

SAULO CARVALHO FILHO

**DETECÇÃO PRECOCE DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS  
EM FILHOS DE CORONARIOPATAS**

Dissertação ao Nível de Mestrado em  
Pediatria, apresentada à Universidade  
Federal do Paraná. Departamento de  
Pediatria.

CURITIBA  
ESTADO DO PARANÁ  
1979

Dedico este trabalho

a meus pais

## AGRADECIMENTOS

O autor expressa seu agradecimento a todos aqueles que, de alguma maneira, colaboraram na realização deste trabalho e, de maneira particular:

Ao Prof. Dinarte José Giraldi

- ORIENTADOR -

Ao Prof. Izrail Cat

- CO-ORIENTADOR -

Ao Dr. Antonio Franco

- Bioquímico do Departamento de Pediatria.

Aos Médicos cardiologistas e cirurgiões cardiovasculares que nos possibilitaram o contacto com os familiares e pacientes de nosso estudo.

Ao Dr. Enio Rogacheski, pelas sugestões e correções nos textos.

À Bibliotecária Suzana Guimarães Castilho, suas auxiliares e demais funcionários da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Aos Profs. Glacy Therezinha Zancan

Juarez Gabardo

Luiz José Bowe Kesikowski

Francisco Antônio Marçallo

Neiva Izabel Rodrigues Magdalena.

Aos colegas de Pós-Graduação em Pediatria a nível de Mestrado.

À Srta. Suely Terezinha Kaminski, pelo trabalho datilográfico.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL E MÉTODOS.....	15
1. GRUPO DE ESTUDO.....	16
2. GRUPO-CONTROLE.....	17
3. COLHEITA DO MATERIAL.....	18
4. EXAMES COMPLEMENTARES.....	19
5. FENOTIPAGEM LIPOPROTÉICA.....	19
6. TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSSÃO.....	32
CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS.....	67

## INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

O pediatra tem uma longa tradição na manutenção da saúde e na prevenção de doenças {35}. Exames médicos de rotina têm sido realizados em crianças há muitos anos, porém, mais recentemente, tem-se dado mais atenção não apenas à saúde até a idade de 14 ou 16 anos, mas também à sua saúde futura como um adulto {47}.

Em uma revisão realizada em 1965, Reisman {79} sugere uma "...possível responsabilidade pediátrica" na profilaxia da aterosclerose do adulto.

Os processos envolvidos na aterosclerose iniciam em uma idade precoce, por serem as artérias em desenvolvimento as mais susceptíveis {76}. Por outro lado, os sintomas somente se exteriorizam quando as lesões já são importantes ou mesmo irreversíveis. Nas famílias com hiperlipoproteinemias hereditárias graves, o início das complicações de aterosclerose é geralmente precoce. Estudos prospectivos têm mostrado que mesmo graus discretos de hiperlipidemias predispõem à aterosclerose {2, 6, 90}. Vlodaver et al. {91} sugerem que há uma relação entre as lesões em artérias coronárias de crianças menores de 10 anos e a frequência de coronariopatia na população adulta correspondente.

O aumento da incidência de coronariopatias em grupos familiares é conhecido de há muitos anos {17,18,80,86}, sendo maior a frequência de hiperlipidemias em crianças cujas famílias apresen

tam uma história de aterosclerose precoce, principalmente infarto do miocárdio em um dos pais {80,86}. Tais crianças são consideradas como de *maior risco* para hipercolesterolemia do que a população pediátrica em geral {13,16,35,73}

A maior parte dos lipídios circula no plasma em combinação com proteínas, e este complexo é denominado lipoproteína<sup>{27}</sup>. As quatro mais importantes classes de lipoproteínas são as seguintes:

1. quilomicra - são partículas grandes e têm uma densidade de cerca de 0,9 (valores Sf > 400). A maior parte das quilomicra são triglicerídios de origem exógena (dieta habitual). Embora a ultracentrifugação não separe a fração quilomicra, o mesmo nome é utilizado tanto para esta técnica como para a eletroforese.
2. lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, de *very low-density lipoproteins*) - são agora denominadas pré- $\beta$ -lipoproteínas na maioria dos sistemas de eletroforese utilizados na clínica. Têm densidade menor que 1.006 e valores de Sf entre 20 e 400. Consistem principalmente de glicerídios *endógenos*, isto é, sintetizados pelo próprio organismo, ou derivados das reservas de lipídios (principalmente do fígado), e não diretamente oriundos da dieta.
3. lipoproteínas de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoproteins*) - nos sistemas de eletroforese usados atualmente são denominadas  $\beta$ -lipoproteínas. Têm densidade variando de 1.006 a 1.063 e Sf de 0 a 20. Os seus principais constituintes são colesterol e ésteres de colesterol. Os outros componentes são princi

principalmente fosfolipídios, proteína e pequena quantidade de glicerídios.

4. lipoproteínas de alta densidade (HDL, de *high-density lipoproteins*) - chamadas  $\alpha$ -lipoproteínas ou mais especificamente  $\alpha_1$ -lipoproteínas. Têm densidade de 1.063 a 1.210. Contêm 50% de proteína e o componente lipídico consiste principalmente de colesterol e fosfolipídios, na proporção de 50% cada.

Portanto, cada uma das quatro principais classes de lipoproteínas, quilomírica, pré- $\beta$ -lipoproteínas (VLDL),  $\beta$ -lipoproteínas (LDL) e  $\alpha$ -lipoproteínas (HDL), contêm colesterol, triglicerídios, fosfolipídios e proteína, em composições relativamente constantes {5}, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Composição percentual média das quatro maiores classes das lipoproteínas séricas {5}.

Lipoproteína	Prot.	Trigl.	Fosfol.	Col. (Total)	A lipoproteína carrega principalmente
Quilomírica	1	87	8	4	trigl.exógeno (dieta)
Pré- $\beta$ -Lp (VLDL)	7	52	19	19	trigl. endógeno
$\beta$ -Lp (LDL)	16	18	23	43	colesterol
$\alpha$ -Lp (HDL)	45	8	25	22	fosfolipídio

Lp = Lipoproteína

Prot. = Proteína

Trigl. = Triglicerídio

Fosfol. = Fosfolipídio

Col. = Colesterol



Além das quatro maiores classes de lipoproteínas, existem lipoproteínas anormais, tais como lipoproteína  $\beta$ -flutuante (ou  $\beta$ -ampla ou  $\beta$ -VLDL), lipoproteína X (Lp-X), complexos de lipoproteínas (normais) com outras globulinas, e HDL<sub>T</sub> ou  $\alpha$ <sub>T</sub>-lipoproteínas {2,5}. As proteínas que formam complexos com os lipídios para produzirem lipoproteínas parecem ser específicas e servem primariamente, ou exclusivamente, para facilitar o seu metabolismo e transporte. As proteínas, uma vez que os lipídios sejam removidos, são denominadas apolipoproteínas ou simplesmente apo proteínas.

A determinação da concentração das lipoproteínas oferece maior informação do que apenas a análise dos lipídios (colesterol e triglicerídios) na investigação de muitas anormalidades coletivamente consideradas como hiperlipidemias. Deste modo, atualmente, as descrições de hiperlipidemias são feitas em termos de lipoproteínas {48,60}.

Eletroforese e ultracentrifugação são os principais métodos para separação e identificação das lipoproteínas. O componente lipídico diminui a densidade das lipoproteínas e por isso as diferentes proporções de lipídios e de proteínas, entre as várias lipoproteínas, dão a elas diferentes densidades e permitem a separação pela ultracentrífuga. As lipoproteínas também diferem na carga elétrica. Esta propriedade, bem como as diferenças no tamanho, permitem o seu fracionamento eletroforético.

A ultracentrifugação permite a obtenção de lipoproteínas puras. A eletroforese, no entanto, é mais prática e a terminologia derivada deste método é familiar aos clínicos.

O metabolismo das quatro classes de lipoproteínas é diferente, e isto auxilia para a classificação das hiperlipidemias porque mostra que:

1. hiperlipoproteïnemia raramente ocorre sem hiperlipidemia e, conseqüentemente, hiperlipidemia pode ser usada para se detectar hiperlipoproteïnemias.
2. uma classificação baseada nas lipoproteínas oferece maior informação do que baseada somente nos lipídios.
3. a classificação poderá distinguir distúrbios no metabolismo das lipoproteínas, bem como dos lipídios.

A dosagem do colesterol e triglicerídios é o método mais simples para se detectar hiperlipoproteïnemias. Fornece também alguma informação sobre o tipo de hiperlipoproteïnemia, porque a proporção desses lipídios varia de um tipo de hiperlipoproteïnemia para outro.

O conhecimento da concentração dos níveis de colesterol e triglicerídios permite a distinção de três tipos gerais de hiperlipidemias, que poderão corresponder a determinados tipos de hiperlipoproteïnemias:

1. concentrações elevadas de colesterol, associadas a concentrações normais de triglicerídios - este grupo, muitas vezes denominado *hipercolesterolemia pura*, usualmente corresponde à hiper- $\beta$ -lipoproteïnemia.
2. concentrações elevadas de triglicerídios, associadas a taxas normais de colesterol - este grupo usualmen

te corresponde à *hiperquilomicronemia pura* ou à *hiperpré- $\beta$ -lipoproteinemia*.

3. concentrações elevadas de colesterol e de triglicerídios - acompanham todos os tipos de hiperlipoproteinemias, com exceção da hiper- $\beta$ -lipoproteinemia pura.

A heterogenicidade do terceiro grupo, particularmente, enfatizou a necessidade de uma classificação baseada nas lipoproteínas.

O aumento da concentração plasmática das lipoproteínas pode ser visto como uma manifestação primária de doença hiperlipêmica, ou como um fenômeno secundário a outras enfermidades.

As hiperlipoproteinemias primárias são doenças nas quais o aumento da concentração de classes específicas de lipoproteínas plasmáticas constitui a manifestação primária da doença. Em geral, elas são resultantes de defeitos determinados geneticamente no metabolismo dos lipídios ou das lipoproteínas, podendo no entanto também ser causadas por fatores ambientais (dieta, drogas, etc.), através de mecanismos desconhecidos. Exteriorizam-se como síndromes clínicas e a expressão destas doenças constitui o seu fenótipo.

Laboratorialmente, estes fenótipos são caracterizados por elevações na concentração das várias classes de lipoproteínas. Para um determinado indivíduo, o fenótipo lipoprotéico permanecerá constante, desde que as condições metabólicas não sejam alteradas. Entretanto, alterando o estado metabólico, poderá haver uma mudança na concentração das lipoproteínas plasmáticas, e assim alterar o fenótipo aparente. Tais situações são comu-

te encontradas por mudança na dieta, resultando em uma flutuação de peso, com a ingestão de álcool, ou com a instituição de terapia com drogas hipolipêmicas.

As hiperlipoproteinemias secundárias são aquelas que estão associadas a doenças comuns, como: hipotireoidismo, diabetes, síndrome nefrótica, icterícia obstrutiva, pancreatite, disgamaglobulinemia (incluindo as hiperlipoproteinemias autoimunes), hipercalcemia idiopática, deficiência isolada do hormônio do crescimento, doenças de acúmulo de glicogênio (tipos 1, 3 e 6) {2,5,63,75,83,86}.

A classificação de Fredrickson, modificada pela Organização Mundial de Saúde {2}, que é baseada nas concentrações plasmáticas das várias classes de lipoproteínas, será por nós utilizada.

Tabela 2. Classificação de Fredrickson - O.M.S. {2} das hiperlipoproteinemias primárias.

	<u>Anormalidade da lipoproteína</u>	<u>Colesterol</u>	<u>Triglicerídeo</u>
Tipo I	quilomicra ↑	↑↑	↑↑
Tipo IIa	LDL ↑	↑	N
Tipo IIb	LDL ↑; VLDL ↑	↑	↑
Tipo III	VLDL ↑; rica em colesterol	↑	↑
Tipo IV	VLDL ↑	N ↑	↑
Tipo V	quilomicra ↑; VLDL ↑	↑	↑↑

LDL : lipoproteína de baixa densidade

VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

N : normal

Tipo I - *Hiperquilomicronemia*

Os níveis de triglicerídios estão elevados e há uma discreta elevação dos níveis do colesterol, com a presença de quilomicra.

