



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O papel das estatinas no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura

Luciano de Oliveira Silva Júnior

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Silva Júnior, Luciano de Oliveira

S586 O papel das estatinas no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura / Luciano de Oliveira Silva Júnior. Salvador: LO, Silva Júnior, 2014.

VII. 78 fls. [fig., tab.]

Orientadora: Profª. Drª. Isabel Carmen Fonseca Freitas.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Estatinas. 2. Hipercolesterolemia - Crianças. 3. Hipercolesterolemia – Adolescentes.
I. Freitas, Isabel Carmen Fonseca. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina
III. Título.

CDU – 615.22-053.9



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

O papel das estatinas no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática de literatura

Luciano de Oliveira Silva Júnior

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *O papel das Estatinas no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes*, de **Luciano de Oliveira Silva Júnior**.

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

COMISSÃO REVISORA:

- ◆ **Isabel Carmen Fonseca Freitas** (Presidente), Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- ◆ **Lísia Marcílio Rabelo**, Professora Adjunto 1 do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- ◆ **Mariana Vidal Pontes**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis. **José de Alencar***

Aos Meus Pais, **Neila e Luciano** e
Especialmente à Minha Filha, **Raquel**

EQUIPE

- Luciano de Oliveira Silva Júnior, acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Correio-e: luciano.osj@gmail.com;
- Isabel Carmen Fonseca Freitas, mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, professora adjunto de pediatria na Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, especialista em Endocrinologia Pediátrica e Medicina da Adolescência.

INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTE DE FINANCIAMENTO

1. Financiamento com recursos próprios
--

AGRADECIMENTO

- ◆ Sou muito grato à minha Professora orientadora, Doutora **Isabel Carmen Fonseca Freitas**, pelo acolhimento, atenção e disponibilidade durante o desenvolvimento deste trabalho imprescindível à minha formação médica.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, TABELA, ALGORITMOS, FLUXOGRAMA E QUADROS	02
I. RESUMO	03
II. OBJETIVOS	04
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	05
III.1. Metabolismo lipídico	05
III.2. Aterosclerose	07
III.3. Dislipidemia	10
III.3.1. Dislipidemia na infância e adolescência	11
III.3.2. Hipercolesterolemia	15
III.3.3. Tratamento	18
IV. METODOLOGIA	24
V. RESULTADOS	25
V.1. Sinvastatina em crianças e adolescentes	27
V.2. Atorvastatina em crianças e adolescentes	36
V.3. Lovastatina em crianças e adolescentes	40
V.4. Rosuvastatina em crianças e adolescentes	42
V.5. Fluvastatina em crianças e adolescentes	44
V.6. Pravastatina em crianças e adolescentes	46
VI. DISCUSSÃO	55
VII. CONCLUSÕES	65
VIII. ABSTRACT	66
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ÍNDICE DE FIGURA, TABELA, ALGORITMOS, FLUXOGRAMA E QUADROS**FIGURA**

FIGURA I. Interações celulares na aterosclerose	09
--	----

TABELA

TABELA I. Valores de referência lipídica propostos para faixa etária de 2 a 19 anos	13
--	----

ALGORITMOS

ALGORITMO I. Triagem e seguimento de crianças com dislipidemias	14
ALGORITMO II. Monitoração do uso de estatina em criança e adolescente	22

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA 1. Processo de seleção dos artigos	25
--	----

QUADROS

QUADRO 1. Escala de PEDro	26
QUADRO 2. Características dos estudos (sinvastatina)	51
QUADRO 3. Características dos estudos (sinvastatina e atorvastatina)	52
QUADRO 4. Características dos estudos (fluvastatina, rosuvastatina e lovastatina)	53
QUADRO 5. Características dos estudos (pravastatina)	54

I. RESUMO

Introdução: O aumento da prevalência de obesidade infantil juntamente com níveis lipídicos elevados nessa idade predispõem a risco para doenças cardiovasculares futuramente. Diante disso, a adoção de um tratamento eficaz para o controle da hipercolesterolemia na criança e adolescente é fundamental para evitar essas complicações na vida adulta. **Objetivos:** Avaliar a eficácia do tratamento com estatinas na hipercolesterolemia em crianças e adolescentes.

Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática de literatura incluindo ensaios clínicos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, divulgados a partir de 2003 que avaliam o papel das estatinas no controle da hipercolesterolemia em indivíduos dessa faixa etária. **Resultados:**

Foram encontrados 12 artigos referentes ao uso de estatinas em crianças e adolescentes. Em todos os trabalhos, houve uma diminuição dos níveis de colesterol total (redução variou de 17% a 39%), LDL-C (23,3% a 52,1%) e triglicérides (6% a 21%). Em alguns trabalhos, houve um discreto aumento dos níveis de HDL (aumento variou de 1,6% a 7,6%). Durante as intervenções foram relatados poucos eventos adversos, sendo os mais comuns: sintomas gastrointestinais, infecções, mialgia e aumento dos níveis de CPK e transaminases hepáticas.

Discussão: A maioria dos trabalhos corresponde a ensaios clínicos randomizados e duplo cego, enquanto que outros trabalhos apresentaram deficiência quanto a sua qualidade metodológica por não se tratar de ensaios clínicos randomizados e controlados, o que pode comprometer os resultados finais. Além disso, alguns trabalhos apresentaram um tamanho amostral pequeno e um curto período de acompanhamento o que pode influenciar também na análise da eficácia da droga em estudo. Outros trabalhos confirmam a eficácia e segurança do uso das estatinas em crianças e adolescentes

Conclusão: O tratamento com estatina mostrou ser eficaz no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes. Foram identificados poucos eventos adversos decorrentes do seu uso nessa faixa etária, além disso o uso desta droga não esteve relacionado às alterações no desenvolvimento puberal e crescimento.

Palavras chave: 1.Estatinas. 2. Hipercolesterolemia - Crianças. 3. Hipercolesterolemia – Adolescentes

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Analisar a literatura a respeito da eficácia do tratamento com estatinas na hipercolesterolemia em crianças e adolescentes.

ESPECÍFICOS

1. Descrever os critérios de indicação para o uso das estatinas no tratamento da hipercolesterolemia neste grupo etário.
2. Relatar os efeitos adversos mais frequentes das estatinas.
3. Verificar a eficácia das estatinas no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 - METABOLISMO LIPÍDICO

Os lipídios biologicamente mais importantes para o organismo são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos. Os fosfolipídios formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, o colesterol atua na fluidez das membranas celulares e na ativação de enzimas aí situadas (SBC, 2007). O colesterol entra na circulação de duas formas principais: absorvido pela ingesta alimentar (via exógena), através de alimentos predominantemente de origem animal, e pela via endógena sintetizado pelo fígado (Penildon, 2010). Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular (SBC, 2007).

As lipoproteínas são importantes para o metabolismo lipídico, pois permitem a solubilização e transporte dos lipídios, que são substâncias geralmente hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. São compostas por lipídios e proteínas denominadas apolipoproteínas. Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: as ricas em triglicerídeos, maiores e menos densas, representadas pelos **quilomícrons** e que tem origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou **VLDL**, de origem hepática; e as ricas em colesterol de densidade baixa - **LDL** e de densidade alta - **HDL**. (SBC, 2007).

As LDL são removidas pelo fígado através dos receptores B/E. A expressão desses receptores é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidróxi-metil-glutaril (HMG) CoA redutase que é a enzima-chave intracelular para síntese do colesterol hepático. No interior das células, o colesterol livre é esterificado para depósito por ação da enzima acil colesterol-acil transferase (ACAT). A HDL é de

fundamental importância, já que contribui para a proteção do leito vascular contra a aterogênese, pois remove lipídios oxidados da LDL, inibe a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimula a liberação de óxido nítrico (SBC, 2007).

As gorduras saturadas são consideradas aterogênicas, pois, se ingeridas em excesso, são a principal causa dos aumentos do colesterol plasmático e do LDL. Os ácidos graxos *trans* são ácidos graxos insaturados formados no processo de hidrogenação de óleos vegetais líquidos, como na produção de margarinas nas frituras e contribuem para o aumento do colesterol total, do LDL e diminuição do HDL. A quantidade total de gordura na dieta deve estar entre 25% a 35% do total calórico por dia, sendo até 7% do tipo saturada, até 10% poli-insaturada e até 20% monoinsaturada. O consumo dos ácidos graxos *trans* deve ser inferior a 1% e a ingestão de colesterol não deve ultrapassar 200 mg/dia (SBC, 2005).

As gorduras poli-insaturadas são representadas, principalmente, pelo ácido linoleico (ômega 6) e pelo linolênico, EPA e DHA (ômega 3) e, no caso das monoinsaturadas, a principal fonte é o ácido oleico (ômega 9). Os ômega 6 são encontrados em óleos de girassol, milho e soja. Os ômega 3 estão presentes em óleos de soja, canola, nos peixes, principalmente os de água fria, e na semente de linhaça. As gorduras monoinsaturadas, encontradas principalmente no azeite de oliva, óleo de canola, sementes oleaginosas, gergelim, abacate e azeitonas, estão relacionadas com melhora no perfil lipídico. O consumo desproporcional entre ômega 6 / ômega 3 pode ter efeito aterogênico, aumentando os níveis de LDL (SBC, 2005).

Outros nutrientes que podem reduzir o risco cardiovascular são os fitosteróis e as fibras solúveis. Os fitosteróis, encontrados em óleos vegetais como soja e girassol, reduzem o LDL por inibição na absorção intestinal de colesterol. As fibras solúveis, presentes nas farinhas de aveia e de centeio integral, farelo de trigo, feijões, maçã, laranja e goiaba, retardam o esvaziamento gástrico e o trânsito no intestino delgado, aumentam a tolerância à glicose e reduzem níveis de colesterol e LDL (SBC, 2005). Por isso é fundamental incentivar

desde cedo o consumo de frutas, verduras e legumes informando aos indivíduos a importância desses alimentos na dieta.

Existem diferenças associadas ao metabolismo lipídico em relação ao gênero. Os níveis séricos de lipídeos e lipoproteínas são superiores nas crianças e adolescentes do sexo feminino, sendo esta diferença mais expressiva durante a adolescência. Observa-se nas meninas, um aumento progressivo do HDL a partir dos 10 anos, sendo este superior ao dos meninos no final da adolescência. O LDL e o colesterol total elevam-se progressivamente a partir dos 14-15 anos nas meninas, sendo superiores aos dos meninos por volta dos 17-18 anos. Nos meninos, a maturação sexual acarreta diminuição progressiva do colesterol total, LDL e HDL em função da evolução dos estágios puberais de Tanner (SBC, 2005).

III.2 – ATEROSCLEROSE

Uma das principais complicações da elevação dos níveis lipídicos no sangue é a aterosclerose, doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (SBC, 2007). Uma placa ateromatosa consiste em uma elevação elevada com centro mole, amarelo e grumoso de lipídios (principalmente colesterol), coberta por uma capsula fibrosa branca (Kumar *et al.*, 2010). O fator de maior influência na aceleração da progressão da aterosclerose é a dislipidemia, especialmente quando os níveis de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides estão elevados e a concentração de HDL-colesterol está reduzida (Giuliano *et al.*, 2008).

A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. As partículas de LDL, então sofrem oxidação, tornando-se imunogênicas (SBC, 2007). O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira

proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma. Além do aumento da permeabilidade às lipoproteínas, outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão atraem monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos, que captam as LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de lipídios são chamados células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. (SBC, 2007; Kumar *et al.*, 2010)

Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica. A placa aterosclerótica é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. As placas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico de proporções menores. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose (SBC, 2007; Kumar *et al.*, 2010).

Estudos de autópsia após morte inesperada em crianças e adultos jovens demonstraram que a presença e a gravidade de lesões ateroscleróticas se correlacionam positiva e significativamente com os fatores de risco cardiovascular (SBC, 2005). Cerca de 50% das crianças com um ano de idade têm lesões ateromatosas na aorta, e a partir dos 10 anos, 100% delas apresentam estrias gordurosas na aorta e no leito coronário, correlacionadas aos níveis séricos de LDL (Scherr *et al.*, 2007). O período de maior progressão das estrias

gordurosas para placas fibrosas ocorre a partir dos 15 anos de idade (SBC, 2005). Esses pacientes apresentam, na vida adulta, maiores espessuras da camada média e íntima das artérias e mostram que a dislipidemia isolada na infância pode influir na velocidade de instalação da aterosclerose (Giuliano *et al.*, 2008).

A figura I representa as interações celulares na aterosclerose desencadeada principalmente pelo acúmulo de lipídeos no interior do endotélio, o que vai gerar uma resposta inflamatória culminando no desenvolvimento de um ateroma na parede do vaso.

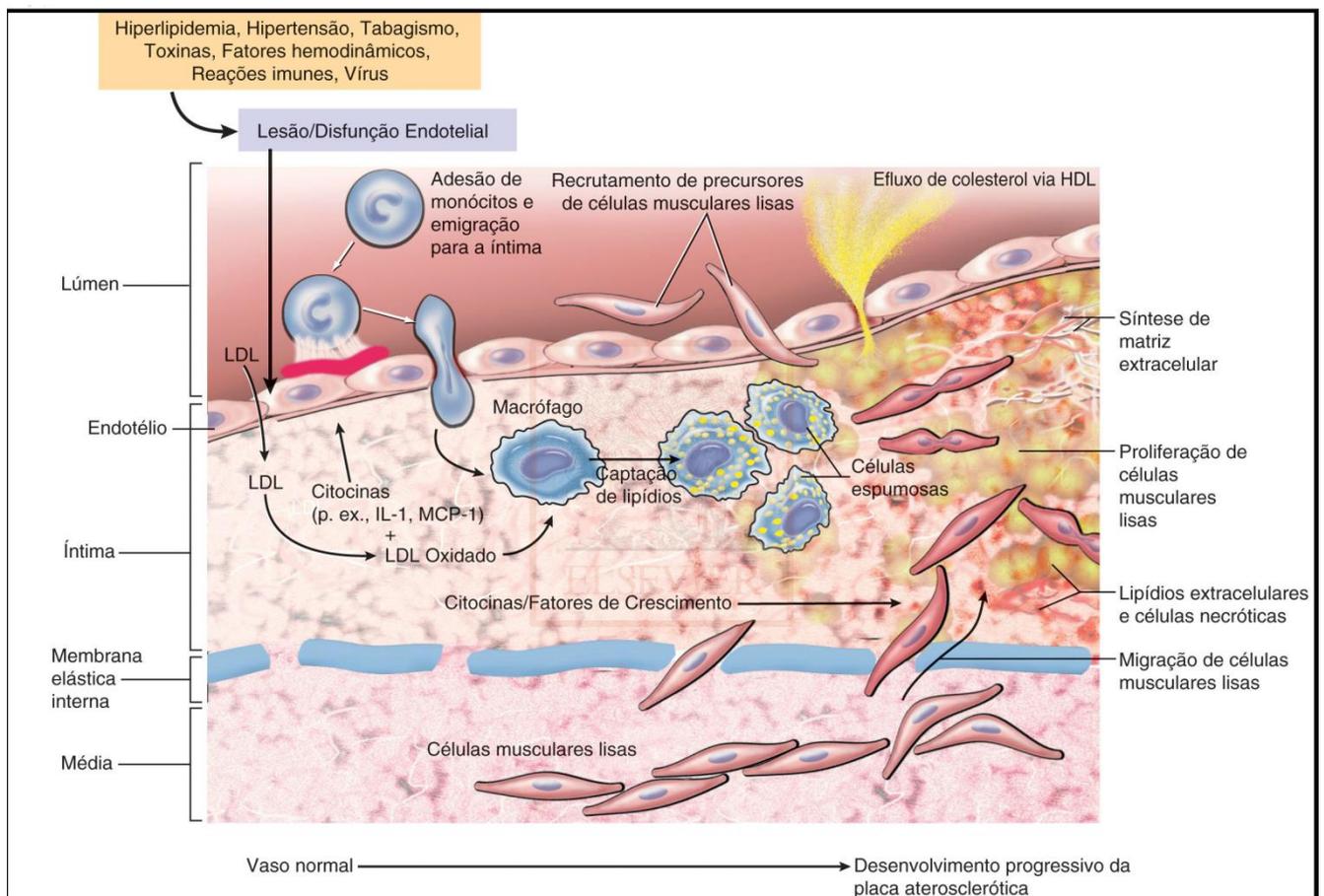


Figura I

FONTE: Robbins & Cotran, 8ª edição, 2010

III.3 – DISLIPIDEMIA

As dislipidemias são alterações do metabolismo das gorduras, repercutindo sobre os níveis das lipoproteínas (Oliveira *et al.*). O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos triglicerídeos destas lipoproteínas pela lipase lipoprotéica ou do aumento da síntese de VLDL (SBC, 2007).

O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol como a LDL no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia. Este acúmulo pode ocorrer por doenças monogênicas, em particular, por defeito no gene do receptor de LDL ou no gene da apo B100. Centenas de mutações do receptor de LDL foram detectadas em portadores de hipercolesterolemia familiar, algumas causando redução de sua expressão na membrana, outras, deformações na sua estrutura e função. Mutação no gene que codifica a apo B100 pode também causar hipercolesterolemia através da deficiência no acoplamento da LDL ao receptor celular. Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico. (SBC, 2007).

O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total, colesterol ligado à HDL (HDL-C), triglicerídeos e do colesterol ligado à LDL (LDL-C) após jejum de 12 a 14 horas.

