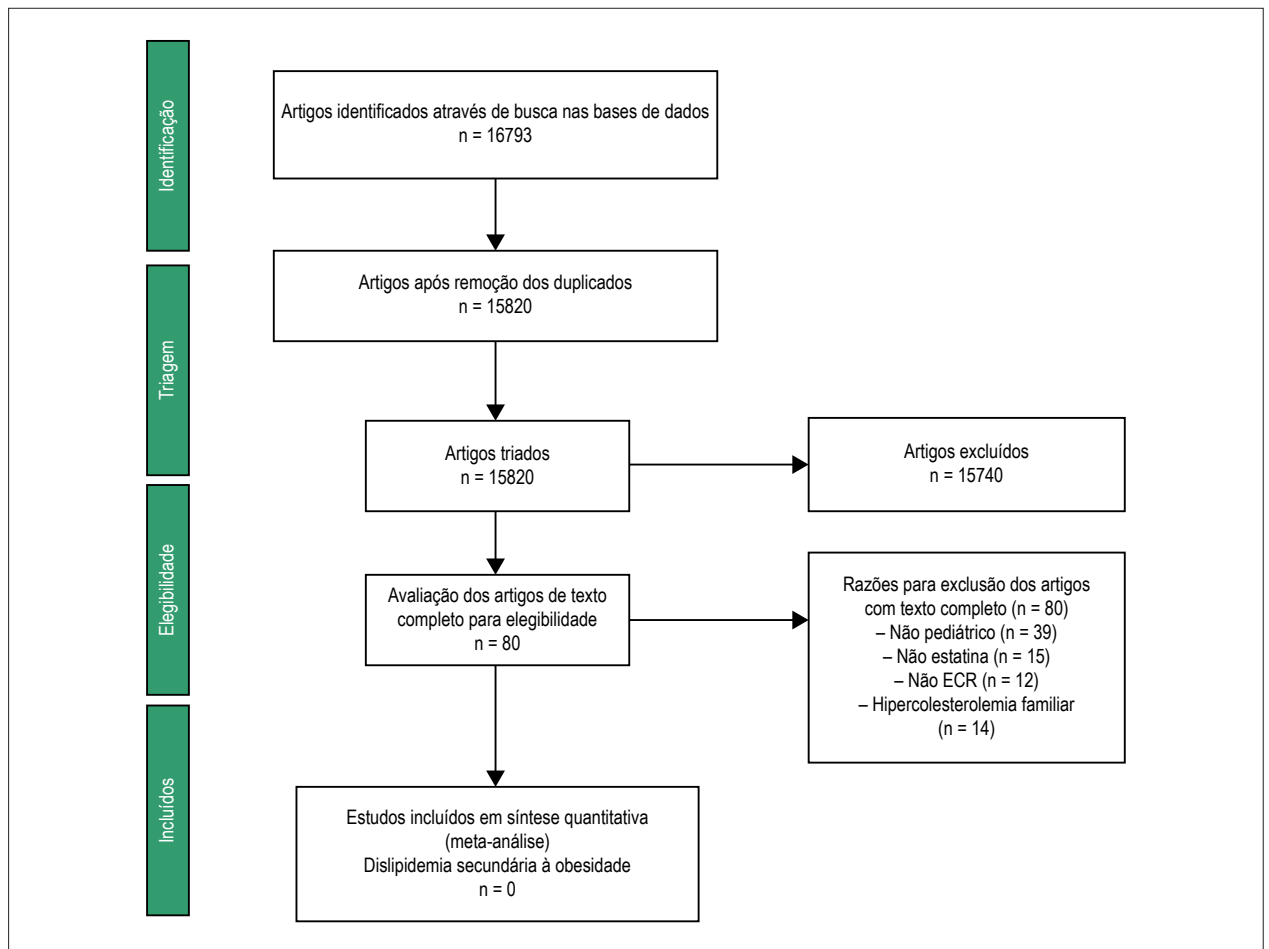


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos. ECR: ensaio clínico randomizado.

preferência precoces têm influência a longo prazo no consumo de alimentos mais tarde.^{10,11} Portanto, o fornecimento de informação nutricional é parte importante da rotina das consultas.^{12,13} Entretanto, parece não haver avaliação sistemática do estado nutricional do paciente nem discussão de seus hábitos alimentares.¹⁴ Com frequência, os médicos identificaram o desconhecimento nessa área como uma das principais limitações para tal prática.¹⁵⁻¹⁷

