

Efeitos da Intervenção Dietética e Medicamentosa sobre o Estado de Nutrição e Perfil Lipídico de Crianças com Hipercolesterolemia familiar: Nota Prévia

ANTÓNIO JM GUERRA, SUSANA LOURENÇO, CARLA REGO, DIANA SILVA, PAULA GUERRA, N TEIXEIRA SANTOS

Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina do Porto / Hospital de S. João

Resumo

Introdução: É hoje unanimemente reconhecido que a doença aterosclerótica tem o seu início nos primeiros anos de vida. Na génese desta patologia estão factores genéticos e ambientais, com particular destaque para os factores alimentares. Entre os factores genéticos, a hipercolesterolemia familiar heterozigótica, um dos mais frequentes erros inatos do metabolismo, representa por si só um elevado risco de doença coronária isquémica precoce. É objectivo do presente trabalho avaliar prospectivamente o resultado da intervenção dietética e medicamentosa em crianças portadoras de hipercolesterolemia.

População e métodos: A população é constituída por vinte e uma crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 14 anos, seguidas há pelo menos um ano na consulta de Nutrição Pediátrica por hipercolesterolemia familiar. Em todos os doentes foi utilizado o protocolo de seguimento e intervenção dietética do «National Cholesterol Education Program» (NCEP). Procedeu-se à avaliação do perfil lipídico completo de acordo com adequada metodologia laboratorial. Para cada criança foi efectuada, em cada observação, a determinação do peso e estatura e calculado o índice de massa corporal (IMC). Foram utilizadas as tabelas do «National Center of Health Statistics» (NCHS) como padrões de referência. Procedeu-se à caracterização dos hábitos alimentares utilizando para o efeito a recolha da dieta de 24 horas e o registo da frequência de consumo alimentar. Finalmente foi feita a recolha da história familiar respeitante a patologia cardiovascular, sendo atribuída a cada família uma determinada pontuação dependente da patologia registada.

Resultados: O grupo 1 é constituído por 14 crianças (8 do sexo masculino e 6 do sexo feminino) com 8.8 ± 3.7 anos de idade, submetidas unicamente a dieta. O grupo 2 é constituído por 7 crianças (3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino) com 7.8 ± 3.8 anos de idade, sujeitas a dieta e a terapêutica com uma resina sequestradora de ácidos biliares. A evolução do perfil lipídico sérico revelou nos dois grupos uma diminuição global referente aos parâmetros lipídicos, particularmente no tocante ao colesterol total e ao colesterol das LDL. Também em ambos os grupos se registaram decréscimos relativos às relações colesterol total / colesterol das HDL, colesterol das LDL / colesterol das HDL e Apo B / Apo A1 (apenas no grupo 1). Ao longo do tratamento não se verificou repercussão negativa no crescimento estatura-ponderal. Também o IMC não mostrou diferenças significativas com o tratamento, quer no grupo 1 quer no grupo 2.

Conclusões: A intervenção dietética permite uma redução ligeira do colesterol total e do colesterol das LDL. É difícil a obtenção de uma resposta considerada satisfatória unicamente com base em intervenção dietética, em doentes com antecedentes familiares «pesados». A associação de resinas sequestradoras de ácidos biliares à dieta permite uma maior redução do colesterol total e do colesterol das LDL, sendo boa a sua aceitação pelas crianças. Não se verificou repercussão negativa significativa relativa ao crescimento estatural e ao estado de nutrição das crianças, nos dois grupos.

Palavras-Chave: Hipercolesterolemia familiar na infância, factores de risco, dieta, colestiramina, crescimento, estado de nutrição.

Abstract

Background: It is now widely accepted that atherosclerotic disease begins in early life. This pathology depends on genetic and environmental factors, specially nutritional. Among genetic factors, heterozygotic familial hypercholesterolemia, one of the most frequent inborn error of metabolism, represents by itself a high risk of premature coronary heart disease. The aim of this study is to evaluate prospectively the results of dietetic and pharmacological intervention in children with hypercholesterolemia.

