



## Dislipidemia na infância: Uma revisão de literatura

### *Dyslipidemia in childhood: A literature review*

Gabriela de Lima Carlesso<sup>1</sup>, Gabriel Zampiroli Azevedo<sup>1</sup>, Bárbara Silva Ton<sup>1</sup>, Tami Guerreiro Estevam Vieira<sup>1</sup>, Marcella Calazans Reblin de-Oliveira<sup>1</sup>, Gustavo Carreiro Pinasco<sup>2,3</sup>

#### Palavras-chave:

Dislipidemias,  
Hipertrigliceridemia,  
Hipercolesterolemia,  
Hiperlipidemias  
Programas de  
Rastreamento.

#### Resumo

**Objetivo:** Descrever o estado da arte da avaliação e manejo do paciente pediátrico com dislipidemia. **Métodos:** A revisão foi feita na base de dados do PubMed levando em conta os artigos publicados entre 2005 e 2021. As publicações foram selecionadas a partir das palavras-chave: “dyslipidemia AND (treatment OR screening OR diagnosis) NOT adult” e excluídas aquelas que fugiam ao tema. **Resultados:** A dislipidemia é uma preocupação crescente na pediatria, caracterizada por alterações no metabolismo dos lipídeos, que levam ao aumento do risco cardiovascular. Pode ser de etiologia primária ou secundária. Dentre as etiologias primárias, dá-se um maior destaque a hipercolesterolemia familiar (HF) devido a gravidade, podendo levar a desfechos cardiovasculares precoces. A triagem universal das dislipidemias deve ser realizada nas crianças de 9-11 anos e 17-21 anos e, a triagem seletiva, de 2-8 anos e 12-16 anos. Além de mudanças no estilo de vida, com dieta e exercício físico, o tratamento medicamentoso de primeira linha baseia-se na prescrição de estatina, devendo atentar-se para necessidade tratamento mais agressivo nos casos de HF com associação de ezetimibe e indicação precoce de LDLaférese. Os casos mais graves devem ser encaminhados ao especialista. Acompanhamento periódico com perfil lipídico e exames laboratoriais e de imagem para afastar possíveis efeitos colaterais das medicações devem ser realizados. **Conclusões:** A abordagem das dislipidemias ainda é um tema muito controverso. Estudos de coorte mais longos são necessários para avaliar o efeito a longo prazo das terapias medicamentosas no risco cardiovascular na vida adulta.

#### Keywords:

Dyslipidemias,  
Diagnostic Screening  
Programs,  
Hyperlipidemias,  
Hypertriglyceridemia  
Hypercholesterolemia.

#### Abstract

**Objective:** To describe the state of the art in the assessment and management of pediatric patients with dyslipidemia. **Methods:** The review was carried out using the PubMed database, taking into account articles published between 2005 and 2021. The publications were selected based on the keywords: “dyslipidemia AND (treatment OR screening OR diagnosis) NOT adult” and those articles that strayed from the topic were excluded. **Results:** Dyslipidemia is a growing concern in pediatrics, characterized by changes in lipid metabolism, leading to an increased cardiovascular risk. It can be classified as primary or secondary according to its etiology. Among the primary etiologies, familial hypercholesterolemia (FH) is highlighted due to its severity, leading to early cardiovascular outcomes. Universal screening for dyslipidemia should be performed in children aged 9-11 years and 17-21 years, and selective screening in children aged 2-8 years and 12-16 years. In addition to lifestyle changes, such as diet and physical exercise, the first-line drug treatment is based on the prescription of statins, with a more aggressive treatment being required in cases of FH, which needs the association of ezetimibe and an earlier prescription of LDL-apheresis. The most critical cases should be referred to a specialist. Periodic follow-up should be performed with lipid profile and laboratory and imaging tests to rule out possible side effects of medications. **Conclusions:** The approach to dyslipidemias is still a very controversial topic. Longer cohort studies are needed to assess the long-term effect of drug therapies on cardiovascular risk in adulthood.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Residência Médica em Pediatria - Vitória - ES - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria - Vitória - ES - Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Doutor em Ciências da Saúde - Santo André - São Paulo - Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Gabriela de Lima Carlesso.

Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Fernando Ferrari, 514 - Goiabeiras, Vitória - ES, Brasil. CEP: 29075-910. E-mail: gcarlesso@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A dislipidemia é uma preocupação crescente na pediatria, caracterizada por alterações no metabolismo dos lipídeos, que tem como consequência aumento do risco cardiovascular. Pode cursar com alterações por elevação do colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c), triglicerídeos (TG) ou redução do HDL-colesterol (HDL-c)<sup>1,2</sup>.

De acordo com a *National Survey on Health and Nutrition Examination*, de 2011 a 2012, de cada 5 crianças, 1 possuía níveis anormais de CT, HDL-c ou não HDL-c. As causas de dislipidemia mudaram ao longo dos anos; antes, a etiologia genética era mais prevalente em crianças. Nas últimas décadas, entretanto, a dislipidemia de etiologia secundária vem aumentando sua prevalência, principalmente a associada à obesidade<sup>3</sup>. No Brasil, 32,8% das crianças entre 12 e 19 anos possuem níveis elevados de CT, sendo mais prevalente no sexo feminino<sup>2</sup>.

A prevalência da hipercolesterolemia em crianças vem crescendo em vários países, principalmente devido a mudanças nos hábitos alimentares e aumento do tempo gasto em atividades ocupacionais e recreacionais sedentárias<sup>4</sup>. É de suma importância a prevenção, identificação e, se necessário, tratamento das dislipidemias na infância, evitando a progressão para aterosclerose e doença cardiovascular (DCV) na vida adulta<sup>5</sup>. Este estudo tem como objetivo descrever o estado da arte da avaliação e manejo do paciente pediátrico com dislipidemia.

## MÉTODO

### Estratégia de pesquisa

A revisão de literatura foi feita na base de dados do PubMed levando em conta os artigos publicados entre 2005 e 2021. As publicações foram selecionadas a partir das palavras-chave: "dyslipidemia AND (treatment OR screening OR diagnosis) NOT adult". Foram encontradas um total de 41.083 citações.

Os artigos foram filtrados por período de publicação, idioma (espanhol, inglês e português) e idade (0 a 18 anos), considerando os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 1839 artigos. Os passos para seleção dos artigos estão demonstrados na Figura 1 abaixo.

### Critérios de inclusão e exclusão

Consideram-se artigos originais, metanálises, capítulos de livros e documentos, ensaios clínicos, estudos multicêntricos, revisões, *guidelines*, estudos observacionais, revisões sistemáticas e artigos clássicos acerca do tema. Foram excluídos deste estudo artigos como editoriais, estudos clínicos em animais e casos clínicos.

