

Rosa Adelaide Tavares Ribeiro

HIPERCOLESTEROLEMIA EM JOVENS ADOLESCENTES

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2011

Rosa Adelaide Tavares Ribeiro

HIPERCOLESTEROLEMIA EM JOVENS ADOLESCENTES

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2011

Rosa Adelaide Tavares Ribeiro

HIPERCOLESTEROLEMIA EM JOVENS ADOLESCENTES

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas

(Rosa Adelaide Tavares Ribeiro)

Sumário

O colesterol encontra-se em todas as células do organismo humano. Se, por um lado, é vital, por exemplo, para a construção de novas células, por outro, pode acumular-se no nosso organismo, levando à deposição de gordura na parede das artérias. Encontra-se bem fundamentada a relação entre o aumento drástico de mortes por doença cardiovascular, nos países desenvolvidos, e o elevado nível de colesterol que se verifica em parte substancial da sua população.

Sendo uma substância lipídica, necessita de transportadores específicos para circular no plasma, as lipoproteínas. Estas partículas designam-se de acordo com a sua densidade. As duas mais importantes são as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). As primeiras têm como principal função remover o excesso de colesterol para o fígado. Pelo contrário, as segundas transportam o colesterol do fígado para as células.

Este trabalho visa estudar a problemática da hipercolesterolemia, na população infantil e adolescente. Neste segmento populacional, esta condição assume especial importância, sobretudo quando se verifica a conjugação de altos níveis de LDL colesterol com baixos níveis de HDL colesterol, pelas consequências na saúde a longo prazo. O aumento muito significativo da hipercolesterolemia relaciona-se intimamente com o estilo de vida actual, que contempla diversos factores de risco, a serem analisados com detalhe ao longo do trabalho.

Pela análise de uma grande variedade de dados estatísticos, procurou caracterizar-se cada um destes factores, no sentido de avaliar a sua efectiva contribuição para a prevalência da hipercolesterolemia, em crianças e jovens, e verificar a existência de possíveis correlações entre eles, que pudessem contribuir de forma decisiva para o aumento do risco.

Palavras-chave: hipercolesterolemia; LDL; HDL; risco cardiovascular; crianças; adolescente.

Abstract

Cholesterol is found in all cells of the human organism. If, on the one hand, it is vital, for example, to build new cells, on the other hand, it can also accumulate in the body, leading to fat deposition in artery walls. There is a well-substantiated relationship between the dramatic increase in deaths caused by cardiovascular disease in developed countries and the high level of cholesterol occurring in a substantial share of its population.

As a lipid substance, it requires specific transporters making it possible to circulate in plasma, designated lipoproteins. These particles are classified according to their density. The two most important are the high-density lipoproteins (HDL) and the low-density lipoproteins (LDL). The former are mainly responsible for removing the excess of cholesterol to the liver. On the contrary, the latter carry cholesterol from the liver to the cells.

This work aims to study the problem of hypercholesterolemia in children and adolescents. In this population segment, this condition is of extraordinary importance, especially when there is a combination of high levels of LDL cholesterol with low levels of HDL cholesterol, because of the long term health consequences. The impressive increase of hypercholesterolemia is closely linked with the current lifestyle, which includes various risk factors, to be analyzed in detail throughout the paper.

The analysis of a wide variety of statistical data seeked to characterize each of these factors, in order to assess their actual contribution to the prevalence of hypercholesterolemia, in children and young people, and search for possible correlations between them, which could decisively contribute to increase the risk.

Keywords: *hypercholesterolemia; LDL; HDL; cardiovascular risk; children; adolescents.*

*“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood.
Now is the time to understand more, so that we may fear less”*

Marie Curie (1867 – 1934)

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais, ao meu irmão e à restante família, por todo o carinho e apoio que me deram, durante toda a minha vida e formação.

Expresso enorme gratidão à minha orientadora, Professora Doutora Ana Rita Castro, pela sua ajuda, disponibilidade, dedicação e simpatia, na realização deste trabalho.

Agradeço, ainda, às minhas colegas de faculdade, por todos os bons momentos partilhados ao longo do curso.

Por último, confesso-me grata a uma pessoa muito importante, que me deu bastante força e apoio nesta última etapa da minha vida académica.

Índice

I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	5
1. Colesterol: Visão Geral	6
<i>i)</i> Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)	8
<i>ii)</i> Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	9
<i>iii)</i> Lipoproteína de alta densidade (HDL)	10
<i>iv)</i> Receptores de colesterol	11
2. A hipercolesterolemia como factor de risco para doenças cardiovasculares	14
3. Hipercolesterolemia em jovens associada a outros factores de risco	16
<i>i)</i> Hábitos alimentares errados	16
<i>ii)</i> Obesidade	18
<i>iii)</i> Inactividade física	19
<i>iv)</i> Hipertensão arterial	20
<i>v)</i> Diabetes <i>mellitus</i>	21
<i>vi)</i> Factores genéticos	23
<i>vii)</i> Síndrome metabólica	25
4. Hipercolesterolemia nos jovens	27
<i>i)</i> Jovens em Portugal	28
<i>ii)</i> Jovens na restante Europa	30
<i>iii)</i> Jovens no restante Mundo	32
III. Conclusão	36
IV. Bibliografia	40

Lista de Tabelas

Tabela I: Diferença de densidade e de percentagem de lípidos das lipoproteínas e principais apolipoproteínas (Apo) **8**

Tabela II: Classificação NCEP dos níveis de colesterol em crianças e adolescentes **27**

Tabela III: Valores de colesterol por sexo numa população com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos (2002) **29**

Tabela IV: Níveis de colesterol de crianças e adolescentes em vários países **32**

Lista de abreviaturas

ABCA1: *Adenosine Triphosphate Binding Cassete A1*

Apo: Apolipoproteína

HDL: *High Density Lipoprotein*

IDL: *Intermediate Density Lipoprotein*

LCAT: Lecitina-colesterol Aciltransferase

LDL: *Low Density Lipoprotein*

NCEP: *National Cholesterol Education Program*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCSK9: *Pro-protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*

SR-BI: *Scavenger Receptor BI*

VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*

I. Introdução

O colesterol é uma importante substância no organismo, tendo variadas funções, tais como a síntese das membranas celulares, de vitamina D na superfície da pele e de sais biliares, produção de hormonas e a possibilidade de ajuda das ligações celulares no cérebro (Daniels *et al.*, 2009).

São duas as fontes de colesterol no organismo humano: a alimentação (Gaw, 2008) e a síntese pelo organismo, principalmente, no fígado (Ranjan, 2009). Deve referir-se que algum do colesterol ingerido não é absorvido pela corrente sanguínea, mas é directamente excretado nas fezes (Widmaier *et al.*, 2004).

Para circular na corrente sanguínea, cuja natureza é aquosa, o colesterol, que é um lípido, necessita de um transportador. Os transportadores são, normalmente, complexos formados por amálgamas de proteínas e lípidos, sendo conhecidas como lipoproteínas. Estas partículas são heterogéneas, em relação ao seu tamanho, forma, função, composição e na sua contribuição para as doenças cardiovasculares. As lipoproteínas mais conhecidas são as lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*). Existem também as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*) e as lipoproteínas de densidade intermédia (IDL, do inglês *intermediate density lipoprotein*) (Daniels *et al.*, 2009).

As partículas de LDL fazem o transporte do colesterol do fígado para as células dos tecidos periféricos, enquanto as HDL fazem o transporte inverso, levando o colesterol em excesso dos tecidos periféricos para o fígado. Aqui é excretado ou convertido em ácidos biliares, uma vez que, quando em excesso na corrente sanguínea, pode ser prejudicial e levar à acumulação de gordura na parede das artérias, aumentando assim os riscos de doenças cardiovasculares.

Um dos principais factores de risco para as doenças cardiovasculares é a hipercolesterolemia, dado que 96% do material lipídico que se encontra nas placas ateroscleróticas corresponde a colesterol. Existem evidências de que a formação da

placa aterosclerótica se inicia na infância e se prolonga lentamente até à vida adulta, podendo ocorrer nesta altura manifestações clínicas (Silva *et al.*, 2007).

Assim, torna-se relevante o estudo da hipercolesterolemia em jovens, para se identificar a origem do problema e intervir rapidamente, com alterações no estilo de vida e nos hábitos alimentares, de modo a evitar complicações futuras. Esta condição pode ser causada por variados factores, tais como obesidade, má alimentação, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, sedentarismo e factores genéticos.

Dos factores referidos anteriormente, destacam-se os seguintes: a obesidade, que é considerada a epidemia do século XXI; a má alimentação, cada vez mais rica em gorduras e colesterol; o estilo de vida sedentário, em detrimento da prática regular de exercício físico; e, os factores genéticos.

Os factores genéticos são essencialmente mutações que ocorrem e não permitem a ligação da partícula de LDL colesterol ao seu receptor, que se encontra à superfície das células. Esta alteração genética conduz a um aumento significativo dos níveis de colesterol plasmático em crianças, denominando-se assim por hipercolesterolemia familiar (Bourbon e Rato, 2006).

No que diz respeito à obesidade, sedentarismo e má alimentação, é importante sensibilizar as crianças e os seus pais para uma correcta dieta alimentar, pobre em gorduras saturadas, e para um aumento da actividade física desde tenra idade (Eissa *et al.*, 2009; Troiano *et al.*, 2000).

Em Portugal, os estudos relativos ao colesterol demonstram que 46% das crianças com pais dislipidémicos sofrem de hipercolesterolemia. No entanto, verificou-se também uma elevada prevalência de hipercolesterolemia, associada a um nível alto de LDL colesterol, em crianças com idades inferiores a 9 anos, causada por erros alimentares e não por causas genéticas (Santiago *et al.*, 2002).