Tipo II - É subdividido em tipos IIa (*hipercolesterolemia familiar* ou *hiper- $\beta$ -lipoproteïnemia*) e tipo IIb (*hiperlipoproteïnemia familiar combinada*). Ambos mostram aumento da  $\beta$ -lipoproteína (LDL), enquanto que no tipo IIb também há um aumento da pré- $\beta$ -lipoproteína (VLDL). O colesterol está aumentado no tipo IIa, e no tipo IIb há um aumento também dos triglicerídios. Ambos os tipos aparentemente são herdados de modo autossômico dominante.

Tipo III - *Padrão de lipoproteína  $\beta$ -flutuante ou  $\beta$ -ampla*

Tanto os triglicerídios como o colesterol plasmático estão frequentemente aumentados. O diagnóstico definitivo do tipo III é feito demonstrando-se a presença de uma lipoproteína anormal com uma densidade de menos de 1.006 g/ml (lipoproteína  $\beta$ -flutuante). A pré- $\beta$ -lipoproteína tem um elevado conteúdo de colesterol e mobilidade eletroforética anômala ( $\beta$ -flutuante ou  $\beta$ -VLDL). O tipo III é relativamente raro, e é uma alteração hereditária com um mecanismo presumivelmente autossômico recessivo.

Tipo IV - *Hipertrigliceridemia familiar ou hiperpré- $\beta$ -lipoproteïnemia*

O colesterol plasmático é normal ou discretamente aumentado. Os triglicerídios estão elevados. Na ele

troforese, existe uma fração  $\beta$  normal e uma fração pré- $\beta$  aumentada de intensidade. O tipo IV é uma doença mais comum, com base hereditária possivelmente autossômica dominante.

Tipo V - *Hiperpré- $\beta$ -lipoproteinemia familiar com hiperquilomicronemia*

Ocorre um aumento dos níveis de ambos, colesterol e triglicéridios. Quilomicra presentes. O que distingue o tipo V do tipo I é a turbidez do plasma que ocorre no tipo V. É uma enfermidade incomum e o padrão de transmissão genética não é conhecido.

A maior frequência de doenças cardiovasculares nos países industrializados tem levado a um estudo intensivo na procura dos *fatores de risco*. Tem sido salientado a importância das taxas elevadas dos lipídios plasmáticos, da hipertensão arterial, da obesidade, da hiperglicemia (*diabetes mellitus*), do uso excessivo do fumo e do álcool, da vida sedentária, das tensões psicossociais e de uma história familiar de aterosclerose precoce {6, 16, 52, 79, 80, 81, 86}. Os dados disponíveis atualmente deixam pequena dúvida a respeito do papel da hipercolesterolemia e talvez da hipertrigliceridemia em associação com aterosclerose coronariana precoce {15, 16, 26, 74, 80, 86}.

A média dos níveis dos lipídios varia distintamente entre populações, e é geralmente alta nos países desenvolvidos {74, 80, 86}. Existem diferenças geográficas na incidência de coronariopatias {52, 59, 86}, bem como diferenças culturais e sócio-econômicas dentro desses mesmos países {10, 20, 23, 52, 80, 86, 88}.

Crianças com hiperlipoproteinemias familiares tipo II e IV podem ser detectadas em estudos populacionais, através de análise do colesterol em sangue do cordão umbilical {36, 38}, ou da lipoproteína-colesterol (LDL) através de exames de triagem de populações escolares {87} ou da análise de lipídios plasmáticos em crianças cujas famílias tenham hipertrigliceridemia familiar conhecida {39}.

A aplicação de provas de triagem na população geral para hiperlipidemias não é recomendada porque, com a orientação terapêutica, utilizando-se dieta e medicamentos, os resultados ainda são duvidosos e discutíveis {23,28,37,60,63,74,80,81,86}.

Um método mais objetivo para se detectar crianças potencialmente predispostas para aterosclerose precoce é o de analisar lipídios séricos e lipoproteínas nos filhos de pacientes que tiveram doença coronariana precoce. Nestas condições, a chance de se encontrar uma criança com valores elevados de lipídios séricos é três vezes maior que na população pediátrica geral {6}. Chase et al. {13}, Glueck et al. {35}, Hennekens et al. {51}, Nikkilä & Aro {77}, e Tamir et al. {89} estudaram os filhos de pacientes com infarto do miocárdio em idade precoce e encontraram uma proporção aumentada de crianças com hiperlipoproteinemias familiares e um aumento na média dos níveis de colesterol e de triglicerídios.

Se considerarmos que a gênese da aterosclerose ocorre na infância, a identificação e o reconhecimento precoce de um indivíduo da população pediátrica de *alto risco* para aterosclerose {19} permitirão que o início precoce de coronariopatias, assim como de outras formas de aterosclerose, possa ser prevenido ou mes

mo protelado em muitos adultos {45,62,65,86}, pela utilização de dieta e medicamentos, para se reduzirem os níveis de colesterol ou triglicerídios plasmáticos {35,37,60,71}.

Somente um efetivo programa preventivo, preocupando-se com os precursores constitucionais e ambientais precocemente, antes mesmo do aparecimento dos sintomas, é o único método pelo qual a alta morbidade e mortalidade pela doença poderão significativamente ser alteradas {6,80,86}.

Caberã, portanto, ao pediatra assumir um papel central na prevenção primária da aterosclerose {7,35,45}, porque a medicina preventiva ideal do futuro baseia-se na identificação de subgrupos populacionais de *alto risco* {74}.



OBJETIVOS

## OBJETIVOS

Nosso trabalho tem como objetivos:

1. Detecção precoce de hiperlipoproteïnemias nu  
ma população de *alto risco* para o desenvolvii  
mento de aterosclerose.
2. Determinação dos tipos de dislipoproteïnemias  
nesta população de estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

## MATERIAL E MÉTODOS

Selecionamos dois grupos de famílias caucasóides.

### 1. GRUPO DE ESTUDO

Neste grupo, o pai, ou a mãe, deveria ter apresentado infarto do miocárdio ou coronariopatia grave (insuficiência coronariana) precocemente, isto é, antes dos 50 anos de idade. Esses indivíduos deveriam ter pelo menos um de seus filhos com 21 ou menos anos de idade, independente do sexo.

Este grupo foi selecionado em consultórios e clínicas cardiológicas, e em hospitais onde são realizadas cirurgias cardiovasculares.

Os indivíduos infartados foram selecionados de acordo com o critério da Organização Mundial de Saúde (O.M.S.)<sup>{53}</sup>, o qual consiste de um episódio de dor torácica, acompanhado de um ECG com diagnóstico de infarto e/ou um aumento da transaminase oxalacética (SGOT) acima de 50 UI. O infarto deveria ter ocorrido em um período maior do que 6 meses antes da colheita do material. Fazem parte do *grupo de estudo*, também, indivíduos não-infartados, mas com coronariopatia severa, diagnosticada e comprovada através de coronariografia, e que necessitaram de cirurgia de revascularização miocárdica antes dos 50 anos de idade. Tais cirurgias deveriam ter sido realizadas em um período não-inferior a 6 meses antes da colheita do material.

Após a obtenção dos nomes, dados e endereço de cada indivíduo do *grupo de estudo*, encaminhamos a eles uma carta (Anexo 1), onde explicávamos os objetivos e a proposição do nosso trabalho. Posteriormente, independente de uma resposta ou não, comunicamo-nos com cada um deles, pessoalmente ou por telefone, para enfatizar os nossos propósitos.

Para a seleção dos casos, pais e filhos deveriam estar, pela anamnese, assintomáticos. Em princípio, não poderiam estar tomando nenhuma droga com efeito lipolítico, ou sob dieta. Caso estivessem nessas condições, deveriam possuir os exames anteriores de lipídios séricos, colesterol e triglicerídios.

Foram estudadas 30 famílias, sendo que, em 28, o indivíduo portador de coronariopatia era do sexo masculino, e somente em 2, do sexo feminino. Dois indivíduos haviam falecido por ocasião do início do estudo. A média etária dos pais foi de 43,7 anos, com variação de 30 a 52 anos. Vinte e três haviam apresentado infarto do miocárdio (76,67%), e 7 tiveram insuficiência coronariana grave (23,33%).

Neste *grupo de estudo*, o número de filhos foi de 63, sendo 40 do sexo feminino e 23 do sexo masculino. A média etária foi de 13,7 anos, com variação de 4 a 21 anos.

## 2. GRUPO-CONTROLE

Este grupo foi constituído de famílias caucasóides que possuísem pelo menos um filho com 21 ou menos anos de idade, independente do sexo, e nas quais o pai, ou a mãe, tivesse menos de 50 anos de idade.

Este grupo foi formado por amigos ou vizinhos dos indivíduos do *grupo de estudo* e por famílias do relacionamento do autor.

Para fazer parte deste grupo, as pessoas não poderiam ter doença coronariana ou vascular, não poderiam ter familiares com coronariopatias em idade precoce nem apresentar grau de parentesco com o *grupo de estudo*. Também deveriam estar, pela anamnese, assintomáticos.

No *grupo-contrôle*, foram estudadas também 30 famílias, portanto 30 adultos e seus filhos, num total de 60 crianças e adolescentes. Vinte e sete adultos eram do sexo masculino e 3, do sexo feminino. A média etária foi de 41,5 anos, com variação de 31 a 49 anos. Com relação ao sexo das crianças e adolescentes, houve a seguinte distribuição: 33 masculinos e 27 femininos. A média etária foi de 12,6 anos, com variação de 4 a 20 anos.

### 3. COLHEITA DO MATERIAL

O material foi colhido e os exames foram realizados entre os meses de agosto de 1978 e junho de 1979.

Todas as amostras de sangue foram colhidas pelo autor e, na maioria das vezes, a colheita foi realizada na residência dos componentes dos grupos.

Os indivíduos foram orientados a manterem a dieta usual nos dias que antecederam a colheita do material (pelo menos uma semana), e era importante que se soubesse a composição da última refeição.

A amostra sanguínea, num total de 8 ml, foi retirada com a pessoa em jejum de 10 a 14 horas.

Usamos seringas descartáveis, de 10 ou 20 ml, e agulhas também descartáveis, de 30 x 7 mm. Não usamos anticoagulante. A venopunção foi realizada com as pessoas sentadas, exceto quando havia relato de lipotímia pós-punção ou então quando as crianças eram menores de 5 anos de idade. As veias utilizadas foram a basílica e a cefálica, independente do lado, e foi evitado o garroteamento, sempre que possível.

O material colhido foi colocado em tubo de vidro cônico de centrifugação, para retração do coágulo, em temperatura de 37,0° C. Posteriormente, o soro foi separado e colocado em refrigerador a 4° C. Os soros hemolisados foram desprezados.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo bioquímico do Laboratório de Investigação e Pesquisa do Departamento de Pediatria, no máximo até 5 dias após a colheita do material {2}.

#### 4. EXAMES LABORATORIAIS

O colesterol foi dosado pelo método de Huang, modificado {78}; os triglicerídios, pela técnica de Fletcher {22}; os lipídios totais (para avaliação das lipoproteínas em termos absolutos), pela reação sulfo-fosfo-vanilina {12, 30, 56}.

A eletroforese de lipoproteínas foi realizada de acordo com as técnicas de Baets & Lezy {1}, Chin & Blankenhorn {14}, Kampen & Ploeg {54} e de Messerschmidt & Sedee {69}.

#### 5. FENOTIPAGEM LIPOPROTÉICA

Existe grande dificuldade na quantificação das frações lipoprotéicas obtidas pela eletroforese. Tal dificuldade é maior quando se pretende obter o fenótipo lipoprotéico de indi

vídus com alterações lipídicas. Isto está relacionado com os discretos graus de anormalidade freqüentemente encontrados, bem como às ocasionais diferenças entre os dados do lipidograma e os valores do colesterol e triglicerídios. Relaciona-se ainda às variações observadas quando se consideram os valores absolutos das lipoproteínas ou os seus valores percentuais no lipidograma {11, 31, 32}.