Segundo a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, os quatro tipos principais de dislipidemias são:

- **Hipercolesterolemia isolada**, quando ocorre apenas elevação do LDL-C;
- **Hipertrigliceridemia isolada**, quando há elevação isolada de triglicerídeos;
- **Hiperlipidemia mista** - Valores aumentados de LDL-C e triglicerídeos;

- **HDL-C baixo** - Redução do HDL-C isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de triglicerídeos.

Estudos anatomopatológicos, epidemiológicos, experimentais, clínicos e terapêuticos têm demonstrado a existência do vínculo entre a presença de alterações do metabolismo lipídico e doença aterosclerótica, particularmente a das artérias coronárias (DAC) (Forti *et al.*, 1998).

III.3.1 - DISLIPIDEMIA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes varia no mundo todo entre 2,9 e 33%, adotado o nível de colesterol total superior a 200 mg/dl. No Brasil, a prevalência situa-se entre 28 e 40% das crianças e adolescentes, quando o critério adotado é o colesterol sérico superior a 170 mg/dl (Giuliano *et al.*, 2008).

Moura e colaboradores (1998-1999) estudaram em Campinas SP, 1600 escolares com idades de 7 a 14 anos, identificando níveis médios de colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol e HDL-colesterol, respectivamente, de 160, 79, 96 e 49 mg/dl. Considerando os valores acima de 170 mg/dl, os autores encontraram a prevalência de hipercolesterolemia de 35% (Coronelli *et al.*, 2003; SBC, 2005). Em amostra populacional do município de Florianópolis em 2001, com 1053 escolares de 7 a 18 anos, os valores médios de colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol e HDL-colesterol foram respectivamente de 162, 93, 92 e 53 mg/dl. Nesse estudo, 10% dos indivíduos apresentaram hipercolesterolemia, 22% hipertrigliceridemia, 6% LDL-colesterol elevado e 5% HDL-colesterol baixo (SBC, 2005). Gerber & Zielinsky encontraram 28% de hipercolesterolemia em crianças de 6 a 14 anos, residentes em Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul (Coronelli *et al.*, 2003).

O aumento nos níveis de LDL pode ser secundário aos inadequados hábitos alimentares, ao estilo de vida e/ou pode ser resultado de alterações do metabolismo lipídico decorrentes de fatores genéticos (Gonçalves *et al.*, 2009). Atualmente, as dislipidemias na infância e adolescência são decorrentes principalmente de dietas inadequadas, ricas em gordura e pobres em frutas e verduras, e associado ao sedentarismo.

Os principais tipos de dislipidemias primárias identificadas em crianças e adolescentes são: hipercolesterolemia ambiental, hipercolesterolemia familiar homo ou heterozigótica, hipertrigliceridemia ambiental, quilomicronemia, hiperlipidemia combinada familiar, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia. Com relação às dislipidemias secundárias, as mais importantes são as decorrentes da diabetes mellitus, do hipotireoidismo e da síndrome nefrótica (Forti *et al.*, 1998).

Há uma associação positiva entre a dislipidemia em crianças e a incidência da obesidade. Foram encontradas prevalências de cerca de 50% de dislipidemia em crianças com índice de massa corporal acima de percentil 99 para a idade, sendo a obesidade considerada um critério para triagem de perfil lipídico em crianças e adolescentes. A dislipidemia na infância pode estar associada ao desenvolvimento de obesidade na vida adulta, especialmente no sexo feminino (SBC, 2005).

Geralmente, as manifestações clínicas da doença arterial coronariana surgem na idade adulta, mas diversos estudos têm demonstrado que essa doença começa a surgir na infância, de maneira silenciosa, progredindo significativamente a partir dos 30 anos. As dislipidemias no grupo infanto-juvenil são mais frequentes provavelmente pela mudança de hábitos alimentares associados à redução de atividade física (Giuliano *et al.*, 2008). Estudos mostram a associação entre doença arterial coronariana com concentrações séricas elevadas de colesterol total e LDL-colesterol, e também tem sido demonstrada a relação entre doença arterial coronariana e concentrações séricas reduzidas de HDL-colesterol (Carvalho *et al.*, 2007).

Para um diagnóstico preciso das dislipidemias genéticas, podem ser realizadas provas funcionais, tais como o estudo do receptor de LDL em hipercolesterolemia familiar (HF) em modelos de culturas de células ou a atividade da lipase lipoprotéica (LLP) após heparina nos defeitos da LLP. Algumas doenças, como a HF, são determinadas por uma grande série de mutações (mais de 700 descritas) e requerem rastreamento do gene de interesse por sequenciamento. Finalmente, é possível testar uma mutação conhecida por meio de reação em cadeia da polimerase seguida de técnicas de restrição enzimática (SBC, 2005).

Quando necessária, a determinação do perfil lipídico na infância, a fração LDL deve ser avaliada, utilizando-se a fórmula de *Friedewald*: $LDL = CT - HDL - Triglicérides/5$. Esta fórmula é válida para concentrações plasmáticas de triglicérides < 400mg/dl, pois acima destes, os valores de LDL são subestimados. O jejum interfere na determinação tanto do LDL como dos triglicérides (SBC, 2005).

A tabela I mostra os valores de referência dos lipídeos séricos na infância e adolescência:

Tabela I - Valores de referência lipídicas propostos para faixa etária de 2 a 19 anos

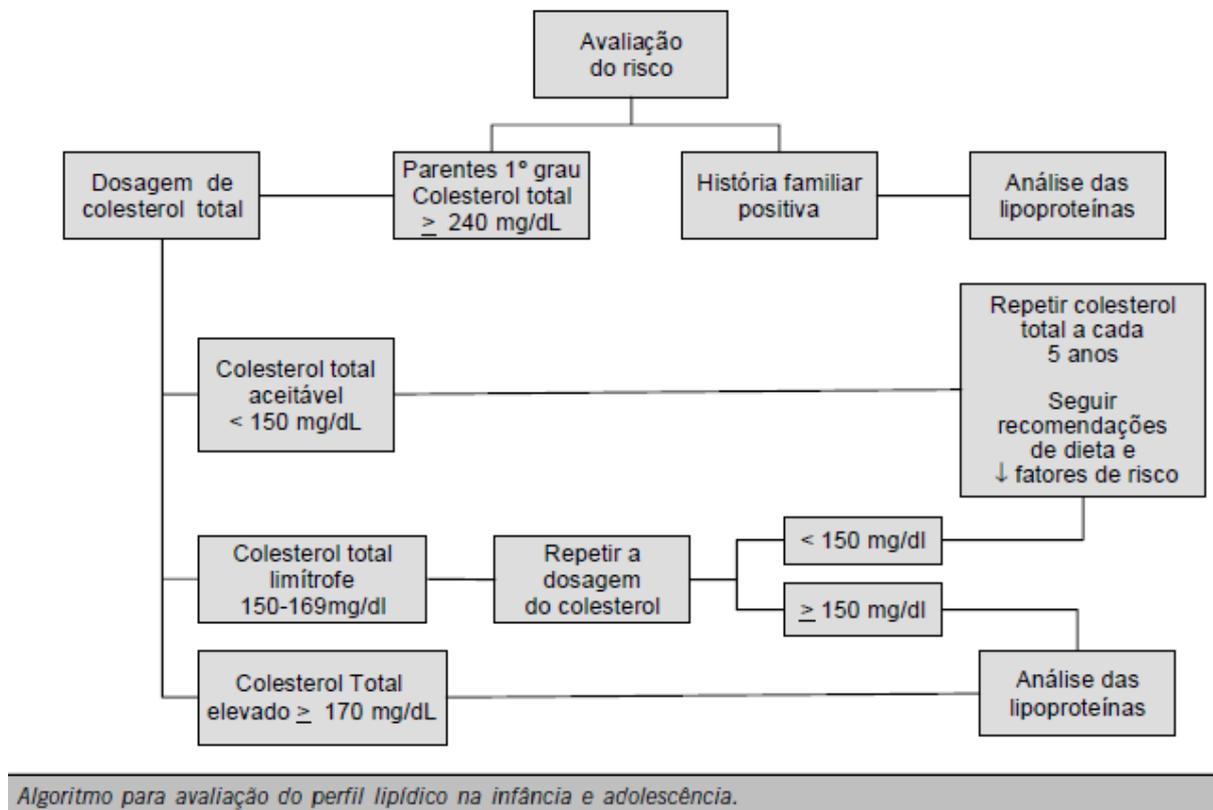
Lípides	Desejáveis (mg/dL)	Limitrofes (mg/dL)	Aumentados (mg/dL)
CT	<150	150-169	≥170
LDL-C	<100	100-129	≥130
HDL-C	≥45		
TG	<100	100-129	≥130

FONTE: I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. 2005

De acordo com I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência, os pré-requisitos presentes para a coleta de lipídios em crianças e adolescentes são:

- Estado metabólico estável;
- A dieta habitual e o peso devem ser mantidos por pelo menos duas semanas;
- Intervalo de pelo menos oito semanas entre procedimento cirúrgico e tal coleta;
- Nenhuma atividade física vigorosa nas 24 horas que antecedem o exame;
- Realizar jejum prévio de 12 a 14 horas; se necessário, pode ingerir água;
- Realizar as dosagens seriadas sempre que possível no mesmo laboratório.

O algoritmo I esquematiza a triagem e o seguimento de crianças com dislipidemia.



Algoritmo I

FONTE: I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. 2005

A avaliação do perfil lipídico deve ser realizada em crianças com história familiar e/ou naquelas com sobrepeso ou obesidade. Nestas últimas, devem ser avaliados outros componentes da síndrome metabólica, como resistência insulínica, diabetes tipo 2, hipertensão e obesidade central (Gonçalves *et al.*, 2009).

A atividade física regular pode propiciar a melhora da obesidade infantil e, secundariamente, o controle da dislipidemia. Estudos populacionais mostram que o sedentarismo infantil é a causa mais importante da epidemia mundial de obesidade nessa faixa etária, que determinou o aumento da prevalência de dislipidemia em todo o mundo (Giuliano *et al.*, 2008).

III.3.2 – HIPERCOLESTEROLEMIA

A hipercolesterolemia é um distúrbio lipídico que se caracteriza por níveis séricos elevados de colesterol total e LDL, decorrente de dieta inadequada ou por fatores genéticos.

As doenças cardiovasculares (DCV) são hoje em dia a principal causa de mortalidade no mundo ocidental (Santiago *et al.*, 2012). Em crianças e adolescentes, a hipercolesterolemia é fator de risco para futura doença cardiovascular, particularmente quando associada a outros fatores como a hereditariedade, assim determinando o aparecimento das primeiras manifestações na parede arterial em idades precoces, com expressão na idade adulta, em mobilidade e mortalidade (Santiago *et al.*, 2012).

Inicialmente, uma vez verificada a ocorrência de hipercolesterolemia, deve-se avaliar a possibilidade de a mesma ser secundária. A principal causa associada é a obesidade, seguida de outras menos frequentes, como diabetes mellitus, infecção pelo HIV, síndrome nefrótica e lúpus eritematoso sistêmico. Quando há tendência à hiperlipidemia hereditária, é recomendável a triagem lipídica dos familiares de 1º grau (Giuliano *et al.*, 2008).

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma forma autossômica dominante de hipercolesterolemia causada por defeitos na atividade do receptor de LDL (Rodenburga *et al.*, 2004; Goldman *et al.*, 2010). A grande maioria dos pacientes acometidos apresenta mutações no gene do receptor de LDL. Heterozigotos para as mutações do receptor de LDL ocorrem a uma frequência possível de 1 em 500 na população (Goldman *et al.*, 2009). Estima-se que no mundo todo existam mais de 10.000.000 de indivíduos portadores de HF, no entanto, menos

de 10% desses têm diagnóstico conhecido de HF, e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante (SBC, 2012). Esta doença se caracteriza por níveis elevados de colesterol total e LDL-C, história familiar de hipercolesterolemia e por morte prematura decorrente de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau (Gonçalves *et al.*, 2009).

Em crianças com HF, existe disfunção endotelial e aumento da espessura médio-intimal das artérias carótidas, preditor de aterosclerose prematura na vida adulta. O tratamento hipolipemiante por dois anos nas crianças portadoras de HF induz regressão significativa na aterosclerose carotídea, sem afetar o crescimento, maturação sexual, níveis hormonais, enzimas hepáticas ou musculares (SBC, 2012).

Os níveis de colesterol total geralmente estão acima de 300 mg/dl com níveis de LDL-colesterol superiores a 200mg/dl. Os triglicerídeos em geral são normais. As características clínicas incluem espessamento do tendão do calcâneo, assim como xantomas nos tendões extensores dos joelhos e das mãos, o que reflete infiltração de macrófago com conteúdo lipídico nesses locais. Artralgias são comuns, talvez em razão da presença de inflamação mediada por macrófagos, e tendem a melhorar com a redução do colesterol. Em crianças e adolescentes a HF geralmente é assintomática (Jongh *et al.*, 2002), mas pode levar ao desenvolvimento de doença valvar aórtica em razão de infiltração de macrófagos na origem aórtica (Goldman *et al.*, 2009).

Manifestações clínicas (infarto do miocárdio, angina, morte súbita) consequentes a lesões ateroscleróticas são comuns antes dos 20 anos nos estados hipercolesterolêmicos familiares, particularmente na forma homozigótica (Forti *et al.*, 1998).

A suspeita de hipercolesterolemia familiar em crianças e adolescentes tem por base os critérios estabelecidos pelo programa de rastreamento familiar *Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths* (MEDPED): valor de colesterol total > 270 mg/dl ou LDL > 200 mg/dl e parentes de primeiro grau com colesterol total > 220 mg/dl ou LDL > 155 mg/dl (SBC, 2005).

O diagnóstico e o tratamento das hipercolesterolemias são baseados na avaliação dos níveis plasmáticos do colesterol total (CT) e de LDL. Em crianças pode-se utilizar a determinação de CT em estudos populacionais, por método capilar, pois este não depende do jejum para ser coletado. Na prática clínica, utilizando método não capilar, quando os níveis de colesterol total plasmático são maiores do que 200mg/dl, deve-se proceder à análise das lipoproteínas no jejum (SBC, 2005).

Crianças cujos pais apresentem hipercolesterolemia têm uma possibilidade maior de também apresentarem esta dislipidemia. A análise do perfil lipídico deve ser feita em crianças que (SBC, 2005):

- Tenham pais ou avós com história de aterosclerose com idade menor que 55 anos;
- Tenham pais com colesterol total >240 mg/dl;
- Apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial, obesidade, tabagismo ou dieta rica em gorduras saturadas e/ou ácidos graxos trans;
- Utilizem drogas ou sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (SIDA, hipotireoidismo, etc.);
- Possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites).

A criança é triada antes dos 10 anos de idade quando há doença hiperlipemiante no paciente ou hipercolesterolemia e/ou doença cardiovascular precoce nos familiares. Exceto nesses casos, a triagem é realizada rotineiramente somente aos 10 anos de idade (Giuliano *et al.*, 2008). Toda criança, a partir dessa idade, deve ter uma determinação do colesterol total (CT) por meio de exame em sangue capilar da polpa digital. As crianças que apresentarem CT > 150 mg/dl e < 170 mg/dl deverão ter seus pais orientados em relação a medidas de mudança de estilo de vida, devendo ter este exame repetido anualmente; as crianças com CT > 170 mg/dl deverão ser submetidas à análise completa de lipídeos, após jejum de 12 horas (SBC, 2005).

III.3.3 – TRATAMENTO

O tratamento das dislipidemias fundamenta-se na adoção de padrões alimentares adequados, de acordo com o desvio lipídico apresentado, mantendo-se a ingestão de vitaminas e a quantidade de calorias necessárias para o desenvolvimento e crescimento da criança ou adolescente. Paralelamente, estimula-se a prática de exercícios físicos aeróbicos e controlam-se outros eventuais fatores de risco (Forti *et al.*, 1998).

Para a hipercolesterolemia, recomenda-se a diminuição da ingestão de alimentos ricos em colesterol e em ácidos graxos saturados. O consumo de fibras solúveis (frutas, legumes, aveia, cevada) deve ser estimulado (Forti *et al.*, 1998).

Todas as crianças com LDL-C > 130 mg/dl devem ser acompanhadas. A primeira opção deve ser sempre o tratamento dietético (Gonçalves *et al.*, 2009). Se, após 6 meses de modificação do estilo de vida, os níveis de colesterol não reduzirem significante, o tratamento farmacológico pode ser considerado (Gonçalves *et al.*, 2009; Braamskamp *et al.*, 2012).

Após mudança de estilo de vida, a terapia hipolipemiante pode ser iniciada após 2 anos de idade, com avaliação individualizada (SBC, 2012). Os valores de referência do LDL-C para a intervenção com hipolipemiantes dependem dos fatores de risco presentes, como história familiar e magnitude da elevação do LDL-C. O objetivo terapêutico inicial é diminuir níveis de LDL-C sérico para valores <130 mg / dl (Braamskamp *et al.*, 2012) e reduzir xantomatose, diminuir os risco de pancreatite e prevenir o aparecimento de doença arterial coronariana (SBC, 2012).

Para crianças de 8 ou 9 anos com LDL-C persistentemente > 190 mg / dl após 6 meses de dieta, juntamente com uma história familiar positiva ou adicional fatores de risco, a terapia com estatina pode também ser iniciada. (Gonçalves *et al.*, 2009; Braamskamp *et al.*, 2012). São considerados fatores de risco:

- História familiar marcante de doença ou evento cardiovascular precoce;

- Associação de baixo nível de HDL-C, alto nível de triglicerídeos e partículas de LDL-C de pequeno tamanho;
- Associação de sobrepeso ou obesidade e sinais de Síndrome Metabólica;
- Presença de outra condição médica associada com aumento do risco de aterosclerose como diabetes, AIDS, lúpus eritematoso sistêmico, transplante de órgão ou câncer;
- Presença de hipertensão arterial;
- Tabagismo assim como exposição passiva ao fumo;
- Presença de outros marcadores elevação de homocisteína e proteína C-reativa.