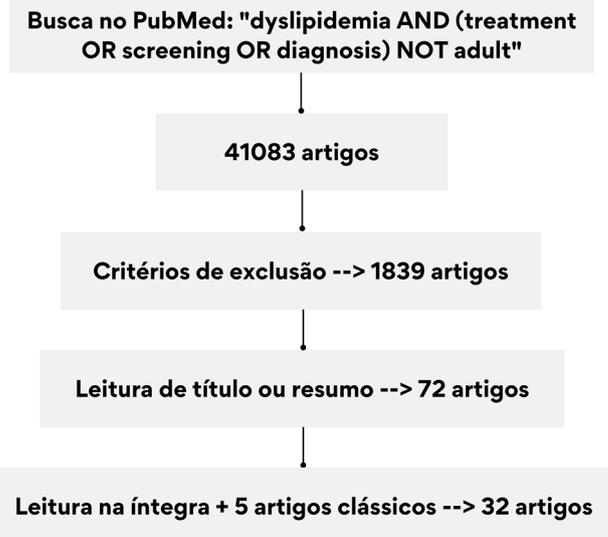


Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa.

### Estratégia de seleção

Artigos não relacionados ao tema proposto neste estudo foram excluídos. Por meio da leitura dos resumos dos demais artigos, foram excluídos os trabalhos que divergiam muito sobre o tema. Os artigos restantes foram lidos na íntegra e selecionados aqueles com relevância para o tema abordado.

## ETIOLOGIA

A dislipidemia pode ter causas primárias ou secundárias, assim como exposto na tabela 1. Como causas primárias, podemos citar as genéticas como a hipercolesterolemia familiar (HF), como o principal exemplo; disbetalipoproteinemia; dislipidemia familiar combinada; hiperquilomicronemia familiar; hipertrigliceridemia familiar; hipoalfalipoproteinemia familiar; hipobetalipoproteinemia familiar; abetalipoproteinemia; doença de retenção dos quilomícrons; mutações inativadoras da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9); deficiência da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT); doença de Tangier. E as principais causas secundárias: obesidade, diabetes melito, síndrome nefrótica, síndrome metabólica e síndrome dos ovários policísticos (SOP). A dislipidemia associada à obesidade, como citado anteriormente, vem crescendo nas últimas décadas<sup>3,6,7</sup>.

## FATORES DE RISCO

Dentre os fatores de risco associados à dislipidemia, temos: tabagismo, sedentarismo, dieta rica em gorduras e

**Tabela 1.** Causas de dislipidemia.

Causas Primárias	
Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica	Hipobetaaproteinemia familiar
Disbetalipoproteinemia	Abetalipoproteinemia
Dislipidemia familiar combinada	Doença de retenção dos quilomícrons
Hiperquilomicronemia familiar	Mutações inativadoras da PCSK9
Hipertrigliceridemia familiar	Deficiência da LCAT
Hipoalfalipoproteinemia familiar	Doença de Tangier
Causas Secundárias	
Tabagismo, etilismo e dieta rica em carboidratos e gordura saturada	
Diabetes melito, hipotireoidismo descompensado, hipopituitarismo, hipercortisolismo, deficiência de GH, síndrome metabólica, obesidade, SOP	
Síndrome nefrótica, doença renal crônica, síndrome hemolítico urêmica	
Colestase, atresia biliar, síndrome de Alagille, cirrose biliar, colangite esclerosante	
Doença de Kawasaki, transplante cardíaco	
Glicogenoses, doença de Gaucher, Niemann-Pick e Tay-Sachs	
LES, artrite reumatoide	
Anorexia nervosa, porfiria aguda intermitente, síndrome de Klinefelter, síndrome de Werner, AIDS	

GH: Hormônio do Crescimento, SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos, LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico Fonte: Adaptado Radelli, 2012; Wiegman, 2018; Barja, 2014.

açúcares, hipertensão, diabetes melito, obesidade, doença renal crônica, infecção por HIV, doença inflamatória crônica, pós-transplante renal, síndrome nefrótica e doença de Kawasaki com ou sem aneurismas. Assim como história familiar de DCV precoce, parentes de primeiro grau com dislipidemia e obesidade<sup>4,6,8,9</sup>.

Fatores culturais e estilo de vida da família podem afetar a alimentação da criança em relação ao que se é ofertado, alguns tendendo a consumir alimentos de fácil preparo, prontos ou facilmente disponíveis. Hábitos familiares como comer junto à mesa, assistir à televisão durante a refeição e alimentação caseira ou em restaurantes, podem também afetar os níveis lipídicos das crianças<sup>8</sup>.

O aleitamento materno por mais de 6 meses pode ser considerado um fator de proteção contra dislipidemias, assim como a dieta mediterrânea<sup>8</sup>, atividade física moderada a vigorosa (caminhada rápida, ciclismo, ginástica, dança, basquete, futebol, atletismo, tênis, natação, salto e jogos ativos ao ar livre) com duração de 45 minutos por dia e 5 refeições por dia<sup>10</sup>.

## HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A HF é uma doença de herança autossômica dominante que acarreta a elevação dos níveis de colesterol sérico,

principalmente o LDL-c e predispõe ao surgimento precoce de aterosclerose<sup>5,6,9,11-14</sup>. A HF pode ocorrer em homozigose ou heterozigose, sendo mais prevalente a ocorrência em heterozigose<sup>6,9</sup>. A forma heterozigótica afeta aproximadamente 1 em 200 a 300 pessoas no mundo<sup>5,9,13,15-18</sup>. A forma homozigótica, apesar de rara (prevalência de 1 em 250.000 a 1.000.000 pessoas), causa uma preocupação maior, pois pode levar a início precoce de doença cardiovascular e reduzir a expectativa de vida<sup>5,6,9,14,16-18</sup>.

A principal mutação, observada em 90% dos casos de HF, é no receptor de LDL-c (LDLR) que resulta em ausência ou redução da atividade do LDLR na superfície dos hepatócitos, elevando o LDL-c sérico e colesterol total. Em 10%, observa-se uma mutação no gene codificador da Apolipoproteína B. Em menos de 1% dos casos, ocorre mutação no gene codificador da PCSK9 levando a degradação LDLR<sup>6,9,13-15,19</sup>. O LDL-c se acumula nos tecidos, principalmente na parede das artérias, predispondo a aterosclerose precoce e aumento do risco cardiovascular<sup>5,12,14-16,19</sup>.

A HF geralmente é assintomática<sup>9,17</sup>, porém, algumas manifestações clínicas que podem surgir são a presença de xantomas e xantelasmas, principalmente no tendão de Aquiles; arcos corneanos; disfunção endotelial e espessamento da camada médio-intimal da artéria carótida<sup>6,15,20,21</sup>. A maioria dos sinais e sintomas surgem após décadas, exceto na HF homozigótica, em que aparecem já nos primeiros anos de vida. Quando essas manifestações estão presentes, principalmente os xantomas, há uma suspeição muito grande de HF homozigótica, sendo que a severidade do seu fenótipo depende da mutação de base e da atividade residual do LDLR<sup>9,21</sup>.