Patients and methods: Twenty one children, 2 to 14 years of age with a least one year of follow-up for familiar hypercholesterolemia were included in the study, and divided into two groups according to intervention. In all patients the National Cholesterol Education Program (NCEP) protocol of attendance and dietetic intervention was used. A complete lipid profile evaluation was done according

to adequate laboratorial methodology. At regular appointments, measurement of height and weight and calculation of body mass index (BMI) were performed. The National Center of Health Statistic (NCHS) tables were used as the reference standard. Characterisation of eating habits was obtained through 24 hours recall and food-frequency questionnaire. At last, familial history of coronary heart disease was assessed, setting scores to each family depending on the recorded pathology.

Results: Group 1 includes 14 children (8 M and 6 F, with 8.8 ± 3.7 years old) submitted to dietary intervention only. Group 2 includes 7 children (3 M and 4 F, with 7.8 ± 3.8 years old) on dietary intervention plus therapeutics with bile acid-binding resins. The serum lipid profile follow-up showed in the 2 groups a global decrease in lipid parameters, specially total cholesterol and LDL cholesterol. In both groups was detected a decrease in the ratio of total cholesterol / HDL cholesterol, LDL cholesterol / HDL cholesterol and Apo B / Apo A1 (only in group 1). During treatment there was no negative repercussion in growth. Furthermore BMI did not show any significant difference within each group.

Conclusions: Dietetic intervention enables a small reduction in total cholesterol and LDL cholesterol. It is difficult to obtain satisfactory results using only dietetic intervention on patients with heavy familiar antecedents. The association of bile acid-binding resins to diet enables greater reduction of total cholesterol and LDL cholesterol and it's well accepted by children. We didn't find a negative repercussion related to growth or nutritional status of children in either group.

Keys-Words: Familial hypercholesterolemia in childhood, risk factors, diet, cholestyramine, growth, nutritional status.

Introdução

Estudos realizados na idade adulta, demonstram uma evidente associação entre o aumento da taxa de colesterol no sangue e o aumento da morbidade e mortalidade por doença coronária^(1, 2). É hoje unanimemente reconhecido que a doença aterosclerótica tem o seu início nos primeiros anos de vida, estando também amplamente demonstrada a tendência a uma estabilidade relativa dos seus principais factores de risco ao longo do crescimento e até à idade adulta^(3, 4, 5). Tal facto levou a O.M.S.⁽⁶⁾, o Comité de Nutrição da Academia Americana de Pediatria⁽⁷⁾ e o Comité de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição (ESPGAN)⁽⁸⁾, entre outros, a elaborar recomendações alimentares visando a prevenção da patologia cardiovascular a partir dos 2-3 anos de vida.

O National Cholesterol Education Program (NCEP)⁽⁹⁾ recomenda o rastreio sistemático dos factores de risco de patologia cardiovascular a partir dos 24 meses, a todas as crianças com história familiar de doença cardiovascular prematura (com idade < 55 anos). Define como valores limite para o colesterol total e o colesterol das LDL, respectivamente 200 e 130 mg/dl. Considera também como factores de risco adicional, um valor de colesterol das HDL inferior a 35 mg/dl bem como a hipertensão arterial, a diabetes mellitus e hábitos tóxicos, nomeadamente os tabágicos.

Na génese desta patologia estão factores genéticos e ambientais. Entre os factores genéticos, a hipercolesterolemia familiar heterozigótica, um dos mais frequentes erros inatos do metabolismo, representa por si só um elevado risco de doença coronária isquémica precoce. Os hábitos alimentares inadequados são o factor ambiental mais relevante^(4, 5, 10).

É objectivo do presente trabalho avaliar prospectivamente o resultado da intervenção dietética e medicamentosa em crianças portadoras de hipercolesterolemia familiar.