As principais drogas utilizadas no controle da hipercolesterolemia em crianças são as resinas biliares, os inibidores da absorção do colesterol e as estatinas.

As **resinas biliares** diminuem a absorção intestinal de ácidos biliares e aumentam a expressão de receptores hepáticos para o LDL-C, causando redução no colesterol sérico. Essas drogas podem causar aumento nos níveis de triglicerídeos, interferem na absorção de vitaminas lipossolúveis e, frequentemente, causam efeitos colaterais gastrointestinais. A redução no nível sérico de LDL-C varia entre 13 e 20%, e sua dose varia entre 2 e 12 g/dia (Gonçalves *et al.*, 2009). O colestipol e a colestiramina são as resinas aprovadas para uso em crianças (SBC, 2005).

A **ezetimiba** é um inibidor da absorção do colesterol e reduz o LDL-C em cerca de 20% e os triglicerídeos em 5%. Ela também causa aumento discreto do HDL-C (1%). É usada, preferencialmente, em conjunto com as estatinas em crianças com hiperlipidemia grave que não respondem a monoterapia com estatinas (Gonçalves *et al.*, 2009; SBC, 2012). Seu uso em crianças com idade superior a 10 anos já foi aprovado nos EUA para pacientes com hipercolesterolemia grave na dose de 10 mg/dia (Gonçalves *et al.*, 2009).

ESTATINAS

As estatinas são as drogas de escolha para o tratamento da hipercolesterolemia (Rodenburga *et al.*, 2004; Gonçalves *et al.*, 2009). Elas agem inibindo a HMG-CoA redutase, uma das enzimas chave na síntese intracelular do colesterol. Sua inibição reduz o conteúdo intracelular de colesterol e, como consequência, há aumento do número de receptores de LDL nos hepatócitos que então removem mais VLDL e LDL da circulação para repor o colesterol intracelular (SBC, 2007; Gonçalves *et al.*, 2009). Além da síntese do colesterol intra-hepático, as estatinas também podem reduzir a absorção do colesterol intraluminal (Penildon, 2010).

As estatinas reduzem a mortalidade cardiovascular e a incidência de eventos isquêmicos coronários agudos, necessidade de revascularização do miocárdio, AVC. (SBC, 2007)

As estatinas devem ser administradas por via oral, em dose única diária, preferencialmente à noite para os fármacos de curta meia-vida ou em qualquer horário naqueles com meia-vida maior como a atorvastina e a rosuvastatina. O efeito terapêutico só será mantido com doses diárias, não devendo o fármaco ser suspenso ou usado em dias alternados, salvo haja efeito colateral ou contraindicação clínica (SBC, 2007).

Os efeitos colaterais das estatinas incluem hepatotoxicidade com aumento das transaminases (geralmente transitório), miotoxicidade com mialgia e/ou raramente rabdomiólise e ainda teratogenicidade (Gonçalves *et al.*, 2009). No entanto, para identificar possíveis efeitos adversos recomenda-se a dosagem dos níveis basais de creatinofosfoquinase (CK) e de transaminases. As estatinas devem ser suspensas caso ocorra um ou mais dos seguintes critérios: aumento progressivo da CK ou persistência dos sintomas musculares. Nestas situações, após normalização do distúrbio que levou à suspensão, a mesma estatina com dose menor pode ser reiniciada ou outra estatina pode ser tentada (SBC, 2007). São evidências de hepatotoxicidade: icterícia, hepatomegalia, aumento de bilirrubina direta e do tempo de protrombina. Nos casos com identificação objetiva de hepatotoxicidade, ou seja,

dois ou mais dos referidos sinais, recomenda-se a suspensão da estatina e pesquisa da etiologia. As estatinas são contraindicadas em pacientes com hepatopatias agudas (SBC, 2007). São contraindicadas também durante a gestação. Adolescentes e mulheres em idade fértil não devem fazer uso de estatinas sem uma adequada contracepção, pois seu uso pode estar associado com malformações, especialmente do sistema nervoso central (SBC, 2005).

Podem ocorrer ainda interações medicamentosas com aumento do risco de toxicidade (macrolídeos, antifúngicos, inibidores da protease, bloqueadores do canal de cálcio e ciclosporina) e diminuição do nível sérico das estatinas (rifampicina, barbitúricos e carbamazepina) (Gonçalves *et al.*, 2009).

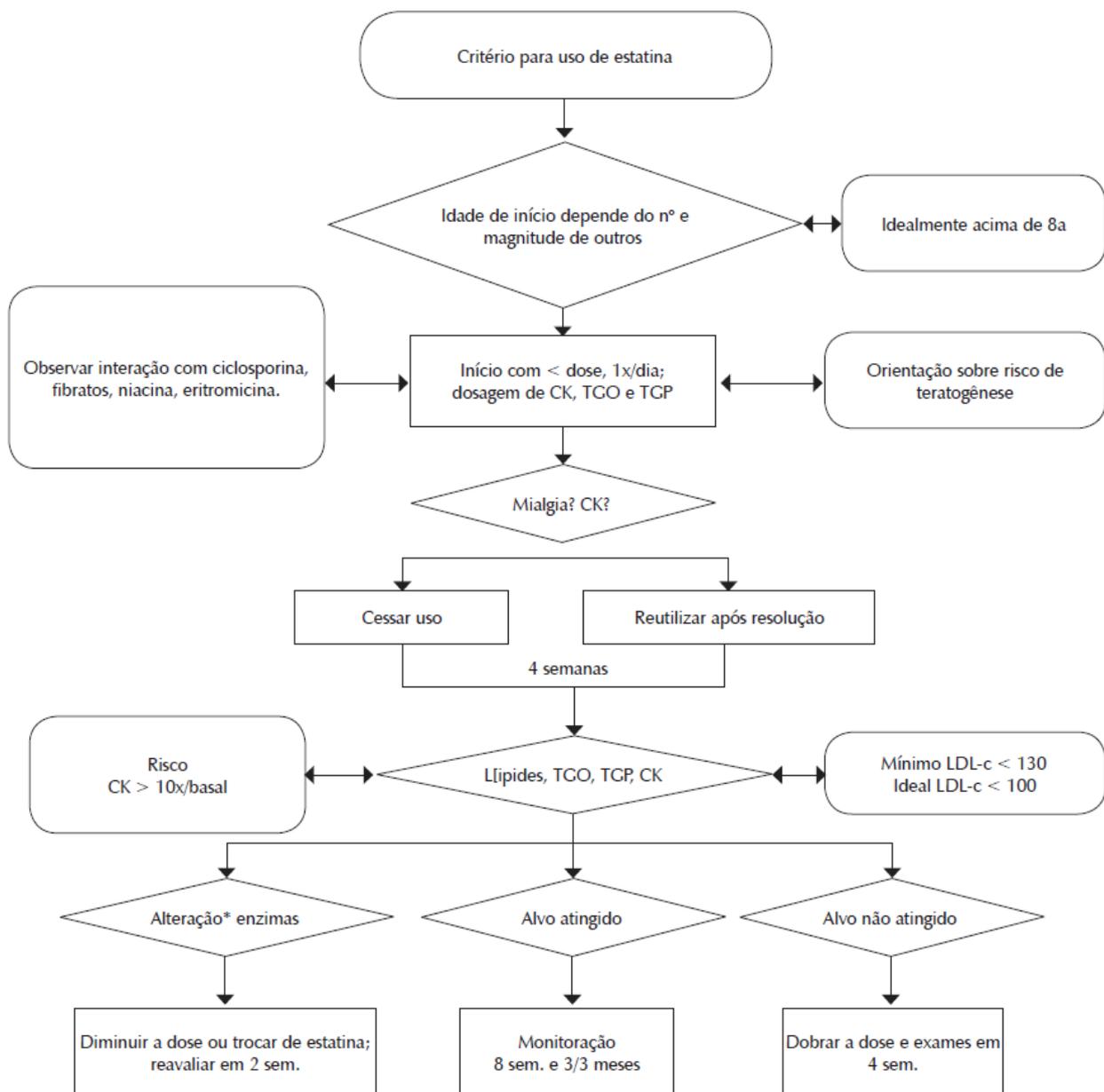
As estatinas são utilizadas, quando possível, para pacientes com idade superior a 10 anos e após a menarca (Forti *et al.*, 1998; Giuliano *et al.*, 2008) Em alguns casos, pode ser considerado o início do tratamento antes dos 10 anos de idade (Gonçalves *et al.*, 2009). A utilização dessas drogas deve ser cautelosa, em baixa dose, com atenção para efeitos adversos. A dosagem é ajustada individualmente, de acordo com os efeitos adversos e a eficácia na redução do LDL-C (Giuliano *et al.*, 2008).

Existem quatro estatinas aprovadas pela *Food and Drug Administration* nos EUA para o uso clínico: sinvastatina, lovastatina, atorvastatina e pravastatina. A dose da sinvastatina é de 10 a 40 mg/dia; a da lovastatina é de 10 a 40 mg/dia; a da atorvastatina é de 10 a 20 mg/dia; e a dose da pravastatina é de 20 mg/dia para crianças com idade de 8 a 13 anos e de 40 mg/dia para idade de 14 a 18 anos (Gonçalves *et al.*, 2009). Doses maiores que as descritas podem ser utilizadas, após análise individual de risco em crianças. Em crianças e adolescentes, sugere-se a utilização inicial da menor dose possível de estatinas, preferencialmente associada a inibidores da absorção do colesterol (SBC, 2012).

A redução nos níveis de LDL-C varia entre 21 e 41%. O HDL pode aumentar em 5%, e conseqüentemente atenuar o espessamento médio-intimal e melhorar a função endotelial (SBC, 2012).

As crianças em tratamento com estatinas devem ser monitorizadas quanto ao crescimento (estatura, peso, índice de massa corporal), maturação sexual e desenvolvimento. Dosagens de creatinoquinase e transaminases devem ser realizadas a cada 3 ou 6 meses. A dieta deve ser monitorizada, estimulando o baixo teor de lipídeo e deixando clara sua importância para o sucesso do tratamento (Gonçalves *et al.*, 2009).

O algoritmo II representa a monitoração do uso de estatina em criança e adolescente:



*CPK: sintomático + 3 a 10 x
Assintomático > 10 x

Diante do alto risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes dislipidêmicos, principalmente em crianças, é necessária a adoção de uma estratégia terapêutica eficaz, minimizando tais riscos futuramente. Está havendo atualmente uma verdadeira epidemia mundial de obesidade, e é cada vez mais comum a presença de crianças e adolescentes obesos. Associado a obesidade e aos maus hábitos alimentares, a hipercolesterolemia atinge cada vez mais pacientes nesta faixa etária. A correção dos hábitos alimentares aliada a prática de exercícios físicos é fundamental no controle da hipercolesterolemia, sendo essa estratégia terapêutica adotada inicialmente. O tratamento medicamentoso só deve ser tentado em pacientes com anormalidades lipídicas graves ou com condições de alto risco após falha das modificações do hábito alimentar e estilo de vida. Nessas circunstâncias é preciso saber escolher qual o medicamento mais eficaz no controle das alterações lipídicas, sabendo os principais efeitos adversos de cada medicamento. Sendo assim, o propósito desse estudo é justamente conhecer as principais estatinas utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes, bem como avaliar a sua eficácia e efeitos adversos.

IV. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura com a finalidade de analisar e descrever produções científicas referentes ao uso de estatinas no tratamento da hipercolesterolemia na infância e adolescência.

O estudo tem o objetivo de revisar a literatura com relação à eficácia dessas drogas nessa faixa etária, assim como também relatar os principais efeitos adversos e as indicações para o uso nessa população.

Foi realizada a pesquisa de artigos científicos referente ao tema utilizando os descritores: estatinas, crianças, adolescência e hipercolesterolemia, encontrados no DEcS.

Os critérios de inclusão dos artigos para esta pesquisa foram: ensaios clínicos, livre acesso do artigo na íntegra; crianças e adolescentes (até 18 anos) como público-alvo dos estudos; artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2003 a 2013); publicação dos artigos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa. A mudança no perfil lipídico e a ocorrência de reações adversas foram as variáveis de desfecho analisadas com o uso de estatinas.

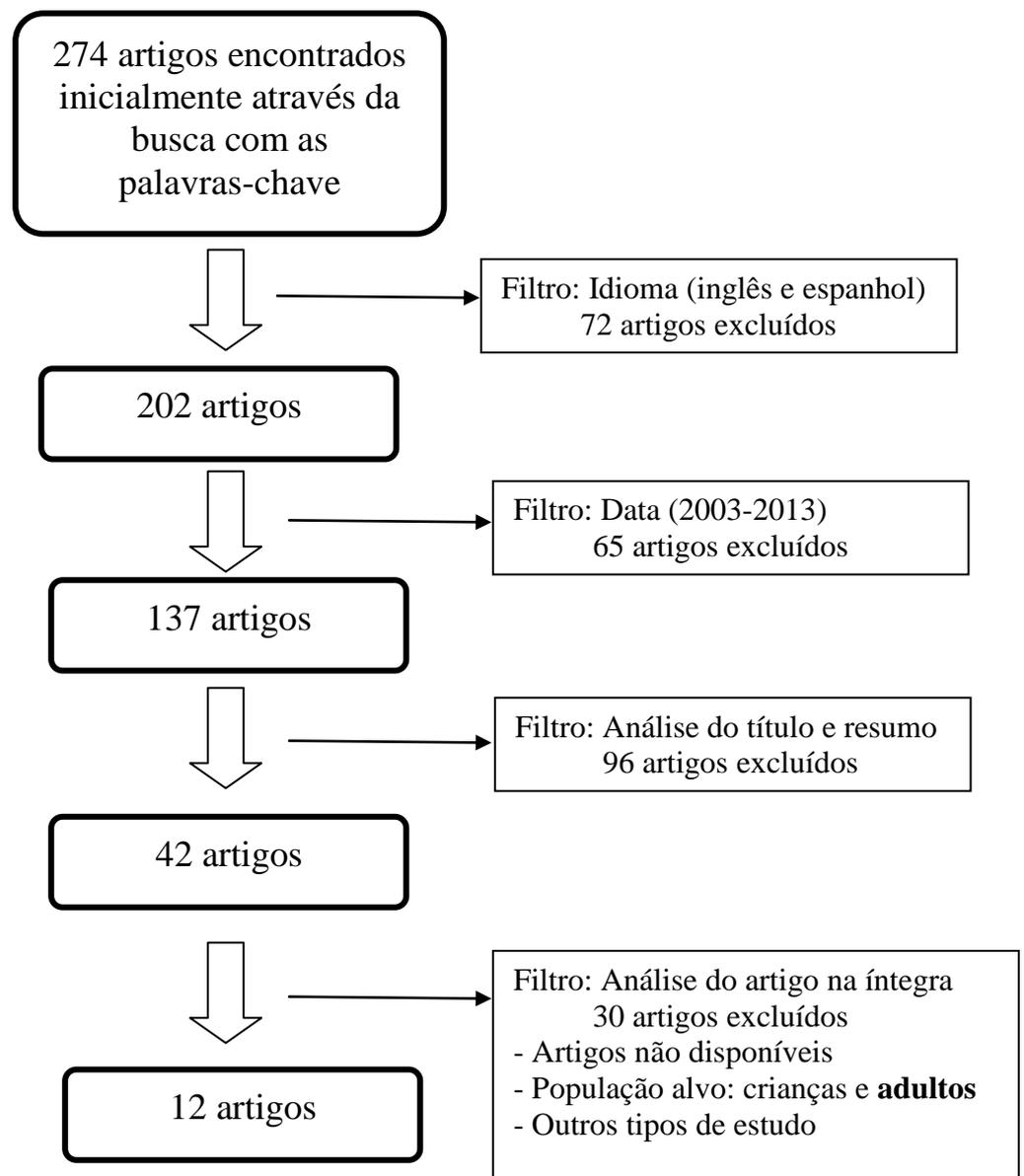
Os critérios de exclusão foram: estudos que envolvessem adultos; publicação de artigos em outros idiomas; artigos publicados há mais de dez anos (além de 2003); outros desenhos de estudos; não avaliação do perfil lipídico (desfecho de interesse).

Para a busca dos artigos foi utilizado o banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde. A estratégia de busca empregada foi: estatinas *AND* criança *OR* adolescente *AND* hipercolesterolemia. Os artigos identificados estavam disponíveis no MEDLINE. No banco de dados SCIELO não foram encontrados artigos que atendessem aos critérios de inclusão.

Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos encontrados, foi utilizada a escala de PEDro (quadro 1). A pontuação dessa escala varia de 0 (qualidade metodológica mínima) à 10 (qualidade metodológica máxima). Cada item contemplado equivale a 1 ponto.