A aterosclerose tem uma progressão muito rápida a partir de 10 anos de idade, ocasionando sinais e sintomas precoces, como angina *pectoris*, ainda na infância e primeiro evento cardiovascular durante a adolescência. O início precoce de medicações hipolipemiantes pode retardar essa progressão<sup>9,13,14,21</sup>.

## TRIAGEM DA DISLIPIDEMIA

A triagem da dislipidemia pode ser realizada pela dosagem do CT, LDL-c, colesterol ligado a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), HDL-c e não HDL-c; análise genética, nos casos de suspeita de HF; ou ambos<sup>20,22</sup>. Há 4 tipos de triagem que podem ser empregados no rastreamento das dislipidemias, conforme demonstrado abaixo e resumido na figura 2:

1. Triagem universal: consiste em determinar os níveis de CT rotineiramente nas crianças em uma idade pré-determinada. Possui alta sensibilidade<sup>13,14</sup>.
2. Triagem seletiva: consiste em determinar os níveis de CT nas crianças com história familiar positiva para dislipidemias. Pode

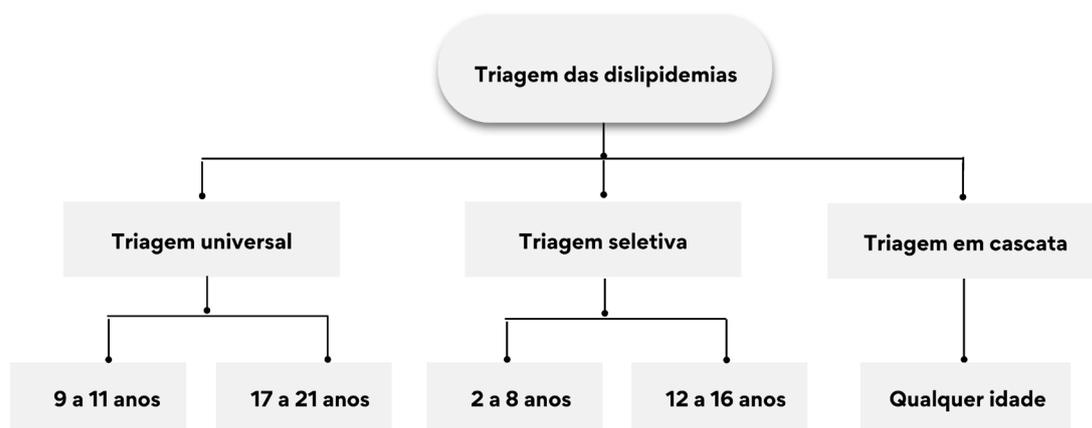


Figura 2. Triagem das dislipidemias.

deixar de detectar 30-60% das crianças com dislipidemia<sup>13,14,18</sup>.

3. Triagem em cascata direta: quando há uma mutação conhecida da HF em um dos pais, realiza-se estudo genético dos familiares de primeiro grau, incluindo as crianças. É considerada a melhor técnica, por sua maior sensibilidade, especificidade e custo-efetividade<sup>13,14</sup>.
4. Triagem em cascata inversa: quando se detecta dislipidemia em uma criança, é realizada a pesquisa em seus pais<sup>13,14</sup>.

O *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), a Academia Americana de Pediatria (AAP) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam a triagem universal das dislipidemias na infância em dois momentos: antes da puberdade, aproximadamente entre 9 e 11 anos de idade, já que os níveis séricos de colesterol se alteram durante a puberdade devido a maturação sexual e estirão do crescimento; e entre 17 e 21 anos<sup>9,13,14,18-20,23</sup>. As crianças com fatores de risco para dislipidemias e DCV precoce devem realizar triagem seletiva entre 2 e 8 anos de idade e 12 e 16 anos<sup>9,23</sup>. Recomenda-se jejum de 8 a 12 horas para melhor avaliação de hipertriglicéridemia, já que a ingestão de gorduras e carboidratos pode elevar os níveis séricos de triglicérides<sup>23</sup>.

Deve-se investigar HF em pacientes com LDL-c acima de 160 mg/dL ou não HDL-c acima de 190 mg/dL. A presença de sinais clínicos de hipercolesterolemia, LDL-c aumentado em parentes de primeiro grau, história familiar de doença coronariana precoce em parentes de primeiro grau (mulheres < 65 anos e homens < 55 anos de idade)<sup>6</sup> e história familiar de pancreatite também deve ser levada em consideração durante a anamnese e exame físico<sup>4,9,17,20,23</sup>. É sempre importante descartar a possibilidade de dislipidemia secundária<sup>9,23</sup>. Se os níveis de CT e frações variam muito durante a infância e não

preenchem critério para HF, é necessário repetir a dosagem a cada 3 a 6 meses<sup>21</sup>.

Crianças e adolescentes com história familiar de hipercolesterolemia, HF e LDL-c > 190 mg/dL devem realizar análise genética<sup>6</sup>. Como já citado, a maioria das alterações genéticas encontradas é uma mutação no gene do LDLR. A resposta à terapia medicamentosa hipolipemiante irá depender das mutações genéticas encontradas; então, se há suspeita de HF homocigótica, principalmente, a análise genética é de suma importância<sup>9,21</sup>. Após o diagnóstico de HF na criança ou adolescente, deve-se realizar triagem em cascata, avaliando outros possíveis casos na família<sup>9,21</sup>. A figura 3 resume o exposto acima, em relação aos passos para realizar a investigação e diferenciação das dislipidemias primárias e secundárias.

A aderência dos serviços de saúde à triagem universal das dislipidemias ainda é baixa, o que indica uma necessidade de mais investimentos e educação sobre a importância da detecção da dislipidemia em crianças<sup>24,25</sup>.

## DIAGNÓSTICO

É baseado na história clínica, exame físico e exames laboratoriais. Deve-se realizar a dosagem de CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, não-HDL-c e triglicérides. Não é necessário jejum para dosagem de não-HDL-c<sup>9</sup>. Os valores de referência para dosagem de colesterol total e frações estão descritos na tabela 2.

Diante de níveis de CT  $\geq$  200 mg/dL, deve-se realizar uma segunda dosagem do perfil lipídico completo, em um prazo não superior a 3 meses. É recomendado solicitar também, junto com esta segunda dosagem, exames para descartar as causas secundárias das dislipidemias<sup>13,18,19</sup>. Se confirmados valores alterados, CT  $\geq$  200 mg/dL e LDL-c  $\geq$  130 mg/dL, e descartadas causas secundárias, deve-se iniciar o tratamento não farmacológico por um período de 6 meses e realizar nova dosagem de CT e frações. Se persistirem níveis de LDL-c  $\geq$  130 mg/dL, deve-se suspeitar de HF<sup>13</sup>.