Por outro lado, crianças obesas podem ter HF, fenotipicamente diagnosticada pela presença de altos níveis de LDL-C e pela história familiar de doença cardiovascular prematura e/ou altos níveis de colesterol em condições basais em um dos pais e/ou uma mutação que causa HF.¹⁸⁻²⁰ Após intervenção dietética, a probabilidade de qualquer criança com LDL-C ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl) ter HF genética é alta. Uma história familiar de doença cardiovascular prematura em parente próximo e/ou altos níveis de colesterol em condições basais em um dos pais, LDL-C ≥ 4 mmol/l (160 mg/dl), também indica alta probabilidade de HF genética. A detecção de uma mutação patogênica, em geral no gene LDLR, é o padrão-ouro de teste diagnóstico para HF. Os níveis de LDL-C devem ser medidos pelo menos duas vezes em 3 meses para confirmar o diagnóstico de HF.²¹

A manutenção de um estilo de vida saudável e o tratamento com estatina (8 a 10 anos de idade) são as principais intervenções propostas para controlar HF heterozigótica. O alvo para LDL-C de crianças é 3,5 mmol/l (130 mg/dl) se >10 anos de idade, ou idealmente reduzir em 50% os níveis basais de crianças com 8 a 10 anos de idade, em especial aquelas com níveis extremamente altos de LDL-C, níveis altos de lipoproteína(a), história familiar de doença cardiovascular prematura ou outros fatores de risco cardiovascular, que devem ser pesados considerando-se o risco de efeito adverso do tratamento de longo prazo.^{18,21-23} As estatinas mostraram melhor efeito nos principais desfechos cardiovasculares, justificando seu uso a despeito de seus ainda desconhecidos efeitos colaterais quando usadas por mais de 2 anos em crianças.²⁴

Os inibidores de HMG-CoA redutase mostraram repetidas vezes em estudos controlados randomizados que reduzem efetivamente a morbimortalidade coronariana em adultos de alto risco. Como resultado, as estatinas tornaram-se um dos medicamentos mais prescritos para adultos no mundo.²⁵ As estatinas provaram reduzir efetivamente os níveis de LDL-C e os eventos vasculares em adultos.^{26,27}

Nas doses usuais, as estatinas são bastante seguras. Existem poucos relatos sobre eventos adversos gastrintestinais sérios e elevação de transaminases hepáticas e creatinofosfoquinase. Em crianças, entretanto, ainda falta evidência para seu uso.²⁸ Crianças com anormalidades lipídicas graves por distúrbios genéticos podem atender aos critérios para terapia medicamentosa com as estatinas comumente usadas em adultos. Nos últimos anos, relatos sobre a segurança a curto prazo de alguns desses medicamentos naquele grupo foram publicados.²⁹⁻³¹

Todas as estatinas recomendadas pela agência norte-americana que regula alimentos e fármacos [*Food and Drug Administration* (FDA)]²³ foram aprovadas para crianças com HF e algumas outras causas de dislipidemia primária ou genética. Dados sobre a redução do colesterol em outros grupos de crianças foram insuficientes.³² As estatinas usadas para tratar crianças com HF heterozigótica são aprovadas pela FDA ou usadas em tratamentos baseados em estudos de redução de colesterol em crianças com HF heterozigótica.³³ Nas outras causas de dislipidemia em crianças, deve-se focar na dieta e no tratamento dos distúrbios metabólicos subjacentes.³⁴ O tratamento pode ser iniciado mais cedo nos casos graves.³⁵

A efetividade e a segurança são similares em crianças com distúrbios genéticos e crianças com DSO no curto prazo. Entretanto, persistem as preocupações quanto à segurança no longo prazo.^{36,37} Nenhum dos estudos citados acima teve seguimento de longo prazo, e nenhum descreveu os potenciais efeitos colaterais tardios da terapia precoce para redução de colesterol ou atraso nos desfechos cardiovasculares.³⁸ Kusters et al.,³⁹ relataram o mais longo seguimento de crianças com HF tratadas com estatinas. O tratamento de longo prazo com estatinas iniciado na infância em pacientes com HF foi associado com normalização da progressão da espessura médio-intimal. Nenhum evento adverso grave foi relatado durante o seguimento de 10 anos. Braamskamp et al.,⁴⁰ publicaram o primeiro estudo que avaliou o efeito de longo prazo do tratamento com estatina iniciado na infância nos níveis plasmáticos dos hormônios esteroides gonadais, gonadotrofinas e desidroepiandrosterona em adultos jovens com HF. Após 10 anos de tratamento com estatina, as concentrações de testosterona, estradiol e hormônios luteinizante e folículo-estimulante naqueles pacientes com HF mostravam-se dentro da faixa de referência se comparadas às dos irmãos não afetados.