População

Foram estudadas 21 crianças de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 2 e os 14 anos, seguidas durante um ano na consulta de Nutrição Pediátrica por hipercolesterolemia familiar.

Metodologia

Das crianças referenciadas à consulta externa de Nutrição Pediátrica, por hipercolesterolemia, foram apenas incluídas no presente trabalho aquelas a quem foi diagnosticada hipercolesterolemia familiar. O diagnóstico baseou-se numa história familiar sugestiva de hereditariedade dominante e em pelo menos duas determinações de colesterol total e colesterol das LDL acima do percentil 95 para a idade e sexo⁽¹¹⁾.

As crianças foram avaliadas de 3 em 3 meses sendo efectuada em cada observação a determinação do peso e estatura, e calculado o IMC, sendo utilizadas as tabelas do «National Center of Health Statistics» (NCHS) como padrões de referência^(12, 13). Procedeu-se também à medição da tensão arterial de acordo com as recomendações da American Heart Association⁽¹⁴⁾ e utilizando como padrões de referência os valores da Task Force on Blood Pressure⁽¹⁵⁾, e ainda à caracterização dos hábitos alimentares utilizando para o efeito a recolha da dieta de 24 horas e o registo da frequência de consumo alimentar^(16, 17). Foi efectuada ainda a avaliação do perfil lipídico

completo de acordo com a adequada metodologia laboratorial⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Foi feita a recolha da história familiar respeitante a patologia cardiovascular, sendo atribuída a cada família uma determinada pontuação dependente da patologia registada.

Procedeu-se em cada observação, e de modo sistemático, à informação e à motivação para a dieta por parte não apenas das crianças, mas de todo o agregado familiar.

Por questões de metodologia, os resultados foram tratados estatisticamente após reunião das crianças em dois grupos, em função da resposta à dieta, sendo o grupo 1 constituído por crianças sujeitas unicamente a intervenção dietética e o grupo 2 formado por crianças submetidas a dieta a que se associou terapia farmacológica, (colesteramina, na dose de 125 a 250 mg/Kg/dia repartida em duas tomas). A decisão de prescrição de resinas fixadoras de ácidos biliares baseou-se nos níveis lipídicos basais e na ausência de resposta à intervenção dietética. A duração da terapia farmacológica nas crianças do grupo 2 situou-se entre os 6 e os 9 meses.

São apresentados os resultados respeitantes a um ano de intervenção em cada criança. Os resultados foram analisados usando-se para o efeito o programa Statgraphics. São apresentados para cada variável os valores referentes às médias e desvios-padrão. Utilizou-se para o estudo comparativo o teste não paramétrico de Mann-Whitney e considerou-se como significativos os resultados conducentes a um $p < 0,05$.

Resultados

O grupo 1 é constituído por 14 crianças, 8 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, com $8,8 \pm 3,7$ anos de idade. O grupo 2 é constituído por 7 crianças, 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com $7,8 \pm 3,8$ anos de idade.

A caracterização do estado de nutrição das crianças dos 2 grupos pode ser apreciada pela leitura do Quadro I. Ao longo do tratamento não se observou repercussão negativa no crescimento estatura-ponderal. Também o IMC não mostrou diferenças significativas, com o tratamento, quer no grupo 1 quer no grupo 2 (Quadro I).

QUADRO I

Estado de nutrição e tensão arterial: valores referentes à avaliação inicial e após intervenção terapêutica (médias e desvios-padrão)

Parâmetro	Grupo 1 (n=14)					Grupo 2 (n=7)				
	Antes		Após		p	Antes		Após		p
	Média	D-P	Média	D-P		Média	D-P	Média	D-P	
Peso (% Perc. 50)	98,6	33,6	89,9	16,8	0,087	90,7	14,4	91,6	10,8	0,675
Estatura (% Perc. 50)	97,0	6,4	95,1	7,1	0,726	97,6	4,6	97,5	4,2	0,948
I.M.C. (% Perc. 50)	102,2	22,9	96,0	9,1	0,183	95,5	15,2	96,1	10,7	0,834
T.A.S. (% Perc. 50)	101,6	10,2	102,7	6,8	0,371	100,3	9,6	101,0	5,7	0,789
T.A.D. (% Perc. 50)	86,4	21,0	73,5	9,6	0,789	91,6	22,9	80,1	15,2	0,423