Assim, o estudo deste tema constitui uma grande motivação pessoal, por ter uma crescente importância no panorama da saúde pública, a nível global. Em particular,

perceber com que proporções a hipercolesterolemia atinge a população jovem, em diversos locais do planeta, mas sobretudo no nosso país. Por outro lado, sendo as doenças cardiovasculares uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos e estando este facto comprovadamente associado a esta condição, é de elevado interesse estudar de que modo os hábitos de vida actuais a potenciam.

A realização deste trabalho propõe-se alcançar diversos objectivos. Antes de mais, verificou-se a necessidade de sumarizar os conceitos teóricos mais relevantes, de forma a promover um enquadramento geral que sublinhe a importância desta temática na saúde humana. O estudo que posteriormente será efectuado pretende rever os principais factores de risco da hipercolesterolemia, de modo a alertar para as mudanças necessárias no estilo de vida dos jovens, promovendo hábitos mais saudáveis e, conseqüentemente, manter o seu perfil lipídico dentro de níveis considerados aceitáveis. Por último, analisar esta problemática, em diferentes países, com o intuito de perceber as relações que existem entre o meio ambiente onde se encontra inserida uma dada população jovem e os índices de colesterolemia que a caracterizam.

II. Desenvolvimento

1. Colesterol: visão geral

O colesterol é um constituinte essencial do organismo humano (Yokoyama, 2006). Faz parte da estrutura das membranas celulares e é precursor da síntese de hormonas esteróides, ácidos biliares, vitaminas e lipoproteínas. Contudo, não pode ser convertido em energia (Daniels *et al.*, 2009; Yokoyama, 2006).

Há duas fontes de colesterol: através da alimentação e a sua síntese pelo próprio organismo. O colesterol da alimentação provém essencialmente de produtos animais, ricos em colesterol e em gorduras saturadas (Gaw, 2008). Por outro lado, a síntese de colesterol pode ocorrer nas células, em quantidades mínimas, para seu uso próprio, ou no fígado e no intestino, em maiores quantidades, que depois poderá ser transportado na corrente sanguínea (Widmaier *et al.*, 2004).

O balanço de colesterol no organismo resulta de uma estreita relação entre a sua síntese e absorção. A sua utilização e a excreção biliar e fecal são, normalmente, mantidas e reguladas pelo próprio. Assim, quando aumenta a excreção ou diminui a ingestão de colesterol, aumenta a sua síntese endógena. Pelo contrário, a sua acumulação nos tecidos inibe a sua síntese (Seeley *et al.*, 2000; Widmaier *et al.*, 2004).

Ao ser ingerido, o colesterol agrega-se com outros lípidos formando grandes gotículas (Gaw, 2008; Ranjan, 2009), na porção superior do estômago. Uma vez chegado ao duodeno, as substâncias de natureza lipídica estimulam a formação da bÍlis. Num processo designado por emulsificação, os sais biliares provocam uma ruptura mecânica, formando gotículas mais pequenas. Assim, é aumentada a sua área de superfície e a acessibilidade à acção da lipase pancreática, favorecendo a digestão das gorduras.

Após a digestão dos lípidos, no intestino, os sais biliares agregam-se à volta das gotículas, formando as micelas, cujas extremidades hidrófilas ficam orientadas para o meio aquoso. Logo que a micela entre em contacto com as células epiteliais, o seu conteúdo passa por difusão simples através das suas membranas plasmáticas (Seeley *et al.*, 2000; Widmaier *et al.*, 2004).

Ainda nas células epiteliais, o colesterol juntamente com os triglicerídeos reaglomera, combinando-se com substâncias proteicas, as apolipoproteínas (Apo). Estas gotículas de gordura, às quais se dá o nome de quilomicrons (Lin *et al.*, 2010; Seeley *et al.*, 2000; Widmaier *et al.*, 2004), são encaminhadas para os quilíferos, os capilares linfáticos, pois estes são mais permeáveis a partículas de grandes dimensões, em comparação com os capilares sanguíneos. O sistema linfático conduz, posteriormente, os quilomicrons até à corrente sanguínea (Gaw, 2008; Ranjan, 2009).

Uma vez na corrente sanguínea, e dado que são de natureza hidrofóbica, as substâncias de natureza lipídica necessitam de moléculas transportadoras para circular no plasma. As lipoproteínas são estruturas complexas esféricas que transportam as substâncias lipídicas pelo plasma (Gaw, 2008). O seu interior é constituído por triglicerídeos e ésteres de colesterol e a superfície contém fosfolípidos, colesterol livre e proteínas (as Apo) (Biggerstaff e Wooten, 2004).

A designação dos vários tipos de lipoproteínas deve-se à sua estrutura, nomeadamente, de acordo com a sua densidade, à excepção dos quilomicrons. A densidade de cada lipoproteína é determinada pelas quantidades relativas de lípidos e proteínas da sua constituição (Tabela I).

A homeostase do colesterol deve-se essencialmente ao metabolismo das lipoproteínas (Daniels *et al.*, 2009).

Tabela I: Diferença de densidade e de percentagem de lípidos das lipoproteínas e principais apolipoproteínas (Apo).

Lipoproteína	Principais Apo	Densidade g/ml	Proteína %	Percentagem de lípido		
				Colesterol %	Triglicerídeos %	Lípido Total
Quilomicron	B-48, A-I, C, E	< 0,960	1	4	88	98-99
VLDL	B-100, C, E	0,960-1,006	8	23	56	90-93
IDL		1,006-1,019	11	43	29	89
LDL	B-100	1,019-1,063	21	58	13	79
HDL	A-I, A-II	1,063 -1,210	33-57	35-41	13-16	43-67

Adaptado de Biggerstaff e Wooten (2004) e de Gaw (2008).

i) Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)

A principal lipoproteína secretada no fígado é a VLDL, uma partícula relativamente grande e com um elevado conteúdo lipídico (Lin *et al.*, 2010). Esta partícula é constituída por um núcleo de triglicerídeos e ésteres de colesterol revestidas por uma membrana composta por fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteínas específicas (ApoB-100, ApoE e ApoC) (Niu e Evans, 2011). As VLDL são sintetizadas no interior do retículo endoplasmático dos hepatócitos, onde a proteína de transferência microssomal se liga à micela inicial, formada por uma pequena quantidade de triglicerídeos, fosfolípidos e ésteres de colesterol, num núcleo que é envolvido pela ApoB-100. Assim, forma-se a partícula de VLDL madura que é posteriormente armazenada no aparelho de Golgi. (Daniels *et al.*, 2009).

Quando a VLDL entra em circulação no plasma, ocorrem algumas transformações na sua estrutura, tais como a aquisição de ésteres de colesterol para o seu núcleo lipídico (Grundy, 1978). Este mecanismo pode ocorrer por transferência de ésteres de colesterol

da HDL para a VLDL, activada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (Sharma *et al.*, 2009), ou por esterificação do colesterol livre na superfície da membrana da VLDL, desencadeada pela enzima Lecitina-colesterol Aciltransferase (LCAT) (Grundy, 1978).

Posteriormente, a VLDL sofre a lipólise dos triglicerídeos por acção da enzima lipase lipoproteína. Este é um mecanismo em que são libertados ácidos gordos livres e glicerol (Grundy, 1978). A ApoC é, em seguida, transferida da VLDL para a HDL, que se encontra em circulação (Daniels *et al.*, 2009). Por via destas alterações, o tamanho das partículas de VLDL reduz-se e a sua densidade aumenta, originando uma nova partícula, que se denomina por lipoproteína de densidade intermédia (IDL) (Grundy, 1978). Estas partículas de IDL podem voltar de novo para o fígado ou serem sujeitas a nova actividade da lipase e originarem LDL (Daniels *et al.*, 2009). As partículas maiores de IDL, ricas em triglicerídeos, são mais susceptíveis a voltarem ao fígado, enquanto as partículas menores são mais propensas a converterem-se em LDL (Grundy, 1978).

As VLDL têm como principal função transportar os lípidos endógenos do fígado para os tecidos periféricos (Biggerstaff e Wooten, 2004).

ii) Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

As partículas de LDL são constituídas essencialmente por ésteres de colesterol no seu núcleo e revestidas pela ApoB-100, a sua principal e mais importante apolipoproteína (Daniels *et al.*, 2009).

O mecanismo de conversão da IDL para LDL ocorre em várias etapas, supondo-se que estas sejam a remoção de apolipoproteínas (ApoE) da membrana da IDL, que são transferidas para a HDL (Siqueira *et al.*, 2006), e a eliminação de grande parte dos restantes triglicerídeos remanescentes (Grundy, 1978).

As pequenas partículas de IDL, que se convertem em LDL, estão sujeitas à acção de algumas enzimas, tais como a lipase hepática, que tem a capacidade de hidrolisar os triglicéridos da IDL em ácidos gordos e glicerol (Biggerstaff e Wooten, 2004; Daniels *et al.*, 2009).

As lipoproteínas também interagem com proteínas de transferência de lípidos, tal como a proteína de transferência dos ésteres de colesterol, que transporta ésteres de colesterol das HDL para as LDL e remove os triacilgliceróis da LDL, que são transportados para a HDL (Biggerstaff e Wooten, 2004).

A LDL é a responsável pelo transporte do colesterol do fígado para o sistema circulatório e para as células que necessitem de colesterol extracelular (Daniels *et al.*, 2009). Quando a LDL não chega ao destino, ou está em excesso na corrente sanguínea, tem tendência para se acumular na túnica íntima da parede das artérias, dando-se o nome de aterosclerose (Lin *et al.*, 2010).

iii) Lipoproteína de alta densidade (HDL)

A HDL é a mais pequena e densa lipoproteína plasmática (Rye *et al.*, 2009). Esta lipoproteína tem a sua estrutura básica constituída por um núcleo lipídico e por uma membrana contendo uma bicamada de fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteínas que, neste caso, são ApoA (esta subdivide-se em ApoA-I e ApoA-II), ApoC, ApoD, ApoE e ApoJ (Cutri *et al.*, 2006).