Giannini et al. {32} demonstraram que devem ser considerados apenas os valores percentuais, pois valores absolutos (em mg/dl) induzem a alta freqüência de erros. Os mesmos autores afirmaram que a quantificação deveria ser feita por métodos mais rigorosos, pois, baseada em técnicas semiquantitativas, subestima a prevalência de anormalidades, encontrando-se elevada freqüência de *normolipoproteinemias* em casos sabidamente hiperlipêmicos.

Os chamados *valores absolutos*, obtidos em função da lipídemia total, não representam na realidade a concentração das lipoproteínas, e sim a dos lipídios de suas moléculas, avaliados, como já comentamos, por processo semiquantitativo. Como, entretanto, podem refletir de modo diverso os desvios metabólicos em jogo, foram empregados no estudo comparativo tanto os valores percentuais quanto os absolutos.

A fenotipagem lipoprotéica, seguindo as normas da classificação de Fredrickson-O.M.S. {2}, foi realizada levando-se em conta os valores das lipoproteínas obtidos pela eletroforese, tanto os valores percentuais como os valores absolutos (em mg/dl). Os indivíduos foram considerados hiperlipêmicos quando os valores de colesterol, triglicerídios e lipoproteínas estavam



em níveis superiores ao nível máximo do intervalo de confiança obtido no *grupo-controle* correspondente. Isto equivale àqueles valores que estão acima do 95º percentil {74}.

#### 6. TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foram calculados a média aritmética ( $\bar{x}$ ), o desvio padrão ( $s$ ) e o desvio padrão da média ( $s_{\bar{x}}$ ).

Utilizou-se o teste "t" de Student {44} para se testar a significância ou não entre duas médias diferentes. Foi considerado como estatisticamente significativo o limite de 5% ( $p \leq 0,05$ ). A fórmula utilizada foi a seguinte:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{(s_{\bar{x}_1})^2 + (s_{\bar{x}_2})^2}}$$

onde:

- $\bar{x}_1$  = média aritmética da amostra 1
- $\bar{x}_2$  = média aritmética da amostra 2
- $s_{\bar{x}_1}$  = desvio padrão da média da amostra 1
- $s_{\bar{x}_2}$  = desvio padrão da média da amostra 2

Para o cálculo dos intervalos de confiança, também foi utilizado o teste "t" de Student {44}. A fórmula utilizada foi a seguinte:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s_{\bar{x}}}; \mu = \bar{x} \pm ts_{\bar{x}}$$

onde:

- $\mu$  = média aritmética da população
- $\bar{x}$  = média aritmética da amostra
- t = valor de tabela
- $s_{\bar{x}}$  = desvio padrão da média

RESULTADOS

## RESULTADOS

*Grupo-controle*

Obtivemos os seguintes resultados das frações lipídicas e lipoproteínas com relação aos controles adultos (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Resultados das determinações das frações lipídicas e das lipoproteínas (mg/dl) estudadas na amostra de 30 adultos.

Lipídios	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	I.C. (3)
Colesterol	193	7	179 - 207
Triglicerídios	120	7	106 - 134
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	123	4	115 - 131
$\beta$ -lipoproteínas	347	12	323 - 371

(1) - média (2)-desvio padrão da média (3)-intervalo de confiança

Tabela 4. Resultados das determinações médias (em %), das frações lipoprotéicas (pré- $\beta$  e  $\beta$ -lipoproteínas) estudadas na amostra de 30 adultos.

Lipoproteínas	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	I.C. (3)
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	19,84	0,42	18,98 - 20,69
$\beta$ -lipoproteínas	55,70	0,40	54,88 - 56,51

(1)-média (2)-desvio padrão da média (3)-intervalo de confiança

Com relação aos controles, crianças e adolescentes, os resultados foram os seguintes, de acordo com as Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Resultados das determinações das frações lipídicas e das lipoproteínas (mg/dl) estudadas na amostra de 60 crianças e adolescentes.

Lipídios	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	I.C. (3)
Colesterol	144	4	136 - 152
Triglicerídios	73	3	67 - 79
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	96	3	90 - 102
$\beta$ -lipoproteínas	256	6	244 - 268

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) - intervalo de confiança

Tabela 6. Resultados das determinações médias (em %), das frações lipoprotêicas (pré- $\beta$  e  $\beta$ -lipoproteínas) estudadas na amostra de 60 crianças e adolescentes.

Lipoproteínas	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	I.C. (3)
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	20,08	0,36	19,36 - 20,79
$\beta$ -lipoproteínas	53,67	0,42	52,82 - 54,52

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) intervalo de confiança

*Grupo de estudo - Indivíduos com coronariopatias*

Os resultados obtidos nos indivíduos com coronariopatias, isto é, nos pais que tiveram infarto do miocárdio ou insuficiência coronariana grave em idade precoce, estão nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7. Resultados das determinações das frações lipídicas e das lipoproteínas (mg/dl) em 28 indivíduos com coronariopatia.

Lipídios	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	s (3)
Colesterol	221	8	45
Triglicerídeos	164	15	81
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	179	24	129*
	157	12	61
$\beta$ -lipoproteínas	475	21	121

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) - desvio padrão

\*Explica-se o desvio padrão de 129 da pré- $\beta$ -lipoproteína porque o caso 1 (Anexo 2) apresentou níveis bastante elevados desta lipoproteína (762 mg/dl). Se este não for computado (porque é um valor extremo, isolado), o desvio padrão, bem como a média, se alteram para valores mais reais.

Tabela 8. Resultados das determinações médias (em %), das frações lipoprotéicas (pré- $\beta$  e  $\beta$ -lipoproteínas) estudadas na amostra de 28 indivíduos com coronariopatia.

Lipoproteínas	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	s (3)
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	21,46	1,61	8,54
$\beta$ -lipoproteínas	60,14	1,58	8,35

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) - desvio padrão

Existe diferença estatística significativa entre os dois grupos, *de estudo e de controle*, ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ) em todos os resultados dos exames, colesterol, triglicerídios e de pré- $\beta$  e  $\beta$ -lipoproteínas, se considerarmos os valores absolutos (mg/dl) destas lipoproteínas. Se considerarmos os valores percentuais, só há diferença estatística significativa com relação à fração  $\beta$ .

Classificando-se os indivíduos portadores de coronariopatias de acordo com o seu perfil lipoprotéico, pela classificação de Fredrickson-O.M.S. {2}, obtivemos os seguintes resultados, conforme a Tabela 9.

Tabela 9. Perfil lipoprotéico dos 28 indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce, de acordo com a classificação de Fredrickson - O.M.S. {2}.

Perfil lipoprotéico	Nº casos	%
Normais	6	21,43
Tipo IIa	9	32,14
Tipo IIb	6	21,43
Tipo IV	7	25,00
Não obtidos	2	-----

Desses 28 indivíduos, 4 estavam tomando drogas hipolipêmicas, e 1 deles havia feito e continuava sob dieta pobre em gorduras e em hidratos de carbono. Devido às mudanças nos perfis lipoprotéicos que geralmente ocorrem nestas condições {2}, para uma correlação mais real, avaliamos os exames anteriores ao uso da medicação ~~ou~~ do início da dieta, para uma comparação com os níveis atuais.

O caso 14 (Anexo 2) apresentava anteriormente níveis elevados de triglicerídios, caracterizando portanto um tipo IV. Atualmente, com o uso da medicação (clofibrate), o seu perfil eletroforético permanece inalterado, pois apresenta níveis elevados de triglicerídios, bem como de pré- $\beta$ -lipoproteínas.

O caso 17 (Anexo 2) tinha, anteriormente, níveis elevados de triglicerídios e de colesterol, semelhante ao exame atual, que evidencia também um aumento das lipoproteínas, pré- $\beta$  e  $\beta$ , e que caracteriza portanto um tipo IIb.

O caso 18 (Anexo 2) anteriormente apresentava níveis elevados de colesterol e de triglicerídios (307 mg/dl e 213 mg/dl, respectivamente), caracterizando provavelmente um tipo IIb. Atualmente, usando a medicação (clofibrate) e fazendo dieta (hipolipídica e hipoglicídica), o seu perfil lipoprotéico é IIa. Consideraremos em nosso trabalho o seu fenótipo como sendo o IIb.

O caso 26 (Anexo 2), atualmente, apresenta um fenótipo normal. Na época em que sofreu o infarto, foi classificado como um provável tipo IIb (tinha níveis elevados de colesterol e de triglicerídios). Com o uso de dieta hipolipídica e hipoglicídica, o seu fenótipo mudou, e atualmente ele apresenta níveis normais de ambos os lipídios, colesterol e triglicerídios, bem como de  $\beta$  e pré- $\beta$ -lipoproteínas. O seu fenótipo será considerado inicial, portanto tipo IIb.

O caso 27 (Anexo 2), anteriormente, tinha níveis elevados de triglicerídios e níveis de colesterol pouco elevados, caracterizando portanto um provável tipo IV. Mesmo com a medicação (clofibrate), o seu fenótipo atual permanece o mesmo.

A Tabela 10 mostra a distribuição dos perfis lipoprotéicos dos indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce, com as modificações já mencionadas.

Tabela 10. Perfil lipoprotéico dos 28 indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce, após as alterações, de acordo com a classificação de Fredrickson-O.M.S. {2}.

Perfil lipoprotéico	Nº casos	%
Normais	5	17,86
Tipo IIa	8	28,57
Tipo IIb	8	28,57
Tipo IV	7	25,00
Não obtidos	2	-----

Consideraremos, portanto, 5 indivíduos normolipêmicos (17,86%) e 23 hiperlipêmicos (82,14%).

*Grupo de estudo* - Filhos dos indivíduos portadores de coronariopatias

Nas Tabelas 11 e 12, estão os resultados das frações lipídicas e das lipoproteínas (mg/dl) dos 63 filhos dos indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce.



Tabela 11. Resultados das determinações das frações lipídicas e das lipoproteínas (mg/dl) em 63 filhos de indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce.

Lipídios	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	$s$ (3)
Colesterol	159	4	30
Triglicerídios	83	4	28
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	102	4	33
$\beta$ -lipoproteínas	321	10	76

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) - desvio padrão

Tabela 12. Resultados das determinações médias (em %), das frações lipoprotéicas (pré- $\beta$  e  $\beta$ -lipoproteínas) estudadas na amostra de 63 filhos de indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce.

Lipídios	$\bar{x}$ (1)	$s_{\bar{x}}$ (2)	$s$ (3)
Pré- $\beta$ -lipoproteínas	18,14	0,49	3,87
$\beta$ -lipoproteínas	56,92	0,62	4,92

(1) - média (2) - desvio padrão da média (3) - desvio padrão

Existe diferença estatística significativa entre os dois grupos (*de estudo e controle*), ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ), com relação ao colesterol e triglicerídios. No referente às

$\beta$ -lipoproteínas, houve diferença estatística significativa apenas com relação aos valores absolutos (mg/dl). Portanto, não houve diferença estatística significativa com relação às pré- $\beta$ -lipoproteínas em valores absolutos. Se considerarmos os valores percentuais, existe diferença estatística significativa com relação às duas lipoproteínas, ressaltando-se que, com relação às pré- $\beta$ -lipoproteínas, os valores do *grupo-controle* são maiores que no *grupo de estudo*.

A Tabela 13 mostra a distribuição dos perfis lipoprotéicos dos filhos dos indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce, de acordo com a classificação de Fredrickson - O.M.S. [2].

Tabela 13. Perfil lipoprotéico dos 63 filhos dos indivíduos portadores de coronariopatias em idade precoce, de acordo com a classificação de Fredrickson - O.M.S. [2].

Perfil lipoprotéico	Nº casos	%
Normais	34	53,97
Tipo IIa	20	31,75
Tipo IIb	3	4,76
Tipo IV	6	9,52

Portanto, 29 filhos são hiperlipêmicos (46,03%). O maior número deles (20) tem o fenótipo lipoprotéico tipo IIa (hipercolesterolemia familiar); a incidência do fenótipo tipo IIb (hiperlipoproteinemia familiar combinada) é de 4,76% (3 casos), e do fenótipo tipo IV (hipertrigliceridemia familiar), 9,52% (6 casos).