% Perc. 50 – percentagem relativa ao percentil 50 para cada parâmetro

I.M.C. – Índice de massa corporal

T.A.S. – Tensão arterial sistólica T.A.D. – Tensão arterial diastólica

Os resultados referentes à avaliação do perfil lipídico estão expressos no Quadro II. A evolução do perfil lipídico sérico revelou nos 2 grupos uma diminuição global referente aos parâmetros lipídicos, sendo significativo o decréscimo do colesterol total, do colesterol das LDL e da relação Apo B / Apo A1 ($p < 0,05$) nas crianças do grupo 1 (Quadro II e Figura 1).

Também em ambos os grupos se registaram decréscimos, embora não significativos, relativos às relações colesterol total / colesterol das HDL e colesterol das LDL / colesterol das HDL, mais evidentes nas crianças do grupo 2 (Quadro II e Figura 2).

QUADRO II
Perfil lipídico: valores referentes à avaliação inicial e após intervenção terapêutica
(médias e desvios-padrão)

Parâmetro (mg / dl)	Grupo 1 (n=14)					Grupo 2 (n=7)				
	Antes		Após		p	Antes		Após		p
Colesterol total	223,4	29,1	197,5	31,4	0,033	278,9	46,4	239,1	28,8	0,353
Colesterol LDL	147,4	8,9	131,9	29,4	0,021	201,8	50,5	171,0	34,8	0,423
Colesterol HDL	56,3	12,6	54,1	6,2	0,294	47,0	12,6	46,6	14,2	0,953
Apo B	124,0	42,1	91,5	24,1	0,059	142,8	22,2	126,6	18,1	0,181
Apo A1	137,1	39,2	145,5	18,9	0,281	139,1	33,8	131,5	23,4	0,661
C.T. / C. HDL	4,3	1,8	3,7	0,8	0,173	8,8	3,5	5,6	1,8	0,100
C.LDL. / C. HDL	2,7	0,6	2,5	0,7	0,107	7,1	3,1	4,2	1,6	0,181
Apo B / Apo A1	1,0	0,6	0,63	0,1	0,043	1,1	0,3	1,1	0,3	0,751

C.T. / C.HDL – Colesterol total / colesterol das HDL

C.LDL / C.HDL – Colesterol das LDL / colesterol das HDL

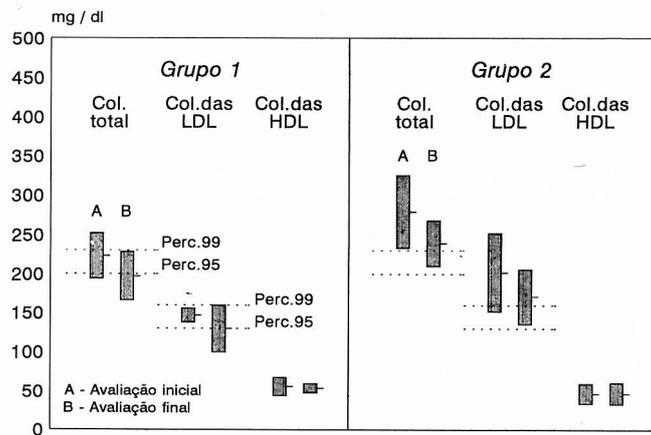


FIG. 1 – Evolução do perfil lipídico nas crianças do grupo 1 (n=14) e nas do grupo 2 (n=7)