A forma da partícula de HDL em circulação vai-se modificando, para assim se adaptar aos mais variados factores plasmáticos (Sanossian *et al.*, 2007). Inicialmente, com uma forma discoidal, são produzidas no intestino, fígado e plasma, como um complexo de fosfolípidos e colesterol livre e ApoA (Lin *et al.*, 2010). A ApoA-I e a ApoA-II são as principais apolipoproteínas da HDL, sendo que ApoA-I constitui cerca de 70% do conteúdo proteico da HDL, enquanto a ApoA-II constitui aproximadamente 20% (Kapur *et al.*, 2008).

O colesterol em excesso nas células encontra-se sobre a forma livre, pelo que a LCAT, que tem como cofactor a ApoA-I (Daniels *et al.*, 2009), faz a sua esterificação e é, posteriormente, transportado para o núcleo da HDL (Biggerstaff e Wooten, 2004; Daniels *et al.*, 2009). Uma vez que os ésteres de colesterol são mais hidrofóbicos e se acumulam no interior da partícula de HDL, tornam-na menos densa e originam assim uma mudança na sua estrutura, que se torna esférica (Daniels *et al.*, 2009).

A Apo A-I, além do seu papel de estruturação, tem também uma importante função no reconhecimento de moléculas por várias proteínas, como por exemplo, a LCAT, a *Adenosine Triphosphate Binding Cassette A1* (ABCA1) e a *Scavenger Receptor BI* (SR-BI) (Daniels *et al.*, 2009).

A ABCA1 catalisa a transferência do colesterol e fosfolípidos das células com potencial aterogénico nos tecidos periféricos para a HDL (Daniels *et al.*, 2009). Este processo é particularmente importante no combate à aterogénese, pois induz a remoção do colesterol dos macrófagos da placa da aterosclerose na túnica íntima das artérias.

Assim, a lipoproteína HDL tem a capacidade de remover o excesso de colesterol para o fígado, um mecanismo que se denomina por transporte reverso do colesterol, onde é convertido em ácidos biliares e excretado. Este mecanismo, além do papel importante no retrocesso da progressão da aterosclerose (Kapur *et al.*, 2008), tem outras importantes funções, tais como inibir a oxidação da LDL e promover a reparação endotelial. Esta lipoproteína tem propriedades anti-trombóticas, anti-inflamatórias e anti-apoptóticas, melhorando a biodisponibilidade do óxido nítrico (Cutri *et al.*, 2006) e inibindo a ligação dos monócitos ao endotélio (Rye *et al.*, 2009), um dos primeiros passos do processo inflamatório que acompanha a aterosclerose.

iv) Receptores do colesterol

A partícula de LDL que transporta o colesterol para os tecidos periféricos liberta o colesterol, após a ligação a receptores que se encontram à superfície das células (Seeley

et al., 2000). Esta ligação pode ocorrer através do receptor da LDL ou da ApoB (Bourbon e Rato, 2006).

O receptor de LDL, que se encontra à superfície das células, tem como função remover o colesterol do plasma e do LDL colesterol, para ser incorporado em membranas celulares (Daniels *et al.*, 2009) ou ser transportado para o fígado, onde será posteriormente processado (Bourbon e Rato, 2006).

As apolipoproteínas possuem um papel essencial no reconhecimento da lipoproteína pelos seus receptores (Badimon *et al.*, 2009). A ApoB-100 é um dos principais meios de ligação das LDL aos seus receptores (Gaw, 2008) e consequente entrada na célula por endocitose (Badimon *et al.*, 2009). No entanto, os receptores de LDL também podem catalisar a endocitose de lipoproteínas com várias cópias de ApoE, tais como as VLDL, IDL e HDL.

A ligação entre a LDL colesterol e o receptor de LDL é regulada pela necessidade de colesterol nas células (Grundy, 1978). Assim, havendo um excesso de colesterol nas células e de LDL em circulação, o número de receptores é ajustado, de modo a que seja fornecido às células apenas o colesterol para as suas necessidades metabólicas, evitando a sua produção exagerada (Goldstein e Brown, 2009). Por outro lado, quando há uma diminuição de colesterol celular, o número de receptores de LDL aumenta para haver uma maior síntese de colesterol (Grundy, 1978).

Após a endocitose, a acidez do meio interno leva à libertação da LDL do seu receptor (Daniels *et al.*, 2009). As partículas de LDL que são libertadas sofrem a hidrólise em ésteres de colesterol (Goldstein e Brown, 2009), nos lisossomas, sendo depois hidrolisados em colesterol livre, pela lipase ácida lisossomal. O colesterol, agora livre, é então incorporado nas membranas celulares (Daniels *et al.*, 2009) e entra na constituição dos sais biliares ou na síntese de esteróides, dependendo do tipo de células.

A partícula de HDL, durante a remoção do colesterol em excesso das células do tecido periférico, tem como principal receptor o ABCA1 (Daniels *et al.*, 2009; Ineu *et al.*, 2006).

O principal receptor da HDL nos hepatócitos é o SR-BI, que recebe o colesterol em excesso para ser excretado ou convertido em ácidos biliares. Este receptor também se pode ligar a partículas de LDL, no entanto, tem uma maior afinidade por partículas com Apo-AI, tal como a HDL (Assmann e Gotto, 2004; Daniels *et al.*, 2009).

2. A hipercolesterolemia como factor de risco para doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são actualmente a principal causa de mortalidade no mundo ocidental (Santiago *et al.*, 2002). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011), estima-se, em cerca de 17 milhões, o número de mortes, por ano, associadas a doenças cardiovasculares. Os estudos apontam para que tal facto afecte igualmente homens e mulheres. Realce-se, ainda, que a doença coronária é, nos últimos anos, causa de morte de indivíduos cada vez mais jovens (Santiago *et al.*, 2002).

A hipercolesterolemia é um dos principais factores de risco das doenças cardiovasculares (Bergmann *et al.*, 2011; Biggerstaff e Wooten, 2004), nomeadamente, das doenças coronárias, sendo mais significativo quando está presente desde tenra idade (Robledo *et al.*, 2009).

A prevalência da hipercolesterolemia tem sido crescente em crianças e adolescentes, nos últimos anos. Este facto explica-se pelos novos estilos de vida dos jovens, que se traduzem num aumento do sedentarismo, da ingestão de gorduras e da obesidade infantil (Santiago *et al.*, 2002).

O seguimento da prevalência da hipercolesterolemia na população mais jovem permitiu verificar que os elevados níveis de colesterol se mantêm na idade adulta (Santiago *et al.*, 2002). Este dado torna ainda mais relevante a necessidade de intervenção atempada, pela alteração do estilo de vida dos jovens, para assim normalizar os níveis lipídicos tão cedo quanto possível (Brandão *et al.*, 2008).

O maior factor de risco para a doença coronária é um elevado nível de LDL colesterol plasmático (Jones, 2001) que, em conjunto com baixas concentrações de HDL colesterol (Biggerstaff e Wooten, 2004; Goldstein e Brown, 2009) e com outros factores de risco, causam a aterosclerose (Jones, 2001).

A aterosclerose é um processo que começa na infância (McCrindle e Manlhiot, 2008), no qual se verifica depósito de colesterol na parede das artérias, formando os ateromas ou placas ateroscleróticas (Jones, 2001). A aterosclerose, além de um perfil lipídico anormal, ocorre em simultâneo com outros factores de risco, tais como hábitos tabágicos, hipertensão arterial, entre outros (McCrindle e Manlhiot, 2008). O aumento das lesões ateroscleróticas está relacionado com o aumento do risco de doença coronária (McGill *et al.*, 2000).

Para além da hipercolesterolemia, outros factores de risco para as doenças cardiovasculares são a hipertensão arterial, a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo (Brandão *et al.*, 2008).

Segundo a OMS (2011), poderiam evitar-se 80% das mortes prematuras atribuídas a doenças cardiovasculares, se os principais factores de risco, referidos anteriormente, fossem controlados desde cedo.

Na população adulta, o risco de doença cardiovascular é avaliado tendo em conta o método de pontuação de Framingham. Este método sugere que os pacientes com um risco elevado iniciem um tratamento e alterem o seu estilo de vida. No que concerne à população infantil, não há um método similar para avaliação do risco de doença cardiovascular precoce (Daniels e Greer, 2008).

3. Hipercolesterolemia em jovens associada a outros factores de risco

A identificação dos factores de risco que se associam, directa e indirectamente, com a hipercolesterolemia é de grande importância, de modo a uma intervenção mais precoce, alterando hábitos de vida e implementando-os de uma forma contínua na vida das crianças e adolescentes.

Conforme referido por vários autores, a coexistência de vários factores entre si ou a associação destes com a hipercolesterolemia, poderão vir a determinar um elevado risco cardiovascular na idade adulta (Santiago *et al.*, 2002).

A aderência a uma dieta restrita a colesterol e a gordura saturada, coordenada com uma diminuição do sedentarismo, com a prática regular de exercício físico e um controlo de peso rigoroso demonstram, na maioria dos casos, uma eficaz redução dos níveis de colesterol em crianças e adolescentes (McC Crindle e Manlhiot, 2008).

i) Hábitos alimentares errados

A prevalência da hipercolesterolemia em crianças e adolescentes terá aumentado nos últimos anos (Robledo *et al.*, 2009). Este facto é atribuído, em parte, ao aumento do sedentarismo e da ingestão de gorduras. Porém, acredita-se que a ingestão de gorduras seja uma das mais importantes variáveis que afecta os lípidos e as lipoproteínas séricas (Bas *et al.*, 2005).

Entre os factores de risco cardiovascular estão presentes alguns hábitos relacionados com a alimentação rica em calorias, gorduras saturadas, colesterol, algumas vitaminas, sal - este mais associado à hipertensão arterial - e o consumo de bebidas alcoólicas (Brandão *et al.*, 2008).