Correlacionando os fenótipos lipoprotéicos dos filhos com os dos pais que apresentaram coronariopatias em idade precoce, obtivemos a seguinte relação, conforme a Tabela 14.

Tabela 14. Correlação dos fenótipos lipoprotéicos dos filhos com os fenótipos dos pais que apresentaram coronariopatias em idade precoce.

FILHOS		PAIS ---- tipo				
Tipo	Nº	Ila	Iib	IV	Normal	Desconhecido
Ila	20	10	4	6	0	0
Iib	3	1	2	0	0	0
IV	6	0	0	5	1	0
NORMAL	34	8	7	4	11	4

Entre os filhos deste grupo, 20 apresentaram o tipo Ila (hipercolesterolemia familiar). Desses, 10 apresentaram o mesmo tipo que o do pai, ou seja, tipo Ila; dos 10 restantes, em 4 os pais eram do tipo Iib e nos outros 6, os pais eram do tipo IV.

Três filhos apresentaram o fenótipo lipoprotéico tipo Iib (hiperlipoproteinemia familiar combinada). Desses, 2 casos apresentaram o mesmo tipo que o do pai, ou seja, tipo Iib, e no outro, o pai era do tipo Ila.

Seis filhos apresentaram o fenótipo lipoprotéico tipo IV (hipertrigliceridemia familiar). Desses, 5 eram do mesmo tipo que o do pai, ou seja, tipo IV, e no outro, o pai era normolipêmico.

Dos 34 filhos normolipêmicos, em 8 os pais eram Ila, em 7 os pais eram Iib, em 4 os pais eram tipo IV e em 11 os pais também eram normolipêmicos. Nos 4 filhos restantes, o perfil eletroforético dos pais não foi determinado por terem falecido.

DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia são usualmente definidas por análise estatística de valores obtidos em grupos de crianças supostamente sadias. Valores assim obtidos variam entre comunidades e são influenciados por fatores ambientais, tais como dieta, idade, sexo e puberdade. A estas variáveis, devem ser somadas diferenças nos métodos analíticos, e é surpreendente que não exista um acordo geral acerca dos limites superiores de normalidade para ambos, colesterol e triglicéridios em crianças {64}.

Deve ser lembrado que o que é *normal* em uma comunidade não é necessariamente *normal* para outra, em termos de desenvolvimento de aterosclerose, porque falta uma informação precisa sobre limites superiores para ambos, colesterol e triglicéridios. Até o presente, não está esclarecido se os níveis de lipídios séricos na vida adulta podem ser prognosticados através de estimativas feitas durante a infância {84}.

Em nosso estudo, nos adultos do grupo-controle, a média etária foi de 41,5 anos. A média para o colesterol foi de 193 mg/dl, com intervalo de confiança entre 179 e 207 mg/dl, e para os triglicéridios foi de 120 mg/dl, com intervalo de confiança de 106 a 134 mg/dl. Para as pré- $\beta$ -lipoproteínas, a média foi de 123 mg/dl, com intervalo de confiança entre 115 e 131 mg/dl, e para as  $\beta$ -lipoproteínas a média foi de 347 mg/dl, com intervalo

de confiança de 323 a 371 mg/dl (Tabela 3). Com relação às percentagens das frações lipoprotéicas, tivemos uma média para as pré- $\beta$ -lipoproteínas de 19,84%, com intervalo de confiança de 18,98 a 20,69%, e para as  $\beta$ -lipoproteínas a média foi de 55,70%, com intervalo de confiança de 54,88 a 56,51% (Tabela 4).

Fredrickson et al. {27} consideram como limite superior normal, para colesterol total, níveis de 270 mg/dl para adultos até 39 anos, e 310 mg/dl para adultos até 49 anos. Consideram ainda, como limite superior normal de triglicerídios, níveis de 150 mg/dl para adultos até 39 anos e 160 mg/dl, até 49 anos, in dependente do sexo.

Nikkilä & Aro {77}, em um total de 263 pessoas. ( 140 homens e 123 mulheres), com idade entre 15 e 63 anos e média etária de 39 anos, encontraram uma incidência de 82,7% de indivíduos normais, hipercolesterolemia em 10% e hipertrigliceridemia também em 10%. No grupo de Blumenthal et al. {6}, nos controles para indivíduos com infarto do miocárdio antes dos 50 anos de idade, a média do colesterol foi de 234,2 mg/dl, com desvio padrão de 42,5 mg/dl. Glueck et al. {35} encontraram em seu grupo-controle, em estudo similar em 36 adultos normais, uma média de colesterol de 197 mg/dl, com variação interquartílica (25-75º percentil) de 172 a 230 mg/dl, e para os triglicerídios, uma média de 88 mg/dl, com variação interquartílica (25-75º percentil) de 74 a 114 mg/dl. Tamir et al. {89} encontraram em aultos normais, com idades entre 25 e 40 anos, média de colesterol de 213 mg/dl (com limites de normalidade de 189 a 245 mg/dl), e média de triglicerídios de 105 mg/dl (com limites de normalidade de 60 a 147 mg/dl).

Com referência aos nossos controles, crianças e adolescentes num total de 60, a média etária foi de 12,6 anos. A média do colesterol foi de 144 mg/dl, com intervalo de confiança de 136 a 152 mg/dl. A média dos triglicerídios foi de 73 mg/dl, com intervalo de confiança de 67 a 79 mg/dl. Para as pré- $\beta$ -lipoproteínas, a média foi de 96 mg/dl, com intervalo de confiança de 90 a 102 mg/dl, e para as  $\beta$ -lipoproteínas, a média foi de 256 mg/dl, com intervalo de confiança de 244 a 268 mg/dl (Tabela 5). Com relação aos valores percentuais das frações lipoprotéicas, tivemos uma média para as pré- $\beta$ -lipoproteínas de 20,08%, com intervalo de confiança de 19,36 a 20,79%, e para as  $\beta$ -lipoproteínas, uma média de 53,67%, com intervalo de confiança de 52,82 a 54,52% (Tabela 6).

Fredrickson et al. {27} consideram como limite superior de normalidade de colesterol total, até 19 anos de idade, níveis de 230 mg/dl, o que corresponde ao 95º percentil. Consideram ainda para os triglicerídios como limite superior de normalidade níveis de 140 mg/dl (95º percentil). Glueck et al. {35}, em 98 crianças e adolescentes, com idades entre 1 e 21 anos, provenientes de famílias normais, encontraram uma média de colesterol de 178 mg/dl, com variação interquartílica (25-75º percentil) de 160 a 196 mg/dl, e média de triglicerídios de 59 mg/dl, com variação interquartílica (25-75º percentil) de 36 a 80 mg/dl. Blumenthal et al. {6}, em 68 crianças-controle, com média etária de 10,4 anos, encontraram para o colesterol uma média de 175,7 mg/dl, com desvio padrão de 22,1 mg/dl, e para os triglicerídios, em 65 crianças, uma média de 62,8 mg/dl, com desvio padrão de 26,6 mg/dl. Tamir et al. {89}, em 34 crianças hospitalizadas, mas sem doenças agudas ou problemas metabólicos, ou ainda história familiar de infarto do miocárdio, encontraram uma

média para o colesterol de 169 mg/dl, com limite de normalidade de 82 a 228 mg/dl, e para os triglicerídios, uma média de 69 mg/dl, com limite de normalidade de 41 a 133 mg/dl. Hennekens et al. {51}, em 86 crianças e adolescentes normais, com idade variando entre 1 e 21 anos, filhos de indivíduos normais, encontraram uma média de colesterol de 176,6 mg/dl, com desvio padrão de 27,9 mg/dl. Chase et al. {13}, em 49 crianças e adolescentes, com menos de 21 anos de idade, em estudo similar, encontraram uma média de colesterol de 155 mg/dl, com desvio padrão de 27 mg/dl, e média de triglicerídios de 85 mg/dl, com desvio padrão de 23 mg/dl.

Reverendo-se os estudos de colesterol sérico em crianças nos Estados Unidos, a conclusão é que valores acima de 200 mg/dl devem ser considerados anormais. Se hipercolesterolemia for definida desta maneira, então 8 a 25% das crianças em sociedades industrializadas serão diagnosticadas como hipercolesterolemias {34}. Se, entretanto, uma aproximação estatística for adotada, e se dois desvios padrões acima da média forem usados como limite, hipercolesterolemia será diagnosticada em Cincinnati em níveis acima de 224 mg/dl {33} e acima de 246 mg/dl {61}. Tais exemplos servem para ilustrar a complexidade do problema. No caso da concentração dos triglicerídios séricos, para os quais existem menos dados, a situação é ainda pior {64}.

Comparando os resultados encontrados em nosso grupo-controle (pais e filhos), com os limites de normalidade estabelecidos por Fredrickson et al. {27}, apenas 6 adultos apresentaram níveis de triglicerídios anormais.

Fisher & Truitt {21} referem que, avaliando-se um indivíduo com hiperlipoproteinemia, presumivelmente esta dislipoproteinemia



proteïnemia seja esporádica, e que poderá se manifestar com qualquer fenótipo lipoprotéico. Goldstein et al. {43} dizem que talvez um terço dos indivíduos com hiperlipoproteïnemias primárias não tenha hiperlipidemias familiares, se estudarmos as suas famílias.

Podemos constatar que os diversos níveis de colesterol e triglicerídios, em diferentes populações pediátricas, apresentam pequenas variações, mas as médias de um modo geral se aproximam bastante. Os nossos resultados dos controles se aproximam dos de outros autores {4,6,13,35,51,89}. Referência deve ser feita com relação às lipoproteínas: os métodos utilizados em vários estudos para a dosagem são diferentes, e, mesmo quando se utiliza uma determinada técnica, pequenas modificações introduzidas alteram sensivelmente os resultados {66}. Não temos na bibliografia compulsada termos de comparação para os nossos resultados. Estudos mais sofisticados utilizam a dosagem das lipoproteínas através da ultracentrifugação, o que fornece uma idéia bastante acurada dos níveis lipoprotéicos, de acordo com as faixas etárias estudadas, podendo ser fonte de consultas e comparações, como nos estudos de Fredrickson et al. {27} e de Morrison et al. {72}.

Em nosso estudo, 82,14% dos coronariopatas sobreviventes são considerados hiperlipêmicos e os níveis médios de colesterol, triglicerídios e das lipoproteínas, pré- $\beta$  e  $\beta$ , em valores absolutos, são estatisticamente significativos ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ), com relação a uma população normal com a mesma faixa etária. Só não houve diferença estatística significativa com relação às pré- $\beta$ -lipoproteínas em termos percentuais. Uma possível explicação para este fato seria a diminuição do tamanho

desta fração lipoprotéica que geralmente ocorre naqueles casos onde existe um aumento importante da fração  $\beta$  (fenótipo tipo IIa), como ocorreu em 8 casos (Tabela 10).

Nikkilä & Aro {77} encontraram diferença estatística significativa a 1% ( $p < 0,01$ ) para colesterol e triglicerídios em estudo similar. Tamir et al. {89} encontraram uma incidência de 59% de hiperlipidemias em indivíduos com infarto do miocárdio em idade precoce e Heinle et al. {50} encontraram uma incidência de 50% de hiperlipidemias em pacientes com *angina pectoris* e coronariopatia comprovada angiograficamente. Blumenthal et al. {6} não encontraram diferença estatística significativa entre os níveis de colesterol em pais com infarto do miocárdio em idade precoce e no grupo-controle. No trabalho de Glueck et al. {35}, os níveis médios de colesterol e triglicerídios, em 57 pacientes com infarto do miocárdio em idade precoce, foram superiores aos do grupo-controle ( $p < 0,01$ ). Chase et al. {13} encontraram 66% de coronariopatas com níveis elevados de colesterol e/ou triglicerídios.