V. RESULTADOS

Foram selecionados 12 ensaios clínicos para esta revisão. Destes, quatro abordam a sinvastatina, três analisam a pravastatina, dois abordam a atorvastatina, um estuda a rosuvastatina, um estuda a fluvastatina e um analisa a lovastatina. A fluxograma a seguir mostra o processo de busca e seleção dos artigos:



Fluxograma 1 – Processo de seleção dos artigos

Quadro 1 – Avaliação da qualidade metodológica – Escala de PEDro

Artigos Escala PEDro												
	<i>Dirisamer et al.</i>	<i>Ferreira et al.</i>	<i>Van der Graaf et al./ 2008</i>	<i>García-de-la-Puente et al.</i>	<i>Gandelman et al.</i>	<i>Mc Crindle et al.</i>	<i>Clauss et al.</i>	<i>Avis et al.</i>	<i>Van Der Graaf et al./ 2006</i>	<i>Wiegman et al.</i>	<i>Rodenburg et al.</i>	<i>Koeijvoets et al.</i>
1. Especificações dos critérios de inclusão*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Distribuição aleatória	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
3. Distribuição foi cega	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
4. Semelhança inicial entre os grupos	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1
5. Cegamento dos sujeitos	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
6. Cegamento dos pesquisadores	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
7. Cegamento dos avaliadores	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
8. Medidas de um desfecho primário (85% dos participantes)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9. Análise da intenção de tratar	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
10. Comparações intergrupos	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
11. Avaliação de precisão e variabilidade	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Escore total de pontos	3/10	4/10	9/10	9/10	4/10	8/10	10/10	10/10	3/10	9/10	7/10	9/10

*Item não utilizado para o cálculo do escore PEDro.

Dois artigos avaliados tiveram nota 3, e dois tiveram nota 4, o que mostra a baixa qualidade metodológica desses trabalhos. Um artigo obteve nota 7, outro artigo obteve nota 8,

quatro tiveram nota 9 e dois obtiveram a nota máxima 10, demonstrando uma alta qualidade metodológica desses trabalhos. Logo percebemos uma discrepância dos trabalhos no que se refere a qualidade metodológica.

O população total do estudo foi de 1084 indivíduos (Sinvastatina – 389; Atorvastatina – 226; Lovastatina – 54; Rosuvastatina – 176; Fluvastatina – 85; e Pravastatina – 214). A idade dos participantes variou de 4 a 17 anos. A duração dos estudos variou de 30 dias a 4,5 anos.

A seguir são descritos os estudos selecionados para esta revisão.

V.1 Sinvastatina em crianças e adolescentes

Foram encontrados quatro artigos analisando o uso de sinvastatina em crianças e adolescentes.

Em um estudo de 2003, Dirisamer *et al.* analisaram o efeito da baixa dose de sinvastatina por um ano em crianças com hipercolesterolemia familiar (HF). Esse estudo foi um ensaio clínico aberto, realizado em um único centro e com dieta controlada. O tempo de duração do estudo foi de 18 meses. Antes da terapia medicamentosa, as crianças receberam durante 3 meses uma dieta baixa em colesterol com consumo diário de cerca de 1600 kcal / dia.

A amostra foi constituída por vinte crianças e adolescentes (12 do sexo feminino e 8 do sexo masculino) com idade entre 10 e 17 anos (média de 13,0 +/- 2,4 anos). O participantes possuíam níveis de LDL-C > 190 mg/dl, e índice de massa corporal (IMC) entre os percentil 5 e 85 para idade. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um grupo com LDL-C < 220 mg/dl, fez uso de sinvastatina na dose de 5 mg/dia, o outro com LDL-C > 220 mg/dl, começaram com 10 mg/ dia. Se durante as primeiras oito semanas, o intervalo de

LDL-C de 150-170 mg/dl não fosse atingido, a dosagem diária poderia ser aumentada gradualmente até 20 mg. O nível de corte a ser atingido foi de LDL-C < 170 mg/dl (variação de 150 - 170 mg / dl).

As concentrações médias de colesterol total e LDL-C antes do tratamento foram de 322 mg/dl e 249 mg/dl respectivamente. O HDL-C e triglicerídeos foram de 50 mg/dl (variação de 42-62 mg/dl) e 99 mg/dl (variação de 70-143 mg/dl), respectivamente. Não houve diferenças significativas entre meninos e meninas nos níveis basais pré-tratamento.

Um total de nove pacientes começaram com 5 mg de sinvastatina, enquanto que em cinco a dosagem diária foi aumentada para 10 mg após a primeira visita. Os outros quatro participantes conseguiram atingir o nível terapêutico recomendado (LDL-C <170 mg / dl). No outro grupo, um total de 11 pacientes iniciaram com 10 mg sinvastatina, enquanto que em cinco pacientes, a dosagem diária foi aumentada até 20 mg de sinvastatina depois da primeira visita. Seis pacientes alcançaram o nível terapêutico recomendada no primeiro período com 10 mg de sinvastatina diariamente.

A redução percentual na concentração de LDL-C foi de 25% ($p < 0,001$) no período de uso de sinvastatina de 5 mg, 30% ($p < 0,0001$) no período de 10 mg de sinvastatina e 36% ($p < 0,001$) no período de 20 mg de sinvastatina. O colesterol total foi reduzido em 19% ($p < 0,001$) no período de uso de sinvastatina de 5 mg, 26% ($p < 0,0001$) no período de 10 mg e de 29% ($p < 0,01$) durante o período de 20 mg.

Os níveis de triglicerídeos diminuíram em 21% no grupo de tratamento com 20 mg e 12,6% e 14,3% no de 5 mg e 10 mg, respectivamente (sem significância). Com relação ao HDL-C, houve uma diminuição de 5,9 % no grupo de tratamento com 5 mg de sinvastatina, aumento de 2,9 % no grupo de 10 mg e redução de 10,9 % no grupo de 20 mg, também sem significância.

Três indivíduos apresentaram alterações nos exames laboratoriais. Dois participantes (um em uso de 5 mg/dia e o outro em uso de 10 mg/dia) mostraram valores levemente mais

elevados de creatinoquinase. Um participante em uso de 10 mg/dia de sinvastatina apresentou elevação transitória de ALT e GGT.

Foram identificados poucos casos de eventos adversos nos participantes. Dois rapazes (um tratado com 5 mg e outro tratado com 10 mg) apresentaram cefaleia de curta duração na manhã do primeiro dia de tratamento. Uma menina, recebendo 5 mg de sinvastatina, relatou mialgia durante cerca de 2 semanas. Dois outros participantes (um do sexo masculino tratado com 10 mg e um do sexo feminino tratado com 5 mg de sinvastatina) tiveram queixas gastrointestinais, que foram resolvidas sem alterar a medicação.

Ferreira *et al.* (2007) analisaram, em um ensaio clínico aberto, 36 crianças (18 com hipercolesterolemia e 18 saudáveis) com idades entre 6-18 anos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento com sinvastatina durante um mês sobre a função endotelial de crianças e adolescentes com hipercolesterolemia. Os critérios utilizados para o diagnóstico de hipercolesterolemia foram LDL-C > 129 mg/dl e colesterol total > 199 mg/dl. As crianças com hipercolesterolemia receberam sinvastatina 10 mg/dia durante 1 mês. A vasodilatação mediada por fluxo foi realizada por ultrassom de alta resolução na artéria braquial em todos os participantes do estudo na admissão e também no fim do estudo.

Os critérios de exclusão foram obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, síndrome nefrótica, insuficiência renal, hipotireoidismo, doenças sistêmicas agudas ou crônicas, tratamento com drogas de qualquer classe, tabagismo e abuso de álcool ou drogas.

Durante as visitas nenhum dos participantes queixaram-se de sintomas e não foram observadas alterações no exame físico. No grupo de participantes com hipercolesterolemia, nenhum tinha xantomas tendíneos, xantelasma, ou arco corneano.

Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, sexo, IMC, pressão arterial e diâmetro luminal dos vasos. No entanto, as concentrações de colesterol total, LDL-C, triglicédeos, VLDL-C e fibrinogênio plasmático foram significativamente maiores no grupo com hipercolesterolemia do que nos controles. No grupo controle, as concentrações

médias de colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e VLDL-C foram respectivamente 154,3 mg/dl, 89,3 mg/dl, 50,1 mg/dl, 74,6 mg/dl e 14,9 mg/dl. Já no grupo de participantes com hipercolesterolemia, as concentrações médias de colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e VLDL-C foram respectivamente 259,4 mg/dl, 187,7 mg/dl, 52 mg/dl, 98,2 mg/dl e 14,9 mg/dl. A vasodilatação mediada por fluxo estava comprometida no grupo com hipercolesterolemia (média de $5,3 \pm 4,7$ %) em comparação ao grupo controle ($15 \pm 5,9$ %) ($p < 0,001$).

Após um mês de uso de sinvastatina, foram observadas reduções significativas nas concentrações de colesterol total (29%, $p < 0,001$), LDL-C (37%, $p < 0,001$), apo B (36%, $p < 0,001$) e HDL-C (7,6%, $p = 0,028$). As reduções de triglicerídeos e VLDL-C não foram significativas (6,1 e 6,8%, respectivamente). A vasodilatação mediada por fluxo mostrou um aumento absoluto de $7,6 \pm 8,6$ % ($p = 0,001$), atingindo valores comparáveis aos do grupo controle (média de $12,9 \pm 7,6$ %). O tratamento não alterou os níveis de fibrinogênio ($p = 0,379$). Não houve nenhum relato de efeitos colaterais relacionados com a droga e não houve mudanças significativas nas concentrações de ALT, AST ou de CK, exceto em dois casos: uma menina de 6 anos de idade, que apresentou um aumento nos níveis de transaminases acima de 10 vezes os valores normais e uma adolescente que apresentou valores de ALT e AST duas vezes em relação aos valores normais. Em ambos os casos, os níveis voltaram ao normal após descontinuação da droga.

Em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e placebo-controlado, Van der Graaf *et al.* (2008) estudaram a eficácia e segurança da coadministração de sinvastatina e ezetimiba em adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). Participaram desse estudo, homens e mulheres pós-menarca entre 10 e 17 anos, com HFHe, estágio Tanner de II ou mais, com peso de pelo menos 40 Kg e acima do percentil 10.

Para participar desse estudo os indivíduos deveriam ter o nível de triglicerídeos em até 350 mg/dl e valores de LDL-C entre 159 mg/dl e 400mg/dl. Os testes de função hepática e

creatinofosfoquinase (CPK) deveriam estar em até 1,5 vezes o limite superior da normalidade. As mulheres não deveriam estar grávidas e para aquelas sexualmente ativas foi necessário utilizar métodos contraceptivos adequados.

Alguns critérios de exclusão foram: presença de distúrbios cardíacos, digestivos ou do sistema nervoso central; *diabetes mellitus* inadequadamente controlado ou recém-diagnosticado; doença metabólica ou endócrina descontrolada que possa influenciar os níveis de lipídios ou lipoproteínas; doença renal, doença hepática; vírus da imunodeficiência humana; coagulopatia conhecida; hipercolesterolemia familiar homozigótica; uso excessivo de álcool ou drogas; puberdade atrasada.

Foram proibidos durante o estudo o uso as drogas modificadoras dos lipídios, corticosteroides, aspirina superior a 325 mg/dia, orlistat ou sibutramina, ciclosporina e agentes que interagem com a sinvastatina, incluindo amiodarona, verapamil e ácido fusídico.

O estudo foi desenvolvido em três etapas. Durante a primeira etapa, os indivíduos foram randomizados para receber 10, 20, ou 40 mg/dia de sinvastatina mais placebo ou ezetimiba na dose de 10 mg/dia durante 6 semanas. Na segunda etapa, os indivíduos receberam 40 mg/dia de sinvastatina mais placebo ou 10 mg/dia de ezetimiba durante 27 semanas. Na terceira etapa, todos os indivíduos receberam 10 ou 20 mg/dia de sinvastatina mais ezetimiba 10 mg/dia por 20 semanas. Durante a terceira etapa, as doses de sinvastatina poderiam ser modificadas até 20 ou 40 mg/dia para alcançar as metas individuais de LDL-C, conforme determinado pelos investigadores. Todos os medicamentos foram administrados oralmente à noite. As etapas 1 e 2 foram estudos duplo-cego, e a etapa 3 foi um ensaio clínico aberto.

O desfecho primário foi a mudança nos níveis de LDL-C no grupo de sinvastatina mais ezetimiba em relação à monoterapia com sinvastatina. Os principais desfechos secundários incluíram a comparação de outros parâmetros lipídicos, como colesterol total, HDL-C, triglicérides e apo B.

Foram randomizados 248 pacientes elegíveis para a primeira etapa que consistiu em seis grupos de tratamento que receberam ezetimiba mais sinvastatina ou monoterapia com sinvastatina (126 no grupo de sinvastatina mais ezetimiba e 122 no grupo de sinvastatina em monoterapia). A média de idade foi de 14 anos (SD 1,9) e 14,3 anos (SD 1,8) no grupo de sinvastatina mais ezetimiba e no grupo de sinvastatina em monoterapia respectivamente. A média de LDL-C no início do estudo foi de 225,2 mg/dl (SD 41,7) no grupo de sinvastatina mais ezetimiba e 218,6 mg/dl (SD 44,1) grupo de sinvastatina em monoterapia. Os grupos foram equilibrados para a idade, raça e níveis basais de LDL-C. A duração do tratamento foi em média de 228 dias.

Após 6 semanas de tratamento, o estudo mostrou uma redução significativamente maior nos níveis de LDL-C em indivíduos que receberam ezetimiba em associação com sinvastatina, em comparação com aqueles que receberam sinvastatina isoladamente ($p < 0,01$). Também foram observadas diferenças nas reduções nos níveis de colesterol total ($p < 0,01$), e de apo B ($p < 0,01$) entre os grupos. Não houve diferenças significativas no aumento dos níveis de HDL-C ($p = 0,95$) e na diminuição dos níveis de triglicerídeos ($p=0,48$) entre os respectivos grupos. Com relação ao nível de LDL, a coadministração de ezetimiba com 10, 20, ou 40 mg de sinvastatina em comparação com a monoterapia com sinvastatina resultou em uma redução de 46,7% versus 30,4%, 49,5% contra 34,3% e 52,1% versus 38,6% em relação a linha de base, respectivamente ($p < 0,01$ para todas as comparações), resultando em diferenças incrementais entre os grupos de 16,3%, 15,2% e 13,6%, respectivamente.

No final da segunda etapa (semana 33), os parâmetros lipídicos em indivíduos no grupo de coadministração de ezetimiba mais 40 mg de sinvastatina, quando comparado com o grupo de monoterapia com 40 mg de sinvastatina mostrou uma redução significativa de LDL-C (15,9% de diferença entre os grupos), colesterol total (13,2% de diferença) e apo B (14,8% de diferença). Não foram observadas diferenças significativas no aumento de HDL-C ($p = 0,58$) entre os grupos, mas os níveis médios de triglicerídeos diminuíram significativamente

no grupo de ezetimiba mais sinvastatina (9,5% de diferença), em comparação com o grupo de monoterapia com sinvastatina.

Na semana 53, final da terceira etapa, a redução percentual média de LDL-C na população geral (n = 200 no final do estudo) foi de 49,1% em relação à linha de base. Com relação ao colesterol total e triglicerídeos, houve uma redução percentual média de 38,5% e 16,6% respectivamente. Houve um aumento de 3,3% nos níveis de HDL-C em relação aos níveis de linha de base.

No final da segunda etapa foram observados eventos adversos em 105 pacientes (83%) no grupo de ezetimiba coadministrada com sinvastatina e em 103 pacientes (84%) no grupo de monoterapia com sinvastatina. No final da terceira etapa, os eventos adversos foram relatados em 168 pacientes (71%). Os eventos adversos encontrados mais importantes foram dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, nasofaringite, sinusite, aumento de ALT, aumento de CPK, mialgia, cefaleia e tosse.

Seis indivíduos tiveram aumento de transaminases de pelo menos três vezes o limite superior de normalidade durante o estudo (um sujeito no grupo de ezetimiba mais 20 mg de sinvastatina, dois casos no grupo de ezetimiba com 40 mg sinvastatina, dois casos no grupo de 40 mg de sinvastatina em monoterapia, e um caso durante a terceira etapa). Todos os valores elevados de ALT e AST foram resolvidos com a interrupção da terapia. Dois indivíduos tiveram elevação de CPK em 10 vezes o limite superior da normalidade sem sintomas musculares associados (um indivíduo do sexo feminino que apresentou um valor máximo de 19.530 mU/ml durante a etapa 2 no grupo de tratamento com 10 mg de ezetimiba e 40 mg de sinvastatina; um indivíduo do sexo masculino teve um valor máximo de 3.666 mU/ml durante etapa 1 no grupo de tratamento com 10 mg de ezetimiba e 20 mg de sinvastatina). O valor de CPK foi normalizado nesses participantes após a interrupção do tratamento. Oito indivíduos relataram mialgia (sete que receberam ezetimiba e sinvastatina, e um que recebeu sinvastatina apenas). Nesses indivíduos os valores de CPK estavam normais.

Não houve efeitos adversos clinicamente significativos sobre o crescimento, avaliado pela medição da altura e peso, maturação sexual, ou hormônios esteroides. Em 238 indivíduos que receberam ezetimiba mais sinvastatina durante o estudo (até 53 semanas), apenas 7 (3%) interromperam o tratamento devido a eventos adversos. Os eventos adversos que levaram à descontinuação foram mialgia, aumento da ALT, náuseas, aumento de CPK no sangue e espasmos musculares.

García-de-la-Puente *et al.* (2009) analisaram em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo a eficácia da sinvastatina em crianças com hiperlipidemia secundária a desordens renais. 25 pacientes com idades entre 4 e 17 anos participaram desse estudo.

Os critérios de inclusão foram idade menor que 18 anos com níveis de colesterol igual ou superior a 200 mg/dl. Os critérios de exclusão foram história de reação adversa às estatinas, níveis de aspartato amino-transferase (AST) e alanina amino-transferase (ALT) em o dobro dos valores normais e gravidez.