A gordura saturada tende a aumentar os níveis de colesterol total. Ao invés, a gordura monoinsaturada e polinsaturada tem o efeito contrário (Bas *et al.*, 2005), pois aumenta o HDL colesterol e reduz o LDL colesterol (Moreno *et al.*, 2000).

A alimentação mediterrânica usa, há milhares de anos, como principal fonte de gordura, o azeite. Este possui uma elevada proporção de gordura polinsaturada e baixa gordura saturada (Moreno *et al.*, 2000). No entanto, este tipo de alimentação tem vindo, cada vez mais, a ser abandonado e, em boa parte, substituído pelas práticas alimentares que caracterizam os países desenvolvidos, conhecidas como alimentação ocidental (Santiago *et al.*, 2002). Esta é substancialmente mais rica em gordura saturada, sendo um exemplo flagrante a alimentação denominada por *fast food*, da qual as pizzas, os *snacks* e os hambúrgueres fazem parte. Nos países mediterrânicos, à semelhança do que tem acontecido no resto do mundo, as cadeias alimentares de comida rápida apropriaram-se de uma quota massiva do mercado, com estratégias de *marketing* apelativas e apontadas à população jovem, aumentando assim o seu consumo no seio destas faixas etárias (Couch *et al.*, 2000).

Há autores que salientam a importância da alimentação mediterrânica e o perigo da composição lipídica da alimentação ocidental, dado que pode influenciar negativamente na aterosclerose e, conseqüentemente, nas doenças cardiovasculares (Brandão *et al.*, 2008).

Em Portugal, segundo o estudo de Santiago e colaboradores (2002), há uma elevada prevalência de hipercolesterolemia em crianças, o que se deve em grande medida à má alimentação adoptada e não apenas a factores de ordem genética.

O ambiente escolar, sendo um meio onde os jovens estão a adquirir conhecimentos e, por outro lado, em fase de crescimento, é um local apropriado para intervir nesta situação (Bas *et al.*, 2005). Como forma de prevenção primária, refira-se a redução da ingestão de gordura saturada e do colesterol, o incentivo ao aumento da ingestão de fibras e ao consumo de frutas e vegetais e, por último, à preferência por gorduras insaturadas. (McCordle e Manhiot, 2008; Robledo *et al.*, 2009).

É, também, de extraordinária importância limitar a ingestão de calorias totais, por dia, tendo em conta as necessidades energéticas diárias de cada indivíduo. Esta é uma forma de promover o controlo do seu peso, evitando a obesidade, que é um dos outros factores de risco.

A adopção destes hábitos deve ser realizada o mais precocemente possível, de forma contínua, e as alterações adoptadas devem ser definitivas. Apenas assim se torna possível melhorar o perfil lipídico e também outros factores de risco em crianças e adolescentes (McCrindle e Manlhiot, 2008).

ii) Obesidade

A epidemia da obesidade e do excesso de peso afecta, actualmente, muitos países ocidentais e tem sido considerada como um importante desafio de saúde pública, do século XXI, pela OMS (2011), estando relacionada com o aumento de lípidos no plasma das crianças (McCrindle e Manlhiot, 2008).

A obesidade pode implicar várias complicações na saúde, desde a infância até à idade adulta, uma vez que este excesso de peso, por si só, pode ser responsável pelo desenvolvimento de outros dos factores de risco abordados (McCrindle e Manlhiot, 2008).

A distribuição da gordura corporal é, também, importante na previsão do risco de doenças cardiovasculares, em que a gordura visceral abdominal é mais indicativa destes riscos do que a gordura global (Rees *et al.*, 2009).

O excesso de peso e a obesidade têm maior incidência nos países desenvolvidos, o que poderá estar relacionado com a condição socioeconómica da sua população, que potencia uma alimentação mais rica em gorduras. Além disso, nestas zonas do globo, não se promovem hábitos de exercício físico moderado, nem na infância, nem na idade adulta (Rees *et al.*, 2009). Contudo, segundo a OMS (2011), o excesso de peso e a

obesidade têm vindo a observar-se, com crescente intensidade, nos países em vias de desenvolvimento, nomeadamente, nas suas áreas urbanas, o que se explica pela globalização do estilo de vida dito ocidental.

No estudo realizado por Tershakovec e colaboradores (2002), no qual foi estudada a relação entre a hipercolesterolemia e o desenvolvimento da obesidade em crianças, verificou-se que, nas raparigas com hipercolesterolemia persistente, havia um aumento significativo do peso com o aumento da idade, quando comparadas com crianças sem hipercolesterolemia. Assim, percebe-se que quer o excesso de peso, quer a obesidade se relacionam com a hipercolesterolemia, sendo que também se pode estabelecer a implicação de sentido inverso.

O excesso de peso e a obesidade têm sido associados a elevados níveis de LDL colesterol e baixos níveis de HDL colesterol, que se vão mantendo ou mesmo agravando, com o avanço do tempo, quando não se dão as devidas alterações no estilo de vida nos indivíduos em causa (McCrindle e Manlhiot, 2008).

A diminuição do sedentarismo em crianças tem um efeito deveras positivo no combate à obesidade, pois reduz a gordura corporal e diminui, ainda que de forma indirecta, os factores de risco cardiovascular (Martinez-Gomez *et al.*, 2010; McCrindle e Manlhiot, 2008). Por exemplo, o tempo dedicado, em excesso, a actividades de carácter lúdico, tais como ver televisão ou o uso do computador e consolas de videojogos, caracterizados por índices de actividade física baixos ou nulos, promove indirectamente maus hábitos alimentares pois, durante as mesmas, são ingeridos alimentos mais ricos em gorduras, sal e açúcares (Martinez-Gomez *et al.*, 2010; Mendes *et al.*, 2006).

iii) Inactividade física

O exercício físico é um elemento decisivo na redução da incidência de doenças cardiovasculares, uma vez que colabora na redução de alguns factores de risco destas,

pela redução da obesidade, ajudando no controlo da hipertensão arterial e dos níveis dislipidémicos, nos quais se inclui o colesterol (Brandão *et al.*, 2008).

A prática moderada ou intensa de exercício físico permite aumentar os níveis de HDL plasmático (Day *et al.*, 2009; Tavintharan *et al.*, 2005). Existem, também, estudos indicando que a inactividade física pode ter influência nos elevados níveis de LDL colesterol e colesterol total (de Campos *et al.*, 2010; McCrindle e Manlhiot, 2008).

Kelley e Kelley, em 2008, estudaram os efeitos da prática de exercício aeróbico, em crianças e adolescentes, contabilizando uma redução de 7% na gordura corporal dos indivíduos. Este é um valor relevante, considerando o aumento crescente da obesidade infantil.

Segundo a OMS (2011), é recomendada a prática diária de 60 minutos de exercício físico, para crianças e adolescentes.

Uma vez mais, o ambiente escolar pode aqui desempenhar um papel crucial, pela motivação à prática regular de actividades físicas, que sejam capazes de atrair a atenção da população juvenil, por exemplo, através da criação de vários grupos desportivos no seio da comunidade escolar (McCrindle e Manlhiot, 2008). Assim, é importante consciencializar a população para a importância da realização da actividade física frequente, desde a infância, por meio de acções imaginativas e chamativas, que possuam efectivo impacto social (McCrindle e Manlhiot, 2008; Robledo *et al.*, 2009).

iv) Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é outro dos importantes factores de risco de doenças cardiovasculares (Nazaré, 2010). A hipertensão é uma doença assintomática e progressiva, podendo levar a complicações tardias que, apenas nessa fase, se manifestam clinicamente (de Almeida *et al.*, 2011).

Quando se encontram presentes no mesmo indivíduo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia, ocorre uma situação de maior delicadeza, pois a conjugação destas duas condições aumenta exponencialmente o risco de problemas cardiovasculares, sobretudo de doença coronária (De Bacquer e De Backer, 2006).

No estudo realizado por De Bacquer e De Backer, em 2006, em adultos, verificou-se que a presença simultânea de hipertensão e hipercolesterolemia ocorre em cerca de 36% desta população.

Tal como acontece com a hipercolesterolemia, a existência de hipertensão arterial na infância ajuda a prever esta condição na idade adulta, uma vez que crianças hipertensas frequentemente se tornam adultos hipertensos (Coronelli e de Moura, 2003).

No entanto, apesar de o estudo da hipertensão em crianças hipercolesterolémicas não ter ainda sido muito aprofundado (Dores *et al.*, 2010), tudo indica que, se as crianças tiverem um estilo de vida saudável, com uma alimentação adequada e prática regular de exercício físico moderado, estes factores de risco não se manifestarão prematuramente (Costa e Machado, 2010).

v) Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* é um factor de risco independente da doença cardiovascular (Tokgozoglu e Baris Kaya, 2008), podendo no entanto estar associada a outros factores de risco, como a hipercolesterolemia, hipertensão arterial, obesidade, entre outros (Oliveira *et al.*, 2011).

A diabetes *mellitus* pode ser classificada em vários tipos, salientando-se: diabetes tipo 1, em que há uma destruição auto-imune das células β do pâncreas e é necessário um tratamento com insulina (Maraschin *et al.*, 2010); diabetes tipo 2, que envolve a resistência ou uma baixa produção de insulina (Oliveira *et al.*, 2011), sendo que não tem causa auto-imune e o seu tratamento é realizado à base de agentes hipoglicémicos orais

e dieta, numa fase inicial, podendo, mais tarde, ser necessário recorrer ao uso de insulina; e, diabetes gestacional, quando surge durante a gravidez (Maraschin *et al.*, 2010).

A morbidade e mortalidade cardiovascular, em indivíduos adultos, é elevada quer em indivíduos com diabetes tipo 1, quer com diabetes tipo 2 (Bitzur *et al.*, 2009). Portanto, é necessária uma acção primária no combate e tratamento destes dois tipos de diabetes (Rato, 2010).