Em nosso estudo, a incidência de coronariopatas normolipêmicos (fenótipo normal) foi de 17,86% (5 casos). Encontramos 16 coronariopatas (57,14%) com fenótipo lipoprotéico tipo II, sendo 8 (28,57%) com o tipo IIa (hipercolesterolemia familiar) e 8 (28,57%) com o tipo IIb (hiperlipoproteïnemia familiar combinada). Sete (25,00%) coronariopatas tinham o fenótipo lipoprotéico tipo IV (hipertrigliceridemia familiar). O fenótipo foi desconhecido nos 2 coronariopatas que haviam falecido (Tabela 10).

Estudos preliminares sugerem que hiperlipoproteïnemia primária tipo II é comum em indivíduos que apresentaram cardio

patias isquêmicas em idade precoce. Heinle et al. {50} estudaram 126 indivíduos com idade de 29 a 67 anos, com *angina pectoris* e coronariopatias comprovadas angiograficamente e encontraram uma incidência de 29% de indivíduos com hiperlipoproteïnemia primária tipo II, comparada com 3% do grupo-controle. De indivíduos com menos de 50 anos de idade, 80% tinham hiperlipoproteïnemia com aproximadamente igual número de fenótipos II e IV. Chase et al. {13}, no trabalho onde foram estudados 58 indivíduos com infarto do miocárdio em idade precoce, encontraram incidência do fenótipo tipo IV de 40%; a incidência do fenótipo tipo IIb foi de 14% e a do tipo IIa foi de 12%, correspondendo a 66% de hiperlipêmicos. Vinte indivíduos nesse trabalho eram normolipêmicos (34%). Tamir et al. {89}, num grupo de 64 sobreviventes de infarto do miocárdio em idade precoce, encontraram uma incidência de 26 indivíduos (40,6%) com o fenótipo lipoprotéico normal, 23 (35,9%) com o fenótipo tipo IIa, 11 (17,1%) com o fenótipo tipo IIb e apenas 4 (6,25%) com o fenótipo tipo IV. No grupo de Glueck et al. {35}, em 57 pacientes com infarto do miocárdio em idade precoce, a incidência de hiperlipoproteïnemias foi de 85%. Eles encontraram uma percentagem do fenótipo tipo IV de 46,6%, do fenótipo tipo IIb de 30% e do IIa de 23,3%. Nikkilä & Aro {77}, nos seus 101 indivíduos também com infarto do miocárdio antes dos 50 anos de idade, encontraram uma incidência de 53,5% de indivíduos hiperlipoprotéicos. O fenótipo tipo IIa foi encontrado em 21,8%, o tipo IV, em 21,8% e o fenótipo IIb em 9,9%.

A dúvida que persiste é o fato de que muitos sobreviventes, seja de infarto do miocárdio ou de coronariopatia grave, tenham níveis normais de lipídios séricos e de lipoproteínas, seja após o problema agudo ou durante o acompanhamento. A pos

sibilidade de que exista um caráter anormal com risco aumentado para cardiopatia isquêmica, independente dos níveis de lipídios séricos, não pode ser excluída {77}.

Com referência aos filhos dos indivíduos que tiveram infarto do miocárdio ou coronariopatia grave em idade precoce, encontramos diferença estatística significativa com relação aos níveis do colesterol, dos triglicerídios e das  $\beta$ -lipoproteínas, em valores absolutos (mg/dl), ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ), comparados aos de uma população normal. Não houve diferença estatística significativa com relação às pré- $\beta$ -lipoproteínas, em valores absolutos (mg/dl). Em termos de valores percentuais das frações lipoprotéicas, houve diferença estatística significativa ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ) entre os dois grupos. Os valores mêdios das pré- $\beta$ -lipoproteínas são estatisticamente significativos, comparando-se o grupo-controle com o grupo de estudo (Tabelas 5, 6, 11 e 12). A explicação do fato é que naqueles casos onde a fração  $\beta$  está aumentada, como ocorre no fenótipo IIa, a fração pré- $\beta$  pode estar, desde ausente até com a sua intensidade normal. Em nossos 20 casos com o fenótipo tipo IIa, na maioria a fração pré- $\beta$  estava diminuída.

Glueck et al. {35} encontraram também diferença estatística significativa para níveis de colesterol e triglicerídios. Chase et al. {13} encontraram níveis elevados de triglicerídios e/ou colesterol, bem como de lipoproteínas em 32 (26%) de 123 crianças e adolescentes, com idade menor do que 21 anos. Blumenthal et al. {6} encontraram diferença estatística significativa para níveis de colesterol em todas as idades, em um grupo de 72 crianças, filhos de pacientes com coronariopatias, comparados com os de crianças-controle. Hennekens et al. {51} encon

traram níveis médios do colesterol, em filhos de coronariopatas, superiores aos dos controles normais ( $p = 0,09$ ); níveis elevados foram demonstrados em cada um dos grupos etários de 1 a 21 anos ( $p = 0,04$ ).

Se compararmos nossos resultados com os da literatura, poderemos ver que uma história familiar de infarto do miocárdio antes dos 50 anos de idade, em um dos pais, poderá estar associada com elevação dos níveis de colesterol e triglicéridios em seus filhos. Estes achados são compatíveis com a hipótese de que a presença de níveis elevados de colesterol poderá ser utilizada como índice para uma previsão de risco de coronariopatas entre os familiares {51}.

Além das determinações do colesterol e triglicéridios séricos, as lipoproteínas também devem ser avaliadas, e esta investigação será essencial se as concentrações de colesterol e triglicéridios forem anormais. O sistema de tipificação lipoprotéica descrito para adultos {2} é igualmente aplicável para crianças, mas deve ser enfatizado que ele somente descreve um padrão eletroforético e não diagnóstica uma doença. Nos familiares, os estudos de lipídios e lipoproteínas séricas deverão ser realizados se uma doença primária for suspeitada. As informações assim obtidas irão muitas vezes facilitar as interpretações com relação às crianças individualmente, mostrando então similaridades entre pais e filhos e diferenciando normais de anormais na mesma família.

Para a classificação dos fenótipos lipoprotéicos (Fredrickson - O.M.S. {2}), com relação a crianças e adolescentes, existe uma dificuldade importante no que se refere aos valores que devem

ser considerados anormais para colesterol e triglicerídios. Os problemas acentuam-se, principalmente se os valores estão nos chamados *limites de normalidade* {64}. As dificuldades ainda são maiores se levarmos em conta que o colesterol é *idade-dependente* {29,75}, e os estudos sobre este lipídio em crianças e adolescentes são raros em nosso meio, o que dificulta nossas interpretações, e porque os níveis também variam entre as populações {29}, não nos autorizando, portanto, comparações com literaturas estrangeiras. O problema agrava-se ainda mais com relação aos triglicerídios, para os quais menos dados existem.

Utilizando-se a classificação de Fredrickson-O.M.S. {2}, a incidência dos fenótipos lipoprotéicos entre os filhos dos coronariopatas em idade precoce foi a seguinte, como mostra a Tabela 13: 34 deles (53,97%) apresentaram níveis normais de lipídios séricos; 20 indivíduos (31,75%) apresentaram o tipo IIa; 3 (4,76%), o tipo IIb e 6 (9,52%), o tipo IV. No total, 29 crianças e adolescentes são hiperlipêmicos, o que corresponde a 46,03%.

Chase et al. {13}, em 123 crianças e adolescentes com menos de 21 anos de idade, cujos pais tiveram infarto do miocárdio em idade precoce, encontraram uma incidência de 74% de normolipidemia (91 crianças ou adolescentes), e conseqüentemente 26% de hiperlipêmicos (32 crianças ou adolescentes), sendo 16 com o fenótipo tipo IIa (13%), 12 com o fenótipo tipo IV (10%) e 4 com o fenótipo tipo IIb (3%). Blueck et al. {35} estudaram 223 filhos de pacientes que tiveram infarto do miocárdio em idade precoce. Desses filhos, 21 tinham mais do que 21 anos. Encontraram uma incidência de 31% de hiperlipidemias familiares (69 crianças ou jovens hiperlipoprotéicos), sendo 34 com o tipo IIa, 25 com o tipo IV e 10 com o tipo IIb. Tamir et al. {89} estu

daram 140 filhos de pacientes que tiveram infarto do miocárdio antes dos 41 anos de idade. Os filhos dos 26 pais cujas concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas eram normais, em número de 55, tiveram também níveis normais. Trinta e oito pais eram hiperlipêmicos, e dos seus filhos, em número de 85, 30 apresentaram o tipo II. Nikkilä & Aro {77}, estudando os parentes em 1º grau de 101 indivíduos com infarto do miocárdio antes dos 50 anos de idade, encontraram uma incidência de hipercolesterolemia familiar (tipo IIIa) 1,8 vezes, hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) 1,3 vezes e hiperlipoproteinemia familiar combinada (tipo IIIb) 2,5 vezes mais comumente nos familiares que nos controles. Os seus resultados sugerem que existe um caráter familiar de hiperlipidemia em 1/3 dos pacientes com coronariopatia em idade precoce, mas não estabelecem se ele é hereditário ou produzido por fatores ambientais.

As diferentes prevalências dos tipos lipoprotéicos encontrados entre pais e filhos nos diversos estudos poderiam ser explicadas por condições ambientais diversas entre as populações, diferentes metodologias e esquemas de investigação e pela utilização de diferentes valores normais de lipídios {13}.

Da correlação dos fenótipos lipoprotéicos dos pais com infarto do miocárdio ou insuficiência coronariana em idade precoce, com os fenótipos de seus filhos (Tabela 14), deduz-se que apenas 1 filho, de um total de 12 cujos pais eram normolipêmicos, apresentou níveis elevados de lipídios (8,33%). Ao contrário, 28 filhos, de um total de 47, portanto 69,57%, eram hiperlipêmicos quando também os seus pais eram hiperlipêmicos.

Encontramos 20 crianças e adolescentes com o fenótipo IIIa. Dessas, a metade era originada de famílias cujo pai tinha o fe

nótipo igual, concordando com a hipótese de que a hipercolesterolemia familiar se transmite através de um gene autossômico dominante {43, 57}. Por outro lado, 4 crianças e adolescentes provieram de pais com o fenótipo IIb (hiperlipoproteinemia familiar combinada). Como este fenótipo tem a característica de dispersão dentro de uma família, isto poderá explicar o aparecimento de casos de hiper- $\beta$ -lipoproteinemia {21}. Seis crianças e adolescentes provieram de pais com o fenótipo tipo IV. Acredita-se que estes pais pertençam a grupos familiares com hiperlipoproteinemia familiar combinada, o que explicaria a presença de filhos com o fenótipo IIIa {21}.

Na hipercolesterolemia familiar (tipo IIIa), há uma quase completa expressão de hipercolesterolemia em crianças afetadas {6}. O defeito básico na hipercolesterolemia familiar é da membrana celular, comprometendo o receptor para a lipoproteína de baixa densidade (LDL) {8,40,41,70,74}.

Estudos recentes do mecanismo da hereditariedade da hipercolesterolemia familiar sugerem que a doença é herdada devido a um mecanismo autossômico dominante {8,40,41,43,46,57}. Tem sido postulado que um simples alelo mutante produz o estado heterozigoto. Este se manifesta por uma moderada elevação na concentração do colesterol sérico, e pela possibilidade de desenvolver cardiopatia isquêmica na quarta e quinta décadas. A doença no estado homozigótica está definitivamente associada com um risco aumentado de coronariopatia precoce, antes dos 20 anos de idade {6,8,21,40,41,57,71,76}.

Em ambos os estados, homozigoto e heterozigoto, uma elevação do nível do colesterol plasmático poderá ser encontrada



ao nascimento, em sangue do cordão umbilical {36}. Kwiterovich et al. {58} mostram que a metade das crianças nascidas de famílias com hiperlipoproteïnemia tipo II tem um aumento da lipoproteína-colesterol (LDL-colesterol) no sangue do cordão umbilical.

O diagnóstico da hipercolesterolemia familiar pode ser estabelecido, com um alto grau de certeza, avaliando-se a concentração do colesterol sérico em crianças selecionadas, nas quais o risco genético é importante, isto é, se um dos pais ou algum parente em 1º grau tenha a doença ou se um dos pais tenha tipo infarto do miocárdio ou coronariopatia em idade precoce {64}.

