

Evidências Anatomopatológicas do Início da Aterosclerose na Infância e Adolescência

Lucimar Aparecida Françaço, Veronica Coates

São Paulo, SP

A doença aterosclerótica surge em decorrência da formação de placas de gordura na parede arterial, de forma que lesões avançadas podem obstruir a luz do vaso, resultando em síndromes isquêmicas agudas, que compreendem os quadros de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica.

A doença arterial coronariana constitui, atualmente, uma das principais causas de mortalidade nos países desenvolvidos no mundo inteiro, surgindo como a maior causa nos Estados Unidos, onde é responsável por mais de 500 mil mortes por ano ¹.

Muitas evidências sugerem que o processo de formação da placa aterosclerótica inicia-se na infância e progride lentamente até a vida adulta, quando ocorrerão as manifestações clínicas da doença, verificando-se, portanto, a existência de um longo período assintomático.

Nosso objetivo foi apresentar pesquisa na literatura dos estudos que evidenciam o início da doença aterosclerótica na faixa etária pediátrica, através de necropsias realizadas em crianças e adolescentes.

As primeiras hipóteses sobre os mecanismos envolvidos na aterogênese surgiram a partir da metade do século XIX. A teoria, atualmente aceita, sobre a patogênese da aterosclerose é a de que ocorra uma resposta à agressão do endotélio da artéria, proposta inicialmente em 1856 ^{2,3}. A injúria endotelial constitui o evento inicial do processo de formação da placa aterosclerótica e a aterogênese pode ser considerada como uma resposta inflamatória protetora à agressão do endotélio ³.

Como resultado da injúria do endotélio, monócitos sanguíneos são quimiotaticamente atraídos para a parede da artéria, penetrando no espaço subendotelial onde, através de complexos processos, transformam-se em macrófa-

gos. Esses macrófagos incorporam grandes quantidades de partículas de LDL (lipoproteínas de baixa densidade) oxidadas e transformam-se nas chamadas células espumosas, que constituem a primeira lesão detectável química e microscopicamente do depósito de lipídeos na íntima da artéria. Posteriormente, continua a migração de monócitos para a íntima e passam a migrar células musculares lisas, a partir da camada média, que também acumulam gotículas de lipídeos e assumem o aspecto de células espumosas. Essas células passam a localizar-se, lado a lado, na superfície da íntima, onde podem ser visíveis, macroscopicamente, como estrias de coloração amarelada, constituindo as estrias gordurosas ³⁻⁶.

Com a evolução do processo, nem todas as LDL modificadas são englobadas por macrófagos e parte delas permanece depositada na matriz extracelular sob a forma de grupos de gotículas de gordura ^{6,7}.

Ocorre então um denso acúmulo de lipídeos no extracelular, constituindo os chamados núcleos lipídicos, formados pelo aumento e confluência dos pequenos grupos de lipídeos extracelulares. Essa lesão, denominada ateroma, leva à intensa desorganização da íntima e espessamento da parede arterial, podendo ser vista a olho nu e vir a sofrer fissuras ⁸.

Com a evolução do processo, ocorre a formação de tecido conjuntivo fibroso que, associado a um núcleo lipídico, denomina-se fibroateroma, contendo um núcleo lipídico e uma placa fibrosa de revestimento, localizado na camada íntima da artéria; o fibroateroma constitui a lesão básica da aterosclerose. As lesões avançadas podem sofrer complicações, como ruptura da superfície da placa, com o desenvolvimento de hematoma ou hemorragia e trombose. Estas situações constituem a principal causa de morbidade e mortalidade secundária à aterosclerose ⁸.

Stary e cols. ⁸ classificaram as lesões de acordo com os tipos histológicos, representadas na figura 1.

As células espumosas e estrias gordurosas podem surgir na 1ª década de vida, as lesões intermediárias e o ateroma surgem a partir da 3ª década de vida e o fibroateroma e as lesões complicadas a partir da 4ª década ⁸.

No início do século XIX surgiram as primeiras publica-

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Correspondência: Lucimar Aparecida Françaço – Rua Teodoro Sampaio, 363/319
05405-000 – São Paulo, SP - E-Mail: lucimarfranco@uol.com.br
Recebido para publicação em 15/9/00
Aceito em 10/1/01