A diabetes tipo 2 e a alteração à sensibilidade da insulina contribuem para a dislipidemia. Por outro lado, a obesidade tem estado associada quer com o aumento da diabetes tipo 2, quer com a hiperlipidemia (McC Crindle e Manlhiot, 2008).

Crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, nas quais se verifique um aumento da espessura das tónicas íntima e média da carótida, têm um maior risco de doença cardiovascular na idade adulta. A espessura desta artéria é um importante marcador da presença e evolução da aterosclerose e, conseqüentemente, da previsão do risco cardiovascular (Kwiterovich, 2008; Margeirsdottir *et al.*, 2010).

O aumento da concentração lipídica no sangue, principalmente de LDL colesterol, pode dever-se a um aumento da resistência à insulina (Rato, 2010). O aumento dos níveis de insulina, devido à resistência à mesma, também pode levar a uma diminuição da produção de HDL colesterol (McC Crindle e Manlhiot, 2008).

Em casos de história familiar positiva de diabetes, parece haver uma maior incidência de um perfil lipídico anormal em crianças. Contudo, ainda não existe uma explicação científica que o justifique (McC Crindle e Manlhiot, 2008).

vi) Factores genéticos

A hipercolesterolemia em crianças e adolescentes pode ter um carácter hereditário. Quando existem elevados e constantes níveis de LDL colesterol, em indivíduos desta faixa etária, com antecedentes familiares de hipercolesterolemia, supõe-se que possa existir de susceptibilidade genética (McCrindle e Manhiot, 2008).

A hipercolesterolemia familiar é uma patologia genética, autossómica dominante, que pode ser causada por mutações em três genes, nomeadamente, no receptor da LDL, na Apo B e na pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9, do inglês *pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9*).

Os defeitos no gene do receptor LDL caracterizam-se essencialmente pela ausência total ou parcial de receptores de LDL funcionais. Em situações de alterações neste gene, há uma conseqüente elevação dos níveis de colesterol no plasma, que é posteriormente depositado nas artérias, formando as placas ateroscleróticas (Bourbon e Rato, 2006). As alterações no gene do receptor afectam 0,2% da população infantil, o que se traduz em valores de LDL colesterol acima dos 200 mg/dL (Coronelli e de Moura, 2003).

A hipercolesterolemia, por outro lado, pode ser causada por alterações no gene da ApoB. Neste caso, a partícula de LDL colesterol fica impossibilitada de se ligar ao seu receptor (Gaw, 2008). Como não é possível ocorrer esta ligação, há também um aumento de colesterol no plasma.

E, por fim, pode haver defeitos no gene PCSK9 que causam hipercolesterolemias graves (Bourbon e Rato, 2006). Segundo Daniels e colaboradores (2009), esta proteína parece competir com as apolipoproteínas pela ligação ao receptor de LDL, não permitindo que a partícula de LDL se ligue ao seu receptor.

Num estudo efectuado em Portugal, entre 1999 e 2006 (Bourbon e Rato, 2006), no qual foram pesquisados os genes do receptor de LDL, ApoB e PCSK9, dos 38 casos de crianças com hipercolesterolemia familiar, verificou-se que 20 apresentavam mutação no gene do LDL receptor. Ainda no mesmo estudo, verificou-se que 47 crianças e

adolescentes com menos de 18 anos de idade têm hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

A hipercolesterolemia familiar pode então ocorrer na forma heterozigótica, a mais comum, numa proporção de 1:500, na maioria das crianças europeias (McCrintle e Manliot, 2008), em que os níveis de colesterol total podem variar entre os 290 e os 500 mg/dL (Bourbon e Rato, 2006).

Outra forma de hipercolesterolemia familiar é a homozigótica, na qual se verificam defeitos em ambos os alelos (McCrintle e Manliot, 2008). Neste caso, os níveis de colesterol total podem variar entre os 600 mg/dL e os 1000 mg/dL (Bourbon e Rato, 2006).

É de significativa importância diferenciar a hipercolesterolemia familiar da hipercolesterolemia comum. Os indivíduos com hipercolesterolemia familiar são, por si só, mais sujeitos a alteração no perfil lipídico desde o nascimento e continuam, simultaneamente, ao longo da sua vida, expostos aos outros factores de risco (Bourbon e Rato, 2006).

Em crianças com hipercolesterolemia familiar homozigótica pode encontrar-se, ainda, aterosclerose bastante avançada, desde os primeiros meses de vida, que pode levar a doença cardiovascular durante a infância e, conseqüentemente, à morte durante a adolescência, caso não seja detectada e se inicie um tratamento precoce (Wiegman *et al.*, 2004).

No caso das crianças com hipercolesterolemia heterozigótica, Wiegman e colaboradores (2004) verificaram que há um aumento significativo da túnica íntima e média das artérias desde o início da adolescência (Bourbon e Rato, 2006).

vii) Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é, geralmente, definida como a combinação de factores de risco cardiovascular de origem metabólica. Nomeadamente, a obesidade abdominal, a dislipidemia aterogénica (Cortez-Dias *et al.*, 2011), que se caracteriza por elevados níveis de triglicéridos e/ou níveis reduzidos de HDL colesterol (Cortez-Dias *et al.*, 2007), a elevação da tensão arterial e anomalias do metabolismo glicídico (pré-diabetes e diabetes *mellitus*) associados a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório (Fiuza *et al.*, 2008).

Existe uma grande controvérsia quanto à definição de síndrome metabólica (Cortez-Dias *et al.*, 2011). Ainda assim, o seu diagnóstico, independentemente da definição, requer sempre a coexistência de três dos factores de risco cardiovascular (Cortez-Dias *et al.*, 2007).

Esta síndrome tem uma evolução progressiva, sendo acumulados mais factores de risco aos já existentes, ao longo do tempo, verificando-se o seu conseqüente agravamento (Cortez-Dias *et al.*, 2007). Culmina, frequentemente, em diabetes tipo 2 (Grundy, 2007).

Quando um factor de risco da síndrome metabólica é detectado, os outros factores de risco devem também ser pesquisados, assim como outros, tais como tabagismo, colesterol total e LDL colesterol, que são importantes factores de risco cardiovascular (Cortez-Dias *et al.*, 2007).

Quando elevados factores de risco cardiovascular estão associados a elevados níveis de LDL colesterol, na infância e também na vida adulta, estes podem acompanhar características da síndrome metabólica, incluindo baixos níveis de HDL colesterol e elevados níveis de triglicéridos (McCrindle e Manlhiot, 2008).

As crianças que têm vários factores de risco metabólico agregados têm uma maior probabilidade de desenvolver doença cardiovascular e diabetes tipo 2 na idade adulta (Moreira *et al.*, 2011).

Devido ao aumento da ocorrência da obesidade, pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 em crianças e adolescentes, a prevalência da síndrome metabólica também tem vindo a aumentar nesta jovem população. Há estudos que evidenciam que esta síndrome tem uma maior probabilidade de ocorrer em crianças e adolescentes com excesso de peso (Daniels e Greer, 2008).

A síndrome metabólica é consequência da crescente urbanização, aumento da obesidade e hábitos de vida sedentários (Grundy, 2007). Por esta razão, é importante que, quando são identificados factores de risco combinados, se implementem alterações no estilo de vida o mais precocemente possível (Cortez-Dias *et al.*, 2007).

4. Hipercolesterolemia nos jovens

Os valores de referência do colesterol, em crianças e jovens, dos 2 aos 18 anos de idade, segundo o Programa Nacional de Educação e Colesterol Americano (do inglês *National Cholesterol Education Program* - NCEP) (Daniels e Greer, 2008), são os referidos na Tabela II.

Tabela II: Classificação NCEP dos níveis de colesterol em crianças e adolescentes.

	Colesterol Total	LDL Colesterol
Elevado (> 95° percentil)	> 200 mg/dL	> 130 mg/dL
Limite (75°-95° percentil)	170-199 mg/dL	110-129 mg/dL
Aceitável (< 75° percentil)	< 170 mg/dL	< 110 mg/dL

Adaptado de Daniels and Greer, 2008.

Relativamente aos valores de HDL colesterol, não há um valor de referência. Contudo, na maioria dos estudos, o que é considerado aceitável são valores superiores a 45 mg/dL (de Campos *et al.*, 2010). A Associação Americana do Coração (do inglês, *The American Heart Association*) recomenda que os níveis de HDL colesterol que se encontrem abaixo de 35 mg/dL, em crianças e adolescentes, devam ser considerados anormais (Daniels e Greer, 2008).

Assim, tendo em conta a Tabela II e os valores referidos no parágrafo anterior para o HDL colesterol, é importante salientar que crianças com valores de LDL colesterol acima dos 130 mg/dL e HDL colesterol abaixo dos 35 mg/dL, de forma contínua, apresentam um perfil lipídico considerado anormal, sendo então de enorme importância intervir rapidamente (Daniels e Greer, 2008).

As concentrações de colesterol variam bastante com a idade, mesmo durante o crescimento, e, ainda, com o género e etnia (Daniels e Greer, 2008), pelo que são vários os factores a considerar na interpretação dos resultados e na tomada de decisões daí resultante.

Ao longo dos anos, estudos que acompanharam as crianças revelaram que a concentração tanto de lipoproteínas como de lípidos plasmáticos sofre um aumento, dos

9 aos 11 anos de idade, sofrendo uma diminuição na adolescência e um novo aumento a seguir (Hickman *et al.*, 1998; Leung *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2007). Os valores que se atingem na idade adulta mantêm-se, se não houver alteração no estilo e hábitos de vida. Tal como referido antes, os valores de colesterol também variam com o género e etnia. As meninas têm, em média, valores de colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol superiores aos dos rapazes. Estes valores são mais acentuados, quando se entra em consideração com o factor étnico, verificando-se que as raparigas de raça negra apresentam os valores acima referidos ainda mais elevados do que as raparigas brancas não hispânicas e americanas de origem mexicana (Daniels e Greer, 2008; Hickman *et al.*, 1998).

