

Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise

Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis

Graciane Radaelli,¹ Grasielle Sausen,¹ Claudia Ciceri Cesa,¹ Francisco de Souza Santos,² Vera Lucia Portal,¹ Jeruza Lavanholi Neyeloff,¹ Lucia Campos Pellanda¹

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamentos: Crianças com hipercolesterolemia familiar podem desenvolver dano endotelial precoce, aumentando o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. As estatinas tiveram sua eficácia em diminuir níveis de colesterol LDL e eventos cardiovasculares em adultos comprovada. O efeito das estatinas na população pediátrica não está claramente demonstrado.

Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura para avaliar os efeitos e a segurança de diferentes estatinas e suas dosagens nos níveis de colesterol total em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar.

Métodos: Artigos publicados desde o início até fevereiro de 2016 foram pesquisados nas bases PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS. Dois revisores independentes avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Realizamos meta-análise com efeitos aleatórios e variância inversa. Análises de subgrupos foram realizadas.

Resultados: Dez ensaios envolvendo 1.543 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Em nosso estudo, as análises demonstraram reduções nos níveis de colesterol, de acordo com a intensidade das doses de estatina (alta, intermediária e baixa): (-104,61 mg/dl, -67,60 mg/dl, -56,96 mg/dl) e no nível de lipoproteínas de baixa densidade: [-105,03 mg/dl (IC95% -115.76, -94.30), I2 19.2%], [-67.85 mg/dl (IC95% -83.36, -52.35), I2 99.8%], [-58.97 mg/dl (IC95% -67.83, -50.11), I2 93,8%]. A duração da terapia com estatina variou de 8 a 104 semanas, impedindo conclusões sobre os efeitos a longo prazo.

Conclusão: O tratamento com estatinas é eficiente na redução de lipídios em crianças com hipercolesterolemia familiar. É necessário realizar ensaios controlados randomizados de longo prazo para estabelecer a segurança do uso de estatinas a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Estatinas; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Hipercolesterolemia II/genética; Crianças; Meta-análise.

Abstract

Background: Children with familial hypercholesterolemia may develop early endothelial damage leading to a high risk for the development of cardiovascular disease (CVD). Statins have been shown to be effective in lowering LDL cholesterol levels and cardiovascular events in adults. The effect of statin treatment in the pediatric population is not clearly demonstrated.

Objective: To systematically review the literature to evaluate the effects of different statins and dosages in total cholesterol levels in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. We also aimed to evaluate statin safety in this group.

Methods: PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO and LILACS databases, were searched for articles published from inception until February 2016. Two independent reviewers performed the quality assessment of the included studies. We performed a meta-analysis with random effects and inverse variance, and subgroup analyses were performed.

Results: Ten trials involving a total of 1543 patients met the inclusion criteria. Our study showed reductions in cholesterol levels according to the intensity of statin doses (high, intermediate and low): (-104.61 mg/dl, -67.60 mg/dl, -56.96 mg/dl) and in the low-density lipoprotein cholesterol level: [-105.03 mg/dl (95% CI -115.76, -94.30), I2 19.2%], [-67.85 mg/dl (95% CI -83.36, -52.35), I2 99.8%], [-58.97 mg/dl (95% CI -67.83, -50.11), I2 93.8%]. The duration of statin therapy in the studies ranged from 8 to 104 weeks, precluding conclusions about long-term effects.

Conclusion: Statin treatment is efficient in lowering lipids in children with FH. There is need of large, long-term and randomized controlled trials to establish the long-term safety of statins. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Statins; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hypercholesterolemia Type II/genetic; Children; Meta-Analysis

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

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

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

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

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 15/05/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180180

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante. Sua prevalência mundial é 1 pessoa afetada em 250 com a forma heterozigótica (HFHe) da HF.¹ É caracterizada por níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), devido à capacidade hepática reduzida de remover o colesterol LDL da circulação sanguínea,² o que pode resultar em desenvolvimento precoce de aterosclerose.³ Além disso, crianças com HF apresentam danos na função endotelial e aumento da espessura médio-intimal (EMI),⁴ indicando aterogênese precoce.

Os inibidores da hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase ou estatinas diminuem a morbidade e mortalidade coronariana em adultos com alto risco. Sua eficácia na diminuição dos níveis de colesterol LDL e eventos cardiovasculares em adultos foi comprovada.⁵ As estatinas são uma das drogas mais prescritas no mundo⁶ para adultos e, em doses usuais, são natadamente seguras.

O consenso entre especialistas é o tratamento medicamentoso para crianças com mais de 10 anos com nível de colesterol LDL ≥ 5 mmol/L (190 mg/dl), que permanecem elevados apesar das medidas dietéticas durante 8 semanas a 2 anos com idade entre 8 e 18 anos. Considera-se também o tratamento quando o colesterol LDL ≥ 4 mmol/L (160 mg/dl) e na presença de dois ou mais fatores de risco cardiovascular ou história familiar de doença cardiovascular (DCV).^{2,7}

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA⁸ aprovou o uso de algumas estatinas, tais como sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e lovastatina em pacientes pediátricos e adolescentes. Pravastatina é aprovada a partir dos 8 anos de idade, enquanto outras são aprovadas a partir dos 10 anos. A FDA⁸ recomenda estatinas para crianças com HF, dislipidemia primária ou genética. O tratamento para reduzir os níveis de colesterol em pacientes pediátricos é baseado em evidências envolvendo apenas adultos.⁹ O efeito conhecido das estatinas na população pediátrica limita-se a ensaios clínicos randomizados (ECRs) de curta duração.^{10,11}

Logo, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura para avaliar os efeitos de diferentes estatinas e dosagens nos níveis plasmáticos elevados de colesterol total (CT), colesterol LDL e apolipoproteína B (APOB) e diminuição do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) em crianças e adolescentes com HF. Objetivamos também avaliar a segurança das estatinas neste grupo.

Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática com base na *Cochrane Collaboration and Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*, a declaração PRISMA.¹²

Critério de elegibilidade

Os estudos incluíram ECRs conduzidos com crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de idade, submetidos a terapia com estatinas para hipercolesterolemia familiar. O uso de estatinas em qualquer dose, por pelo menos oito semanas foi considerado "intervenção". Nosso protocolo avaliou o aumento dos níveis plasmáticos de CT, colesterol LDL e APOB e diminuição do

colesterol HDL, além de buscar evidências sobre a eficácia, segurança e efeitos das estatinas. Os ECRs eram incluídos quando preenchiam os critérios de inclusão e tinham pelo menos um desfecho primário ou secundário. Estudos sem informações sobre a magnitude do efeito da intervenção nos grupos controle ou experimental foram excluídos. Caso um estudo apresentasse várias publicações (ou subestudos), apenas o mais recente era incluído. As demais publicações foram usadas para suplementar informações.

Fontes de informação

O protocolo de revisão foi registrado no Registro Internacional de Revisões Sistemáticas Prospectivas (PROSPERO), sob número CRD42015029350. A busca foi feita em sete bases de dados online: PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Biblioteca Cochrane, SciELO e LILACS e compreendeu seu início até fevereiro de 2016, tendo sido composta por verbetes relacionados aos seguintes termos: "child", "adolescents", "cholesterol", "hypercholesterolemia", "statins", "dyslipidemia", "inhibitor hydroxymethylglutaril-CoA reductase". Não houve restrição de idioma e foi adotada uma estratégia de alta sensibilidade para a busca de ensaios clínicos randomizados.¹³ Para identificar outros estudos primários, os autores pesquisaram e verificaram listas de referências presentes em revisões sistemáticas e meta-análises publicadas anteriormente. As estratégias detalhadas para o PubMed estão no Apêndice I e, para os demais bancos de dados, estão disponíveis mediante solicitação.

Seleção de estudos e coleta de dados

Dois investigadores (G.R. e G.S.), em dupla e de forma independente, avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca. Os resumos com informações suficientes para os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação do texto integral. Na segunda fase, os mesmos revisores avaliaram independentemente o texto completo desses artigos e fizeram sua seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso e, caso não houvesse resolução, um terceiro revisor (L.C.P.) deu um parecer. Esses dois revisores (G.R. e G.S.) fizeram a coleta de dados de forma independente quanto às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados, usando formulários padronizados. A ferramenta CONSORT foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica (validação interna e externa) dos ensaios clínicos incluídos. Os resultados buscados nesta meta-análise foram: TC (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), APOB (mg/dl).

Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluiu geração de sequência adequada, ocultação de alocação adequada, cegamento do investigador, dos participantes e avaliadores de resultados, análise de intenção de tratamento e descrição de perdas e exclusões. Os estudos precisavam descrever claramente uma geração de sequências adequada para atender a esses critérios. A descrição de como a lista de alocação foi ocultada pode incluir termos como "central", "web-base" ou "telephone randomization" ou geração de computadores.

A análise da intenção de tratamento considerou a confirmação de que o número de participantes randomizados e o número analisado eram idênticos, exceto pacientes com acompanhamento perdido ou que se abstiveram do consentimento para participar do estudo. Dois revisores avaliaram, independentemente, a qualidade e, para cada critério, os estudos foram classificados como adequados, não adequados ou incertos/não relatados.

Síntese de dados e análise estatística

Todas as análises foram feitas no Software RStudio.¹⁴ Para resultados contínuos, se a unidade de medida permaneceu consistente ao longo dos ensaios, os resultados eram apresentados como diferença de média ponderada com intervalos de confiança 95% (IC95%). Os cálculos foram realizados pelo método de efeitos aleatórios e o método estatístico utilizado foi o de variância inversa. A significância estatística definida para as análises foi $p < 0,05$. A heterogeneidade estatística dos efeitos do tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e o teste de inconsistência I.² Além disso, foi feita análise de sensibilidade dos ECRs para avaliar as diferenças na abordagem de intervenção (grupo intervenção *versus* placebo). Nos estudos em que a terapia com estatinas comparou três braços diferentes de tratamento (grupo intervenção) e o placebo (grupo controle), realizaremos a média ponderada e dividiremos o número total de pacientes pela distribuição do grupo controle.¹⁵

Resultados

Descrição dos estudos

Inicialmente, identificamos 16.793 citações potencialmente relevantes em bancos de dados eletrônicos. Quinze ECRs foram incluídos na síntese de estudos qualitativos e 10 ECRs^{10,11,16-23} foram selecionados para a análise quantitativa. Estudos não elegíveis para a análise quantitativa não traziam dados sobre os níveis de colesterol²⁴⁻²⁷ de forma que pudéssemos extraí-los do artigo, e um estudo²⁸ não tinha grupo controle. A Figura 1 mostra o resumo da busca de evidências e seleção de artigos para esta revisão. Os estudos selecionados englobavam 1.543 assuntos e todos eram revisões por pares.

Participantes

A Tabela 1 resume as características dos participantes e estudos selecionados. O número de participantes nos estudos variou de 54 a 248. Ao todo, 934 indivíduos receberam terapia com estatina e 609 receberam placebo. A idade também variou de 8 a 18 anos, e os estudos avaliaram diferentes tipos de estatinas por um período de 8 a 104 semanas.

Risco de viés nos estudos selecionados

Alocação

Geração de sequência

A geração da sequência de alocação foi adequada em dois estudos, pois foi gerada por computador.^{10,18} Os dez estudos

restantes foram descritos como randomizados, mas nenhum outro detalhe do processo foi dado (Tabela 2).

Ocultação de alocação

Nenhum dos estudos descreveu como a sequência de alocação foi ocultada dos investigadores, dos avaliadores de resultados ou dos participantes (Tabela 2).

Cegamento

Todos os estudos foram descritos como duplo-cego, indicando que os participantes do estudo e dos procedimentos de tratamento estavam cegos para o tratamento (Tabela 2).

Dados de resultados incompletos

Dos estudos incluídos, 90% relatavam análises de intenção de tratamento e 80% descreviam perdas de acompanhamento e exclusões.

Efeitos das intervenções

Estatinas versus placebo

Todos os estudos incluídos descrevem terapia com estatinas: atorvastatina,¹⁶ lovastatina,^{10,21} pravastatina,^{17,18,19} rosuvastatina,²⁰ sinvastatina^{11,22} e pitavastatina.²³ A dosagem e a duração do tratamento com estatinas variaram (Tabela 1). As análises detalhadas estão nos Apêndices II, III, IV, e V.