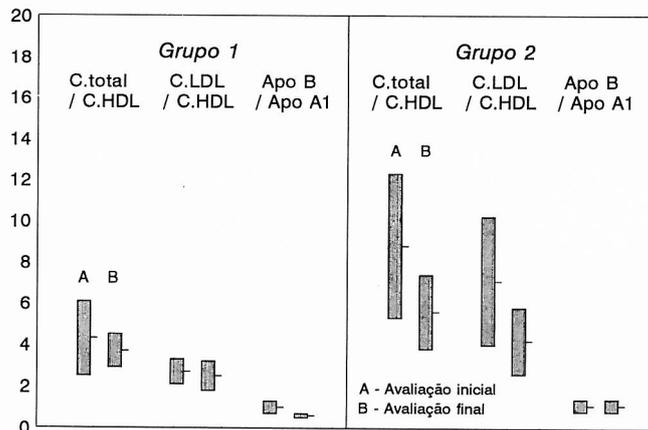


FIG. 2 – Evolução das relações entre parâmetros lipídicos nas crianças do grupo 1 (n=14) e nas do grupo 2 (n=7)

Observou-se ainda que as crianças do grupo 2 têm antecedentes familiares «mais pesados» ($p < 0,05$), bem como valores significativamente superiores de colesterol

total ($p < 0,01$) e colesterol das LDL ($p < 0,05$), relativamente às crianças do grupo 1 (Quadro III). O estado de nutrição é sobreponível nos dois grupos (Quadro III).

QUADRO III
Perfil lipídico, indicadores nutricionais, tensão arterial e antecedentes familiares de patologia cardiovascular: valores referentes à avaliação inicial nos dois grupos (médias e desvios-padrão)

Parâmetro	Grupo 1 (n=14)		Grupo 2 (n=7)		p
	Média	D-P	Média	D-P	
Colesterol total (mg/dl)	223,4	29,1	278,9	46,4	0,003
Colesterol das LDL (mg/dl)	147,4	8,9	201,8	50,5	0,017
Colesterol das HDL (mg/dl)	56,3	12,6	47,0	12,6	0,142
Peso (% Perc. 50)	98,6	33,6	90,7	14,4	0,832
Estatuta (% Perc. 50)	97,0	6,4	97,6	4,6	0,833
I.M.C. (% Perc. 50)	102,2	22,9	95,5	15,2	0,899
T.A.S. (% Perc. 50)	101,6	10,2	100,3	9,6	0,893
T.A.D. (% Perc. 50)	86,4	21,0	91,6	22,9	0,894
Hist. Familiar (pontuação)	5,8	3,8	10,3	4,5	0,032

% Perc. 50 – percentagem relativa ao percentil 50 para cada parâmetro

Hist. Familiar – pontuação referente à história familiar de patologia cardiovascular; por cada patologia:

a) primeira linha de ascendentes: 3 pontos - b) segunda linha de ascendentes: 1,5 pontos

I.M.C. – Índice de massa corporal

T.A.S. – Tensão arterial sistólica T.A.D. – Tensão arterial diastólica

Discussão

A aterosclerose é hoje unanimemente reconhecida como uma doença de origem pediátrica⁽²²⁻²⁵⁾. Tal facto levou diversos organismos internacionais a preconizarem o rastreio sistemático dos principais factores de risco de patologia cardiovascular a todas as crianças consideradas de risco⁽⁶⁻⁸⁾.

O diagnóstico precoce da hipercolesterolemia, um dos principais factores de risco, torna desde logo obrigatória uma imediata intervenção dietética, reservando-se apenas o tratamento farmacológico para os insucessos e apenas nas crianças a partir dos 10 anos⁽⁹⁾.

Todavia algumas dificuldades e riscos ocorrem com a prescrição de dietas hipocolesterolemizantes. As dificuldades relacionam-se habitualmente com a adesão das crianças à dieta, particularmente quando desinserida de uma conduta alimentar correcta no agregado familiar; os riscos referem-se particularmente às consequências negativas que as dietas restritivas acarretam, com uma interferência no correcto crescimento estatura-ponderal⁽²⁶⁾. Na realidade, e ao contrário do que ocorre na idade adulta, a criança necessita de um importante fornecimento

calórico para o crescimento, sendo as gorduras uma fonte privilegiada de energia.