São diversos os estudos que têm demonstrado que não são apenas os adultos a estar expostos aos factores de risco para a aterosclerose e para a doença cardiovascular, provando que as crianças e adolescentes também estão sob influência de vários deles (de Campos *et al.*, 2010).

Resultados de investigações (Lauer e Clarke, 1990 *cit. in* Forti *et al.*, 1998; Webber *et al.*, 1991 *cit. in* Forti *et al.*, 1998) demonstraram que 50% das crianças com colesterol total acima do desejado apresentarão valores elevados de LDL colesterol, num horizonte temporal de 10 a 15 anos. Por outro lado, 42% das crianças com valores de HDL colesterol inferiores ao normal apresentarão os mesmos valores 12 anos mais tarde.

Os dados de hipercolesterolemia que serão apresentados são relativos a crianças, adolescentes e jovens adultos, sendo que muitas vezes as idades dos indivíduos e os anos do estudo variam.

i) Jovens em Portugal

Num estudo realizado, em Portugal, com 572 crianças e adolescentes, de idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos, que nunca tinham feito a análise ao colesterol plasmático, foram detectados 101 indivíduos hipercolesterolémicos. Comparou-se então

todo o grupo de estudo, isto é, o grupo que incluía quer os hipercolesterolémicos, quer os não hipercolesterolémicos, e o grupo de apenas hipercolesterolémicos (Santiago *et al.*, 2002). Verificou-se que tanto no grupo de toda a amostra quanto no de hipercolesterolémicos (Tabela III), o sexo feminino obteve valores de colesterol total mais elevados do que o sexo masculino (Santiago *et al.*, 2002).

Tabela III: Valores de colesterol por sexo numa população com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos (2002).

	Colesterol em toda a amostra (mg/dL)	Colesterol em hipercolesterolémicos (mg/dL)
Masculino	155,46	180,27
Feminino	159,83	184,75

Adaptado de Santiago *et al.*, 2002.

A análise da prevalência dos casos de hipercolesterolemia, por idades, permitiu verificar que a frequência de casos é variável com a idade dos indivíduos, sendo mais frequente nas idades mais jovens.

Ainda neste estudo, os autores verificaram que a maior parte dos jovens com elevados níveis de colesterol mantém o seu perfil lipídico, cerca de uma década mais tarde (Santiago *et al.*, 2002), tal como verificado em outros estudos (Forti e tal., 1998).

Em outro estudo (Brandão *et al.*, 2008), realizado em jovens universitários da Universidade de Aveiro, com idades em torno de 20 anos, verificou-se que a média de valores do colesterol total e de LDL colesterol é mais elevada no sexo feminino (23,2%) do que no sexo masculino (6,4%). Refira-se que estes valores são bastante elevados para o que seria desejável numa população tão jovem. No entanto, são consistentes com os hábitos daquela amostra, uma vez que 64% dos jovens do sexo feminino e 36% dos do sexo masculino não realizava qualquer tipo de prática desportiva (Brandão *et al.*, 2008). Além disso, 4,7% das mulheres e 14,5% dos homens eram fumadores.

O consumo de gorduras totais e colesterol foi superior ao recomendado, sendo que este, associado ao excesso de peso e sedentarismo verificado, pode estar relacionado com a alteração do perfil lipídico observado (Brandão *et al.*, 2008).

Este estudo, ainda que tenha abrangido jovens cuja idade ultrapassava ligeiramente a das faixas etárias que se pretendiam estudar neste trabalho, permite obter conclusões válidas, para perceber qual a prevalência da hipercolesterolemia nos jovens portugueses, quais os seus hábitos de vida e em que medida estes poderão influenciar mais tarde a sua saúde.

Um outro estudo português (Guerra *et al.*, 2003) analisou a estabilidade dos factores de risco das doenças cardiovasculares em 692 crianças e adolescentes, com idades entre os 8 e os 15 anos, e verificou que os níveis de colesterol total têm uma grande estabilidade, mantendo-se inalterados após um ano. No mesmo estudo, foi efectuada a revisão de outras investigações relativas aos níveis lipídicos e à agregação dos vários factores de risco, verificando-se que estes se mantêm desde a infância até à adolescência e, posteriormente, até à fase adulta.

ii) Jovens na restante Europa

Em relação à prevalência da hipercolesterolemia nos restantes países da Europa, realce-se que escasseiam dados sobre a forma como os níveis elevados de colesterol afectam os jovens europeus. Ainda assim, será possível comparar dados relativos a Espanha, França, Noruega, Itália e Turquia.

Uma recolha de dados efectuada, entre 2000 e 2002, a 547 adolescentes de cinco regiões de Espanha, dos 13 aos 18 anos de idade, apontava para valores de colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol dentro dos parâmetros considerados normais. No entanto, os valores de HDL colesterol eram inferiores nos adolescentes do sexo masculino, o que pode estar relacionado com a adiposidade abdominal (Tresaco *et al.*, 2009).

Também em França, num estudo com 4697 crianças, de 4 anos de idade, se verificou que os níveis de colesterol total se encontravam dentro dos valores considerados aceitáveis (Vincelet *et al.*, 2004).

Ao invés, na Noruega, 25% dos adolescentes de 13 e 14 anos, habitantes de duas regiões diferentes, apresentavam elevados níveis de colesterol total, acima dos 200 mg/dL (Brox *et al.*, 2002). O estudo incluía jovens que habitavam numa região interior, onde a alimentação tinha por base carne de rena, e jovens que habitavam numa região costeira, onde se esperaria que consumissem essencialmente peixe. Contudo, verificou-se que a maioria dos jovens, independentemente do local onde habitava, consumia pouco peixe e, essencialmente, frito.

Na Itália, um estudo (Scaglioni *et al.*, 2004) relacionou o perfil lipídico de crianças de 8 anos com a ingestão de massa e carnes vermelhas. Verificou-se que uma elevada ingestão de massa combinada com uma baixa ingestão de carne vermelha é mais favorável, uma vez que os níveis de colesterol total foram significativamente mais baixos, quando comparados com os das crianças que ingeriam baixas ou quantidades médias de massa em conjunto com quantidades elevadas ou médias de carne vermelha. Os níveis de HDL colesterol também eram mais elevados nas crianças que consumiam mais massa.

Uma alimentação rica em massas é, maioritariamente, acompanhada com tomate e azeite, que constituem algumas das bases da alimentação mediterrânica. A preferência por gorduras insaturadas tem a vantagem de baixar os níveis de colesterol total e aumentar os níveis de HDL colesterol. No entanto, a maior parte das crianças, deste estudo, não optava por este tipo de alimentação, ingerindo elevadas e médias quantidades de carne vermelha (Scaglioni *et al.*, 2004).

Um estudo realizado na Turquia verificou que a população tinha, em geral, níveis de HDL baixos (Tokgozoglu e Baris Kaya, 2008). Em crianças, estes valores eram normais. Porém, na adolescência ocorria uma diminuição, entre 10% a 20%, que se mantinha na idade adulta. Estes valores podem, no entanto, ser atribuídos a causas genéticas, uma vez que turcos a viver na Alemanha e nos Estados Unidos da América também revelaram baixos níveis de HDL colesterol (Mahley *et al.*, 2001).

iii) Jovens nos restantes países do Mundo

Apenas foi possível encontrar estudos relativos à hipercolesterolemia nos jovens, no resto do Mundo, para a Argentina, Brasil, China e México. Esta informação encontra-se sumariada na Tabela IV.

Tabela IV: Níveis de colesterol de crianças e adolescentes em vários países.

PAÍS	IDADE		CT (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	AUTOR
Argentina	16-20	Escola Privada (n = 148)	174,40	100,27	55,78	Gothelf and Jubany, 2010
		Escola Pública (n = 247)	163,72	88,09	56,80	
Brasil	2-9 (n = 234)	Masculino	189,4	110,01	48,70	Silva et al, 2007
		Feminino	195,6	127,87	46	
	10-19 (n = 553)	Masculino	165,84	100,45	41,78	
		Feminino	178,63	103,27	45,65	
Brasil	10-18	Masculino (n = 260)	145,82	103,29	45,36	De Campos et al, 2010
		Feminino (n = 237)	149,41	97,86	50,17	
China	7	Hong Kong (n = 94)	177,49	101,70	61,87	Leung et al, 2000
		Jiangmen (n = 99)	160,87	92,81	57,62	
México	12-16	Masculino (n = 770)	150,40	91,60	43,90	Posadas-Sanchez et al, 2007
		Feminino (n = 1076)	155,50	96,30	44,90	

CT – colesterol total; LDL colesterol; HDL colesterol.

Na Argentina (Tabela IV), verificou-se que os adolescentes que frequentavam a escola privada tinham níveis de colesterol total e de LDL colesterol mais elevados do que os adolescentes da escola pública. No caso do colesterol total, o valor encontrava-se acima do recomendado pelo NCEP. Estes dados sugerem que o nível socioeconómico tem influência na prevalência da hipercolesterolemia, tendo em conta que a escola privada era frequentada por adolescentes de estratos sociais e poder económico mais elevados, com consequente tendência para o consumo de mais alimentos ricos em gordura e excesso de calorias em geral (Gothelf e Jubany, 2010).