Mudança no colesterol total

Dez dos estudos incluídos avaliaram o efeito da terapia com estatina nos níveis de CT.^{10,11,16-23} Análise de subgrupo foi realizada de acordo com a dose de estatina, classificada de acordo com o efeito esperado na redução do colesterol LDL:²⁹ $\leq 30\%$ baixa; 30 a 40%, intermediária e $\geq 40\%$, alta. Nesta análise, todos os subgrupos mantiveram reduções significativas nos níveis de colesterol (-104,61 mg/dl, -67,60 mg/dl, -56,96 mg/dl) e a heterogeneidade intragrupos foi menor (18%, 99,7%, 95,4%). Essa análise explicou 99,4% da heterogeneidade original encontrada na principal (Figura 2).

Change in LDL-cholesterol level

Mudança no nível de colesterol LDL

Dez estudos incluídos avaliaram o efeito da terapia com estatinas no nível de colesterol LDL.^{10,11,16-23} Todas as análises de subgrupos demonstraram redução significativa neste nível: [-105,03 mg/dl (IC95% -115,76, -94,30), I² 19,2%], [-67,85 mg/dl (IC95% -83,36, -52,35), I² 99,8%], [-58,97 mg/dl (IC95% -7,83, -50,11), I² 93,8%], (Figura 3).

Discussão

Analisamos quantitativamente dez ensaios randomizados controlados por placebo em crianças com HF. Estudos mostraram uma redução clinicamente significativa nos níveis de colesterol LDL em crianças tratadas com estatina quando comparadas

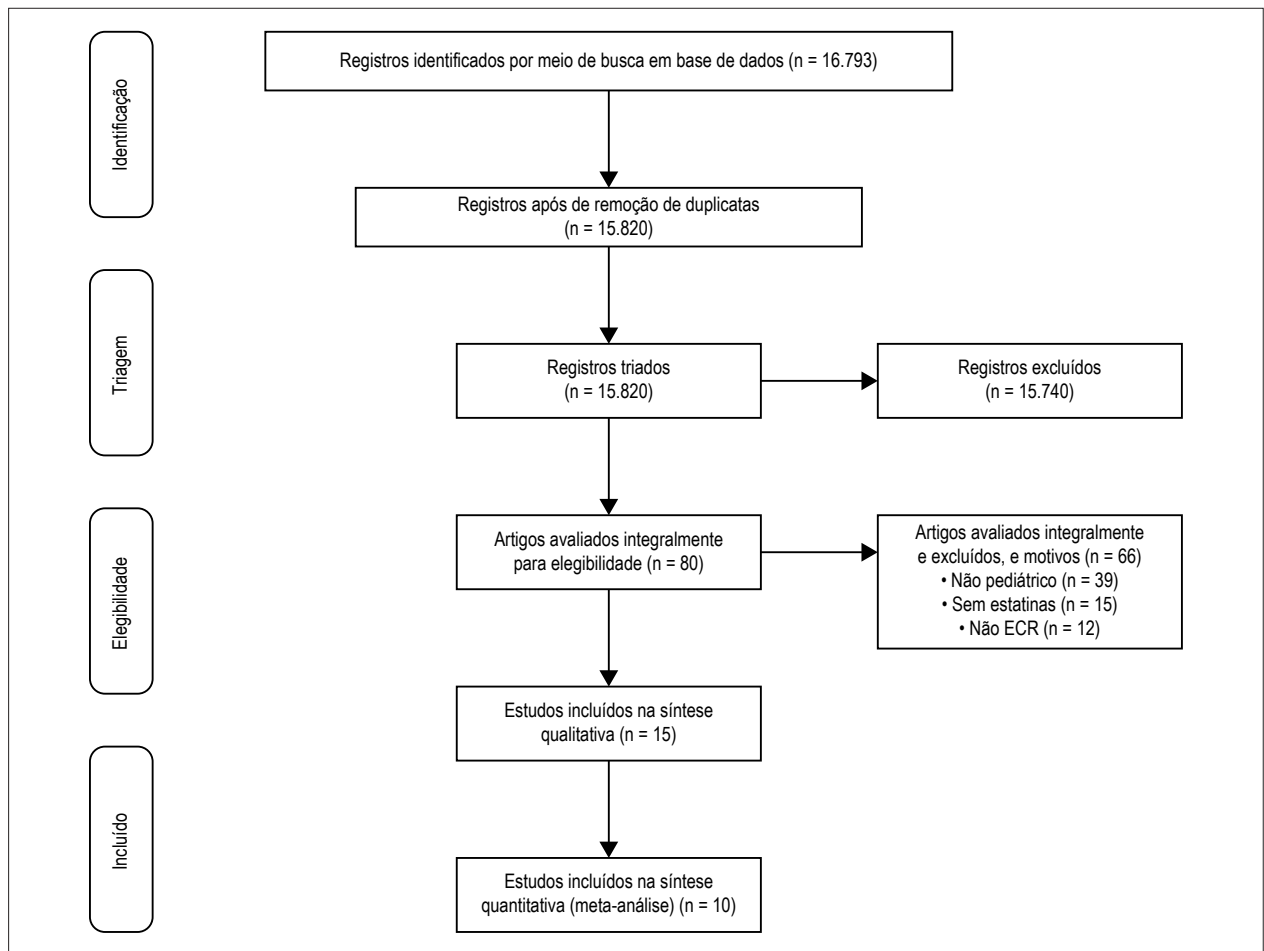


Figura 1 – Resumo da busca por evidências e seleção de estudos.

às tratadas com placebo. Além disso, as estatinas aumentaram ligeiramente o colesterol HDL. A redução nos níveis de colesterol LDL variou entre os estudos, provavelmente devido a diferentes tipos de estatinas e dosagens, e, possivelmente, a diferentes configurações de HFHe.

Em nossa meta-análise, foram combinados os resultados de todos os estudos com estatinas. Todas as estatinas incluídas apresentam um mecanismo de ação comum, ou seja, inibição da hidróxi-metil-glutaril-Coa. Todas mostraram efeitos benéficos de redução dos níveis lipídicos e tinham sido aprovadas para uso em pacientes adultos com dislipidemia.