Antes de difundir o uso de estatinas em crianças com dislipidemia secundária, os estudos devem estabelecer se

as estatinas podem reduzir a morbimortalidade total no longo prazo. Além disso, deve haver uma progressão lógica dos estudos que abordam a prevenção primária, do mais velho para o mais jovem. Atualmente, o uso de estatinas para prevenção primária em adultos com hiperlipidemia secundária é controverso. A introdução de estatinas em uma idade precoce pode oferecer maior redução de risco do que o atualmente observado em estudos com adultos, mas até o momento essa hipótese permanece altamente especulativa.

Conclusões

Na nossa busca, não encontramos nenhum ensaio clínico randomizado abordando o uso de terapia com estatina em crianças e adolescentes com DSO. Todos os estudos recuperados foram realizados em pacientes com HF.

A prática usual de extrapolar achados dos estudos sobre dislipidemia genética ignora as diferenças nos riscos cardiovasculares de longo prazo e nos riscos de tratamento medicamentoso de longo prazo, quando comparada com a recomendação de mudanças de estilo de vida. Ensaio clínico randomizados são necessários para entender o tratamento medicamentoso na dislipidemia secundária à obesidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Radaelli G, Pellanda LC; Obtenção de dados: Radaelli G, Sausen G; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Radaelli G, Cesa CC; Obtenção de financiamento: Radaelli G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Graciane Radaelli pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1422-31.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(15):e599.
3. Kit BK, Kuklina E, Carrol MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9.
4. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25.
5. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; 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.
6. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15(3):160-72.
7. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartoli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047.
8. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995;126(5 Pt 1):690-5.
9. Stan S, Levy E, Delvin EE, Hanley JA, Lamarche B, O'Loughlin J, et al. Distribution of LDL particle size in a population-based sample of children and adolescents and relationship with other cardiovascular risk factors. *Clin Chem*. 2005;51(7):1192-200.
10. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:41-62.
11. Kelder SH, Perry CL, Klepp KI, Lytle LL. Longitudinal tracking of adolescent smoking, physical activity, and food choice behaviors. *Am J Public Health*. 1994;84(7):1121-6.
12. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, Fieren CJ, Van't Hof MA. Nutrition guidance by primary-care physicians: perceived barriers and low involvement. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(11):842-51.
13. Levine BS, Wigren MM, Chapman DS, Kerner JF, Bergman RL, Rivlin RS. A national survey of attitudes and practices of primary-care physicians relating to nutrition: strategies for enhancing the use of clinical nutrition in medical practice. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2):115-9.
14. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S193-228.
15. Kushner RF. Barriers to providing nutrition counseling by physicians: a survey of primary care practitioners. *Prev Med*. 1995;24(6):546-52.
16. Hiddink GJ, Hautvast JG, Van Woerkum CM, Fieren CJ, Van't Hof MA. Driving forces for and barriers to nutrition guidance practices of Dutch primary-care physicians. *J Nutr Educ*. 1997;29(1):36-41.
17. Braamskamp M, Wijburg FA, Wiegman A. Drug therapy of hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Drugs*. 2012;72(6):759-72.
18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
19. Humphries SE, Norbury C, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(4):362-8.
20. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2012;176 Suppl 7:S142-9.
21. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
22. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
23. U.S. Food & Drug-Administration. Federal drug authority. [Accessed in 2016 July 27]. Available from: <http://www.fda.gov>.
24. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, Ballantyne CM, Genest J, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation cascade screening for awareness and detection of familial hypercholesterolemia registry. *Am Heart J*. 2014;167(3):342-9.
25. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics*. 2007;119(2):370-80.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358; *Lancet*. 2008;371(9630):2084.
27. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):202-8. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2010;212(2):704.
28. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
29. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
30. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116(3):682-8.
31. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al; PASCAL Study Group. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *J Pediatr*. 2015;167(2):338-43.
32. Leventhal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2010;95(9):673-80.
33. O'Gorman CS, O'Neill M, Conwell L. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Dec 20;7:1-14.
34. Nupponen M, Pahkala K, Juonala M, Magnussen CG, Niinikoski H, Rönnemaa T, et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood: effect of infancy-onset dietary counseling of low-saturated-fat: the special turku coronary risk factor intervention project (strip). *Circulation*. 2015;131(7):605-13.

35. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):233-5.
36. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1803-10.
37. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;(7):CD006401.
38. Mitka M. Experts question recommendations for universal lipid screenings in children. *JAMA*. 2012;308(8):750-1.
39. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
40. Braamskamp MJ, Kusters DM, Wiegman A, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):427-32.



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