No Brasil (Tabela IV), foi realizado um estudo (Silva *et al.*, 2007) que comparou os níveis de colesterol de crianças, para duas faixas etárias distintas e tendo em conta o género dos indivíduos. As crianças dos 2 aos 9 anos apresentavam uma média de valores quer de colesterol total, quer de LDL colesterol, quase no limite superior do considerado aceitável. Os adolescentes dos 10 aos 19 anos apresentavam valores de colesterol total e LDL colesterol mais baixos. Nas duas faixas etárias, o sexo feminino apresentava os níveis mais elevados. Quanto ao HDL colesterol, os adolescentes dos 10 aos 19 anos apresentavam níveis mais baixos do que as crianças dos 2 aos 9 anos. Nos adolescentes, os níveis mais elevados pertenciam às jovens do sexo feminino, ao contrário do que acontecia com as crianças, em que eram os meninos a verificar os níveis mais altos de HDL colesterol.

Os resultados destes estudos confirmam todas as observações anteriores, isto é, na adolescência verifica-se uma diminuição dos valores lipídicos, reforçando a influência das hormonas sexuais (Day *et al.*, 2009), e que as meninas, em geral, apresentam valores superiores.

Resultados semelhantes foram obtidos, no Brasil (Tabela IV), por de Campos e colaboradores (2010), com adolescentes de idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos, em que os níveis de colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol se encontravam dentro do considerado aceitável.

No entanto, neste estudo, que relacionava a actividade física e o consumo de lípidos com os factores de risco para a aterosclerose, verificou-se que cerca de 50% dos jovens consumia em excesso alimentos ricos em gordura total e que cerca de 80% dos adolescentes consumia quantidades de gordura saturada acima do considerado ideal.

Na China (Tabela IV), a comparação dos valores de colesterol de crianças de duas áreas geográficas distintas, e com hábitos alimentares muito diversos, permitiu verificar que os valores de colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol eram significativamente diferentes. Assim, em Jiangmen, uma cidade em que o pão, refrigerantes e alimentos ricos em gordura eram consumidos com pouca frequência,

observaram-se valores de colesterol total e LDL colesterol mais baixos (Leung *et al.*, 2000), um dado que reforça o papel da alimentação no perfil lipídico.

Num estudo realizado no México (Tabela IV), com estudantes dos 12 aos 16 anos, obtiveram-se valores aceitáveis quer de colesterol total, quer de LDL colesterol. Contudo, os baixos níveis de HDL colesterol que foram observados, neste país e em ambos os sexos, constituíram-se como o dado estatístico que mais diferiu daquilo que seria expectável (Posadas-Sanchez *et al.*, 2007).

Tal como já abordado, valores de HDL colesterol inferiores ao desejável, na adolescência, mantêm-se tendencialmente baixos, após doze anos (Forti *et al.*, 1998), o que constitui, por si só, um factor de risco (Posadas-Sanchez *et al.*, 2007).

Estudos revistos por Posadas-Sanchez e colaboradores (2007) indicam que o aumento da espessura da túnica íntima e média da carótida está associado a elevados níveis de colesterol total e LDL colesterol, desde a infância, não devendo esquecer-se que os factores de risco, tais como hábitos alimentares incorrectos, hábitos tabágicos e inactividade física, estão intimamente relacionados com o perfil lipídico e, geralmente, são adquiridos durante a infância e a adolescência.

Estes autores revelaram também que esta elevada frequência de baixos níveis de HDL colesterol na população adolescente era similar à encontrada na população adulta, sugerindo ainda que estes valores baixos sejam mais frequentes em rapazes do que em raparigas e que, em ambos os casos, tenham uma maior prevalência de obesidade.

Num estudo, também realizado na Argentina (Robledo *et al.*, 2009), foram avaliados jovens com valores elevados de colesterol, com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos de idade. Foram feitas análises bioquímicas, em 2003, e implementou-se na sua escola, nesse mesmo ano, um programa de vida saudável, contemplando a alteração da alimentação, a promoção de actividade física regular e a redução do sedentarismo. Após dois anos, realizaram-se novas análises bioquímicas aos mesmos participantes. Os resultados de colesterol total e de LDL colesterol diminuíram bastante,

no entanto, e ao contrário do que seria de esperar, o valor médio de HDL colesterol também diminuiu.

A análise global de vários estudos permitiu constatar que a maioria das crianças e adolescentes têm níveis de colesterol total e LDL dentro de parâmetros aceitáveis. Todavia, a prevalência da obesidade associada à inatividade física e ao excessivo consumo de gorduras saturadas tem vindo gradualmente a aumentar (de Campos *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2007), sobretudo em locais sócio e culturalmente mais desenvolvidos (Gotthelf e Jubany, 2010; Leung *et al.*, 2000).

III. Conclusão

O colesterol, tal como referido por diversas vezes no decurso do texto, é um componente essencial no organismo humano. Todavia, pode afirmar-se que entre ambos existe um equilíbrio delicado, uma vez que desempenha um papel importante em várias funções vitais, mas quando se encontra em excesso, é prejudicial à saúde.

A circulação do colesterol na corrente sanguínea é possível por meio de partículas transportadoras, denominadas por lipoproteínas. Nomeadamente, a lipoproteína de alta densidade (HDL) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL). Geralmente, considera-se que a HDL é o *bom colesterol*, por transportar o excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde será sintetizado em ácidos biliares ou excretado. Por outro lado, a LDL é vista como o *mau colesterol*, pois conduz o colesterol do fígado para as células, existindo a possibilidade de se acumular em excesso na corrente sanguínea, quando não chega ao destino. Contudo, deve referir-se que esta caracterização destas lipoproteínas não é de todo fiel, podendo considerar-se um mito, dado que uma e outra devem existir no organismo humano, mas na correcta proporção.

A regulação dos níveis de colesterol plasmático é realizada pelos dois tipos de transporte descritos no parágrafo anterior, sendo mediada em ambos os casos por receptores específicos. Relativamente ao receptor de LDL colesterol, existem já muitos estudos e dados, concluindo-se que regula a necessidade de colesterol nas células. A maioria dos estudos aponta para que defeitos neste receptor sejam uma causa provável da hipercolesterolemia familiar. Quanto ao receptor de HDL colesterol, existe ainda escassa informação e, por essa razão, é uma matéria abordada de forma bastante abreviada neste trabalho.

A hipercolesterolemia está comprovadamente associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. O seguimento de indivíduos jovens permite verificar que, quando hipercolesterolémicos, esta condição se mantém em avaliações efectuadas até cerca de vinte anos depois. A doença coronária, cuja principal causa é o excesso de colesterol no sangue, é cada vez mais uma causa de morte precoce, traduzindo a relevância do tema deste trabalho. O principal factor de risco para esta doença é o nível

alto de LDL colesterol plasmático. Quando a isto se alia um reduzido nível de HDL colesterol, ocorre um processo, denominado por aterosclerose, que consiste na acumulação de colesterol na parede das artérias.

A hipercolesterolemia nos jovens é potenciada por diversos factores, considerados de risco, nomeadamente, a ausência de hábitos alimentares correctos, a obesidade, a inactividade física, a hipertensão arterial, a diabetes e a síndrome metabólica. Uma boa parte destes, relaciona-se com o estilo de vida que caracteriza a sociedade actual. Assim, observa-se a necessidade de promover a alteração de variados costumes, desde a infância, para desta forma diminuir as doenças cardiovasculares na idade adulta. Refiram-se como principais hábitos a estimular, no seio das faixas etárias estudadas, a adopção de boas práticas alimentares e o aumento da actividade física. Saliente-se, também, que o estudo individualizado dos factores de risco da hipercolesterolemia permitiu concluir que existe uma relação de forte interdependência entre quase todos. Alguns destes factores de risco configuram mesmo um ciclo vicioso, sendo esta uma das conclusões mais relevantes de todo o trabalho.

Com o objectivo de perceber melhor a relação dos factores de risco com a hipercolesterolemia e respectivas correlações, efectuou-se uma análise a numerosos dados de índole estatística. Verificou-se que as concentrações de colesterol variam significativamente durante o crescimento e, também, com o género e etnia. Relativamente à fase de crescimento, refira-se que, durante a fase da puberdade, os níveis de colesterol tendem a diminuir, em ambos os sexos, devido à influência das hormonas sexuais, voltando a aumentar após esta fase. No que concerne ao género, regra geral, observou-se que os indivíduos do sexo feminino possuem valores de colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol mais elevados do que os indivíduos do sexo oposto. Quanto à etnia dos indivíduos, concluiu-se que os de raça negra apresentam os níveis mais elevados de colesterol. Concluiu-se, ainda, que o factor geográfico possui uma importância cada vez menor na avaliação dos riscos da hipercolesterolemia. Este facto é consequência do efeito da globalização, que uniformiza os estilos de vida, nas várias partes do mundo.

Conclui-se então que a hipercolesterolemia na população infantil e jovem se constitui, na actualidade, como um problema de saúde pública extremamente preocupante, com uma tendência de agravamento no futuro próximo, cujo diagnóstico e resolução não podem nem devem ser realizados de ânimo leve.

De acordo com o estudado no decurso deste trabalho, o combate efectivo ao aumento da hipercolesterolemia nestes segmentos populacionais depende de uma intervenção conjunta nos diversos factores de risco. Intervenções individualizadas em somente um deles, provavelmente, não produziriam efeitos positivos, pelo menos, não de uma forma tangível, num horizonte temporal satisfatoriamente reduzido.

Em suma, este trabalho permitiu demonstrar que apenas uma actuação simultânea e concertada em todos os agentes potenciadores da hipercolesterolemia nos jovens poderá ter sucesso na rápida inversão da actual tendência de aumento. É, contudo, decisivo que estas estratégias sejam implementadas verticalmente, isto é, determinadas pelas entidades governamentais competentes, com base em estudos sérios e credíveis e, depois, colocadas em prática por todos os quadrantes da sociedade civil, na qual as famílias possuem um papel determinante, mas onde também se inserem instituições de carácter social, cultural, recreativo, desportivo, entre outras.