Durante os três meses iniciais do estudo todos os participantes receberam uma dieta baixa em colesterol. Após esse período, os participantes foram aleatoriamente colocados em dois grupos. Em um grupo, os participantes recebiam placebo e no outro sinvastatina em doses de 5 mg para crianças com peso de até 30 kg e 10 mg para as crianças pesando mais de 30 kg. O tratamento foi administrado durante 1 mês, após o qual as doses de sinvastatina foram aumentados de 5 mg a 10 mg ou de 10 mg a 20 mg por mais dois meses. No final desta fase, houve um período de intervalo de 3 meses. Por fim, os tratamentos foram cruzados, onde os pacientes que estavam recebendo placebo passaram a receber sinvastatina durante 3 meses, com a mesma dose, enquanto que aqueles em uso anteriormente de sinvastatina passaram a receber placebo. Em todos os períodos do estudo, os pacientes continuaram com a dieta.

Doze indivíduos participaram do grupo de tratamento com sinvastatina e 13 indivíduos receberam placebo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em

relação à idade, peso, altura, sexo e estado nutricional. As doenças renais presentes entre os participantes foram glomeruloesclerose focal, glomerulonefrite membrano-proliferativa, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome nefrótica, nefropatia por imunoglobulina A, glomerulonefrite crônica e nefrite intersticial crônica.

Houve uma diminuição significativa nos níveis de colesterol sérico, LDL e nos níveis de triglicerídeos como resultado da combinação de dieta e sinvastatina. No grupo em tratamento com sinvastatina mais dieta o nível de colesterol total reduziu de 238,1 mg/dl para 185,5 mg/dl (redução de 23,3%) (<0.001). O nível de LDL alterou de 133,3 mg/dl para 88,4 mg/dl, mostrando uma redução de 33,7% (<0.001). Já o nível de triglicerídeos reduziu em 21%, passou de 273,6 mg/dl para 216,2 mg/dl ($p=0.018$). O nível de HDL aumentou levemente, mas sem significância estatística. Aumentou em 1,6 %, passou de 50 mg/dl para 50,8 mg/dl ($p=0,59$).

Ocorreram, durante o estudo, 52 eventos adversos, principalmente infecções (11 no grupo de sinvastatina e 18 no grupo placebo). Três pacientes tiveram aumento moderado e reversível de AST e ALT (um no grupo de sinvastatina e 2 no grupo placebo). Nenhum paciente apresentou elevação de AST ou ALT em mais de três vezes os valores normais. Sete pacientes tiveram ligeira e reversível elevação de CK (4 no grupo com sinvastatina e 3 no grupo placebo). Não houve elevação de CK em mais de dez vezes o valor normal. Nenhum participante interrompeu o tratamento.

V.2 Atorvastatina em crianças e adolescentes

Gandelman *et al.* (2011) buscaram avaliar a eficácia e tolerabilidade da atorvastatina em curto prazo em crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). Para isto, 39 crianças e adolescentes com HFHe geneticamente confirmada com LDL-C \geq 155 mg/dl foram incluídos neste estudo de 8 semanas, que se tratou de um ensaio clínico aberto, não controlado. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com seu estágio Tanner (ET). O estudo foi realizado em três centros: Grécia, Noruega e Canadá.

Participaram desse estudo meninos e meninas com idades entre 6 e 18 anos. Crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade eram classificados como Tanner \geq 2, enquanto que as crianças de 6 a 10 anos foram classificadas como Tanner 1. A dose inicial de atorvastatina foi de 10 mg/dia (formulado como um comprimido sólido) para os sujeitos de 10 a 17 anos de idade (Tanner \geq 2) e de 5 mg / dia (formulado como um comprimido mastigável para utilização pediátrica) para os sujeitos de 6 a 10 anos de idade (Tanner 1). Caso o indivíduo não alcançasse o nível alvo de LDL-C \leq 130 mg/dl na semana 4, a dose de atorvastatina era dobrada. As dietas não foram monitorados durante o período de estudo.

O objetivo primário foi avaliar os efeitos da atorvastatina sobre os níveis de lipídios plasmáticos após oito semanas de tratamento. Os parâmetros de eficácia foram definidos como: variações médias percentuais a partir da linha de base para o colesterol total (CT), LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglicerídeos (TG) e apolipoproteína (Apo) AI e Apo B.

Foram incluídos 15 crianças no grupo Tanner 1 e 24 adolescentes no grupo Tanner \geq 2 (avaliação de estadiamento sexual). A média de idade foi 8,7 (SD 1,8) anos no grupo Tanner 1 e 13,5 (SD 1,9) no grupo Tanner \geq 2. Os participantes foram tratados por um período médio de 55 dias no grupo Tanner 1 e 61,5 dias no grupo Tanner \geq 2. A dose de atorvastatina foi dobrada após a 4^a semana em mais da metade dos pacientes (10 no grupo Tanner 1 e 15 no grupo Tanner \geq 2).

O valor médio inicial de LDL-C foi de 5,87 mmol/L no grupo Tanner 1 enquanto que no grupo Tanner ≥ 2 o valor inicial foi de 5,81 mmol L. Na semana 8, em ambos os grupos, os níveis plasmáticos médios de LDL-C caiu em aproximadamente 40%. O nível de colesterol total caiu aproximadamente 35%. Os participantes do grupo Tanner ≥ 2 apresentaram níveis de triglicerídeos ligeiramente maiores do que os do grupo Tanner 1 (1,14 vs 0,89 mmol/L). Da mesma forma, uma maior redução no nível de triglicerídeos no plasma foi observado no grupo Tanner ≥ 2 em relação ao grupo Tanner 1 (21,05% vs 6,02%). No grupo Tanner ≥ 2 , os níveis de HDL-C foram ligeiramente mais baixos do que o grupo Tanner 1 (1,18 vs 1,35 mmol/L). A redução de VLDL-C foi superior no grupo Tanner ≥ 2 do que no grupo Tanner 1 (52,8 % vs 37,6 %). Aproximadamente 50% dos participantes alcançaram o alvo de 130 mg/dl na semana 8. As reduções nos níveis plasmáticos de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos foram maiores nos indivíduos cuja dose de atorvastatina foi duplicada na 4ª semana do que nos indivíduos que continuaram a receber a sua dose original. Os níveis de HDL-C diminuíram ligeiramente naqueles cuja dose foi dobrada.

No geral, não foi observada nenhuma diferença na segurança e tolerabilidade entre o grupo de indivíduos mais jovens e o grupo dos mais velhos. Um total de 16 eventos adversos foram relatados em nove pacientes no grupo Tanner 1 (quatro relacionado com o tratamento) e 17 eventos adversos ocorreram em 13 pacientes no grupo Tanner ≥ 2 (dois relacionados com o tratamento). Dor abdominal, náuseas, vômitos e dor de cabeça ocorreram em dois pacientes Tanner 1, o aumento dos níveis plasmáticos de ALT ocorreu em dois pacientes Tanner ≥ 2 (duas meninas de 13 anos) . Um aumento moderado e transitória de creatinina sérica foi observado em uma menina de 9 anos, que foi atribuída à redução da ingestão de água. Não houve nenhuma interrupção prematura durante o tratamento.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e aberto, Mc Crindle *et al.* (2005) avaliaram a segurança e a eficácia da atorvastatina (10-20 mg/dia) na diminuição dos níveis elevados de lipídios em indivíduos do sexo masculino e

feminino entre 10 e 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar. Esse estudo foi realizado em 20 centros em todo o mundo (seis nos Estados Unidos, cinco no Canadá, oito na Europa, e um na África do Sul).

Os critérios de inclusão para esse estudo foram: (1) Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar ou hipercolesterolemia grave com concentrações plasmáticas de LDL-C ≥ 190 mg/dl, ou concentrações de LDL-C ≥ 160 mg/dl) com história familiar positiva de hipercolesterolemia. (2) Níveis de triglicerídeos ≤ 400 mg/dl e (3) Estágio de desenvolvimento Tanner II ou superior. Os critérios de exclusão foram: (1) pré-menarca, gravidez ou em período de amamentação para os indivíduos do sexo feminino, (2) volume testicular ≤ 3 cm³ após os 12 anos em indivíduos do sexo masculino, (3) peso menor que o percentil 10 ou maior que percentil 95 para a idade, (4) doença hepática ativa ou disfunção hepática, aspartato transaminase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) $\geq 1,5$ vezes o limite superior normal (LSN) e (5) disfunção renal severa ou síndrome nefrótica.

A dose de atorvastatina era modificada para 20 mg/dia naqueles participantes que não atingiram níveis de LDL-C ≤ 130 mg/dl no final de 4 semanas. Todos os indivíduos que completaram a fase duplo-cego continuaram o tratamento durante mais 26 semanas com atorvastatina (10 mg/d).

A eficácia primária do tratamento foi avaliada através da alteração percentual nos níveis de LDL-C na semana 26 em relação aos níveis no início do tratamento. Os parâmetros de eficácia secundária foram designados como: alterações no colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, apolipoproteína (apo) A-1 e apo B.

Um total de 187 pacientes foram escolhidos para a fase duplo-cego. Destes, 140 foram atribuídos aleatoriamente ao tratamento com atorvastatina e 47 receberam placebo. A duração média do tratamento durante a fase duplo-cego foi de 182 dias para ambos os grupos de tratamento. Na semana 4 do estudo, 45 de 47 (95%) indivíduos tratados com placebo receberam a dose de 20 mg/dia. No grupo de tratamento com atorvastatina, 78 de 140 (55%)

indivíduos receberam a dose de 20 mg/dia. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p \leq 0,0001$). A média de idade dos participantes de ambos os grupos foi 14,1 anos.

O nível de colesterol total reduziu em média 31,4 % no grupo em tratamento com atorvastatina ($p < 0,001$) e 1,5% no grupo placebo. Com relação ao LDL-C, houve uma redução de 39,6 % com o uso de atorvastatina ($p < 0,001$) e 0,4% no grupo placebo. A atorvastatina provocou uma redução de 12% no nível de triglicerídeos ($p = 0,03$), já no grupo placebo o nível desse lipídio aumentou em 1%. O nível de HDL-C aumentou em 2,8% com o uso de atorvastatina ($p = 0,02$) e reduziu em 1,9% no grupo placebo. O nível de Apo A-1 aumentou em 3,3% e 1,4% no grupo em tratamento com atorvastatina e no grupo placebo respectivamente. Já o nível de Apo B reduziu em 34% com a atorvastatina ($p < 0,001$) e aumentou em 0,7% com placebo. No grupo de tratamento com atorvastatina, 84 indivíduos (60% do total) atingiram o nível de LDL-C < 130 mg/ dl). Nenhum sujeito no grupo de placebo atingiu esse nível.

Os eventos adversos apresentados pelos indivíduos foram dor abdominal, febre, síndrome gripal, dor de cabeça, infecção e faringite. 88 indivíduos no grupo de tratamento com atorvastatina (62,9 % do total) apresentaram algum evento adverso, enquanto que no grupo placebo, 29 indivíduos (61,75% do total) apresentaram eventos adversos. Um indivíduo do grupo da atorvastatina descontinuou o tratamento com a atorvastatina (20 mg) por causa do aumento da depressão; o evento adverso foi julgado pelos investigadores como possivelmente relacionados com o tratamento. Alterações laboratoriais ocorreram em indivíduos de ambos os grupos incluindo aumento de linfócitos ($> 1,23$ LSN), aumento de eosinófilos ($> 1,23$ LSN). Dois participantes tratados com atorvastatina tiveram uma elevação de AST (> 3 LSN) e um teve elevação de ALT (> 3 LSN), enquanto que nenhum dos indivíduos do grupo placebo apresentou elevações nas transaminases. Nenhum dos indivíduos com alteração das transaminases interrompeu o estudo. A atorvastatina não teve efeito significativo sobre o desenvolvimento sexual dos participantes.

V.3 Lovastatina em crianças e adolescentes

Clauss *et al.*(2005) estudaram a eficácia e segurança da Lovastatina em meninas com hipercolesterolemia familiar. Esse foi um estudo multicêntrico (12 locais), randomizado e controlado por placebo. Os participantes foram instruídos a seguir uma dieta semelhante durante todo o estudo. Depois de 4 semanas seguindo apenas a dieta recomendada, os indivíduos elegíveis foram randomizados para receber lovastatina 20 mg/dia durante 4 semanas, seguido de lovastatina a 40 mg/dia durante 20 semanas, ou placebo durante 24 semanas.

Os critérios de inclusão para esse estudo foram: meninas em pós-menarca há pelo menos 1 ano; idade entre 10 e 17 anos; ter hipercolesterolemia familiar; e IMC entre os percentis 10 e 95 para a idade. Os critérios de exclusão foram: hipercolesterolemia familiar homozigótica; outras dislipidemias; diabetes, hipotireoidismo, doença hepática, disfunção renal ou síndrome nefrótica; e uso de corticosteróides ou medicamentos inibidores do citocromo P-450 3A4.

O objetivo primário desse estudo foi comparar a eficácia da lovastatina e placebo na redução dos níveis de LDL-C após 24 semanas de tratamento. Os objetivos secundários de eficácia incluíram mudança nas concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, colesterol VLDL, apo B e apo A-I.

A amostra foi constituída de 54 indivíduos, 35 foram tratados com lovastatina e 19 receberam placebo. A média de idade em ambos os grupos foi de 15 anos (SD 2). Dos pacientes que foram randomizados, 51 (94%) completaram o estudo, 2 participantes em tratamento com lovastatina interromperam o tratamento devido a retirada do consentimento e um do grupo placebo perdeu o seguimento.

Os níveis, em mg/dl, de LDL-C, colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, VLDL, Apo B e Apo A-I foram respectivamente: 218, 289, 106, 49, 21, 187, 131. Já no grupo placebo o

nível, em mg/dl, de LDL-C, colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, VLDL, Apo B e Apo A-I foram respectivamente 199, 269, 103, 45, 18, 168, 122.

A administração de 20 mg/dia de lovastatina durante 4 semanas, levou a uma redução de 23% no nível de LDL em relação ao nível inicial. No grupo placebo houve um aumento de 3% no nível de LDL-C no mesmo período. Após 24 semanas de tratamento, o tratamento com lovastatina levou a uma redução de 27%, enquanto que com placebo a redução foi de 5%. O tratamento com lovastatina também levou a reduções significativas nos níveis de colesterol total e de Apo B em relação ao placebo nas semanas 4 e 24 ($p < 0,001$). O nível de colesterol total, na semana 4, reduziu em 17% com a lovastatina, enquanto que no grupo placebo houve um aumento de 2%. Na semana 24, a lovastatina provocou uma redução de 22% no nível de colesterol total, já no grupo placebo houve um aumento de 5%. Com relação aos níveis de Apo B, na semana 4 houve uma redução de 20% e um aumento de 6% nos grupos de lovastatina e placebo, respectivamente. E na semana 24, houve uma redução de 23% com lovastatina e um aumento de 7% com placebo. Ao final do estudo, a lovastatina produziu uma redução de 22,7% na concentração de triglicerídeos, enquanto que com o placebo o nível de triglicerídeos diminuiu em 3% ($p = 0,067$). Não houve diferenças significativas nos níveis de HDL-C e VLDL entre os grupos de tratamento nas semanas 4 e 24.

Não houve alterações clinicamente significativas nos sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica) e nas medidas antropométricas (altura, peso e IMC) nos grupos de tratamento. Também não houve alterações significativas nas concentrações plasmáticas de FSH, cortisol, estradiol, e DHEAS entre os grupos. O tratamento com lovastatina, durante 24 semanas, não afetou as concentrações plasmáticas de LH, no entanto, o valor mediano de LH no final desse período foi ligeiramente diminuído no grupo do placebo ($p < 0,050$). Não houve casos de elevações clinicamente importantes de CK e transaminases hepáticas (ALT ou AST).

Os eventos adversos ocorreram em 66% (23 de 35) dos pacientes que receberam a lovastatina e 68% (13 de 19) dos pacientes que receberam placebo. Os eventos mais comuns foram infecção do trato respiratório superior, faringite e dor de cabeça. Não houve diferenças clinicamente significativas na incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento entre os grupos. Os eventos relacionados ao tratamento que foram relatados pelos participantes no grupo de lovastatina incluíram dor abdominal (2 de 35 [6%]), diarreia (1 de 35 [3%]), náusea (1 de 35 [3%]) e dor de cabeça (1 de 35 [3%]). No grupo placebo, uma paciente aparentou amenorreia, considerada pelo investigador como possivelmente relacionada ao tratamento. Nenhum dos participantes interrompeu o tratamento devido aos eventos adversos, sendo que em todos os casos, os eventos foram resolvidos espontaneamente. Não houve casos de miopatia ou rabdomiólise.

V.4 Rosuvastatina em crianças e adolescentes

Avis *et al.*(2010) avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com rosuvastatina em crianças com hipercolesterolemia familiar. Esse foi um estudo multicêntrico (20 centros na Europa e na América do Norte), randomizado, controlado por placebo e realizado em duas fases. Na primeira fase (duplo-cego), os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo ou rosuvastatina de 5, 10, ou 20 mg/dia durante 12 semanas. Na segunda fase (ensaio aberto), os participantes receberam inicialmente uma dose de 5 mg/dia de rosuvastatina que poderia ser aumentada até 20 mg caso não atingisse o nível alvo de LDL-C < 110 mg/dl.

Os indivíduos com idade entre 10 e 17 anos eram elegíveis se tivessem: 1) diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 2) estágio Tanner > II, com indivíduos do sexo feminino estando em pós-menarca há pelo menos 1 ano e 3) níveis de LDL-C em jejum ≥ 190 mg/dl, ou LDL-C ≥ 160 mg / dl, se houvesse uma história familiar de

doença cardiovascular precoce ou se o doente tivesse dois outros fatores de risco para doença cardiovasculares.

O desfecho primário foi a variação percentual nos níveis de LDL-C em relação a linha de base para cada grupo de tratamento, em comparação com placebo. As medidas secundárias foram as mudanças em outras lipoproteínas e obtenção do nível alvo de LDL-C.