Apenas 3 crianças e adolescentes apresentaram o fenótipo IIb (hiperlipoproteïnemia familiar combinada). Se compararmos com os outros fenótipos, apesar de atualmente a hiperlipoproteïnemia primária ser considerada a mais comum {33, 43, 82}, o pequeno número de casos deve-se ao fato de que os indivíduos com hiperlipoproteïnemia familiar combinada geralmente não manifestam a sua doença até a idade adulta {9, 43, 74}.

O aspecto característico desta doença é a dispersão do fenótipo lipoprotéico dentro da família. Mais comumente, os pacientes terão uma elevação, tanto da lipoproteína de baixa densidade (LDL), quanto da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Entretanto, dentro de uma família, a presença de hiper- $\beta$ -lipoproteïnemia (tipo IIa) e hiperpré- $\beta$ -lipoproteïnemia (tipo IV) poderá ser encontrada comprometendo diferentes indivíduos {21}.

Clinicamente, estes pacientes têm um aumento na incidência de coronariopatia. Tem sido encontrada aterosclerose coronariana precoce em familiares de pacientes com hiperlipopro

teinemia familiar combinada, associada com hipercolesterolemia, com hipertrigliceridemia e com a elevação de ambos os lipídios {74}.

A modalidade de herança da hiperlipoproteinemia familiar combinada constitui ainda causa de dúvida. Vários mecanismos genéticos têm sido propostos. Entre eles, um gene autossômico dominante comprometendo o metabolismo dos triglicerídios, herança poligênica, ou ainda a presença de dois genes, um comprometendo o metabolismo dos triglicerídios e outro comprometendo o metabolismo do colesterol. A natureza básica do defeito é desconhecida {33, 74, 77, 82}.

Deve ser lembrado que indivíduos que têm fenótipos de hiper- $\beta$ -lipoproteinemia ou hiperpré- $\beta$ -lipoproteinemia podem também pertencer a grupos familiares que têm hiperlipoproteinemia familiar combinada {21}.

De acordo com a Tabela 14, seis filhos apresentaram o fenótipo tipo IV (hipertrigliceridemia familiar), sendo que 5 deles apresentaram o mesmo fenótipo do pai e 1 deles proveio de uma família em que o pai fora considerado normolipêmico. Este caso realmente chama nossa atenção porque foi o único que apresentou hiperlipidemia quando o pai era normolipêmico. O fato de os outros 5 casos se originarem de pais que também apresentaram o fenótipo tipo IV sugere que o modo de transmissão seja do tipo autossômico dominante {74}.

Hiperpré- $\beta$ -lipoproteinemia (hipertrigliceridemia familiar) é caracterizada pelo fenótipo tipo IV. Os valores lipídicos mostram hipertrigliceridemia, com concentrações de colesterol

que aumentam somente em proporção ao conteúdo de colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) {21}. A elevação dos triglicerídios não é aparente em adolescentes e adultos jovens {6}. Aproximadamente 20% dos jovens (menores de 21 anos de idade), nascidos de famílias com hiperlipoproteinemia tipo IV, têm aumento de triglicerídios plasmáticos {39}. Foi sugerido também que pacientes com hipertrigliceridemia, bem como os seus familiares, são de alto risco para coronariopatias {42, 43, 67, 77, 85}.

Ainda existem dúvidas sobre o tipo de herança da hiperpré- $\beta$ -lipoproteinemia. Grupos familiares comprometidos manifestam muitas vezes o fenótipo tipo IV, com uma frequência em torno de 50% dos adultos da família {43}. Este fenótipo parece ser transmitido como uma característica autossômica dominante, mas apenas 10 a 20% das crianças e adolescentes expressam o caráter com hipertrigliceridemia. Não têm sido reconhecidos homozigotos e a penetrância não parece ser completa até o final dos 20 anos de idade. O defeito básico da hipertrigliceridemia familiar permanece desconhecido {74}.

Hazzard et al. {49} estudaram a relação entre os fenótipos lipoprotéicos (classificação de Fredrickson - O.M.S.) {2} e as doenças lipídicas genéticas em 156 sobreviventes de infarto do miocárdio geneticamente definidos. Concluíram, em bases individuais, que nenhum padrão lipoprotéico provou ser específico para qualquer doença lipídica genética em particular e, por outro lado, nenhuma doença genética estava caracterizada por um simples padrão lipoprotéico. Esse estudo indicou que os fenótipos lipoprotéicos não são totalmente determinados geneticamente, porque os indivíduos podem mudar o fenótipo lipoprotéico com o decorrer do tempo.

Todas as crianças, filhas de indivíduos com hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemias primárias, devem ser estudadas. Reavaliações em intervalos selecionados são provavelmente necessárias em crianças normolipêmicas oriundas de famílias com hiperlipoproteinemia tipo IV e hiperlipoproteinemia familiar combinada (tipo IIIa), devido ao fenômeno da expressão fenotípica tardia {34}.

Apesar dos avanços na identificação e classificação das doenças hiperlipoprotéicas, problemas ainda existem com relação à exata definição de alguns desses estados {25}.

Em nosso estudo, em que a ultracentrifugação não foi utilizada, provavelmente incorreremos em alguns erros com relação aos indivíduos normais e aos grupos *afetados*. Naqueles casos onde existe uma elevação de colesterol e triglicerídios, a separação pela eletroforese muitas vezes não mostra uma separação evidente das frações pré- $\beta$  e  $\beta$ , e assim não podemos excluir por completo o fenótipo tipo III (padrão de lipoproteína  $\beta$ -flutuante ou  $\beta$ -ampla), ainda que esta doença seja bastante rara. Isto praticamente só é possível com a utilização da ultracentrifugação. Estamos cientes também de que, pelo critério adotado como limite de normalidade para o colesterol, triglicerídios e frações lipoprotéicas, alguns casos *normolipêmicos* serão diagnosticados como hiperlipêmicos.

No editorial *É tempo de ser prático*, Fredrickson {24} enfatiza que, nem as determinações lipídicas nem a completa análise das lipoproteínas, pode determinar o diagnóstico de uma enfermidade genética específica em um determinado paciente. Este fato não deve desencorajar o estudo de familiares de indivíduos

hiperlipêmicos, pois eles têm uma probabilidade maior de apresentarem hiperlipidemias, se comparados com membros da população geral.

Na prática pediátrica, hiperlipidemia muitas vezes se apresenta como um problema clínico. Por outro lado, aterosclerose raramente é vista, e por isto nunca preocupa. Hiperlipidemia, entretanto, não é incomum. O seu precoce reconhecimento talvez prove ser o meio pelo qual o início precoce de cardiopatias isquêmicas e de outras formas de aterosclerose possa ser prevenido ou pelo menos protelado em muitos adultos {62,80,86}, embora não existam, até o momento, publicações mostrando que terapias continuadas em hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia em crianças irão alterar o desenvolvimento de aterosclerose {16,60,85,86}.

Ainda que a necessidade de uma profilaxia para aterosclerose na infância seja restrita para uma minoria, aquelas crianças de alto risco para coronariopatia deverão ser identificadas precocemente. Uma vez que o perfil do risco total seja estabelecido, então um tratamento individual, tal como dietoterapia, aconselhamento familiar e modificação no comportamento, poderá ser empregado para diminuir aqueles fatores que elevarão o risco total. Espera-se que os pediatras, clínicos gerais e cardiologistas assumam o papel primordial na promoção da saúde cardiovascular, dando atenção especial ao diagnóstico, terapia e seguimento de crianças com níveis elevados de colesterol, de origem familiar ou adquirida.

Mais do que qualquer outro especialista médico, o pediatra tem acesso à profilaxia em todos os dias da sua prática médica. Ainda que sua responsabilidade direta termine arbitrária

mente com a adolescência, ele tem uma oportunidade para alterar marcadamente o desenvolvimento de doenças da vida adulta, através de práticas de saúde durante as duas primeiras décadas da vida.

Não sabemos se este investimento de atenção vai nos dar um retorno satisfatório, na forma de redução dos eventos ateroscleróticos nos adultos. Possivelmente, teremos esta resposta na próxima geração de estudos de hiperlipoproteinemias em crianças {34,55,68,73}.

CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

1. A determinação de colesterol, triglicéridios e de lipoproteínas, em crianças e adolescentes provenientes de famílias em que um dos pais tenha tido infarto do miocárdio ou outro tipo de insuficiência coronariana com menos de 50 anos de idade, constitui atualmente um dos únicos critérios para a detecção precoce de hiperlipoproteinemias.
2. Pela correlação entre pais coronariopatas e seus filhos, o maior número de filhos hiperlipêmicos proveio de pais hiperlipêmicos.
3. As médias de colesterol e triglicéridios foram mais elevadas, de modo estatisticamente significativo, nos pais coronariopatas e seus filhos, quando comparados com o grupo-controle.
4. A hiperlipoproteïnemia primária mais frequente entre as crianças e adolescentes estudados foi a hipercolesterolemia familiar (tipo IIa).
5. A hiperlipoproteïnemia familiar combinada (tipo IIb) e a hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) foram as menos frequentes no grupo de crianças e adolescentes estudados.



6. Quando existe aumento simultâneo de colesterol e triglicéridios, a eletroforese pode ser utilizada para a classificação do fenótipo lipoprotéico.
7. Naqueles casos onde o colesterol é normal, hiper- $\beta$ -lipoproteinemia pode ser diagnosticada quando há um aumento importante da fração  $\beta$ .
8. A classificação dos fenótipos lipoprotéicos deve ser feita baseando-se nos valores de colesterol, triglicéridios e nas percentagens das frações lipoprotéicas, porque a utilização dos resultados das lipoproteínas em números absolutos (mg/dl) induz a erros graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAETS, J. de & LEZY, W. Improved method for lipoprotein electrophoresis on cellogel. Clin.Chim.Acta, 32:142-4, 1971.
2. BEAUMONT, J.L.; CARLSON, L.A.; COOPER, G.R.; FEJFAR, Z.; FREDRICKSON, D.S.; STRASSER, T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull.WHO, 43: 891-915, 1970.
3. BECKERING, R.E. Jr. & ELLEFSON, R.D. A rapid method for lipoprotein electrophoresis using cellulose acetate as support medium. Am.J.Clin.Pathol., 53:84-8, 1970.
4. BERENSON, G.S.; PARGAONKAR, P.S.; SRINIVASAN, S.R.; DALFERES, E.R. Jr., RADHAKRISHNAMURTHY, B. Studies of serum lipoprotein concentrations in children: A preliminary report. Clin.Chim.Acta, 56:65-74, 1974.
5. BHAGAVAN, N.V. Lipids. In: \_\_\_\_\_. Biochemistry; a comprehensive review. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1974. Cap. 8, p.592-686.
6. BLUMENTHAL, S.; JESSE, M.J.; HENNEKENS, C.H.; KLEIN, B.E.; FERRER, P.L.; GOURLEY, J.E. Risk factors for coronary artery disease in children of affected families. J.Pediatr., 87:1187-92, 1975.

7. BROOK, C.G.D. & BALL, K.P. Symposium report-Prevention of coronary disease starts in childhood. Arch.Dis.Child., 52: 904-6, 1977.
8. BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: Mechanism for a dominant disorder in man. Science, 185:61-3,1974.
9. BRUNZELL, J.D.; SCHROTT, H.G.; MOTULSKY, A.G.; BIERMAN, E. L. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. Metabolism, 25:313-20, 1976.
10. CARNEIRO, O. Níveis de lípidos sanguíneos em diferentes populações brasileiras. Arq.Bras.Cardiol., 32:361-5,1979.
11. CARNEIRO, R.C.; LION, M.F.; MELO, E. Alterações lipídicas e insuficiência coronariana. Relação entre dados laboratoriais e cinecoronariografia. Arq.Bras.Cardiol., 31: 127-34, 1978.
12. CHABROL, E. & CHARONNAT, R. Une nouvelle reaction pour l'étude des lipides. L'oléidémie. Presse Med., 45: 1713-4, 1937.
13. CHASE, H.P.; O'QUIN, R.J.; O'BRIEN, D. Screening for hyperlipidemia in childhood. J.A.M.A., 230:1535-7, 1974.
14. CHIN, H.P. & BLANKENHORN, D.H. On the precision of lipoprotein electrophoresis on cellulose acetate and its use in the diagnosis of hyperlipoproteinemia. Clin.Chim.Acta, 23: 239-40, 1969.