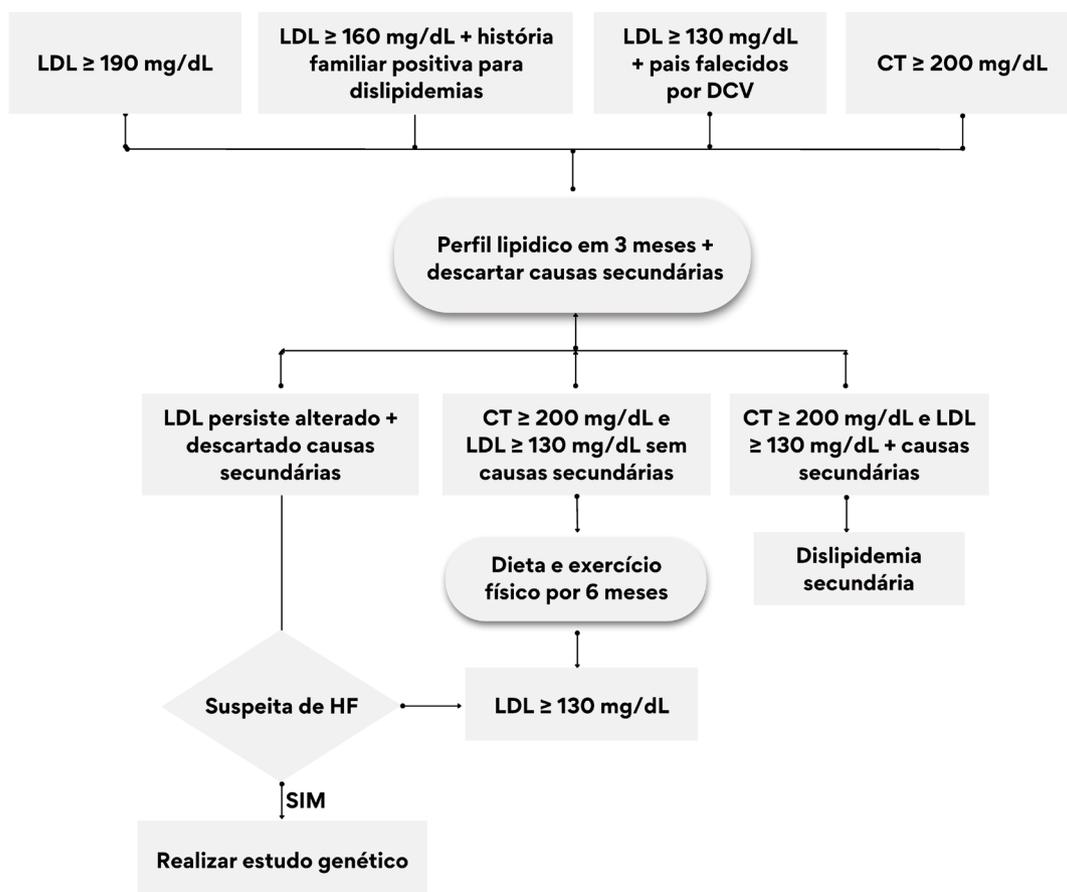


Figura 3. Fluxograma de investigação das dislipidemias.

Tabela 2. Valores de referência para perfil lipídico (mg/dL) em crianças de 2 a 19 anos.

Lípidios	Aceitável (mg/dL)	Em jejum		Sem jejum
		Limítrofe (mg/dL)	Alterado (mg/dL)	Aceitável (mg/dL)
Colesterol total	< 170	170 – 199	≥ 200	< 170
LDL-C	< 110	110 – 129	≥ 130	< 110
HDL-C	> 45	40 – 45	< 40	> 45
Não HDL-C	< 120	120 – 144	≥ 145	-
Triglicédeos	0 – 9 anos	< 75	75 – 99	≥ 100
	10 a 19 anos	< 90	90 – 129	≥ 130

Fonte: Adaptado Plana, 2017; Bamba, 2014; Daniels, 2011; SBP, 2020.

Se a criança apresenta níveis de LDL-c  $\geq 190$  mg/dL em duas dosagens consecutivas em um intervalo de 3 meses, deve-se suspeitar de HF. Ou se LDL-c  $\geq 160$  mg/dL e história familiar positiva para dislipidemia ou se LDL-c  $\geq 130$  mg/dL com história familiar altamente positiva (pais falecidos devido a DCV), também deve levantar suspeita de HF e solicitar estudo genético. Geralmente, nos casos de HF heterozigótica,

a dosagem dos níveis de CT se apresenta 3 vezes acima do limite da normalidade, enquanto na HF homozigótica se encontram níveis de CT entre 500 e 1000 mg/dL, com possibilidade da presença de manifestações clínicas, como os xantomas<sup>13</sup>. Há várias referências que definem critérios diagnósticos distintos para dislipidemias, as principais foram listadas na tabela 3.

**Tabela 3.** Critérios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar (HF).

<i>European Atherosclerosis Society (EAS)</i>	LDL-c > 190 mg/dL em duas dosagens, após 3 meses de dieta = altamente sugestivo LDL-c > 160 mg/dL após intervenção dietética + história familiar de LDL-c elevado ou DCV precoce em parentes de 1º grau = altamente sugestivo LDL-c > 130 mg/dL em uma dosagem + parentes apresentando diagnóstico genético de HF = sugestivo
<i>National Lipid Association (NLA)</i>	LDL-c ≥ 160 mg/dL ou não-HDL-c ≥ 190 mg/dL
<i>American Heart Association (AHA)</i>	LDL-c ≥ 160 mg/dL para crianças + parentes de 1º grau afetados com DCV precoce ou com teste genético positivo para defeito genético que eleve LDL-c
Critério de Simon Broome (Reino Unido)	HF definida: CT > 268 mg/dL ou LDL-c > 160 mg/dL em < 16 anos + xantomas em tendões no paciente ou em parente de primeiro grau ou de 2º grau ou evidência genética de variante LDLR ou APOB ou PCSK9. HF possível: CT > 268 mg/dL ou LDL-c > 160 mg/dL em < 16 anos e pelo menos um dos seguintes: história familiar de infarto agudo do miocárdio em parentes de 2º grau com idade < 50 anos ou em parentes de 1º grau < 60 anos com história familiar de colesterol elevado > 300 mg/dL em parente de 1º ou 2º grau adulto ou maior > 268 mg/dL em criança ou irmão < 16 anos.
US MEDPED	CT ≥ 270 mg/dL apesar de história familiar CT ≥ 240 mg/dL + parente de 3º grau com HF CT ≥ 230 mg/dL + parente de 2º grau com HF CT ≥ 220 mg/dL + parente de 1º grau com HF
Japão	LDL-c ≥ 140 + história familiar de DCV prematura ou HF

Fonte: Adaptado Maliachova, 2018; Plana, 2017; Ferrari, 2021.  
*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED).*

## TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

### Tratamento não farmacológico

O tratamento não medicamentoso baseia-se em abordagem multidisciplinar com dieta saudável e equilibrada, atividade física regular e suporte psicoterápico<sup>9,13,21</sup>. O envolvimento de todos os familiares nas mudanças de estilo de vida é de suma importância para melhor aderência do paciente<sup>1,9,13</sup>. A intervenção dietética deve ser iniciada após os 2 anos de idade sob orientação de nutricionista<sup>9,13</sup>.