De acordo com o protocolo do NCEP, em crianças com insuficiente resposta à dieta, a associação desta à terapêutica farmacológica visa a redução dos valores do colesterol das LDL para aquém de 190 mg/dl, ou de 160 mg/dl nas situações em que para além de hipercolesterolemia se associam mais factores de risco nomeadamente uma história familiar de doença cardíaca prematura⁽⁹⁾. Refira-se que estes valores-limite são claramente superiores aos desejáveis para as crianças não portadoras de dislipidemia primária, para as quais se preconizam para o colesterol total e colesterol das LDL valores inferiores respectivamente a 200 e 130 mg/dl⁽⁹⁾.

No presente estudo, os valores basais de colesterol total e de colesterol das LDL registados nas crianças do grupo I, eram significativamente inferiores aos observados nas crianças do grupo 2 (Quadro III). O estado de nutrição de ambos os grupos era sobreponível (Quadro III), sendo a história familiar de patologia cardiovascular significativamente mais «pesada» nas crianças do grupo 2 (Quadro III).

No grupo 1, a intervenção dietética exclusiva levou à redução dos valores do colesterol total e do colesterol das LDL para 197,5 mg e 131,9 mg/dl respectivamente, valores sobreponíveis aos máximos desejáveis em termos ideais e concordantes com os verificados noutros trabalhos^(27, 28). Estes resultados levaram-nos a manter estas crianças unicamente em regime dietético, já que aqueles valores se podem considerar aceitáveis em quadros de hipercolesterolemia familiar como acima já se referiu. Todavia nas crianças do grupo 2, submetidas a terapêutica dietética e medicamentosa, os valores após um ano de tratamento, mantinham-se em algumas crianças acima do desejável (Figura 1), o que desde logo revela a enorme dificuldade em «normalizar» o perfil lipídico em crianças com história familiar pesada e sem recurso a outros fármacos mais eficazes, como os inibidores do 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase (HMGCoA reductase), mas não aconselhados antes dos 10 anos⁽⁹⁾. Refira-se todavia que alguns investigadores têm utilizado este tipo de fármacos em crianças e adolescentes com bons resultados e sem aparentes efeitos colaterais^(29, 30).

Koletzko, em 14 doentes com uma média etária sobreponível, obtém maiores reduções do colesterol total e do colesterol das LDL⁽³¹⁾. Os valores basais que aquele investigador registou eram também sobreponíveis aos verificados no presente estudo, sendo todavia prescrita uma dose de colestiramina superior em cerca de duas vezes ao valor médio por nós utilizado. Também Liacouras consegue reduções significativas de colesterol total, colesterol das LDL e Apo B com doses diárias de colestiramina de 8 a 24 gramas, embora a maioria das crianças viesse a abandonar a terapêutica por intolerância digestiva⁽³²⁾. Na nossa experiência, nesta faixa etária, torna-se difícil uma boa e mantida adesão das crianças a doses superiores a 8 g/dia, facto que nos levou a não ultrapassar aquele limite.

Não se verificam diferenças significativas entre os valores do colesterol das HDL e Apo A1 nos 2 grupos observados no início e ao longo da intervenção, não se registando assim nenhum decréscimo nos seus valores, o que se revela benéfico dado o efeito protector daqueles parâmetros relativamente ao desenvolvimento do processo aterosclerótico. A estabilização dos valores de colesterol das HDL e da Apo A1 e a diminuição dos valores de colesterol das LDL e da Apo B justificam a diminuição das relações entre o colesterol das LDL / colesterol das HDL e a Apo B / Apo A1 (Figura 2). O facto de os decréscimos encontrados não serem estatisticamente significativos poderá em parte explicar-se pela reduzida dimensão da amostra.