Comparando alguns resultados: no estudo com lovastatina que avaliou eficácia e segurança em crianças, com foco na população feminina, o grupo lovastatina teve redução nos níveis de colesterol LDL de 23% para 27%, contra um aumento de 5% no grupo placebo ($p < 0,001$), 17% a 22% de CT e 20% a 23% de APOB.¹⁰ Em outro estudo com pacientes jovens do sexo masculino,²¹ com duração de 24 semanas, a lovastatina reduziu significativamente os níveis de colesterol LDL em todas as dosagens em comparação ao placebo (17%, 24%, 27% com dosagem de 10, 20 e 40 mg/dia, respectivamente; $p < 0,001$). O tratamento adicional com a dose de lovastatina a 40 mg/dia (de 24 a 48 semanas) reduziu o colesterol LDL em 25% em relação ao placebo ($p < 0,001$).

Em um estudo com a pravastatina, o desfecho primário de eficácia avaliado foi o EMI, com diferença significativa entre pravastatina e placebo ($p = 0,02$).¹⁸ Além disso, a pravastatina reduziu os níveis de colesterol LDL (-24,1%) em relação ao placebo (+0,3%) com $p < 0,001$. Os autores sugerem que os achados de EMI e a eficácia do tratamento com pravastatina neste estudo devem ser limitados a crianças com HF.

Os resultados de eficácia deste estudo foram semelhantes a outros. Ao final de 48 semanas, os pacientes tratados com sinvastatina apresentaram reduções estatisticamente significativas nos níveis de colesterol LDL (-41%), CT (31%), APOB (-34%), colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (-21%) e triglicérides (TG) (-9%).¹¹ No estudo com a atorvastatina versus placebo, houve redução média de colesterol LDL (40%), CT (32%), TG (12%) e APOB (34%) no grupo atorvastatina comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). O aumento nos níveis de colesterol HDL (2,8%) também foi estatisticamente significativo.¹⁶ No estudo que comparou rosuvastatina e placebo, as alterações nos níveis de colesterol LDL, CT e APOB foram estatisticamente significativas para todas as doses (5 mg, 10 mg, 20 mg) ($p < 0,001$).¹⁹

A maioria dos estudos incluídos nesta meta-análise se concentrou no efeito das estatinas sobre o LDL. Pelos resultados

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

Estudo, ano	Pacientes randomizados (n)	Faixa etária dos participantes	Grupo Intervenção	Grupo controle	Duração da intervenção	Significância estatística	Resultados avaliados
Kripscheer et al., ¹⁷ 1996	54/18	8-16 anos	Pravastatina: (1) 5 mg/dia, (2) 10 mg/dia, and (3) 20 mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	CT, C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, Lp(a), C-VLDL, ALT, AST, hormônios
Stein et al., ²¹ 1999	67/65	10-17 anos	Lovastatina 10 mg/dia por 8 semanas; 20 mg/d por 8 semanas, 40 mg/dia	Placebo	48 semanas	p < 0,05	C-LDL, TGs, CT, C-HDL, apo A-I, apo A-II, apo B, Lp(a), volume testicular, ALT, AST, hormônios, crescimento e desenvolvimento
de Jongh et al., ¹¹ 2002	106/69	10-17 anos	Sinvastatina 10 mg/dia por 8 semanas; 20 mg/dia por 8 semanas; 40 mg/dia	Placebo	48 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, C-VLDL, PCRas, ALT, AST, hormônios
McCordle et al., ¹⁶ , 2003	140/47	10-17 anos	Atorvastatina 10 mg/dia; 20 mg/dia se LDL \geq 3.4 na semana 4	Placebo	26 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, ALT, AST, hormônios
Wiegman et al., ¹⁸ 2004	106/108	8-18 anos	Pravastatina 20 mg/dia se <14 anos; 40 mg/dia se \geq 14 anos	Placebo	104 semanas	p < 0,05	C-LDL, TGs, CT, C-HDL, Lp(a), EMI da carótida, crescimento, maturação, nível hormonal, enzimas do fígado e músculos
Clauss et al., ¹⁰ 2005	35/19	10-17 anos	Lovastatina 20 mg/dia por 4 semanas; 40 mg/dia	Placebo	24 semanas	p \leq 0,05	C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, Lp(a), C-VLDL, ALT, AST, hormônios
Rodenburg et al., ¹⁹ 2006	90/88	8-8 anos	Pravastatina 20 mg/dia se <14 anos; 40 mg/dia se \geq 14 anos	Placebo	104 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo B, Lp(a), C-VLDL, carotid EMI, proteína C-reativa, marcadores LDLox, complexos imunes
Van der Graaf et al., ²² 2008	126/122	10-17 anos	Simvastatina: (1) 10 mg/dia, 20 mg/dia, ou 40 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia ou placebo por 6 semanas; Sinvastatina: (2) 40 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia ou placebo por 27 semanas; Todos os pacientes receberam tratamento open-label; (3) sinvastatina 10 mg/dia ou 20 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia por 20 semanas;	Placebo	53 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo B
Avis et al., ²⁰ 2010	131/46	10-17 anos	Rosuvastatina: 5 mg/dia, 10 mg/dia, 20mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	ALT, AST, CK, HFE, urina, CT, C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apoB
Braamskamp et al., ²⁷ 2013	79/27	6-17 anos	Pinvastatina: 1 mg/dia, 2 mg/dia, 4 mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	CT, C-LDL, C-HDL, TGs, apo A-I, apoB

PCRas: proteína c-reativa de alta sensibilidade, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, CK: creatina fosfoquinase, apo B: apolipoproteína B, apo A-I: apolipoproteína A-I, apo A-II: apolipoproteína A-II, DHEAS: cortisol e sulfato de desidroepiandrosterona, HFE: hormônio foliculo estimulante, LH: lutropina, EMI: espessura íntima-média carotídea, CT: creatina quinase, TFG: taxa de filtração glomerular, sPLA2: fosfolipase secretora A2, TGs: triglicérides, VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade - cole-sterol, C-LDL: colesterol total, C-HDL: lipoproteínas de alta densidade - colesterol, Lp(a) : lipoproteína, Lp-PLA2: fosfolipase A2 associada à lipoproteína, marcadores de LDL-ox: lipoproteína oxidada de baixa densidade.