A dieta mediterrânea possui ação comprovada como fator protetor contra DCV, e consiste no consumo elevado de frutas (frutas cítricas, uva, romã), vegetais (couve-flor, tomate, brócolis), hortaliças (rabanete, erva-doce), ervas (sálvia, hortelã, orégano, ditamnó), óleo de oliva, cereais, peixes e redução do consumo de carne vermelha e gorduras saturadas. Sua ação protetiva dá-se devido aos componentes bioativos encontrados nesses alimentos, os fitoquímicos e polifenóis, como oleuropeína, resveratrol, sulforafano, antocianinas, quercetina e taninos. Esses bioativos têm como principal mecanismo de ação a melhora do perfil lipídico, fatores endoteliais e trombóticos, dentre outros<sup>8</sup>.

É recomendado iniciar a terapia dietética com a Dieta de Estilo de Vida Integrada para Saúde Cardiovascular 1 (CHILD-1), por 6 a 12 meses, com restrição do consumo de gorduras para menos de 25-30% das calorias totais diárias, menos de 8-10% de calorias derivadas de gorduras saturadas, menos de 300 mg por dia de colesterol, e evitar o consumo de gorduras trans<sup>9,18,21,23</sup>. A Dieta de Estilo de Vida Integrada para Saúde Cardiovascular 2 (CHILD-2) é específica para os casos em que há elevação de LDL-c e TG, com uma maior restrição

de gorduras saturadas (7%) e ingestão diária de colesterol menor que 200 mg por dia, assim como maior ingestão de fibras hidrossolúveis e esteróis vegetais, como milho, soja, canola, nozes e cereais<sup>7,18</sup>.

Deve-se optar pelo consumo de carboidratos complexos, limitando a ingestão de açúcar e bebidas adoçadas<sup>7,26</sup>, aumentar o consumo de peixes para elevar a oferta de ômega-3, e ingestão de fibras, principalmente as hidrossolúveis<sup>1,13,14,18,23</sup>.

Estudos evidenciaram que o consumo de produtos alimentares ultraprocessados foi um preditor de elevação dos níveis séricos de CT e LDL-c em pré-escolares. Assim como as crianças que têm apenas uma refeição por dia apresentam também maiores níveis de CT, LDL-c e apolipoproteína B quando comparadas àquelas que têm mais de uma refeição por dia<sup>8</sup>.

Estudos demonstraram que intervenções dietéticas com alimentos ricos em bioativos, como nozes, podem ser recomendados para aquelas crianças com dislipidemia primária por contribuírem para a modulação tanto do perfil lipídico, quando do estado oxidativo/antioxidativo<sup>27,28</sup>.

Atividade física moderada, por 30 a 60 minutos por dia, com frequência de maior que duas vezes por semana, pode reduzir os níveis de triglicerídeos e colesterol e elevar o HDL-c<sup>8,13,23</sup>. Estudos demonstraram que um maior tempo de tela está associado a níveis mais baixos de HDL-c e mais elevados de triglicerídeos<sup>8,21</sup>.

### Tratamento farmacológico

Quando as mudanças de estilo de vida são insuficientes, a terapia medicamentosa hipolipemiante deve ser aventada. Para HF homocigótica, deve-se encaminhar a criança ou adolescente ao especialista e, se há resposta insuficiente

aos medicamentos, a aférese deve ser iniciada<sup>9,21</sup>. A figura 4 resume as etapas do tratamento da HF homozigótica e heterozigótica.

### Estatinas

As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA) que levam a redução do colesterol total e elevação da expressão de LDLR na superfície dos hepatócitos, consequentemente ocasionando redução dos níveis de LDL-c<sup>7,16,19,23</sup>. Podem ser utilizadas para níveis persistentemente aumentados de não HDL-c, mesmo após a adoção de mudanças na dieta e estilo de vida<sup>23</sup>. São a primeira linha

no tratamento das dislipidemias na infância<sup>1,21</sup>. As estatinas demonstraram melhor efeito no prognóstico cardiovascular, sendo justificado seu uso em crianças maiores de 2 anos de idade com HF homozigótica, a despeito de seus efeitos adversos ainda incertos<sup>3,9</sup>. Já na HF heterozigótica, estudos advogam seu uso a partir de 8 a 10 anos de idade<sup>5,9,15,16</sup>. Foi demonstrado redução efetiva dos níveis de LDL-c e desfechos cardiovasculares em adultos e crianças<sup>3,5,12,14,29</sup>.

Como indicação para tratamento de dislipidemia com estatinas em crianças, temos: anormalidades lipídicas graves por distúrbios genéticos como HF; HF com LDL-c persistentemente elevado ( $\geq 190$ ) após 3 a 6 meses de modificações de