O fármaco por nós utilizado, a colestiramina, é uma resina sequestradora de ácidos biliares. Esta opção tem

que ver com o facto de se tratar, de entre as drogas hipocolesterolemiantes, a que menos efeitos colaterais provoca e ainda pela experiência anteriormente acumulada e referida na literatura, ser a mais frequentemente utilizada a partir da idade pré-escolar^(31, 33-37). O maior inconveniente reside na sua aceitação pelos doentes, não sendo rara a referência a flatulência, náuseas e obstipação, particularmente com doses acima dos 8 g/dia, o que leva facilmente ao abandono da terapêutica^(32, 38, 39). Todos os nossos doentes fizeram doses entre os 4 e os 8 g/diários, sendo boa até ao presente a aceitação à terapêutica.

Outro aspecto que importa ter presente é o relacionado com a diminuição da biodisponibilidade de alguns nutrientes, nomeadamente as vitaminas lipossolúveis e os oligoelementos, a que a terapia com estas resinas conduz^(40, 41). Este facto, associado ao regime dietético hipocolesteremiante, que mal conduzido se transforma facilmente num regime hipocalórico, acarreta um risco apreciável de interferência no crescimento estaturponderal^(26, 42). É pois imprescindível uma cuidada vigilância do estado de nutrição e da composição corporal, bem como uma suplementação vitamínica e mineral a todas as crianças sujeitas a terapêutica dietética e medicamentosa.

Não registamos nos dois grupos de crianças qualquer alteração negativa significativa relativa ao crescimento estatural ou ao estado de nutrição.

Conclusões

Os resultados registados permitem concluir que a intervenção dietética conduz a uma redução significativa do colesterol total e do colesterol das LDL, sendo no entanto claramente insuficiente em doentes com antecedentes familiares «pesados». Nestes, a associação de resinas sequestradoras de ácidos biliares à terapêutica dietética proporciona resultados mais eficazes, sendo boa a sua aceitação.

A prescrição da dieta isoladamente ou associada a terapêutica farmacológica não interferiu nestas crianças, com o seu normal crescimento e desenvolvimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2855-8.
2. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in correlation to major risk factors in 325, 348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112: 825-6.
3. Goff DC, Donker GA, Ragan JD et al. Cholesterol Screening in Pediatric Practice. *Pediatrics* 1991; 88: 250-8.