Tabela 2 – Risco de viés dos estudos selecionados

Estudo, ano	Geração de sequência adequada	Alocação sigilosa ^a	Investigação cega	Participante cego	Avaliadores de resultados cegos	Análise de intenção de tratamento ^b	Descrição de perdas e exclusões
Kripscheer et al., ¹⁷ 1996	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Não
Stein et al., ²¹ 1999	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
de Jongh et al., ¹¹ 2002	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
McCrindle et al., ¹⁶ 2003	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Wiegman et al., ¹⁸ 2004	Sim	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não	Sim
Clauss et al., ¹⁰ 2005	Sim	Adequado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Rodenburg et al., ¹⁹ 2006	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Não
Van der Graaf et al., ²² 2008	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Avis et al., ²⁰ 2010	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Braamskamp et al., ²⁷ 2015	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim

^a Alocação sigilosa: Adequado (método de randomização que não permite que cuidadores ou investigadores interfiram ou identifiquem antes da randomização; Incerto (randomização declarada, mas nenhuma informação adicional fornecida);⁹ Análise da intenção de tratamento e a integralidade do acompanhamento são avaliadas pelos resultados disponíveis no final do estudo. Sim (especificado pelos autores e confirmado por nossa análise), Não (especificado ou não especificado pelos autores, mas nenhuma evidência de intenção de tratamento confirmada por nossa análise).

em crianças com FH, as estatinas são eficazes na redução dos níveis de colesterol LDL e CT. A eficácia da redução dos níveis de colesterol LDL e CT com o tratamento com estatinas foi consistente em todos os ECRs analisados. Os efeitos das estatinas sobre outros níveis de lipídios, como colesterol HDL e TG, não são tão consistentes; por isso, os resultados não são extrapolados para toda a população pediátrica. Pacientes sem FH devem focar em mudanças de estilo de vida antes de depender de uma droga que melhore seus níveis de colesterol.

Os estudos incluídos tinham elementos essenciais que determinam a qualidade dos estudos e que são importantes para gerar evidências. Estudos controlados randomizados na população pediátrica não são tão comuns quanto em adultos. No entanto, não existe uma metodologia reconhecida que avalie a qualidade dos estudos com crianças. Por isso usamos o formato de ensaio clínico para a população adulta.

O perfil de eventos adversos de um agente farmacológico é uma importante preocupação na população pediátrica. Assim, em geral, os dados sugerem que o risco de eventos adversos em crianças tratadas com estatinas é semelhante ao de adultos tratados com estatina, pelo menos a curto prazo. Alguns estudos avaliaram o efeito da terapia com estatina sobre os resultados clínicos, estado hormonal, medidas bioquímicas de crescimento, nutrição e toxicidade hepática ou renal. Para a maioria destes parâmetros, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e placebo. Não há relatos de eventos adversos graves. A elevação das transaminases hepáticas e a creatinofosfoquinase, que são particularmente preocupantes em adultos, não diferiram entre os grupos estudados.

As diretrizes atuais para a HF recomendam tratamento farmacológico em indivíduos acometidos com idade entre 8 a 10 anos e, em crianças mais jovens, apenas com elevação extrema do colesterol LDL e fatores de risco associados, havendo risco de DAC prematura.³⁰⁻³³ As estatinas podem ser consideradas tratamento de primeira linha em crianças com HFHe e aumento de LDL após mudanças na dieta e estilo de vida. A resposta ao tratamento com estatinas deve ser avaliada 1 a 3 meses após o início da terapia e, depois periodicamente, de acordo com as diretrizes.³⁴ Crianças tratadas com estatinas também devem ser monitoradas com frequência para eventos adversos (por exemplo, transaminases hepáticas, creatina quinase, enzimas hepáticas), e as estatinas são contraindicadas durante a gravidez.³⁴ Há também a necessidade de mais estudos para avaliar a segurança para os pacientes pediátricos ao longo de suas vidas. Os resultados para o crescimento e desenvolvimento sexual devem ser considerados em crianças menores de 10 anos. Estudos futuros devem procurar incluir pacientes pediátricos com formas secundárias de dislipidemia e começar a examinar terapia combinada em crianças.

No entanto, encontramos algumas limitações nesses estudos. Uma delas é a duração da terapia com estatinas, que variou de 8 a 104 semanas, enquanto na prática clínica os pacientes com HF são submetidos a tratamento com estatina pelo resto de suas vidas, uma vez iniciado. Outra limitação foi terem sido conduzidos apenas com crianças com HF, não tendo sido incluídas crianças com dislipidemia secundária. Também não incluíram informações sobre altas doses de estatinas, como as usadas em adultos. Além disso, não há dados de eficácia a longo prazo disponíveis, permanecendo desconhecidos.