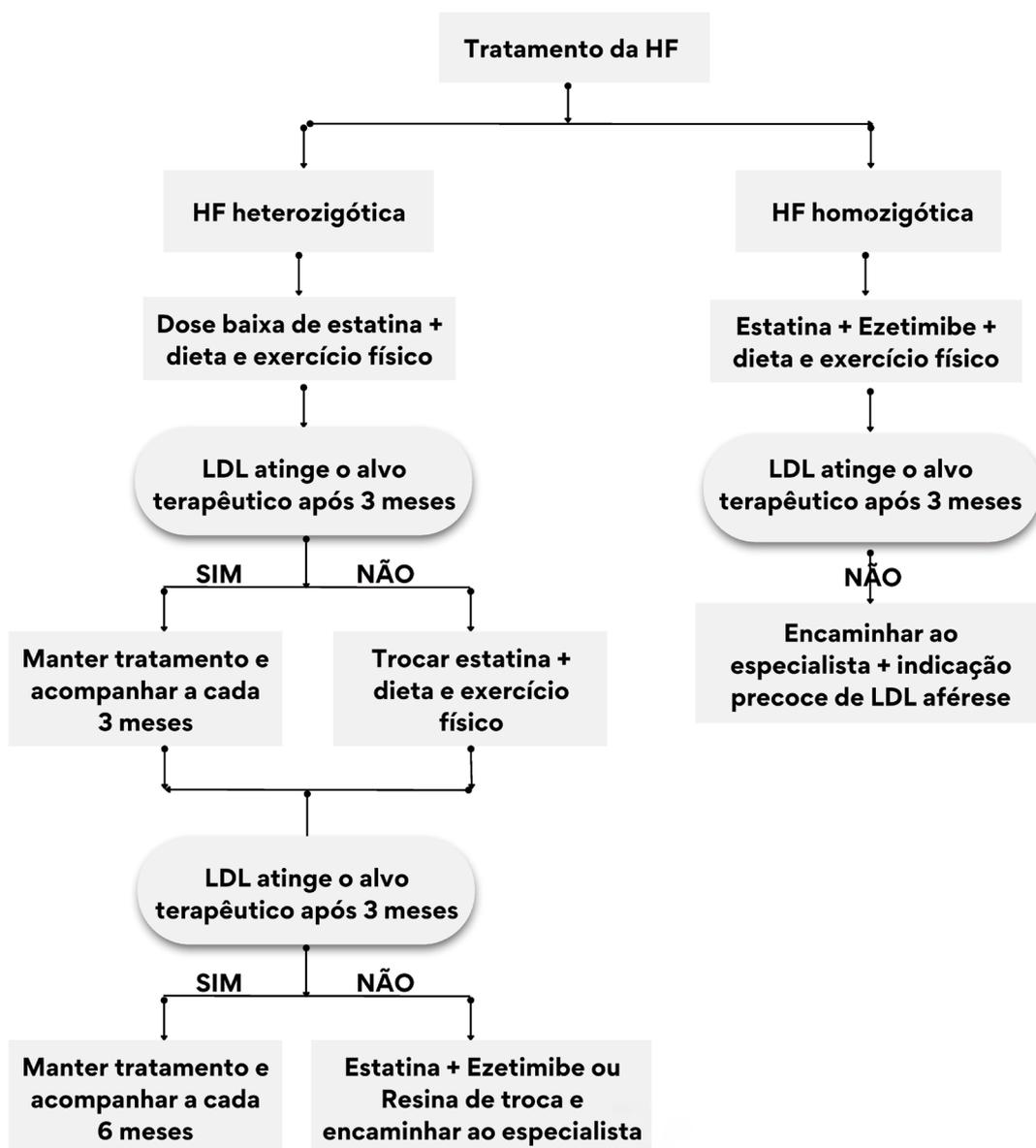


Figura 4. Fluxograma de tratamento da HF.

estilo de vida ou aqueles com história familiar de DCV precoce; TG acima de 500 mg/dL e colesterol não HDL-c acima de 145 mg/dl<sup>6,16,23</sup>.

As mais comumente utilizadas são: sinvastatina 5 a 40 mg/dia, atorvastatina 10 a 20 mg/dia, rosuvastatina 5 a 20 mg/dia e pravastatina 20 a 40 mg/dia<sup>16,23</sup>. Deve-se iniciar com a menor dose possível da estatina e se o nível de LDL-c não reduzir de forma satisfatória, recomenda-se aumentar a dose da estatina, trocar por uma estatina mais potente ou adicionar outra droga hipolipemiante ao esquema terapêutico, geralmente ezetimibe ou colestiramina<sup>1,18,21</sup>. A estatina deve ser administrada uma vez ao dia, à noite, pelo fato da maior parte da síntese do LDL-c ocorrer durante a noite<sup>1</sup>. Estudos demonstraram que o tratamento com estatinas a longo prazo em pacientes com HF foi associado à redução da progressão da espessura médio-intima<sup>3,5,12,14,16,17,19</sup>. No tratamento da HF homozigótica, assim que for realizado o diagnóstico, é recomendado iniciar terapia com estatina, e nos casos mais severos, associação com ezetimibe é eventualmente necessária<sup>6,9,14,16</sup>.

Como eventos adversos das estatinas podemos citar: transtornos gastrointestinais, elevação de transaminases hepáticas e creatinofosfoquinase (CPK), cefaleia, constipação e mialgia<sup>3,5,6,7,17-19,23,30</sup>. Estes efeitos adversos são facilmente revertidos com a suspensão temporária da estatina<sup>1,17</sup>. Não foram demonstradas influências na maturação sexual e crescimento<sup>5,6,11,12,16,17</sup>. Deve ser utilizada com cautela em pacientes em idade fértil devido ao potencial teratogênico<sup>1,7,12,18,23</sup>. O uso de estatinas deve ser suspenso 3 meses antes da concepção, durante a gravidez e lactação<sup>9,21</sup>.

Para aqueles pacientes que desenvolvem intolerância moderada à estatina, deve ser tentada outra estatina antes de progredir para outras terapias<sup>6</sup>. Outros estudos demonstraram que a administração de rosuvastatina e atorvastatina em dias alternados teve eficácia similar no perfil lipídico em relação à dose diária, e reduziu a incidência de mialgia, elevação de CPK e transaminases<sup>30</sup>.

## Fibratos

Os fibratos ativam os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa e reduzem a síntese hepática de VLDL-c. Também aumentam a atividade da lipase lipoproteica (LPL), levando a uma hidrólise aumentada de lipoproteínas ricas em TG<sup>7,23</sup>. Estão liberados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em pacientes acima de 18 anos e são a primeira linha no manejo da hipertrigliceridemia grave<sup>23</sup>. Quando os níveis séricos de TG estão acima de 500 mg/dL, fibratos devem ser utilizados para prevenir pancreatite<sup>18,23</sup>.

Como efeitos adversos, pode ocorrer miopatia, especialmente quando utilizados em conjunto com uma estatina<sup>19,23</sup>. O uso deve ser cauteloso em pacientes com doença renal crônica e contraindicado naqueles com falência renal. Também há contraindicação de uso naqueles pacientes com colelitíase, pelo risco de surgimento de cálculos de colesterol<sup>23</sup>.

## Resinas sequestradoras de ácidos biliares

Têm como ação reduzir a absorção intestinal de colesterol, ligando-se aos sais biliares no lúmen intestinal, evitando sua circulação entero-hepática<sup>1,7,16,19</sup>. Aprovadas para uso em crianças com HF heterozigótica acima de 10 anos. Seus exemplos mais usados são a colestiramina, colestipol e colesevalam, sendo o último mais aceito pela melhor palatabilidade<sup>16,19</sup>. Para tentar melhorar a tolerância às resinas, recomenda-se dissolver a medicação em suco de frutas e ofertar antes da alimentação. Não deve ser administrada junto com outras medicações, como warfarina, tiroxina e digoxina<sup>7,13</sup>. Colestiramina reduz o LDL-c em 10-20% aproximadamente nas crianças com hipercolesterolemia severa<sup>1,7,16</sup>.

Como efeitos adversos podemos citar: redução da vitamina D e ácido fólico, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, constipação, náusea e vômitos<sup>1,7,16,17,19,21</sup>. Diferentemente das estatinas, podem ser usadas com segurança durante a gestação<sup>9</sup>.

## Inibidores da absorção do colesterol

O ezetimibe bloqueia a absorção de colesterol pela inibição do transportador de esteróis *Niemann Pick C1 Like 1* (NPC1L1) da borda em escova do intestino delgado. É aprovado para tratamento de hipercolesterolemia em pacientes maiores de 10 anos<sup>7,16</sup>. A associação ezetimibe e estatina é superior ao uso de sinvastatina em monoterapia<sup>1,7,16</sup>. Como efeito adverso mais relevante do ezetimibe, podemos citar a elevação das transaminases<sup>17</sup>.