Participaram da amostra 176 indivíduos. A média de idade dos participantes foi de 14,5 (SD 1,8) anos e 97 (55%) eram do sexo masculino. Dos 174 pacientes que completaram a fase duplo-cego, 173 continuaram a fase de ensaio aberto, e 164 (95%) completaram o estudo.

As reduções dos níveis de LDL-C em relação ao valor de base durante a fase de duplo-cego, foram de 1%, 38%, 45% e 50% para o placebo, rosuvastatina de 5 mg, de 10 mg e de 20 mg, respectivamente ($p = 0,001$ para todas as doses). Os níveis de colesterol total reduziu em 30%, 34% e 39% com o uso de rosuvastatina de 5 mg, de 10 mg e de 20 mg, respectivamente ($p = 0,001$ para todas as doses). Não houve alteração do colesterol total no grupo placebo. Os níveis de apolipoproteína (apo) B reduziram em 2%, 32%, 38% e 41% com o placebo, rosuvastatina de 5 mg, de 10 mg e de 20 mg, respectivamente ($p = 0,001$). Os níveis de triglicérides reduziram, mas sem significância estatística, em 7% no grupo placebo, 13% com rosuvastatina de 5 mg ($p = 0,8$), 15% com rosuvastatina de 10 mg ($p = 0,1$) e 16% com rosuvastatina de 20 mg ($p = 0,1$). Os níveis de HDL-C aumentaram (também sem significância estatística) em 7% no grupo placebo, 4% com rosuvastatina de 5 mg ($p = 0,4$), 10% com rosuvastatina de 10 mg ($p=0,2$) e 9% com rosuvastatina de 20 mg ($p = 0,5$).

Durante a fase duplo-cego, o nível alvo de LDL-C (< 110 mg/dl) foi atingida em 12%, 41%, e 41% dos indivíduos tratados com rosuvastatina 5, 10 e 20 mg, respectivamente e não foi atingida pelos participantes do grupo placebo. Durante o ensaio aberto, 40% dos participantes atingiram este nível. O nível secundário de < 130 mg/dl foi alcançado em 68%

dos participantes durante o ensaio aberto. No final desta fase, 26 participantes receberam rosuvastatina de 5 mg, 25 receberam a dose de 10 mg, e 122 receberam a dose de 20 mg.

Durante a fase duplo-cego, a frequência de eventos adversos foi de 54% no grupo placebo, 50% no grupo de rosuvastatina 5 mg, 64% no grupo de rosuvastatina 10 mg e 55% no grupo de rosuvastatina 20 mg. Os eventos adversos mais comuns foram: dor de cabeça (n = 9, n = 6, n = 7, n = 9), nasofaringite (n = 5, n = 3, n = 7, n = 7), gripe (n = 4, n = 2, n = 2, n = 0), mialgia (n = 0, n = 1, n = 1, n = 2), e náusea (n = 2, n = 2, n = 0, n = 2) nos grupos placebo, rosuvastatina 5 mg, rosuvastatina 10 mg, e rosuvastatina 20 mg respectivamente. Um evento adverso grave de visão turva ocorreu no grupo placebo durante a fase duplo-cego, e um paciente que recebeu rosuvastatina 20 mg teve um episódio de erupção vesicular evoluindo para celulite durante a fase de ensaio aberto. Foi observado elevação das transaminases em 3 vezes o limite superior da normalidade em três pacientes (um no grupo de rosuvastatina 10 mg, dois no grupo de rosuvastatina 20 mg) durante a fase duplo-cego. Na fase de ensaio clínico aberto, um participante apresentou elevação das transaminases em 3 vezes o limite superior da normalidade. As transaminases normalizaram posteriormente durante o tratamento. O nível de creatinoquinase (CK) se elevou em 10 vezes o limite superior da normalidade em 4 participantes durante a fase de duplo-cego (dois com rosuvastatina 10 mg e dois com 20 mg) e em 4 durante a fase aberta. Mialgia foi relatada por 4 pacientes (3%) em uso de rosuvastatina durante a fase duplo-cego e 5 (3%) durante o ensaio aberto. Os sintomas e o nível de CK normalizaram em seguida durante o tratamento.

V.5 Fluvastatina em crianças e adolescentes

A eficácia e segurança da fluvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar foi estudada por Van Der Graaf *et al.* (2006) em um ensaio clínico aberto com braço único e realizado em dois centros.

Indivíduos do sexo masculino ou feminino, com idade entre 10 e 16 anos com diagnóstico estabelecido de hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram elegíveis para inclusão nesse estudo. Os participantes receberam terapia com fluvastatina durante dois anos. O objetivo primário foi avaliar a segurança e eficácia da fluvastatina na população pediátrica. O objetivo secundário foi avaliar os efeitos da droga na progressão da aterosclerose carotídea e na rigidez da parede arterial.

Participaram do estudo os indivíduos que apresentassem LDL-C $\geq 4,9$ mmol/l, ou LDL-C $\geq 4,1$ mmol/l apresentando um ou mais fatores de risco (pais com doença coronária precoce, tabagismo, hipertensão, HDL-C $\leq 0,9$ mmol/l, ou diabetes mellitus), ou LDL-C $\geq 4,1$ mmol/l com mutação no receptor de LDL. O Nível de triglicérides no soro deveria estar até 6,8 mmol/l.

Todos os indivíduos elegíveis receberam fluvastatina 20 mg uma vez ao dia durante 6 semanas. Posteriormente, a dose poderia ser titulada de modo a atingir um nível alvo de LDL-C de $\leq 3,4$ mmol/l, aumentando para 40 mg uma vez ao dia, durante 6 semanas e, se necessário, aumentando para 80 mg uma vez ao dia durante mais de 6 semanas. Os Indivíduos que atingisse o nível alvo de LDL-C, tanto a dose de 20 mg ou de 40 mg continuaram o período de titulação por 18 semanas. Após o período de titulação, os indivíduos continuaram a receber a dose com que eles atingiram o nível alvo de LDL-C durante mais 96 semanas.

Cerca de 85 indivíduos (48 meninas, 37 meninos) foram incluídos no estudo. Desse total apenas uma menina não recebeu o medicamento em estudo. A média de idade dos participantes foi de 12,6 anos (SD 2,1). Metade dos participantes tinha uma história familiar de doença cardiovascular (os mais frequentes foram angina pectoris e infarto do miocárdio). A dose foi aumentada para 80 mg na maioria dos indivíduos durante o período de titulação de 18 semanas. Após as 18 semanas, 70 participantes (83%) receberam 80 mg de fluvastatina, oito (10%) receberam a dose de 40 mg e seis (7%) manteve-se com a dose de 20 mg.

No final do estudo a redução mediana dos níveis de LDL-C foi de 33,9% em relação ao valor de base. Essa redução foi semelhante em indivíduos do sexo feminino e masculino. A partir da semana 18, cerca de 30% dos indivíduos atingiram um nível médio de colesterol LDL-C $\leq 3,4$ mmol/l. No final do estudo, 40 indivíduos (47,6%) tinham alcançado uma redução maior ou igual a 35% na concentração LDL-C em comparação à linha de base. A redução mediana do colesterol total no final do estudo foi de 27,1%, enquanto que o nível de HDL-C teve um aumento mediano de 5,3% durante o período de tratamento.

Houve uma diminuição absoluta, em ambos os sexos, na espessura da camada íntimo-média da carótida em comparação com a primeira medição, mas sem significância estatística.

Cinquenta e oito participantes (68,2%) relataram um ou mais eventos adversos. Os eventos adversos mais frequentes foram infecções (n=50; 58,8%), distúrbios gastrointestinais (n=28; 32,9%) e distúrbios do sistema nervoso (n=23; 27,1%). Os eventos adversos suspeitos de estarem relacionados com a droga foram relatados em quatro indivíduos (4,7%): um caso cada de flatulência, mialgia, dor de cabeça e distúrbios do sono. Nenhum participante interrompeu o estudo devido aos eventos adversos. Não houve alteração no nível das transaminases (ALT e AST) e creatinoquinase.

V.6 Pravastatina em crianças e adolescentes

Wiegman *et al.* (2004), em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e realizado na Holanda, buscaram analisar a eficácia e a segurança do tratamento com pravastatina em crianças com hipercolesterolemia familiar durante 2 anos.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: idade entre 8 e 18 anos; um dos pais com diagnóstico clínico ou molecular de hipercolesterolemia familiar; duas amostras em jejum com níveis de LDL-C de pelo menos 155 mg/dl após 3 meses de dieta com restrição de

gordura; triglicerídeos abaixo de 350 mg/dl; uso de contracepção adequada em meninas sexualmente ativas; e ausência de tratamento medicamentoso para hipercolesterolemia familiar. Os critérios de exclusão foram hipercolesterolemia familiar homozigótica, hipotireoidismo e níveis anormais de enzimas hepáticas ou musculares.

Os participantes foram aleatoriamente designados para receber pravastatina ou placebo. Os indivíduos com menos de 14 anos de idade receberam metade de um comprimido (equivalente a 20 mg de pravastatina), enquanto que aqueles com 14 anos ou mais receberam um comprimido inteiro (40 mg de pravastatina) por dia à noite.

O desfecho primário de eficácia deste estudo foi definida como a mudança na espessura íntimo-média da carótida (média entre as carótidas direita e esquerda) em relação a linha de base.

Um total de 214 indivíduos (100 do sexo masculino e 114 do sexo feminino) foram randomizados. 106 receberam pravastatina e 108 receberam placebo. A média de idade foi de 13 anos (variação de 8,0 - 18,5 anos). As características basais foram semelhantes nos dois grupos em relação à idade, sexo, tabagismo e pressão arterial sistólica e diastólica. Dez crianças (todas do sexo feminino; 5 no grupo da pravastatina e 5 no grupo placebo) desistiram do estudo.

A média da espessura íntimo-média da carótida foi atenuada em 0,010 mm (SD 0,048) após dois anos de tratamento com a pravastatina ($p = 0,049$). Já no grupo placebo houve um aumento de 0,005 mm (SD 0,044) ($p = 0,28$).

A pravastatina reduziu os níveis de LDL-C em 24,1%. Com o placebo houve um aumento de 0,3% ($P = 0,001$). O nível de colesterol total reduziu em 18,5%. Os níveis de HDL-C e triglicerídeos não se alteraram significativamente com o tratamento com pravastatina.

Durante os 2 anos de estudo, as mudanças no volume testicular e o estágio Tanner de desenvolvimento não foram diferentes entre os grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos com placebo e pravastatina em relação a função endócrina. No final do estudo, não foram observadas diferenças significativas em relação à linha de base nos níveis de AST, ALT ou CPK. Uma criança teve uma elevação assintomática de CPK (16.400U/L) após 168 dias de tratamento. Depois de uma semana, após parar o regime de tratamento do estudo, o seu nível de CPK diminuiu para níveis normais.

Rodenburg *et al.* continuaram esse estudo com o objetivo de avaliar a relação entre o tempo de início do tratamento com a pravastatina e a espessura íntimo-média da carótida. Todos os 214 indivíduos que participaram do estudo prévio foram elegíveis para esta análise.

Nesse sub-estudo, os participantes foram acompanhados por mais dois anos em uso de pravastatina. O que significa que os indivíduos em tratamento com placebo no estudo original foram tratados com pravastatina por 2 anos e os indivíduos já em tratamento com a pravastatina por 4 anos.

Cento e oitenta e seis indivíduos participaram dessa nova análise, sendo 49% do sexo masculino. A idade média de início do tratamento com estatina foi $13,7 \pm 3,1$ anos. A duração média do tratamento com pravastatina foi de 4,5 anos. A EIM da carótida foi em média de $0,494 \pm 0,047$ mm no início do tratamento com pravastatina e $0,547 \pm 0,060$ mm após o acompanhamento. O nível de colesterol total variou de $7,7 \pm 1,5$ mmol/l no início do acompanhamento para $5,9 \pm 1,3$ no final do tratamento, resultando em uma redução de $22,5 \pm 15,2$ %. O nível de LDL-C reduziu em $29,2 \pm 17,3$ % (variou de $6 \pm 1,4$ mmol/l para $4,2 \pm 1,2$ mmol/l). O nível de HDL-C aumentou em 3,1 % (variou de $1,2 \pm 0,2$ mmol/l para $1,3 \pm 0,3$ mmol/l). Já o nível de triglicérides diminuiu em 1,9 % (variou de 0,76 mmol/l para 0,75 mmol/l).

Os resultados mostraram que quanto mais cedo o tratamento com estatina é iniciado, menor é a espessura íntimo-média da carótida futuramente. De acordo com o esse estudo, a

EIM vai aumentar 0,003 mm para cada ano em que a terapia com estatina é adiada em pacientes com hipercolesterolemia familiar.

Nenhum evento adverso grave foi relatado durante o período de acompanhamento, e nenhum dos indivíduos interromperam o tratamento. Dois indivíduos do sexo masculino, ambos praticantes de exercícios físicos extremos, mostraram um aumento dos níveis de creatinina fosfoquinase (CPK) maior que 10 vezes o limite superior da normalidade. Os níveis de CPK voltaram ao normal sem a interrupção do tratamento, sendo, portanto, o exercício físico extremo considerado a causa desses aumentos. Quatro outros pacientes queixaram-se de mialgia, mas isto não foi acompanhado por níveis elevados de CPK.

Koeijvoets *et al.* (2005), aproveitando os participantes do estudo sobre o uso da pravastatina em crianças (2004), analisaram a relação entre o genótipo do receptor de LDL e o tratamento com esta droga em crianças com hipercolesterolemia familiar. O desfecho primário de eficácia deste sub-estudo foi definido como a diferença na mudança na EIM da carótida em relação a linha de base entre os grupos placebo e pravastatina comparando as diferentes mutações no receptor LDL durante os dois anos de acompanhamento.

As crianças com alelos nulos e mutações defeituosas no receptor foram distribuídas uniformemente entre os grupos placebo e pravastatina. Como esperado, as crianças com alelos nulos tiveram significativamente maiores elevações nos níveis médios de colesterol total (diferença de $0,94 \pm 0,2$ mmol/l; $p < 0,001$) e de LDL-C (diferença de $0,97 \pm 0,2$ mmol/l; $p < 0,001$) em comparação com crianças com mutações defeituosas no receptor. Além disso, os portadores de alelos nulos tiveram maior EIM (diferença de $0,020 \pm 0,01$ mm; $p < 0,01$) em comparação com portadores de mutações no receptor.

A diminuição da EIM da carótida nas crianças que receberam placebo e pravastatina não foi significativamente diferente nos portadores de alelos nulos em comparação com portadores de mutações defeituosas no receptor. A redução nos níveis de LDL-C em tratamento com pravastatina tende a ser menor em portadores de alelos nulos. No entanto, as

reduções nos níveis de colesterol total e LDL-C durante o tratamento com pravastatina não foram significativamente diferentes nos dois grupos de genótipos diferentes.

Não foram relatados eventos adversos relacionados ao uso da pravastatina nesse estudo

Os quadros 2, 3, 4 e 5 mostram as principais características e os resultados mais relevantes dos estudos que compõem esta revisão.

QUADRO 2 – Características dos estudos (sinvastatina)

	Autores/Ano	Desenho do estudo	Local de estudo	Tamanho amostral / Média de idade	Tratamento / Duração	Principais Resultados	Eventos Adversos
SINVASTATINA	Dirisamer <i>et al.</i> / 2003	Ensaio clínico aberto	Vienna - Áustria	20 participantes (12 meninas e 8 meninos) Média de idade: 13 anos	Sinvastatina de 5, 10 ou 20 mg Duração: 18 meses	Redução de LDL-C em 25% com 5 mg de sinvastatina, em 30% com 10 mg e em 36% com 20 mg. Redução de colesterol total em 19% com 5 mg, em 26% com 10 mg e em 29% com 20 mg.	CPK levemente elevados em dois participantes; Elevação transitória de ALT e GGT em um participante; Dois rapazes apresentaram cefaleia. Uma menina relatou mialgia. Dois participantes relataram queixas gastrointestinais.
	Ferreira <i>et al.</i> / 2007	Ensaio clínico aberto	São Paulo - Brasil	36 participantes: 18 com hipercolesterolemia, com média de idade de 10,28 anos; 18 saudáveis com média de idade de 10,33 anos.	Sinvastatina 10 mg/dia Duração: Um mês	Redução nas concentrações de colesterol total (29%), LDL-C (37%), apo B (36%) e HDL-C (7,6%). Aumento absoluto de 7,66 ± 8,58 % na vasodilatação mediada por fluxo	Um participante apresentou aumento nos níveis de transaminases. Outro participante apresentou valores aumentados de ALT e AST
	Van der Graaf <i>et al.</i> / 2008	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico e placebo-controlado.	Não referido	248 participantes: 126 no grupo sinvastatina + ezetimiba, com média de idade de 14,0 anos. 122 no grupo sinvastatina + placebo, com média de idade de 14,3 anos.	10, 20, ou 40 mg de sinvastatina + ezetimiba 10 mg ou 10, 20, ou 40mg de sinvastatina + placebo Duração: 228 dias	Após 6 semanas de tratamento, a coadministração de ezetimiba com 10, 20 e 40 mg de sinvastatina em comparação com a sinvastatina em monoterapia resultou em uma redução nos níveis de LDL-C de 46,7% versus 30,4%, 49,5% contra 34,3% e 52,1% versus 38,6% respectivamente.	No grupo sinvastatina + ezetimiba, três participantes tiveram aumento nos níveis de transaminases, dois tiveram aumento de CPK e sete relataram mialgia. No grupo sinvastatina + placebo, dois tiveram aumento nos níveis de transaminases e um relatou mialgia.