15. CUNHA, G.P. da. Metabolismo lipídico normal e patológico. In: SIMPÓSIO NACIONAL SOBRE ATEROSCLEROSE CORONÁRIA, 2. São Paulo, 1972. II Simpósio Nacional sobre Aterosclerose Coronária. São Paulo, Instituto de Cardiologia, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1973. p.3-11.
16. DAWBER, T.R. & THOMAS, H.E. Jr. Prevention of myocardial infarction. Prog.Cardiovasc.Dis., 13:343-60, 1971.
17. DEUTSCHER, S.; EPSTEIN, F.H.; KJELSBURG, M.O. Familial aggregation of factors associated with coronary heart disease. Circulation, 33:911-24, 1966.
18. DEUTSCHER, S.; OSTRANDER, L.D.; EPSTEIN, F.H. Familial factors in premature coronary heart disease - A preliminary report from the Tecumseh Community Health Study. Am. J. Epidemiol., 91:233-7, 1970.
19. DRASH, A. Atherosclerosis, cholesterol, and the pediatrician. J.Pediatr., 80:693-6, 1972.
20. EPSTEIN, F.H. The epidemiology of coronary heart disease (a review). J. Chronic. Dis., 18:735-74, 1965.
21. FISHER, W.R. & TRUITT, D.H. The common hyperlipoproteinemias - an understanding of disease mechanisms and their control. Ann. Intern. Med., 85:497-508, 1976.
22. FLETCHER, M.J. A colorimetric method for estimating serum triglycerides. Clin. Chim. Acta, 22:393-7, 1968.

23. FREDRICKSON, D.S. Factors in childhood that influence the development of atherosclerosis and hypertension. Symposium. Introduction. Am. J. Clin. Nutr., 25:221-3, 1972.
24. \_\_\_\_\_. It's time to be practical. Circulation, 51:209-11, 1975.
25. \_\_\_\_\_. Mutantes, hiperlipoproteínaemia, and coronary artery disease. Br. Med. J., 2:187-92, 1971.
26. FREDRICKSON, D.S. & BRESLOW, J.L. Primary hyperlipoproteinemia in infants. Annu. Rev. Med., 24:315-24, 1973.
27. FREDRICKSON, D.S.; LEVY, R.I.; LEES, R.S. (Medical Progress) - Fat transport in lipoproteins - and integrated approach to mechanisms and disorders. N. Engl. J. Med., 276: 32-44; 94-103; 148-56; 215-26; 273-81, 1967.
28. FRIEDMAN, G. & GOLDBERG, S.J. Concurrent and subsequent serum cholesterol levels of breast- and formula-fed infants. Am. J. Clin. Nutr., 28:42-5, 1975.
29. \_\_\_\_\_. Normal serum cholesterol values. J.A.M.A., 225:610-2, 1973.
30. FRINGS, C.S. & DUNN, R.T. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin reaction. Am. J. Clin. Pathol., 53: 89-91, 1970.
31. GIANNINI, S.D. Estudo dos lipídios pela eletroforese: Análise crítica. In: SIMPÓSIO NACIONAL SOBRE ATEROSCLEROSE CORONÁRIA, 2. São Paulo, 1972. II Simpósio Nacional so-

- bre Aterosclerose Coronária. São Paulo, Instituto de Cardiologia, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1973. p-13-8.
32. GIANNINI, S.D.; LUTHOLD, W.W.; FORTI, N.; DIAMENT, J. Análise crítica do lipidograma eletroforético na avaliação das hiperlipoproteinemias. Arq.Bras.Cardiol., 29: 291-6, 1976.
33. GLUECK, C.J.; FALLAT, R.W.; BUNCHEER, C.R.; TSANG, R.; STEINER, P. Familial combined hyperlipoproteinemia: Studies in 91 adults and 95 children from 33 kindreds. Metabolism, 22:1403-28, 1973.
34. GLUECK, C.J.; FALLAT, R.W.; TSANG, R. Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in children. Am.J.Dis.Child., 128: 569-77, 1974.
35. GLUECK, C.J.; FALLAT, R.W.; TSANG, R.; BUNCHEER, C.R. Hyperlipemia in progeny of parents with myocardial infarction before age 50. Am.J.Dis.Child., 127:70-5, 1974.
36. GLUECK, C.J.; HECKMAN, F.; SCHOENFELD, M.; STEINER, P.; PEARCE, W. Neonatal familial type II hyperlipoproteinemia: cord blood cholesterol in 1 800 births. Metabolism, 20: 597-608, 1971.
37. GLUECK, C.J. & TSANG, R.C. Pediatric familial type II hyperlipoproteinemia: effects of diet on plasma cholesterol in the first year of life. Am.J.Clin.Nutr., 25: 224-30, 1972.

38. GLUECK, C.J.; TSANG, R.; BALISTRERI, W.; FALLAT, R. Plasma and dietary cholesterol in infancy: Effects of early low or moderate dietary cholesterol intake on subsequent response to increase dietary cholesterol. Metabolism, 21: 1181-92, 1972.
39. GLUECK, C.J.; TSANG, R.; FALLAT, R.W.; BUNCHER, C.R.; EVANS, G.; STEINER, P. Familial hypertriglyceridemia: Studies in 130 children and 45 siblings of 36 index cases. Metabolism, 22:1287-309, 1973.
40. GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. Familial hypercholesterolemia - A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. Am.J.Med., 58:147-50, 1975.
41. \_\_\_\_\_. Familial hypercholesterolemia: Pathogenesis of a receptor disease. Johns Hopkins Med. J., 143:8-16, 1978.
42. GOLDSTEIN, J.L.; SCHROTT, H.G.; HAZZARD, W.R.;BIERMAN, E. L.; MOTULSKI, A.G. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J.Clin.Invest., 52:1533-43, 1973.
43. \_\_\_\_\_. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J.Clin.Invest., 52:1544-68, 1973.
44. GOMES, F.P. Teste "t" de Student. In \_\_\_\_\_. Curso de Estatística Experimental. 4 ed. Piracicaba, E.S.A.L.Q., USP, 1970. p.430.



45. GRAHAM, M.F. Prevention of cardiovascular disease. J.A.M.A., 224: 1189-90, 1973.
46. HARLAN, W.R.; GRAHAM, J.B.; ESTES, E.H. Familial hypercholesterolemia: a genetic and metabolic study. Medicine, 45: 77-110, 1966.
47. HASS, J.H. de. Risk factors of coronary heart disease (CHD) in children. A retrospective view of the Westland study. Postgrad. Med. J., 54:187-9, 1978.
48. HATCH, F.T.; LINDGREN, F.T.; ADAMSON, G.L.; JENSEN, J.C.; WONG, A.W.; LEVY, R.I. Quantitative agarose gel electrophoresis of plasma lipoproteins: A simple technique and two methods for standardization. J.Lab.Clin.Med., 81: 946-60, 1973.
49. HAZZARD, W.R.; GOLDSTEIN, J.L.; SCHROTT, H.G.; MOTULSKI, A.G.; BIERMAN, E.L. Hyperlipidemia in coronary heart disease. III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. J.Clin.Invest., 52:1569-77, 1973.
50. HEINLE, R.A.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S.; GORLIN, R. Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 24:178-86, 1969.
51. HENNEKENS, C.H.; JESSE, M.J.; KLEIN, B.E.; GOURLEY, J.E.; BLUMENTHAL, S. Cholesterol among children of men with myocardial infarction. Pediatrics, 58:211-7, 1976.

52. INTERNATIONAL Atherosclerosis Project. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race and sex. Lab. Invest., 18:498-502, 1968.
53. ISCHAEMIC heart disease registers: Report of the fifth working group. Copenhagen, Denmark, WHO, 1971./citado por/HENNEKENS, C.H. et al. op.cit.51.
54. KAMPEN, E.J. van & PLOEG, P.H.W. van der. Lipoprotein electrophoresis on gelatinized cellulose acetate. Clin. Chim. Acta, 40:485-8, 1972.
55. KANNEL, W.B. & DAWBER, T.R. Atherosclerosis as a pediatric problem. J. Pediatr., 80:544-54, 1972.
56. KNIGHT, J.A.; ANDERSON, S.; RAWLE, J.M. Chemical basis of the sulfo-phospho-vanillin reaction for estimating total serum lipids. Clin. Chem., 18:199-202, 1973.
57. KWITEROVICH, P.O. Jr.; FREDRICKSON, D.S.; LEVY, R.I. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). J. Clin. Invest., 53:1237-49, 1974.
58. KWITEROVICH, P.O. Jr.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Neonatal diagnosis of familial type II hyperlipoproteinemia. Lancet, 1:118-21, 1973.
59. LEE, K.T.; KIM, D.N.; HAN, Y.S.; GOODALE, F. Geographic studies of arteriosclerosis. Arch. Environ. Health, 4:10-6, 1962.

60. LEES, R.S. & WILSON, D.E. The treatment of hyperlipidemia. N. Engl. J. Med., 284:186-95, 1971.
61. LEONARD, J.V.; FOSBROOKE, A.S.; LLOYD, J.K.; WOLFF, O.H. Screening for familial hyper- $\beta$ -lipoproteinaemia in children in hospital. Arch. Dis. Child., 51:842-7, 1976.
62. LEVY, R.I. & RIFKIND, B.M. Diagnosis and management of hyperlipoproteinemia in infants and children. Am. J. Cardiol., 31:547-56, 1973.
63. LLOYD, J.K. Hyperlipidaemia in children. Br. Heart J., 37:105-14, 1975.
64. LLOYD, J.K. & WEST, R.J. Hyperlipidaemia, smoking and hypertension - The place of the hyperlipidaemias. Postgrad. Med. J., 54:190-5, 1978.
65. LOEPER, J.; ROUFFY, J.; LOEPER, J. Hyperlipoprotéinémies athérogènes intêrête de l'identification chez l'enfant. Presse Med., 78:1219-22, 1970.
66. LUTHOLD, W.W.; DIAMENT, J.; PAULA E SILVA, P.; FORTI, N.; SERRO AZUL, L.G.; GIANNINI, S.D. Contribuição à caracterização dos estados hiperlipidêmicos. Análise de aspectos do lipoproteinograma eletroforético em gel de acetato de celulose. Rev.Hosp.Clin.Fac.Méd.S.Paulo, 29:180-8, 1974.
67. MATHEW, N.T.; DAVIES, D.; MEYER, J.S.; CHANDAR, K. Hyperlipoproteinemia in occlusive cerebrovascular disease. J.A.M.A., 232:262-6, 1975.

68. McBEAN, L.D. & SPECKMANN, E.W. An interpretive review: Diet in early life and the prevention of atherosclerosis. Pediatr. Res., 8:837-42, 1974.
69. MESSERSCHMIDT, H.J.M. & SEDEE, P.D.J.W. Lipid screening and lipoprotein electrophoresis by cellogel. Clin.Chim.Acta, 36: 51-60, 1972.
70. MILLER, G.J. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and coronary heart disease. Thorax, 33:137-9, 1978.
71. MITCHELL, S.; BLOUNT, S.G. Jr.; BLUMENTHAL, S.; JESSE, M. J.; WEIDMAN, W.H. The pediatrician and atherosclerosis (commentary). Pediatrics, 49:165-8, 1972.
72. MORRISON, J.A.; GROOT, I. de; EDWARDS, B.K.; KELLY, K.A.; MELLIES, M.J.; KHOURY, P.; GLUECK, C.J. Lipids and lipoproteins in 927 schoolchildren, ages 6 to 17 years. Pediatrics, 62:990-5, 1978.
73. MORRISON, J.A.; KELLY, K.A.; MELLIES, M.J.; GROOT, I. de; GLUECK, C.J. Parent-child associations at upper and lower ranges of plasma cholesterol and triglyceride levels. Pediatrics, 62:468-77, 1978.
74. MOTULSKI, A.G. The genetic hyperlipidemias. N.Engl.J.Med., 294: 823-7, 1976.
75. MYANT, N.B. Alterazioni delle lipoproteine plasmatiche in pediatria. Recenti Prog. Med., 61:77-98, 1976.