## Niacina

O ácido nicotínico atua inibindo a diacilglicerol aciltransferase-2, uma enzima que converte o diacilglicerol em TG, reduzindo, assim, o fluxo de ácidos graxos livres (FFA) do tecido adiposo<sup>23</sup>. Reduz os níveis de triglicerídeos em 5 a 40%. Também ocasiona redução do LDL-c e lipoproteínas, e eleva os níveis de HDL-c em 10 a 40%<sup>19,23</sup>. Como efeitos adversos, podemos citar o *flushing*, que ocorre 15 minutos após a ingestão, devido à liberação de prostaglandina F2; dor abdominal; vômitos; cefaleia; resistência insulínica; e elevação das transaminases hepáticas<sup>1,23</sup>.

## Ômega-3

Ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa podem ser utilizados em conjunto com outras medicações hipolipemiantes quando as concentrações séricas de TG estão acima de 500 mg/dL ou quando há falha de controle dos TG por meio de dieta e perda de peso<sup>18,23</sup>. O seu efeito é dependente dos níveis dos ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). Deve-se ter uma proporção de aproximadamente 465 mg de EPA e 375 mg de DHA<sup>23</sup>. Pode reduzir os níveis de TG em 20 a 50% com o consumo diário de 3 a 4 gramas<sup>7,23,31</sup>. O ômega 3 pode ser encontrado também em alimentos como peixes

(salmão, arenque, cavala e truta), óleo de peixe e produtos vegetais (semente de linhaça, sementes de chia, óleo de canola, óleo de soja) e algumas nozes<sup>31</sup>. Como efeitos colaterais, podemos citar diarreia, eructação, náuseas e fibrilação atrial<sup>31</sup>.

### Orlistate

Orlistate é uma medicação comumente usada para redução do peso na obesidade e diabetes melito tipo 2, aprovado para uso em crianças maiores de 12 anos. É um inibidor da lipase gástrica e pancreática que pode reduzir a absorção de gordura da dieta em até 30%<sup>18,32</sup>. Alguns estudos mostraram que o orlistate, por reduzir a absorção de gordura, pode reduzir os níveis de triglicerídeos de pacientes com hiperlipoproteïnemia tipo 1. Não foram demonstrados efeitos adversos severos, nem alterações no crescimento e bem-estar físico das crianças incluídas nos estudos, sendo, portanto, seguro e eficaz na redução dos níveis séricos de TG na hiperlipoproteïnemia tipo 1, em associação com uma dieta com baixo teor de gorduras e suplementação de vitaminas lipossolúveis<sup>32</sup>.

### Inibidores da PCSK9

É um anticorpo monoclonal humano que se liga à PCSK9 circulante e reduz o catabolismo de LDLR nos hepatócitos, ocasionando aumento da expressão do LDLR e degradação de LDL-c. Seus exemplares mais comuns são o evolocumabe e alirocumabe, aprovados pelo FDA em 2015 para uso em adultos com hiperlipidemia, principalmente HF. Ainda não há aprovação para uso em crianças, porém já existem ensaios clínicos para seu uso em pacientes pediátricos com resultados promissores<sup>13,16,29</sup>. É indicado para pacientes maiores de 12 anos como terapia adicional a outras medicações hipolipemiantes. Estudos demonstraram redução importante dos níveis de LDL-c naqueles pacientes sem resposta satisfatória ou intolerantes às estatinas, mas o mesmo efeito não foi visto naqueles pacientes com ausência de LDLR<sup>9</sup>.

### Lomitapida

Tem como ação a redução indireta do LDL-c circulante pela inibição da proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP) que, ligando as moléculas de TG à apolipoproteína B-100 no fígado, leva à redução dos níveis de LDL-c, VLDL-c e IDL<sup>14,16</sup>. É aprovada para o uso em adultos com HF homozigótica e tem sido usada de forma cautelosa em pacientes pediátricos<sup>16</sup>. A maioria dos eventos adversos foram de origem gastrointestinal, como diarreia, dor abdominal, disfunção hepática e esteatose hepática<sup>1,16,21</sup>.

### LDL-c aférese

Deve ser iniciada naqueles pacientes portadores de HF homozigótica que não respondem à terapia medicamentosa, mesmo com doses otimizadas. Deve ser iniciada

precocemente, geralmente aos 5 anos de vida<sup>9,13</sup>. Há três métodos disponíveis: troca de plasma simples, filtração por membrana dupla e absorção seletiva de LDL-c. Recomenda-se a realização semanal ou quinzenal, dosando os níveis de LDL-c antes e após a aférese<sup>9,19,21</sup>. Essa terapia pode contribuir para regressão das placas de ateroma, estabilização da angina e melhora do prognóstico do paciente<sup>9,21</sup>. Uma única sessão de aférese pode reduzir os níveis de LDL-c de 55 a 70%. Como efeitos colaterais podemos citar: hipotensão, dor abdominal, hipocalemia e deficiência de ferro<sup>9</sup>.

### Outras terapias

O transplante hepático pode ser necessário para os pacientes com dislipidemia grave. Pode reduzir drasticamente os níveis de LDL-c, pois o novo fígado irá prover receptores de LDL-c funcionantes. A terapia gênica é um novo tratamento potencial em estudo que pode ser benéfico para os pacientes com HF homozigótica<sup>19</sup>.

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Em menores de 18 anos temos como objetivo níveis séricos de LDL-c abaixo de 130 mg/dL ou redução em 50% em relação ao nível prévio de LDL-c. Naquelas crianças com fatores de risco é recomendável níveis de LDL-c < 100 mg/dL<sup>9,12,16,18</sup>.

## ACOMPANHAMENTO

Recomenda-se a dosagem de CT e frações, transaminases, creatinina, creatinofosfoquinase antes do início do tratamento com drogas hipolipemiantes e durante o acompanhamento<sup>9,21</sup>. Deve ser realizada avaliação de resposta ao tratamento após o primeiro mês de uso das medicações com avaliação de sintomas, tolerabilidade às drogas, e possíveis alterações laboratoriais e efeitos adversos. Após atingir a dose ideal para o paciente, deve-se realizar acompanhamento a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento e após, a cada 6 meses, com repetição dos exames laboratoriais. Avaliar também durante o acompanhamento o crescimento, ganho de peso e maturidade sexual<sup>9,21</sup>.

Acompanhamento do risco de desenvolvimento de DCV deve ser realizado periodicamente com eletrocardiograma, ecocardiograma ou angiografia para avaliar alterações da contratilidade e estenose supra-aórtica devido a aterosclerose e regurgitação aórtica. Também deve-se atentar para maior risco de estenose de artéria renal, isquemia mesentérica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica<sup>14,19</sup>.

## TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIAS SECUNDÁRIAS

O tratamento medicamentoso na dislipidemia de causas secundárias é bem controverso. Não há estudos suficientes

que comprovem sua eficácia. Deve-se focar na dieta e no tratamento dos distúrbios metabólicos subjacentes<sup>3</sup>.