Artigo Original

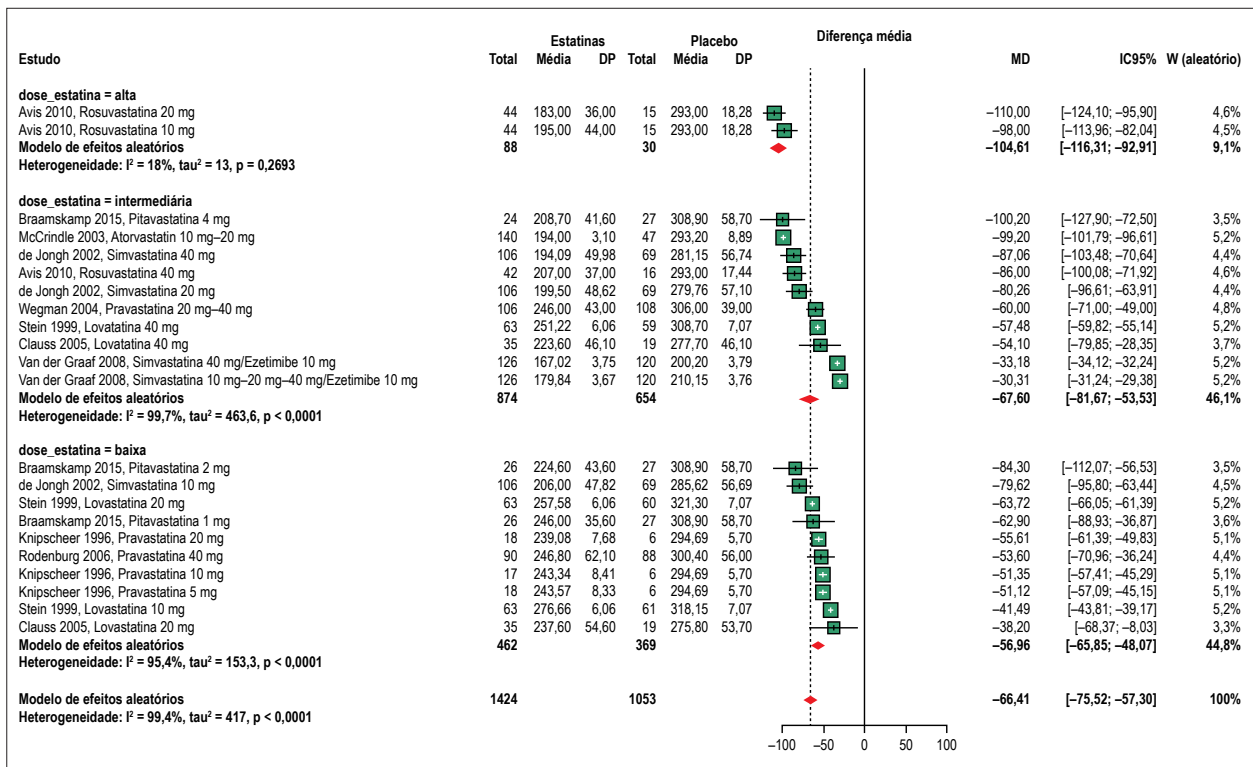


Figura 2 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas (dose alta, intermediária e baixa) nos níveis de colesterol total.

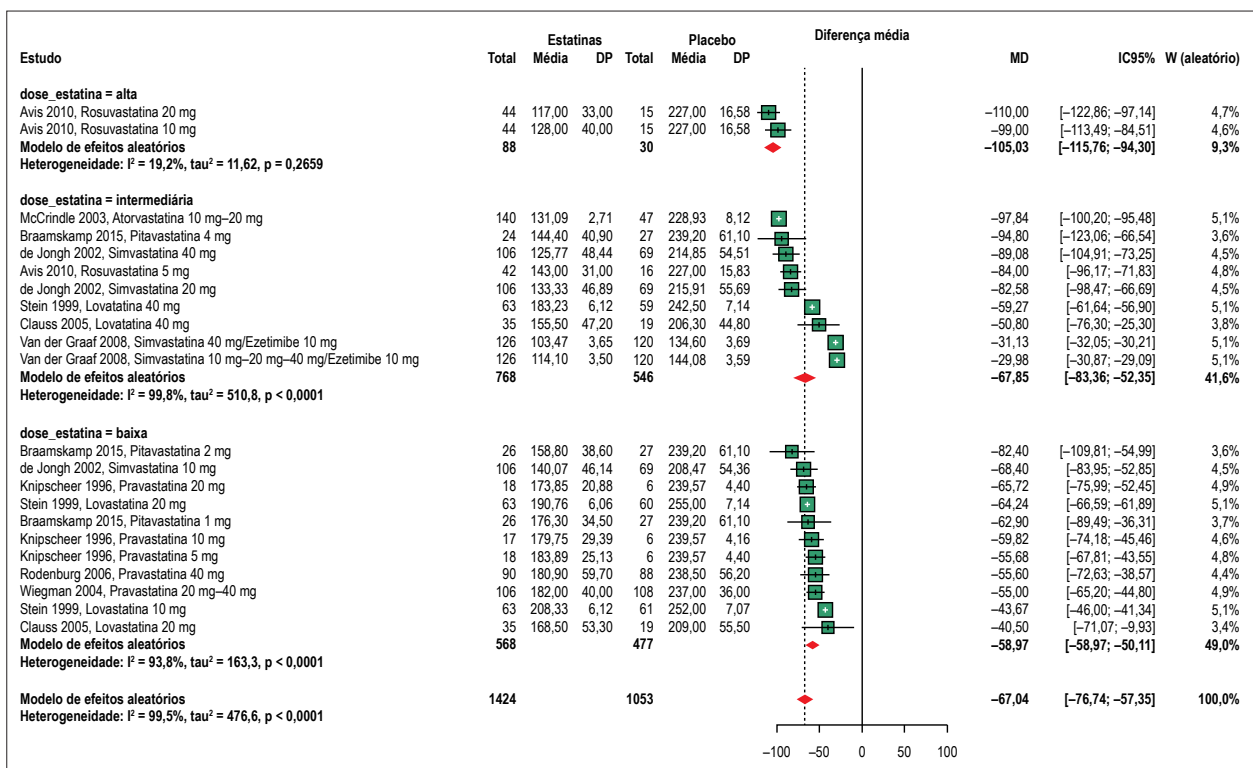


Figura 3 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas (dose alta, intermediária e baixa) nos níveis de colesterol LDL.

Braamskamp et al.,³⁵ publicaram o primeiro estudo que avaliou as concentrações hormonais de indivíduos com HF antes do início do tratamento com estatinas e 10 anos depois, em comparação a seus irmãos não afetados, o que minimiza a variação genética e ambiental entre os grupos. De acordo com os resultados, as concentrações hormonais em pacientes com HF estão entre os valores de referência na comparação com irmãos não afetados.

Conclusão

Com base nas evidências disponíveis nesta meta-análise, as estatinas reduziram significativamente o colesterol LDL em crianças com HFHe. No entanto, não há dados sobre resultados de eficácia e segurança a longo prazo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Radaelli G, Pellanda LC; Obtenção de dados: Radaelli G, Sausen G; Análise e interpretação dos dados: Radaelli G, Cesa CC, Pellanda LC; Análise estatística: Radaelli G, Cesa CC; Redação

do manuscrito: Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Portal VL, Neyeloff JL, Pellanda LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Graciane Radaelli pelo Programa de Pós Graduação - Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC).