IV. Bibliografia

Assmann, G. e Gotto, A. M., Jr. (2004). HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*, 109 (23 Suppl 1), pp.III8-14

Badimon, L., *et al.* (2009). Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Revista Española de Cardiología*, 62 (10), pp.1161-78

Bas, M., *et al.* (2005). Determination of dietary habits as a risk factor of cardiovascular heart disease in Turkish adolescents. *European Journal of Nutrition*, 44 (3), pp.174-82

Bergmann, M. L., *et al.* (2011). Associated factors to total cholesterol: school based study in southern Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 97 (1), pp.17-25

Biggerstaff, K. D. e Wooten, J. S. (2004). Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Advances in Physiology Education*, 28 (1-4), pp.105-6

Bitzur, R., *et al.* (2009). Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care*, 32 Suppl 2 pp.S373-7

Bourbon, M. e Rato, Q. (2006). Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study: presentation of the study and preliminary results. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25 (11), pp.999-1013

Brandão, M. P., *et al.* (2008). Risk factors for cardiovascular disease in a Portuguese university population. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27 (1), pp.7-25

Brox, J., *et al.* (2002). Blood lipids, fatty acids, diet and lifestyle parameters in adolescents from a region in northern Norway with a high mortality from coronary heart disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56 (7), pp.694-700

Coronelli, C. L. e de Moura, E. C. (2003). Hypercholesterolemia and its risk factors among schoolchildren. *Revista de Saúde Pública*, 37 (1), pp.24-31

Cortez-Dias, N., *et al.* (2007). Metabolic syndrome: an evolving concept. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 26 (12), pp.1409-21

Cortez-Dias, N., *et al.* (2011). Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to risk for coronary artery disease and stroke. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 30 (2), pp.139-69

Costa, F. P. e Machado, S. H. (2010). Does the consumption of salt and food rich in sodium influence blood pressure in infants? *Ciência & Saúde Coletiva*, 15 Suppl 1 pp.1383-9

Couch, S. C., *et al.* (2000). Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interactions? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5 Suppl), pp.1266S-74S

Cutri, B. A., *et al.* (2006). High-density lipoproteins: an emerging target in the prevention of cardiovascular disease. *Cell Research*, 16 (10), pp.799-808

Daniels, S. R. e Greer, F. R. (2008). Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 122 (1), pp.198-208

Daniels, T. F., *et al.* (2009). Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *Internacional Journal of Biological Sciences*, 5 (5), pp.474-88

Day, R. S., *et al.* (2009). Nutrient intake, physical activity, and CVD risk factors in children: Project HeartBeat! *American Journal of Preventive Medicine*, 37 (1 Suppl), pp.S25-33

de Almeida, F. A., *et al.* (2011). Assessment of social and economic influences on blood pressure of adolescents in public and private schools: an epidemiological study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 33 (2), pp.142-9

De Bacquer, D. e De Backer, G. (2006). The prevalence of concomitant hypertension and hypercholesterolaemia in the general population. *International Journal of Cardiology*, 110 (2), pp.217-23

de Campos, W., *et al.* (2010). Physical activity, lipid consumption and risk factors for atherosclerosis in adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94 (5), pp.601-7

Dores, H., *et al.* (2010). Blood pressure in young adults. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (10), pp.1495-508

Eissa, M. A., *et al.* (2009). Evaluation of AAP guidelines for cholesterol screening in youth: Project HeartBeat! *American Journal of Preventive Medicine*, 37 (1 Suppl), pp.S71-7

Fiuza, M., *et al.* (2008). Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk--results from the VALSIM Study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27 (12), pp.1495-529

Forti, N., *et al.* (1998). Dyslipidemia in children and adolescents. Therapeutic bases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 71 (6), pp.807-10

Gaw, A. (2008). *Clinical biochemistry : an illustrated colour text*. Edinburgh, Churchill Livingstone Elsevier

Goldstein, J. L. e Brown, M. S. (2009). The LDL receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29 (4), pp.431-8

Gotthelf, S. J. e Jubany, L. L. (2010). Prevalence of cardiovascular risk factors in adolescents of public and private schools. Salta City, Argentina, 2009. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 108 (5), pp.418-26

Grundy, S. M. (1978). Cholesterol metabolism in man. *The Western Journal of Medicine*, 128 (1), pp.13-25

Grundy, S. M. (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92 (2), pp.399-404

Guerra, S., *et al.* (2003). Stability of risk factors for cardiovascular diseases in Portuguese children and adolescents from the Porto area. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 22 (2), pp.167-82

Hickman, T. B., *et al.* (1998). Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Preventive Medicine*, 27 (6), pp.879-90

Ineu, M. L., *et al.* (2006). HDL management: recent advances and perspectives beyond LDL reduction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 87 (6), pp.788-94

Jones, P. H. (2001). Cholesterol: precursor to many lipid disorders. *The American Journal of Managed Care*, 7 (9 Suppl), pp.S289-98

Kapur, N. K., *et al.* (2008). High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*, 4 (1), pp.39-57

Kelley, G. A. e Kelley, K. S. (2008). Effects of aerobic exercise on non-high-density lipoprotein cholesterol in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress in Cardiovascular Nursing*, 23 (3), pp.128-32

Kwiterovich, P. O., Jr. (2008). Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93 (11), pp.4200-9

Leung, S. S., *et al.* (2000). Fat intake in Hong Kong Chinese children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5 Suppl), pp.1373S-78S

Lin, Y., *et al.* (2010). Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vascular Health and Risk Management*, 6 pp.73-85

Mahley, R. W., *et al.* (2001). Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *Journal of Lipid Research*, 42 (12), pp.1996-2006

Maraschin, J. F., *et al.* (2010). Diabetes mellitus classification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95 (2), pp.e40-6

Margeirsdottir, H. D., *et al.* (2010). Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*, 33 (9), pp.2043-8

Martinez-Gomez, D., *et al.* (2010). Excessive TV viewing and cardiovascular disease risk factors in adolescents. The AVENA cross-sectional study. *BMC Public Health*, 10 pp.274

McCrindle, B. W. e Manhiot, C. (2008). Elevated atherogenic lipoproteins in childhood: Risk, prevention, and treatment. *Journal of Clinical Lipidology*, 2 (3), pp.138-46

McGill, H. C., Jr., *et al.* (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5 Suppl), pp.1307S-15S

Mendes, G. A., *et al.* (2006). Lipid profile and nutrition counseling effects in adolescents with family history of premature coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 86 (5), pp.361-5

Moreira, C., *et al.* (2011). Metabolic risk factors, physical activity and physical fitness in Azorean adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 11 pp.214

Moreno, L. A., *et al.* (2000). Dietary fat intake and body mass index in Spanish children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5 Suppl), pp.1399S-403S

Nazaré, J. (2010). Awareness, treatment and control of hypertension. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (12), pp.1793-7

Niu, Y. G. e Evans, R. D. (2011). Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism. *Journal of Lipids*, 2011 pp.189876

Oliveira, G. F., *et al.* (2011). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in indigenous people from Aldeia Jaguapiru, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 29 (5), pp.315-21

Posadas-Sanchez, R., *et al.* (2007). Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental*, 56 (12), pp.1666-72

Ranjan, N. (2009). Management of hyperlipidemias: an update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 75 (5), pp.452-62

Rato, Q. (2010). Diabetes mellitus: a global health problem. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (4), pp.539-43

Rees, A., *et al.* (2009). Cross sectional study of childhood obesity and prevalence of risk factors for cardiovascular disease and diabetes in children aged 11-13. *BMC Public Health*, 9 pp.86

Robledo, J. A., *et al.* (2009). Hypercholesterolemia reduction in children and adolescents after two years of intervention. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 107 (6), pp.488-95

Rye, K. A., *et al.* (2009). The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *Journal of Lipid Research*, 50 Suppl pp.S195-200

Sanossian, N., *et al.* (2007). High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*, 38 (3), pp.1104-9

Santiago, L. M., *et al.* (2002). Hypercholesterolemia and associated cardiovascular risk factors in young children and adolescents. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21 (3), pp.301-13

Scaglioni, S., *et al.* (2004). Dietary habits and plasma fatty acids levels in a population of Italian children: is there any relationship? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71 (2), pp.91-5

Seeley, R. R., *et al.* (2000). *Anatomy & physiology*. Boston, Mass. ; London, McGraw-Hill

Sharma, R. K., *et al.* (2009). Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management*, 5 pp.793-9

Silva, R. d. A. d., *et al.* (2007). Estudo do perfil lipídico em crianças e jovens do ambulatório pediátrico do Hospital Universitário Antônio Pedro associado ao risco de dislipidemias. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43 pp.95-101

Siqueira, A. F., *et al.* (2006). LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50 (2), pp.334-43

Tavintharan, S., *et al.* (2005). Patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: to treat or not to treat? *Singapore Medical Journal*, 46 (10), pp.519-28

Tershakovec, A. M., *et al.* (2002). Persistent hypercholesterolemia is associated with the development of obesity among girls: the Bogalusa Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76 (4), pp.730-5

Tokgozoglul, L. e Baris Kaya, E. (2008). Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 15 (6), pp.286-91

Tresaco, B., *et al.* (2009). Truncal and abdominal fat as determinants of high triglycerides and low HDL-cholesterol in adolescents. *Obesity*, 17 (5), pp.1086-91

Troiano, R. P., *et al.* (2000). Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the national health and nutrition examination surveys. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5 Suppl), pp.1343S-53S

Vincelet, C., *et al.* (2004). The interest of cholesterol levels in young children. Study in a population of 4,697 children aged 4. *La Presse Médicale*, 33 (20), pp.1417-20

Widmaier, E. P., *et al.* (2004). *Vander, Sherman, Luciano's Human physiology : the mechanisms of body function*. Boston, McGraw-Hill

Wiegman, A., *et al.* (2004). Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, 363 (9406), pp.369-70

World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/en/>>. Consultado em 05/09/2011.

Yokoyama, S. (2006). Assembly of high-density lipoprotein. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26 (1), pp.20-7