## PREVENÇÃO

A adoção de hábitos alimentares saudáveis, com baixos teores de colesterol, gorduras saturadas, e carboidratos na dieta melhora o perfil lipídico e reduz o risco cardiovascular<sup>3,6,22</sup>. Uma alimentação saudável e exercícios físicos regulares, quando iniciados na infância e adolescência, podem ter efeito benéfico na vida adulta, já que evidências sugerem que a aterosclerose se inicia nos primeiros anos de vida, com progressão lenta até a vida adulta<sup>8</sup>. Assim como, quando incentivadas desde a infância, tornam-se mais facilmente um hábito na vida adulta<sup>13,22</sup>. Portanto, é de extrema importância o incentivo dos pais para adoção de hábitos saudáveis desde a infância. Deve-se evitar o tabagismo e passar muito tempo em frente a telas, como celulares, televisores e tablets<sup>13,21</sup>. Cabe ao pediatra, nas consultas de puericultura, a abordagem dos hábitos alimentares e avaliação do estado nutricional da criança para prevenção de agravos na idade adulta.

## CONCLUSÃO

A abordagem das dislipidemias em relação à triagem e tratamento ainda é um tema muito controverso. A HF ainda é subdiagnosticada, sendo necessários esforços para melhorar a triagem e o diagnóstico precoce destes pacientes, evitando a progressão para DCV na vida adulta. A triagem universal se mostra o método mais sensível para a detecção das dislipidemias, visto que dados da história familiar para realização de triagem seletiva muitas vezes não são confiáveis ou são dados desconhecidos. Em relação ao tratamento, estudos de corte mais longos são necessários para avaliar o efeito a longo prazo das terapias medicamentosas no risco cardiovascular na vida adulta. E devem-se investir esforços para estudos sobre novas terapias para pacientes pediátricos, já empregadas em adultos.

## REFERÊNCIAS

1. Ferranti SD, Newburger JW. Dyslipidemia in children and adolescents: Management. In: Fulton D, Armsby C, eds. UpToDate. [acesso 2021 Set 2]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-and-adolescents-management>
2. Pereira JA, Rondó PH, Lemos JO, de Oliveira E, Rocha C, Hipólito T. Nutritional status and lipid profile of young children in Brazil. *J Trop Pediatr*. 2013;59(1):54-8. DOI: 10.1093/tropej/fms035
3. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):356-61. DOI: 10.5935/abc.20180155
4. Robledo JA, Siccardi LJ. Relationship between genetic and environmental factors and hypercholesterolemia in children. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):419-25. DOI: 10.5546/aap.2016.419
5. Langslet G, Breazna A, Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1153-62.e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.05.010
6. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):80. DOI: 10.1007/s11886-018-1014-7
7. Barja YS, Cordero BML, Baeza LC, Hodgson BMI; Rama de Nutrición de Sociedad Chilena de Pediatría. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(3):367-77. DOI: 10.4067/S0370-41062014000300014
8. Lampropoulou M, Chaini M, Rigopoulos N, Evangelou A, Papadopoulou-Legbelou K, Koutelidakis AE. Association Between Serum Lipid Levels in Greek Children with Dyslipidemia and Mediterranean Diet Adherence, Dietary Habits, Lifestyle and Family Socioeconomic Factors. *Nutrients*. 2020;12(6):1600. DOI: 10.3390/nu12061600
9. Maliachova O, Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2018;24(31):3672-7. DOI: 10.2174/1381612824666181010145807
10. Moschonis G, Mavrogianni C, Karatzis K, Iatrudi V, Chrousos GP, Lionis C, et al. Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. *The Healthy Growth Study*. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):135-44. DOI: 10.1007/s00394-012-0424-3
11. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, Ray KK, Ohtake A, Arisaka O, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(5):422-9. DOI: 10.5551/jat.42242
12. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, Fuentes F, et al; SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. *The SAFEHEART Follow-up Registry*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):444-50. DOI: 10.1016/j.rec.2016.10.010
13. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality. *Clin Invest Arterioscler*. 2017;29(3):129-40. DOI: 10.1016/j.arteri.2016.11.002
14. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5 Suppl):S11-9. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.04.009
15. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHA-RON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359-66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158
16. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):483-95. DOI: 10.1080/14656566.2020.1832991
17. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(6):645-55. DOI: 10.1001/jama.2016.6176
18. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3093-102. DOI: 10.1210/jc.2013-3860
19. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.453

20. Kaestner TL, Bento VF, Pazin DC, Baena CP, Olandoski M, Abreu GA, et al. Prevalence of high cholesterol levels suggestive of familial hypercholesterolemia in Brazilian adolescents: Data from the study of cardiovascular risk in adolescents. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):403-8. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.12.009
21. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, et al; Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):539-53. DOI: 10.5551/jat.CR002
22. Scherr C, Fabiano LCC, Guerra RL, Belém LHJ, Câmara ACG, Campos A. Sports Practices and Cardiovascular Risk in Teenagers. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):248-55. DOI: 10.5935/abc.20180024
23. Valaiyapathi B, Sunil B, Ashraf AP. Approach to Hypertriglyceridemia in the Pediatric Population. *Pediatr Rev*. 2017;38(9):424-34. DOI: 10.1542/pir.2016-0138
24. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. *Acad Pediatr*. 2016;16(8):716-25. DOI: 10.1016/j.acap.2016.06.005
25. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (2019 - 2021). Dislipidemia na criança e no adolescente – Orientações para o Pediatra. Guia Prático de Atualização Nº 8. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020. [acesso 2022 Mar 8]. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22336c-GPA\\_-\\_Dislipidemia\\_Crianca\\_e\\_Adoles.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22336c-GPA_-_Dislipidemia_Crianca_e_Adoles.pdf).
26. de Moraes MM, Mediano MFF, de Souza RAG, Moura AS, da Veiga GV, Sichieri R. Discouraging soft drink consumption reduces blood glucose and cholesterol of Brazilian elementary students: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Prev Med*. 2017;100:223-8. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.04.035
27. Guaraldi F, Deon V, Del Bo' C, Vendrame S, Porrini M, Riso P, et al. Effect of short-term hazelnut consumption on DNA damage and oxidized LDL in children and adolescents with primary hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem*. 2018;57:206-11. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.03.012
28. Gargari G, Deon V, Taverniti V, Gardana C, Denina M, Riso P, et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018;94(5). DOI: 10.1093/femsec/fiy045
29. Singh A, Mittal S, Kazimuddin M. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):84. DOI: 10.1056/NEJMc2032399
30. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Periodic dosing regimens of atorvastatin and rosuvastatin for dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2017;39:e21-e23. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.014
31. Tangney CC, Rosenson RS. Lipid management with diet or dietary supplements. In: Freeman MW, Seres D, Givens J, eds. UpToDate. [acesso 2021 Dez 22]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lipid-management-with-diet-or-dietary-supplements>
32. Patni N, Quittner C, Garg A. Orlistat Therapy for Children With Type 1 Hyperlipoproteinemia: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2403-7. DOI: 10.1210/jc.2018-00369