4. Boulton J. Le dépistage de l'hypercholestérolémie dans l'enfance. *Annales Nestlé* 1994; 52: 15-26.
5. Deckelbaum R. Les stratégies d'intervention dans l'enfance: sont-elles justifiées? *Annales Nestlé* 1994; 52: 27-34.
6. Tell GS, Tuomilehto J, Epstein FH, Strasser T. Studies of atherosclerosis determinants and precursors during childhood and adolescence. *Bulletin of the World Health Organization* 1986; 64: 595-605.
7. Committee on Nutrition: American academy of Pediatrics. Indications for cholesterol testing in children. *Pediatrics* 1989; 83: 141-2.
8. ESPGAN Committee on Nutrition. Committee report: childhood diet and prevention of coronary heart disease. *J Pediatr Nutr* 1994; 19: 261-9.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 495-501.
10. Chapman MJ. La classification des dyslipoprotéïnémies: une mise à jour. *Annales Nestlé* 1994; 52: 1-14.
11. Department of Health and Human Services, Public Health Service. The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book. The prevalence study. Washington DC: Department of Health, 1981.
12. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
13. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardized percentiles curves of body-mass index for children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991; 145: 259-63.
14. Frohlich ED, Grim C, Labarthe DR, Maxwell MH, Perloff D, Weidman WH. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers: report of a special task force appointed by the steering committee. American Heart Association. *Circulation* 1988; 77: A501-14.
15. Report of the Second Task Force on Blood Pressure control in children. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
16. Frank GC, Farris RP, Major C. House Dietary Studies Methodology, ed 2. New Orleans: Louisiana State University Medical Center, 1978.
17. Frank GC, Berenson GS, Schilling PE, Moore MC. Adapting the 24-hr dietary recall for epidemiologic studies of school children. *J Am Diet Assoc* 1977; 71: 26-31.
18. Alain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, FU PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-5.
19. Flegg HM. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Amer Clin Biochem* 1973; 10: 79.
20. Department of Health Education. Lipid and lipoprotein analysis. In: Manual of laboratory operations, lipid research clinics program I. Department of Health Education, Welfare Pub. (NIH) 1974: 75.
21. Lindgren FT, Jensen LC, Hatch FT. In: Blood lipid and lipoproteins. Nelson GJ and Wiley J eds. New York: Interscience, 1972: 181-274.
22. Berenson GS, McMahan CA, Voors AW. Cardiovascular Risk Factors in Children. The Early Natural History of Atherosclerosis and Essential Hypertension. New York: Oxford University Press, 1980.
23. Vobecky JS, Grant AM, Laplante P, David P, Vobecky J. Hypercholesterolaemia in childhood: repercussions in adulthood. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47 (Suppl 1): 47-56.
24. Lenfant C, Savage PJ. The early natural history of atherosclerosis and hypertension in the young: National Institutes of Health Perspectives. *American Journal of the Medical Sciences* 1995; 310 (Suppl 1): 3-7.
25. Berenson GS, Wattigney WA, Bao W, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B. Rationale to study the early natural history of heart disease: The Bogalusa Heart Study. *American Journal of the Medical Sciences* 1995; 310 (Suppl 1): 22-8.
26. Lifshitz F, Moses N. Growth Failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 537-42.
27. Kwiterovich PO. Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia: screening and dietary treatment. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl 1): I111-20.
28. Polonsky SM, Bellet PS, Sprecher DL. Primary hiperlipidemia in a pediatric population: classification and effect of dietary treatment. *Pediatrics* 1993; 91: 92-6.
29. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children: *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl 1): I145-51.
30. Hoeg JM. Pharmacologic and surgical treatment of dyslipidemic children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 623: 275-84.
31. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Acta Paediatrica* 1992; 81: 682-5.
32. Liacouras CA, Coates PM, Gallagher PR, Cortner JA. The use of cholestyramine in children with familial combined hyperlipidemia. *J Pediatr* 1992; 122: 477-82.
33. Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Childhood of the Council of Cardiovascular Disease in the Young and the Nutrition Committee, American Heart Association. Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. *Circulation* 1986; 74: 1181A-8A.
34. Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 99-106.
35. Shaefer MS, Jungnickel PW, Jacobs EW, Maloley PA. Acceptability of colestyramine or colestipol combinations with six vehicles. *Clin Pharm* 1987; 6: 51-4.
36. West RJ, Lloyd JK, Leonard JV. Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. *Lancet* 1980; 2: 873-5.
37. Glueck CJ, Fallat R, Mellies MJ, Dine M, Perry T, Laskaezewski P. Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol-lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1986; 78: 338-48.
38. Cortner JA, Coates PM, Liacouras CA, Jarvik GP. Familial combined hyperlipidemia in children: clinical expression, metabolic defects and management. *J Pediatr* 1993; 123: 177-84.
39. Tonstad S. A rational approach to treating hypercholesterolemia in children, weighing the risks and benefits. *Drug SAF* 1997; 16: 330-41.
40. Schwartz KB, Goldstein PD, Witztum JL, Schonfeld G.. Fat-soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol. *Pediatrics* 1980; 65: 243-50.
41. Tsang RC, Roginsky MS, Mellies MJ, Glueck CJ. Plasma 25-hydroxy-vitamin D in familial hypercholesterolemic children receiving colestipol resin. *Pediatrics* 1978; 12: 980-2.
42. Lifshitz F, Tarim O. Considerations about dietary fat restrictions for children. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl 4): 1031S-41S.

Correspondência: António J. Mónica Guerra
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina do Porto
Hospital S. João
Al. Prof. Hernani Monteiro
4200 Porto