76. NEUFELD, H.N. & BLIEDEN, L.C. Coronary artery disease in children. Postgrad. Med. J., 54:163-9, 1978.
77. NIKKILÄ, E.A. & ARO, A. Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart-disease. Lancet, 1: 954-9, 1973.
78. POSTMA, T. & STROES, J.A.P. Lipid screening in clinical chemistry. Clin. Chim. Acta, 22:569-78, 1968.
79. REISMAN, M. Atherosclerosis and pediatrics. J. Pediatr., 66: 1-7, 1965.
80. REPORT of the Inter-Society Commission for Heart Disease Resources: Primary prevention of atherosclerotic diseases. Circulation, 42:A55-95, 1970.
81. REY, J. & REY, F. L'Hypercholesterolemie et la prevention de l'atherome. Arch. Fr. Pediatr., 33:821-33, 1976.
82. ROSE, H.G.; KRANZ, P.; WEINSTOCK, M.; JULIANO, J.; HAFT, J.I. Inheritance of combined hyperlipoproteinemia: Evidence for a new lipoprotein phenotype. Am. J. Med., 54: 148-60, 1973.
83. SALT, H.B. & WOLFF, O.H. The applications of serum lipoprotein electrophoresis in paediatric practice. Arch. Dis. Child., 32:404-12, 1957.
84. SERUM cholesterol in children. Br. Med. J., 1:690-1, 1973.

85. SLACK, J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet, 2:1380-2, 1969.
86. STAMLER, J. Cardiologia Preventiva. Barcelona, Ed. Científico Médica, 1970. 484 p.
87. STARR, P. Hypercholesterolemia in school children. Am. J. Clin. Pathol., 56:515-22, 1971.
88. SYME, S.L.; HYMAN, M.M.; ENTERLINE, P.E. Some social and cultural factors associated with the occurrence of coronary heart disease. J. Chronic. Dis., 17:277-89, 1964.
89. TAMIR, I.; BOJANOWER, Y.; LEVTOW, O.; HELDENBERG, D.; DICKERMAN, Z.; WERBIN, B. Serum lipids and lipoproteins in children from families with early coronary heart disease. Arch. Dis. Child., 47:808-10, 1972.
90. TURNER, R.W.D. Perspectives in coronary prevention. Postgrad. Med. J., 54:141-8, 1978.
91. VLODAVER, Z.; KHAN, H.A.; NEUFELD, H. The coronary arteries in early life in three different ethnic groups. Circulation, 39:541-50, 1969.

ANEXOS



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO EM PEDIATRIA

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar  
80.000 - Curitiba - Paraná

68

ANEXO 1 - CARTA AOS PACIENTES PORTADORES  
DE CORONARIOPATIAS

Curitiba,

Prezado(a) Sr(a).

Permita apresentar-me. Meu nome é SAULO CARVALHO FILHO, sou pediatra do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e gostaria de contar com a sua boa vontade e cooperação, para um assunto de *interesse comum* e extremamente importante para populações predispostas a coronariopatias (infarto do miocárdio, arteriosclerose).

Assim, para maior clareza, vou apresentar um resumo do que se pretende. Como integrante do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas, efetuando Curso de Pós-Graduação a nível de Mestrado em Pediatria, estou defendendo a tese de que, no atendimento normal *das crianças* (ou jovens) em cuja família existem casos de infarto do miocárdio ou arteriosclerose precoce, e, em função de possíveis níveis elevados de colesterol e triglicéridos (ou ambos), poder-se-ia orientar sobre fatores de risco (dieta, obesidade, tabagismo, etc.) e mesmo tratamento precoce *dessa criança* (ou jovem) de maneira a diminuir e até evitar no futuro tais complicações.

Isto seria possível *naquelas crianças* (ou jovens) para as quais as chances de coronariopatias são maiores (por isso, chamadas *populações de risco*), em decorrência de condições hereditárias e específicas do metabolismo das gorduras, facilmente detectáveis na infância, através de exames adequados.

Com esse intuito e sabedor da existência de casos de doença coronariana precoce em sua família, dirijo-me ao (ã) senhor(a) para solicitar a cooperação no sentido de permitir que *seus filhos*, se os tiver, sejam examinados com esse objetivo, *sem qualquer ônus*, pretendendo-se com isso diminuir as possibilidades de problemas coronarianos no futuro.

Para tanto, e se for de seu interesse, deixo aqui o número dos telefones e endereço, pelos quais poderão ser solicitadas maiores informações.

Antecipadamente agradecido, aguardo sua resposta a este apelo, pelo bem de vidas que dependem do progresso da ciência e da cooperação de todos.

Atenciosamente,

Dr. SAULO CARVALHO FILHO

Rua Amintas de Barros, 93

aptº. 601.

Fones: 224-1525 ou

234-5611 (ramal 194)

Dr. Saulo Carvalho Filho

Prof. Izrael Cat

Coordenador do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria.



ANEXO 2 - CASUÍSTICA

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Prê-β	β	Prê-β	β
1		42	M	Infarto c/41 anos	259	435	762	555	51,5	37,5
	1.1	16	F		158	65	111	379	16,3	55,7
	1.2	14	F		153	76	113	364	17,7	56,9
2		42	M	Ins.coronariana c/40 anos	201	165	165	412	21,1	52,8
	2.1	19	F		177	71	122	321	20,1	52,7
	2.2	18	M		165	40	81	279	15,6	53,7
	2.3	14	M		170	47	79	297	15,5	58,2
	2.4	9	F		163	45	88	251	18,2	52,2
3		46	M	Infarto c/45 anos	259	103	114	544	13,2	63,2
	3.1	18	M		165	62	81	394	12,7	61,5
	3.2	13	M		162	58	68	304	13,5	60,8

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
4		46	F	Ins. coronariana c/42 anos	153	71	112	423	15,5	58,8
	4.1	19	M		159	140	146	305	23,6	49,3
	4.2	14	M		129	71	88	295	17,0	56,7
5		36	M	Infarto c/35 anos	176	80	107	536	14,3	72,2
	5.1	11	F		165	82	113	474	14,8	62,3
	5.2	4	F		129	59	73	500	9,9	67,6
6		45	M	Ins. coronariana c/43 anos	217	118	99	428	16,0	69,0
	6.1	17	F		118	47	56	187	17,5	58,3
	6.2	16	M		118	53	64	320	13,3	66,7
	6.3	11	M		147	59	107	282	19,8	52,3

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Prê-β	β	Prê-β	β
7		Falecido		Infarto c/39 anos						
	7.1	18	F		142	62	92	280	17,7	53,8
	7.2	14	M		120	65	105	269	21,0	53,7
	7.3	6	F		147	49	72	228	17,2	54,3
8		48	M	Infarto c/44 anos	153	110	90	377	16,0	67,3
	8.1	19	F		135	90	67	286	13,8	59,4
9		47	M	Infarto c/46 anos	259	150	38	593	4,6	72,4
	9.1	18	F		235	102	87	498	11,1	63,8
	9.2	16	F		182	83	63	483	9,0	69,0
	9.3	15	M		188	89	98	513	13,2	69,3
	9.4	9	M		162	87	80	303	17,4	66,0

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
10		44	M	Infarto c/41 anos	212	221	160	586	19,0	69,8
	10.1	15	F		141	113	89	289	18,5	60,2
	10.2	13	F		153	106	59	380	10,5	67,8
	10.3	9	M		102	123	81	261	18,3	59,2
11		30	M	Infarto c/30 anos	211	163	108	356	18,0	59,3
	11.1	5	F		164	94	99	299	19,0	57,4
12		43	M	Ins. coronariana c/42 anos	250	65	117	312	20,3	54,0
	12.1	14	F		175	51	86	248	17,9	51,7
	12.2	11	F		205	108	84	270	16,1	51,5

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
13		Falecido		Infarto c/42 anos						
	13.1	20	F		182	98	85	248	17,8	52,3
14		40	M	Ins. coronariana c/34 anos	164	188	159	290	28,3	51,8
	14.1	14	F		130	106	123	313	22,0	55,8
	14.2	10	F		200	139	169	347	26,2	53,8
15		39	M	Infarto c/38 anos	218	276	247	433	31,3	54,8
	15.1	7	F		212	108	83	279	17,6	59,2
16		39	F	Infarto c/37 anos	212	71	115	399	18,0	62,3
	16.1	13	F		135	106	96	275	20,0	57,3
	16.2	12	F		124	118	97	325	17,3	58,0
	16.3	7	M		142	112	108	293	20,8	56,3

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
17		47	M	Infarto c/44 anos	294	238	235	554	28,0	66,0
	17.1	20	F		129	77	100	265	20,8	55,0
	17.2	16	M		132	82	87	248	19,0	54,0
18		50	M	Infarto c/47 anos	235	125	151	488	18,8	60,6
	18.1	18	M		141	88	104	318	18,6	56,8
19		51	M	Infarto c/47 anos	267	162	237	792	21,2	70,7
	19.1	20	F		117	69	99	245	20,6	51,0
	19.2	15	F		159	62	97	394	16,1	65,6
20		47	M	Ins. coronariana c/45 anos	224	61	120	600	13,6	68,2
	20.1	13	M		106	60	123	321	20,6	54,0
	20.2	11	M		153	88	80	360	13,8	62,0

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré- $\beta$	$\beta$	Pré- $\beta$	$\beta$
21		43	M	Infarto c/38 anos	235	230	243	399	32,2	52,8
	21.1	15	F		188	100	167	304	28,9	52,7
	21.2	10	M		186	125	161	383	22,7	53,8
22		50	M	Infarto c/45 anos	270	188	132	587	14,9	66,4
	22.1	14	F		141	75	94	277	18,6	54,8
	22.2	12	F		165	88	118	314	20,1	53,3
23		52	M	Infarto c/47 anos	200	131	130	349	20,6	55,2
	23.1	21	F		147	65	117	286	21,3	52,3
	23.2	12	M		153	81	124	375	17,9	54,0
24		39	M	Infarto c/37 anos	176	150	163	491	19,3	58,3
	24.1	11	M		118	77	86	277	17,0	54,8
	24.2	7	M		153	56	102	290	20,2	57,3

## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
25		46	M	Infarto c/44 anos	188	219	253	475	28,6	53,7
	25.1	14	F		177	75	122	310	20,7	52,5
	25.2	12	F		212	88	106	415	15,7	61,6
26		45	M	Infarto c/36 anos	209	131	138	321	21,8	50,9
	26.1	17	F		124	65	115	295	21,0	53,8
	26.2	16	F		182	113	142	412	19,3	55,9
27		42	M	Ins.coronariana c/40 anos	247	188	265	495	28,6	53,5
	27.1	13	F		211	125	138	428	18,2	56,5
	27.2	12	F		217	193	273	492	29,7	53,5



## ANEXO 2

CASO	FILHOS	IDADE	SEXO	CORONARIOPATIA	COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)	LIPOPROTEÍNAS			
							Valores absolutos (mg/dl)		Valores percentuais (%)	
							Pré-β	β	Pré-β	β
28		41	M	Infarto c/39 anos	293	150	202	531	22,0	57,7
	28.1	13	F		187	64	72	248	16,3	56,4
29		40	M	Infarto c/38 anos	193	111	110	304	19,7	54,3
	29.1	16	F		150	65	107	244	22,3	50,9
	29.2	15	M		141	76	79	225	18,9	53,6
	29.3	13	F		167	64	82	243	17,8	52,8
	29.4	10	F		169	64	85	232	19,0	52,1
30		46	M	Infarto c/41 anos	306	285	238	681	24,6	70,3
	30.1	21	M		213	71	126	392	19,3	60,1