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Bouhairie, VE, Goldberg A C. Familiar hypercholesterolemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):169-79.
2. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van
3. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
7. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics* 2007;119(2):370-80.
8. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128:S213-56.
9. Federal Drug Authority. 2016 [access Feb. 2016]. Available from: <http://www.fda.gov>
10. O'Gorman CS, O'Neill M, Conwell L. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;7:1-14.
11. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116(3):682-8.
12. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: Rationale, design and baseline characteristics. *Clin Drug Invest*. 2002;22(8):533-40.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336-41.
14. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):150-3.
15. Verzani, John. *Getting Started with RStudio*. California: O'Reilly Media; 2011.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
17. McCrindle BW, Ose L, Marias DA. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):74-80.
18. den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39(5):867-71.
19. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
20. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Miller ER, Ridker PM, Witztum JL, et al. Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1803-10.
21. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
22. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(2):137-44.

23. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421-9.
24. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. "Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk." *J Pediatr*. 2015;167(2):338-43.
25. Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*. 2005;112(20):3168-73.
26. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116(6):664-8.
27. Ryu SK, Hutten BA, Vissers MN, Wiegman A, Kastelein JJ, Tsimikas S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Clin Lipidol* 2011;5(1):50-6.
28. Braamskamp MJ, Tsimikas S, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin therapy and secretory phospholipase A(2) in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013;229(2):404-7.
29. Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, Lévy E, Blauchman S, Langlois S, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Pediatrics*. 1996;97(5):619-28.
30. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7404):1423.
31. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):148-72.
32. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
33. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7(7):CD006401.
34. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Bealouye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
35. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
36. Braamskamp MJ, Kusters DM, Wiegman A, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):427-32.

Apêndice I

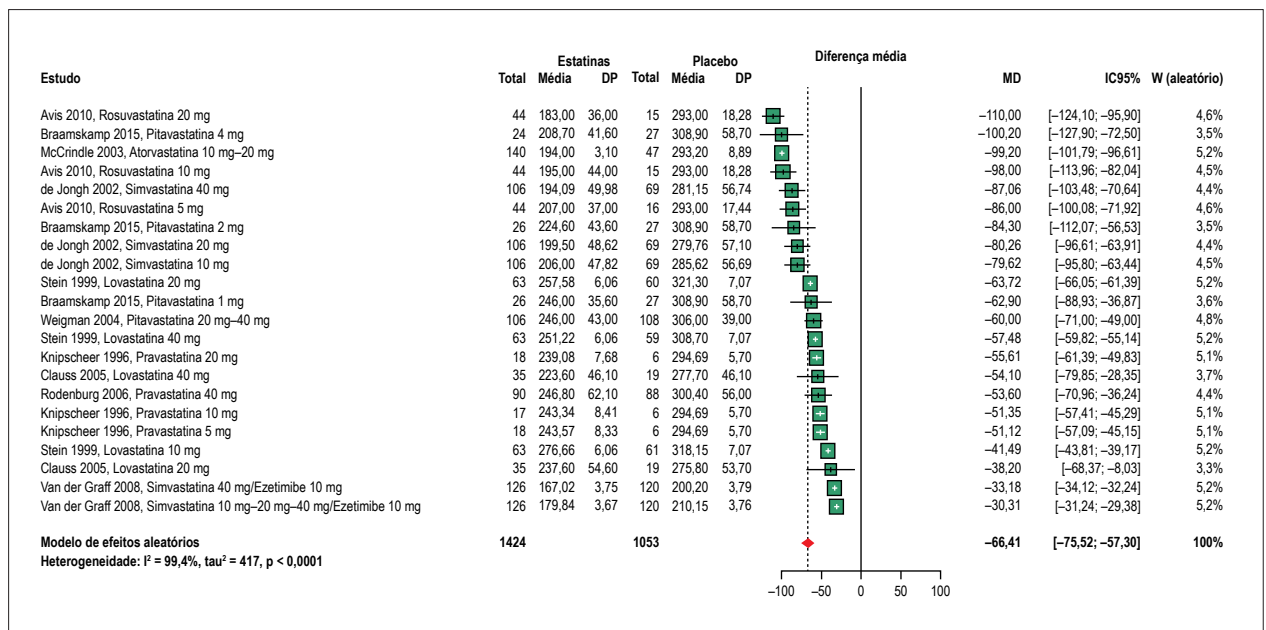
Estratégia de busca no PubMed

- #1. Search (Child OR Adolescent)
 #2. Search (Hypercholesterolemia OR Statin OR Dyslipidemias OR Cholesterol OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase inhibitors)
 #3. Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation [mh] OR double-

blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin quare"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative studies[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR olunter*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])

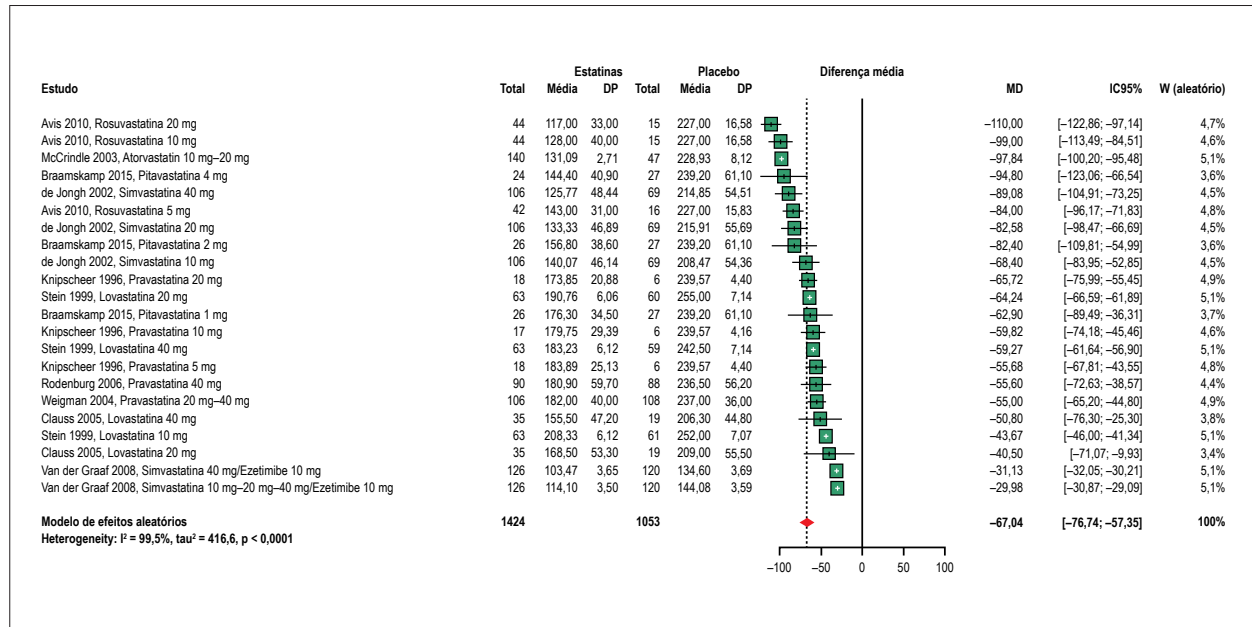
- #4. Search (#1 AND #2 AND #3)