QUADRO 3 – Características dos estudos (sinvastatina e atorvastatina)

	Autores/Ano	Desenho do estudo	Local de estudo	Tamanho amostral / Média de idade	Tratamento / Duração	Principais Resultados	Eventos Adversos
SINVESTATINA	García-de-la-Puente <i>et al.</i> / 2009	Ensaio clínico randomizado; Duplo-cego e controlado por placebo	Cidade do México - México	25 pacientes Média de idade: 12,44 anos	Sinvastatina 05 mg (até 30 Kg) ou 10 mg (>30 Kg) mais dieta / placebo mais dieta Duração: 03 meses	Dieta mais sinvastatina levou a uma redução de 23% no nível de colesterol total, 34% na concentração de LDL e 21% no nível de triglicerídeos. A concentração de HDL aumentou 1,6 %.	Ocorreram 11 eventos adversos no grupo de sinvastatina e 18 no grupo placebo. Um participante em uso de sinvastatina e dois em uso de placebo tiveram aumento de transaminases. Quatro participantes no grupo com sinvastatina e três no grupo placebo tiveram elevação de CK.
ATORVASTATINA	Gandelman <i>et al.</i> / 2011	Ensaio clínico aberto; Multicêntrico; Não controlado	Grécia, Noruega e Canadá	39 participantes Tanner 1 (n=15); Média de idade: 8,7 anos Tanner \geq 2 (n=24); Média de idade: 13,5 anos	Tanner 1: atorvastatina de 10 mg/dia. Duração: 55 dias Tanner \geq 2 atorvastatina de 5 mg / dia. Duração: 61,5 dias	Após 8 semanas, em ambos os grupos, os níveis LDL-C reduziram em 40% e o colesterol total reduziu em 35 %	Tanner 1: 16 eventos adversos. Dor abdominal, náuseas, vômitos e dor de cabeça ocorreram em dois pacientes. Tanner \geq 2: 17 eventos adversos. Dois pacientes apresentaram aumento dos níveis de ALT
	Mc Crindle <i>et al.</i> / 2005	Ensaio clínico Randomizado; Multicêntrico; Controlado por placebo; Duplo-cego;	Estados Unidos; Europa; Canadá; África do Sul	187 participantes Atorvastatina: 140 Placebo: 47 Média de idade: 14,1 anos em ambos os grupos	Atorvastatina 10/20 mg ou Placebo Duração: 182 dias	Atorvastatina levou a uma redução do colesterol total, LDL e triglicerídeos em 31,4 %, 39,6 % e 12% respectivamente, e a um aumento em 2,8 % no nível de HDL.	62,9 % dos participantes em uso de atorvastatina apresentaram algum evento adverso, enquanto que no grupo placebo 61,75% apresentaram eventos adversos. Três participantes em uso de atorvastatina apresentaram elevação das transaminases

QUADRO 4 – Características dos estudos (lovastatina, rosuvastatina e fluvastatina)

	Autores/Ano	Desenho do estudo	Local de estudo	Tamanho amostral / Média de idade	Tratamento / Duração	Principais Resultados	Eventos Adversos
LOVASTATINA	Clauss <i>et al.</i> / 2005	Ensaio clínico Randomizado, multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo.	Não referido	54 participantes Lovastatina: 35 Placebo: 19 Média de idade: 15 anos em ambos os grupos	Lovastatina 20 mg seguido de 40mg ou placebo Duração: 24 semanas	Lovastatina de 20mg: Redução de 23% no nível de LDL e 17% no de colesterol total Lovastatina de 40mg: Redução de 27% no nível de LDL e 22 % no de colesterol total	Dor abdominal (2 de 35 [6%]), diarreia (1 de 35 [3%]), náusea (1 de 35 [3%]) e dor de cabeça (1 de 35 [3%]) no grupo da lovastatina
ROSUVASTATINA	Avis <i>et al.</i> / 2010	Ensaio clínico Randomizado, multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo.	Europa América do norte	176 participantes Placebo: 46 Rosuvastatina 5 mg: 42 Rosuvastatina 10 mg: 44 Rosuvastatina 20 mg: 44 Média de idade: 14,5 anos	Rosuvastatina 5/10/ 20 mg ou Placebo Duração: 58 semanas	O nível de LDL-C reduziu em 38%, 45% e 50% com rosuvastatina de 5 mg, 10 mg e 20 mg respectivamente. O nível de colesterol total reduziu em 30%, 34% e 39% com rosuvastatina de 5 mg, 10 mg e 20 mg.	50% no grupo da dose de 5 mg, 64% no grupo de 10 mg e 55% no grupo de 20 mg. Elevação das transaminases em 3 participantes e de CPK em 4 participantes com uso de rosuvastatina. Mialgia em 4 participantes em uso da droga
FLUVASTATINA	Van Der Graaf <i>et al.</i> / 2006	Ensaio clínico aberto com braço único	Holanda África do Sul	85 participantes Média de idade: 12,6 anos	Fluvastatina 20 mg (a dose poderia ser aumentada para 40 ou 80 mg caso o nível de LDL-C ultrapassasse 3,4 mmol/l) Duração: 114 semanas	No final do estudo o nível de LDL-C reduziu em 33,9%. O colesterol total reduziu em 27,1%, enquanto que o nível de HDL-C aumentou em 5,3%	68,2% relataram um ou mais eventos adversos. Infecções (n=50, 58,8%), distúrbios gastrointestinais (n=28, 32,9%) e distúrbios do sistema nervoso (n=23, 27,1%). Quatro indivíduos apresentaram flatulência, mialgia, dor de cabeça e distúrbios do sono

QUADRO 5 – Características dos estudos (Pravastatina)

	Autores/Ano	Desenho do estudo	Local de estudo	Tamanho amostral / Média de idade	Tratamento / Duração	Principais Resultados	Eventos Adversos
PRAVASTATINA	Wiegman <i>et al.</i> / 2004	Ensaio clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	Holanda	214 participantes Pravastatina: 106 Placebo: 108 Média de idade: 13 anos	Pravastatina 20 mg (<14 anos), 40 mg (>14 anos) ou placebo Duração: 2 anos	A pravastatina reduziu os níveis de LDL-C em 24,1%. O colesterol total reduziu em 18,5 %	Uma criança teve elevação extrema, mas assintomática, de CPK
	Rodenburg <i>et al.</i> / 2007	Ensaio clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	Holanda	186 participantes Média de idade: 13,7 anos	Pravastatina 20 mg (<14 anos), 40 mg (>14 anos) Duração: 2 anos	O nível de colesterol total reduziu em de 22,5 %. O nível de LDL-C reduziu em 29 %. O nível de HDL-C aumentou em 3,1 %.	Quatro pacientes queixaram-se de mialgia
	Koeijvoets <i>et al.</i> / 2005	Ensaio clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado	Holanda	193 participantes. (Os participantes com alelos nulos e mutações defeituosas no receptor foram distribuídas uniformemente entre os grupos placebo e pravastatina)	Pravastatina 20 mg (<14 anos), 40 mg (>14 anos) ou placebo Duração: 2 anos	Maior elevação no nível médio de colesterol total em indivíduos com alelos nulos. A redução nos níveis de LDL-C em tratamento com pravastatina tende a ser menor em portadores de alelos nulos	Não relatado

VI. DISCUSSÃO

Uma das principais complicações do aumento dos níveis lipídicos, em especial do colesterol e sua fração LDL, em crianças e adolescentes é a formação precoce de placas de ateroma nas artérias desses indivíduos. A processo aterosclerótico vai levar a repercussões trágicas para a saúde desses indivíduos na vida adulta, comprometendo principalmente o sistema cardiovascular. A exemplo disso, é um maior risco de doenças coronarianas, como o infarto, e de acidente vascular cerebral, podendo levar a morte. Portanto, diante da gravidade da hipercolesterolemia, já na infância, é imprescindível a adoção de atitudes que contribuam para a redução dos níveis lipídicos na corrente sanguínea como por exemplo a realização constante de atividade física regular e adoção de uma dieta saudável. Em casos mais graves, em que apenas atitudes comportamentais não levem a redução dos níveis lipídicos, o tratamento medicamentoso será bastante útil. Nesse caso, as estatinas são as drogas de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia, tanto em adultos quanto em crianças. Agora serão discutidos os resultados encontrados nesta revisão sobre o uso de estatinas em crianças e adolescentes.

RIGOR METODOLÓGICO

Em todos os artigos selecionados, foram descritos os critérios de inclusão e de exclusão para participação na pesquisa a ser desenvolvida. A escala de PEDro evidenciou 4 artigos de baixa qualidade metodológica (Dirisamer *et al.*, Ferreira *et al.*, Gandelman *et al.* e Van Der Graaf *et al.*/ 2006), todos esses artigos se referem a ensaios clínicos abertos em que não houve uma divisão aleatória dos participantes na formação dos grupos. Em todos esses trabalhos não houve um grupo controle, sendo a estatina utilizada sem comparação com outro medicamento ou placebo. Nesses trabalhos não houve referência quanto ao cegamento dos pesquisadores e dos participantes. Todos esses aspectos metodológicos podem levar a vieses o

que compromete o resultado final do estudo e portanto a eficácia do medicamento estudado. No entanto, maioria dos artigos analisados (8 no total - Van der Graaf *et al.*/ 2008, García-de-la-Puente *et al.*, Mc Crindle *et al.*, Avis *et al.*, Wiegman *et al.*, Rodenburg *et al.*, Clauss *et al.* e Koeijvoets *et al.*) foram considerados de boa qualidade metodológica, ou seja tiveram nota na escala de PEDro acima de 7. Todos esses trabalhos foram ensaios clínicos randomizados, duplo cego e controlado por placebo, com semelhança entre os grupos de tratamento no que se refere a idade, raça e características físicas.

A análise da intenção de tratamento ocorreu apenas em três estudos (Clauss *et al.*, Avis *et al.* e Van der Graaf *et al.*/ 2006). No geral houve poucas perdas de participantes: cinco perdas no estudo de Mc Crindle *et al.*, sete perdas (3% do total) no estudo de Van der Graaf *et al.*/ 2008, três perdas (6%) no trabalho de Clauss *et al.*, cinco perdas no trabalho de Van Der Graaf *et al.*/ 2006, 10 perdas no estudo de Wiegman *et al.* e 12 perdas (5%) no trabalho de Avis *et al.* Poucos estudos tiveram um tamanho amostral com menos de 50 participantes: García-de-la-Puente *et al.* (n=25), Dirisamer *et al.* (n=20), Ferreira *et al.* (n=36) e Gandelman *et al.* (n=39). É importante salientar a forma de financiamento dos estudos, e cinco estudos foram financiados por indústria farmacêutica (Wiegman *et al.*, Van Der Graaf *et al.*/ 2006, Clauss *et al.*, García-de-la-Puente *et al.* e Gandelman *et al.*). O financiamento de ensaios clínicos por indústria farmacêutica pode gerar conflitos de interesses e assim geram um estudo tendencioso que comprometa o resultado final da pesquisa.

Percebemos uma heterogeneidade dos estudos com relação a duração dos estudos, ao tamanho amostral, as doses terapêuticas empregadas e a diferenças entre as metodologias dos trabalhos. Portanto, mesmo que os resultados dos estudos sejam parecidos, mostrando uma eficácia das drogas no controle da hipercolesterolemia devemos nos atentar a essas diferenças e a qualidade metodológica de cada estudo procurando possíveis vieses que possa levar a resultados não verdadeiros. Outros estudos randomizados e controlados com alta qualidade metodológica devem ser realizados para confirmar a eficácia das estatinas na redução do

colesterol em crianças e adolescentes a curto e longo prazo, bem como conhecer melhor a frequência de efeitos adversos.

EFICÁCIA DA SINVASTATINA

Em todos os quatro estudos sobre a sinvastatina, houve uma eficácia significativa na redução dos níveis de colesterol total e da fração LDL.

Garcia-de-la-puente *et al.* (2008) em seu estudo mostrou uma diminuição significativa nos níveis de colesterol sérico, LDL e nos níveis de triglicerídeos e um aumento moderado nos níveis séricos de HDL, como resultado da combinação de dieta e sinvastatina. A concentração média de colesterol no soro foi reduzido em 23%, a concentração de LDL em 34% e as concentrações de triglicerídeos em 21% . A concentração de HDL aumentou em apenas 1,6 %. O estudo demonstrou que a dieta mais a utilização a curto prazo de sinvastatina na dose de 5-10 mg em crianças com menos de 30 kg e 10-20 mg em crianças com mais de 30 kg é capaz de reduzir os níveis de lipídios séricos significativamente em crianças com doenças renais crônicas. No entanto, devemos considerar a influência da dieta nessa redução, e portanto na eficácia da droga. Novos trabalhos devem ser realizados estudando o papel sozinho dessa estatina na redução nos níveis lipídicos e portanto mostrando a real eficácia da droga. No trabalho de Dirisamer *et al.* (2003), em que foi estudado a eficácia da sinvastatina em baixas doses (5 mg, 10 mg ou 20 mg) houve uma redução na concentração de LDL-C de 25% com a dose de 5 mg, 30% utilizando a dose de 10 mg e 36% com 20 mg de sinvastatina. O colesterol total foi reduzido em 19% com 5 mg, 26% com 10 mg e 29% com 20 mg. Os níveis de triglicerídeos reduziram em 21% com 20 mg, 12,6% e 14,3% com 5 mg e 10 mg, respectivamente. Com relação ao HDL-C, houve uma diminuição de 5,9 % com 5 mg de sinvastatina, aumento de 2,9 % com 10 mg e redução de 10,9 % no grupo de 20 mg, também sem significância. Ferreira *et al.*(2007) também estudaram a sinvastatina na dose de 10 mg e encontraram, após um mês tratamento, uma redução de colesterol total, LDL-C, apo

B e HDL-C em 29%, 37%, 36% e 7,6% respectivamente. As reduções de triglicérides e VLDL-C não foram significativas (6,1 e 6,8%, respectivamente). Esses dois últimos estudos (Dirisamer *et al.* e Ferreira *et al.*) utilizaram apenas a sinvastatina como única droga de tratamento, ou seja, não houve comparação com outra droga redutora de lipídios ou com placebo. Em um outro trabalho (Van der Graaf *et al.*/ 2008) foi estudada a associação da sinvastatina nas doses de 10, 20 ou 40 mg com ezetimiba na dose de 10 mg. O uso de sinvastatina (40 mg) em monoterapia mostrou uma redução de 38%, 29,2% e 13 % nos níveis de LDL-C, Colesterol total e triglicérides respectivamente, além de um aumento de 3,7% no nível de HDL. Já a associação da sinvastatina (40mg) com ezetimiba (10mg) mostrou uma redução de 54%, 42,5% e 20% nos níveis de LDL-C, colesterol total e triglicérides respectivamente. Nessa associação o nível de HDL aumentou em 4,7%. Estes resultados sugerem que a coadministração de sinvastatina e ezetimiba pode ajudar indivíduos adolescentes com hipercolesterolemia familiar a atingir o nível lipídico ideal, bem como permitir que doses mais baixas de sinvastatina possam ser utilizado. Esse estudo mostra que a coadministração de sinvastatina e ezetimiba pode ser mais eficaz na redução dos níveis lipídicos em crianças e adolescentes.

Outro estudo confirma a eficácia da sinvastatina. No ensaio clínico randomizado de Jongh *et al.* (2002), o tratamento com sinvastatina na dose de 40 mg foi analisado em uma amostra de 173 participantes e durante 48 semanas. No final desse estudo, o nível de LDL reduziu em 41% e o nível de colesterol total diminuiu em 31%.

EFICÁCIA DA ATORVASTATINA

A Atorvastatina, assim como a sinvastatina, também mostrou eficácia na redução dos níveis de colesterol total e LDL-C. No estudo de Mc Crindle *et al.*(2005), O nível de colesterol total reduziu em média 31,4 % após o uso dessa droga. Com relação ao LDL-C, houve uma redução de 39,6 %. A atorvastatina provocou uma redução de 12% no nível de

triglicerídeos. E por fim, o nível de HDL-C aumentou em 2,8% com o uso de atorvastatina. Gandelman *et al.*(2011) estudaram a atorvastatina em duas faixas etária distintas: pré-púberes (6-10 anos) na dose de 5mg, e púberes (11-17 anos) na dose de 10 mg. Em ambos os grupos, os níveis plasmáticos médios de LDL-C caiu em aproximadamente 40%. O nível de colesterol total reduziu em aproximadamente 35%. Uma maior redução no nível de triglicerídeos foi observado nos púberes em relação aos pré-púberes (21,05% vs 6,02%). A redução de VLDL-C foi superior também nos púberes (52,84% vs 37,63%). Devemos considerar que esse estudo foi um ensaio clínico aberto e não controlado, cuja duração foi de apenas 8 semanas. Outra limitação desse estudo, assim como em outros estudos dessa revisão foi o tamanho amostral pequeno. Portanto, todas essas características diminuem a qualidade metodológica do trabalho o que pode influenciar no resultado final.

EFICÁCIA DA LOVASTATINA

No único estudo encontrado sobre a lovastatina, os resultados confirmam a eficácia dessa droga na redução dos níveis lipídicos, principalmente LDL-C, em comparação com o placebo. Clauss *et al.*(2005) mostraram uma redução no nível de LDL em meninas de 23% e 27% utilizando doses de 20 mg e 40 mg respectivamente. A concentração de colesterol total reduziu em 17% e 22% com a dose de 20 e 40 mg respectivamente. A dose de 20 mg levou a uma redução do nível de triglicerídeos em 10,7%, enquanto que com a dose de 40 mg a redução foi de 22,7%. Não houve alterações significativas nos níveis de HDL-C e VLDL durante o tratamento. Entre as drogas estudadas nessa revisão a lovastatina na dose de 20 mg foi a de menor eficácia na redução dos níveis lipídicos, lembrando que esse foi um estudo de excelente qualidade metodológica com nota 10 na escala de PEDro.