Apêndice II



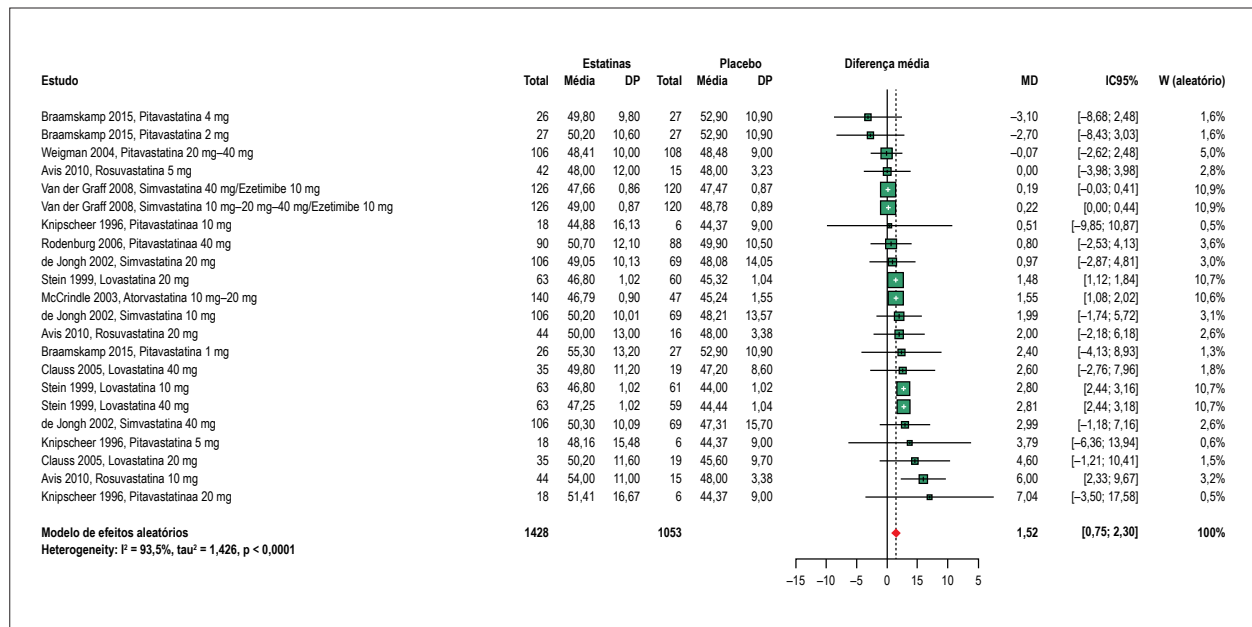
Apêndice 2 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol total.

Apêndice III



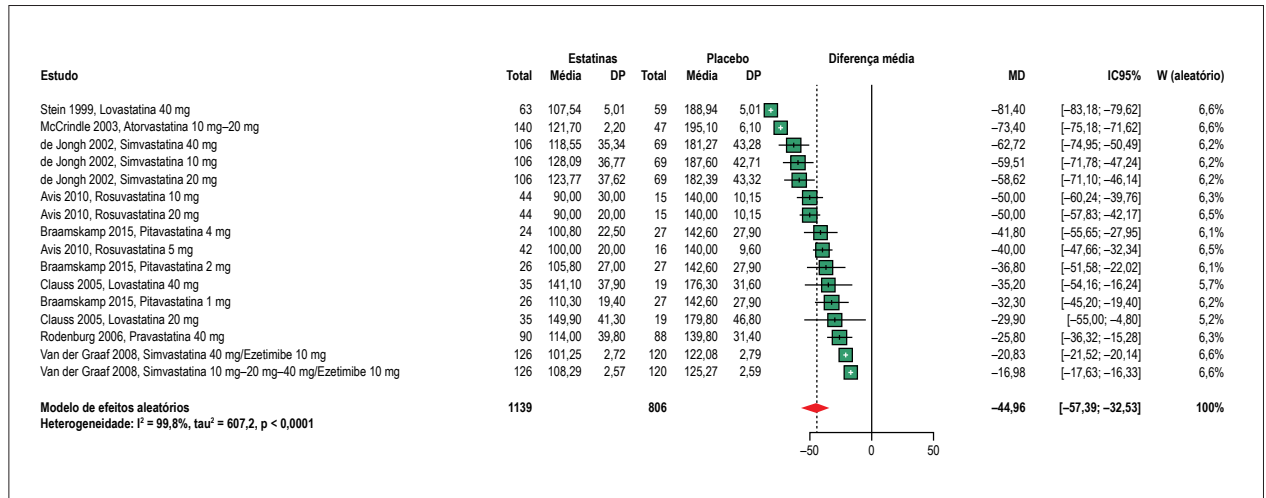
Apêndice 3 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Apêndice IV



Apêndice 4 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL).

Apêndice V



Apêndice 5 – Forest plots showing the effect of statin therapy on apolipoprotein B levels.