EFICÁCIA DA ROSUVASTATINA

No estudo de Avis *et al.* (2010), a rosuvastatina também mostrou ser mais eficaz na redução dos níveis plasmáticos de lipídios em relação ao placebo. As reduções dos níveis de

LDL-C foram de 38%, 45% e 50% para a dose de 5 mg, de 10 mg e de 20 mg, respectivamente. Os níveis de colesterol total reduziu em 30%, 34% e 39% com a dose de 5 mg, 10 mg e 20 mg, respectivamente. Os níveis de triglicédeos reduziram, mas sem significância estatística, em 13% com rosuvastatina de 5 mg, 15% com rosuvastatina de 10 mg e 16% com rosuvastatina de 20 mg. Os níveis de HDL-C aumentaram (também sem significância estatística), em 4% com a dose de 5 mg, 10% com 10 mg e 9% com 20 mg.

EFICÁCIA DA FLUVASTATINA

Van Der Graaf *et al.* (2006) demonstraram uma redução de 33,9% no nível de LDL-C com a fluvastatina. O colesterol total reduziu em 27,1%, enquanto que o nível de HDL-C teve um aumento mediano de 5,3% durante o tratamento com essa droga. Esse trabalho foi um ensaio clínico aberto de braço único, em que não houve comparação da eficácia da droga com relação ao placebo ou a outros medicamentos.

EFICÁCIA DA PRAVASTATINA

Assim como as outras estatinas analisadas nesta revisão, a pravastatina também foi eficaz na redução dos níveis de colesterol total e LDL-C. O colesterol total reduziu em 18,5 % (Wiegman *et al.* / 2008) e em 22,5% (Rodenburg *et al.* / 2007). A concentração de LDL-C diminuiu em 24,1% (Wiegman *et al.* / 2008) e em 29,2% (Rodenburg *et al.* / 2007) . Os níveis de HDL-C e triglicédeos não se alteraram significativamente com o tratamento com pravastatina. Koeijvoets *et al.* (2005) demonstraram que crianças com alelos nulos tiveram maiores elevações nos níveis de colesterol total em comparação com crianças com mutações defeituosas no receptor. A redução nos níveis de LDL-C com pravastatina tende a ser menor em portadores de alelos nulos.

Outro estudo confirma a eficácia da pravastatina. Hedman *et al.* (2005), em um estudo observacional e prospectivo, avaliaram essa droga na dose de 10mg em uma amostra

de 30 participantes durante um período de 2 anos e encontrou uma redução de 32 % no nível de LDL e 26% no nível de colesterol total

Todos os estudos mostraram uma redução clinicamente significativa tanto do colesterol total, quanto do colesterol LDL em crianças e adolescentes tratadas com estatina em comparação com os tratados com placebo. Além disso, o tratamento com estatinas aumentou ligeiramente o colesterol HDL e diminuiu a concentração de triglicerídeos. A eficácia varia um pouco entre os estudos, provavelmente devido a diferentes estatinas e a doses utilizadas e também devido a heterogeneidade das metodologias dos estudos. Com relação a rosuvastatina, fluvastatina e lovastatina, é importante salientar que cada uma dessas drogas foi estudada em apenas um trabalho, sendo assim, mais estudos utilizando essas drogas devem ser realizados a fim de comprovar a eficácia dessas estatinas.

O estudo de Van der Graaf *et al.*, em que foi avaliada a coadministração de sinvastatina (40 mg) e ezetimiba (10 mg), mostrou a maior redução no nível de LDL (-52,1%). Isso provavelmente foi devido a interação dos dois medicamento, o que resultou numa eficácia maior. Outra droga que levou a uma redução semelhante no nível de LDL foi a rosuvastatina de 20 mg (-50 %). Isso mostra que a monoterapia com rosuvastatina em uma dose baixa pode ser tão eficaz quanto a associação de diferentes drogas diminuindo assim o risco de eventos adversos e trazendo comodidade aos pacientes.

A eficácia na redução dos níveis lipídicos é confirmada na revisão sistemática de Avis *et al.* (2007), composta por 6 ensaios clínicos, duração de 12 a 104 semanas, com um total de 798 participantes. O tratamento com estatinas nessa revisão levou a uma redução nos níveis de LDL e colesterol total em 30% e 23% respectivamente.

EVENTOS ADVERSOS

Efeitos nos músculos e no fígado provocados pela toxicidade da estatina constitui a principal preocupação, tanto em adultos e crianças. Nos trabalhos analisados, a taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento foi baixa.

Sinvastatina. García-de-la-Puente *et al.* (2009), em um estudo com 25 indivíduos (12 em uso de sinvastatina e 13 placebo), relataram 11 eventos adversos (principalmente infecções) com o uso dessa estatina. Apenas um indivíduo (8%) teve aumento de transaminases, e quatro participantes (30%) tiveram elevação de CK. No estudo de Van De Graaf (2008) os eventos adversos encontrados mais importantes foram dor abdominal, náusea, vômitos, nasofaringite, aumento de ALT, aumento de CPK e mialgia. Seis indivíduos tiveram elevação de transaminases (três sujeitos em uso de ezetimiba mais sinvastatina e três casos no grupo de sinvastatina em monoterapia). Nesse mesmo estudo, dois indivíduos tiveram elevação de CPK e oito indivíduos relataram mialgia (sete que receberam ezetimiba mais sinvastatina, e um que recebeu sinvastatina apenas). Apenas 7 (3%) interromperam o tratamento devido a eventos adversos. Nesse estudo devemos considerar a possível influência do ezetimiba nos eventos adversos relatados. Dirisamer *et al.* (2003) relataram dois casos de elevação de CPK e um caso de elevação transitória de ALT e GGT decorrentes do uso de sinvastatina. Dois rapazes apresentaram cefaleia e uma menina relatou mialgia. Ferreira *et al.* (2007) também relataram poucos efeitos adversos, entre eles dois casos de aumento nos níveis de transaminases que se normalizaram após descontinuação da droga.

Atorvastatina. Em geral, a atorvastatina foi bem tolerada. Mc Crindle *et al.* (2005). 88 indivíduos em uso de atorvastatina (62,9 % do total) apresentaram algum evento adverso. Houve um caso de depressão o que levou a descontinuação da droga. Três participantes tiveram elevação de transaminases. No trabalho de Gandelman *et al.* (2011) não foi observada nenhuma diferença na segurança e tolerabilidade entre pré-púberes (6-10 anos) e púberes (11-17 anos). O aumento dos níveis plasmáticos de ALT ocorreu em duas meninas de

13 anos. Um aumento moderado de creatinina sérica foi observado em uma menina de 9 anos, que foi atribuída à redução da ingestão de água.

Lovastatina. No trabalho de Clauss *et al.* (2005) os eventos adversos ocorreram em 66% (23 de 35) dos pacientes que receberam a lovastatina. Os eventos mais comuns foram infecção do trato respiratório superior, faringite e dor de cabeça. Dor abdominal esteve presente em 6% dos participantes (2 de 35), diarreia em 3% (1 de 35), náusea em 3% e dor de cabeça 3%. Os dois problemas mais comuns com o uso de estatinas, que são elevações de enzimas hepáticas musculares, não foram observados durante o estudo. Além disso, nenhum dos pacientes desenvolveu hepatite, miopatia ou rabdomiólise.

Rosuvastatina. No trabalho de Avis *et al.* (2010) a frequência de eventos adversos foi de 50% no grupo de rosuvastatina 5 mg, 64% no grupo de rosuvastatina 10 mg e 55% no grupo de rosuvastatina 20 mg. Os eventos adversos mais comuns foram: dor de cabeça, nasofaringite, mialgia e náusea. Foi observado elevação das transaminases em três pacientes (um no grupo de rosuvastatina 10 mg e dois no grupo de rosuvastatina 20 mg). O nível de creatinoquinase (CK) se elevou em 8 participantes. Mialgia foi relatada em 9 participantes.

Fluvastatina. No estudo de Van De Graaf (2006), 58 participantes (68,2%), relataram um ou mais eventos adversos. Os eventos adversos mais frequentes foram infecções, distúrbios gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso. Os eventos adversos relacionados com a droga foram relatados em quatro indivíduos (4,7%): um caso de flatulência, mialgia, dor de cabeça e distúrbio do sono. Nesse estudo não houve alteração no nível das transaminases e creatinoquinase.

Pravastatina. No estudo de Wiegman *et al.* (2004) houve apenas uma criança com elevação assintomática de CPK. Rodenburg *et al.* (2007) relataram dois casos de aumento dos níveis de CPK, ambos em indivíduos do sexo masculino praticantes de exercícios físicos extremos. Os níveis de CPK voltaram ao normal sem a interrupção do tratamento, sendo,

portanto, o exercício físico extremo considerado a causa desses aumentos. Quatro outros pacientes queixaram-se de mialgia.

Não houve alteração no desenvolvimento puberal dos participantes, bem como no crescimento destes. Em alguns estudos, o tamanho amostral pequeno dificulta a análise da frequência dos eventos adversos. Os estudos de curta duração também contribuíram para análise errônea da frequência desses eventos. Na revisão sistemática de Avis *et al.* (2007) não houve aumento no risco de evento adverso com uso de estatinas e a metanálise mostrou que o tratamento com estatinas não prejudica o crescimento ou desenvolvimento sexual. Já a metanálise de O'Gorman *et al.* (2009) mostrou um aumento estatisticamente significativo na altura e peso de crianças em tratamento com estatinas. No entanto as elevações de CPK não foram estatisticamente significantes.

Apesar da existência de poucos casos de hepatotoxicidade e miotoxicidade, os médicos, ao prescreverem qualquer estatina, devem monitorar cuidadosamente os pacientes quanto a elevações de transaminases hepáticas e das concentrações de CK.

VII. CONCLUSÕES

1. O tratamento com estatinas está indicado para indivíduos acima de 10 anos e após a menarca com níveis de LDL persistentemente elevados: maior que 190 mg/dl para dislipidemia de base genética e maior que 160 mg/dl com história familiar de DAC prematura ou ≥ 2 fatores de risco (HDL<35mg/dl , fumo, HAS, obesidade, diabetes. As estatinas em crianças entre 8 e 9 anos está indicado se o nível de LDL estiver persistentemente elevado (> 190 mg/dl) após 6 meses de dieta, juntamente com uma história familiar positiva ou fatores de risco. Para hipercolesterolemia familiar, o tratamento com estatinas está indicado para crianças acima de 2 anos, após mudança de estilo de vida. Neste caso, o objetivo é alcançar a meta de valores de 110 mg/dl de LDL-C.
2. O tratamento com estatina mostrou ser eficaz no controle da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes.
3. O tratamento com estatinas mostrou ser seguro. Foram identificados poucos eventos adversos, os mais relatados foram infecções, sintomas gastrointestinais, aumento das transaminases hepáticas, aumento da creatinofosfoquinase e mialgia. Não houve mudança significativa no crescimento e no desenvolvimento puberal, e também não houve alterações hormonais significativas.
4. Alguns estudos mostraram baixo rigor metodológico. Portanto, mais ensaios clínicos randomizados e controlados com tamanho amostral adequado devem ser realizados para confirmar a eficácia das estatinas no controle da hipercolesterolemia nessa faixa etária bem como avaliar os possíveis eventos adversos existentes.

VIII. ABSTRACT

Introduction: The increasing prevalence of childhood obesity with elevated lipid levels at this age predispose to risk for future cardiovascular disease. Therefore, the adoption of an effective treatment for the control of hypercholesterolemia in children and adolescents is essential to prevent these complications in adulthood. **Objectives:** To evaluate the efficacy of statin therapy in hypercholesterolemia in children and adolescents. **Methodology:** This is a systematic literature review including trials in Portuguese, Spanish or English, published from 2003 which evaluates the role of statins in the control of hypercholesterolemia in individuals of this age group. **Results:** 12 articles pertaining to the use of statins found in children and adolescents. In all studies, there was a decrease in total cholesterol (reduction ranged from 17% to 39%), LDL-C (23.3% to 52.1%) and triglycerides (6% to 21%). In some studies there was a slight increase in HDL (increase ranged from 1.6% to 7.6%). During interventions few adverse events were reported, the most common being: Gastrointestinal symptoms, infection, myalgia, and increased levels of liver transaminases and CPK. **Discussion:** Most of the work corresponds to randomized clinical trials and double blind while other studies showed disability as their methodological quality because it is not only randomized controlled trials, which may compromise the final results. Furthermore, some studies showed a small sample size and short follow-up period which may also influence the analysis of the effectiveness of the study drug. **Conclusions:** Statin therapy has proven effective in the control of hypercholesterolemia in children and adolescents, in addition few adverse stemming its use in this age group events have been identified.

Keywords: 1. Statins; 2. Hypercholesterolemia - Child; 3. Hypercholesterolemia - Adolescent;

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A., Wijburg F.A., Trip M.D., Kastelein J.J.P. and HuttenB.A. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1803-1810.
2. Avis HJ, Hutten BA, Claude G, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, Hsia J, Kastelein JJP, Stein EA. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *JACC* Vol. 55, No. 11, March 16, 2010:1121–6.
3. Braamskamp MJAM, Wijburg FA, Wiegman A. Drug Therapy of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents . *Drugs* 2012; 72 (6).
4. Carvalho DF, Paiva AA, Melo ASO, Ramos AT, Medeiros JS, Medeiros CCM, Cardoso MAA. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. *Rev Bras Epidemiol* 2007; 10(4): 491-8.
5. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and Safety of Lovastatin Therapy in Adolescent Girls With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116:682.
6. Coronelli CLS e Moura EC. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. *Rev Saúde Pública* 2003;37(1):24-31.
7. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, Trotsenburg ASP van, Bakke HD, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. *Circulation.* 2002;106:2231-7.
8. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M,

- Trotsenburg ASP van, Bakke HD, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. *Circulation*. 2002;106:2231-7.
9. De la Puente GS, García AJL, Castrellón GP, Ochoa BA, Maya ER, Martínez PMDP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1205–10.
 10. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007*.
 11. Dirisamer A, Bucek NHRA, Reiter FWM, Widhalm K. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr* (2003) 162: 421–5.
 12. Ferreira WO, Bertolami MC, Santos SN, Barros MRAC, de Matos Barretto RB, Pontes Jr SC, Fonseca FH, Carvalho AC. One-Month Therapy with Simvastatin Restores Endothelial Function in Hypercholesterolemic Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol* (2007) 28:8–13.
 13. Forti N, Issa J, Diament J, Giannini SD. Dislipidemias em Crianças e Adolescentes. Bases para a Terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. volume 71, (nº 6), 1998.
 14. Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, La Badie R, Ose L. An Eight-Week Trial Investigating the Efficacy and Tolerability of Atorvastatin for Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* (2011) 32:433–41.
 15. Giuliano ICB, Caramelli B. Dislipidemias na infância e na adolescência. *Pediatria (São Paulo)* 2008;29(4):275-85.
 16. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Tradução da 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2009.

17. Gonçalves de Castro PS, Oliveira FLC. Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Jornal de Pediatria* - Vol. 85, Nº 1, 2009.
18. Hedman M., Matikainen T., Fohr A., Lappi M., Piippo S., Nuutinen M., Antikainen M. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr; 90(4):1942-52. Epub 2005 Jan 18.
19. Koeijvoets KCMC, Rodenburg J., Hutten BA., Wiegman A., Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-Density Lipoprotein Receptor Genotype and Response to Pravastatin in Children With Familial Hypercholesterolemia: Substudy of an Intima-Media Thickness Trial. *Circulation.* 2005;112:3168-73.
20. Kumar,V; Abbas, A. K; Fausto, N. Robbins & Cotran: *Patologia - Bases Patológicas das Doenças.* 8ª Ed. Elsevier, 2010.
21. Mc Crindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and Safety of Atorvastatin in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia or Severe Hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics* 2003;142:74-80.
22. O’Gorman CS., Higgins MF., O’Neill MB.. Systematic Review and Metaanalysis of Statins for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Children: Evaluation of Cholesterol Changes and Side Effects. *Pediatr Cardiol* (2009) 30:482–489.
23. Oliveira G de, Mendes RT, Boccaletto EMA. *Dislipidemia Infantil.*
24. Robert N Justo. Management of familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 48 (2012) E53–E58.
25. Rodenburg J, Vissersa MN, Wiegman A, van Trotsenburg ASP, van der Graaf A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Hutten BA. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. *Circulation.* 2007;116:664-8.

26. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, John Kastelein JP. Familial hypercholesterolemia in children. *Current Opinion in Lipidology* 2004, 15:405–11.
27. Santiago LM. Hipercolesterolemia e Factores de Risco Cardiovascular Associados em Crianças e Adolescentes. *Rev Port Cardiol* 2002;21 (3) :301-13.
28. Scherr C, Magalhães CK, Malheiros W. Análise do Perfil Lipídico em Escolares. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(2) : 73-8.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*: 2012;99(2 Supl. 2):1-28.
30. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Suplemento VI, Dezembro 2005*.
31. van der Graaf A, Jackson CC, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimiba and Simvastatin in Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1421–9.
32. Van der Graaf A, Jackson CC, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimiba and Simvastatin in Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1421–9.
33. Van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, Wolmarans KH, Marais AD, de Groot E. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 1461 – 6.
34. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, July 21, 2004—Vol 292, No.3