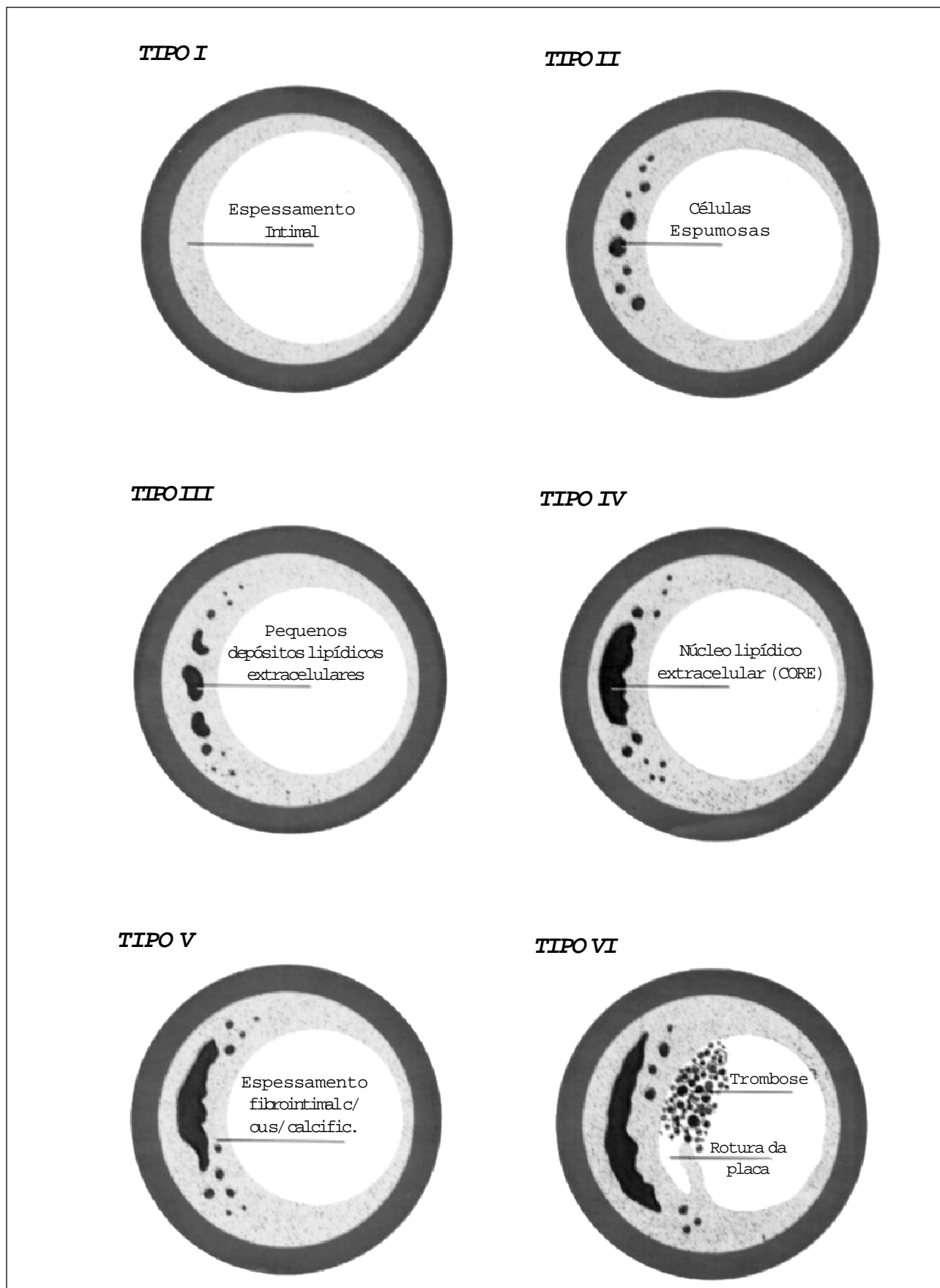


Fig. 1 – Tipos histológicos da placa de ateroma, segundo Stary. Fonte: Modificado de Stary e cols., Circulation 1995; 92: 1361-2. Extraída com autorização de Ihara e cols. In: Martinez & Lourenço. Avaliação e condutas nos riscos trombo e aterogênico. São Paulo: Art Plus, 1996: 47.

ções sobre aterosclerose, quando Scarpa descreveu a presença de material gorduroso e degeneração da parede arterial nas coronárias de indivíduos adultos com angina e, a partir dessa época, vários estudos demonstraram que as placas ateromatosas associavam-se com excesso de gordura e colesterol no sangue^{9,10}. Paralelamente, surgiram publicações que relataram o início da formação da placa aterosclerótica em crianças e adolescentes.

Em 1908, Fremont-Smith¹¹ publicou uma revisão da literatura sobre a aterosclerose em jovens, relatando que vários autores encontraram aterosclerose em autópsias de adolescentes e adultos jovens, falecidos em consequência de processos infecciosos agudos, estabelecendo uma relação entre infecções agudas e doença arterial.

Em 1930, Zeek⁹ publicou uma revisão da literatura sobre aterosclerose juvenil e observou que a primeira menção dessa condição em crianças foi a de Hodgson, em 1815. A autora selecionou 98 casos bem definidos como aterosclerose, ocorridos até os 20 anos de idade, concluindo que a aterosclerose pode ocorrer em qualquer idade, desde o nascimento, sem diferença de sexo.

Enos e cols.¹² encontraram aterosclerose grosseiramente visível nas artérias coronárias de 77,3% de 300 soldados americanos, mortos na Guerra da Coreia, entre 18 e 48 anos de idade. Esse estudo chamou a atenção para a aterosclerose em jovens.

Holman e cols.¹³, em estudos de necrópsia em 526 indivíduos de um a 40 anos, observaram que estrias gordurosas apareceram desde o primeiro ano de vida e que a porcentagem de superfície arterial envolvida aumenta lentamente até os 8 anos e, a partir de então, as lesões começam a aumentar mais rapidamente. Placas fibrosas apareceram na 2ª década de vida, aumentando até a 3ª década, de forma que, após os 30 anos, 90% das aortas revelavam placas fibrosas em algum grau. A conversão de estria para placa fibrosa levou cerca de 15 anos e, aos 40 anos, cerca de 20% da área coberta por estrias gordurosas transformou-se em placas fibrosas. A raça branca foi mais afetada e o segmento abdominal da aorta foi o mais comprometido¹³.

Strong e McGill¹⁴ dissesecaram artérias coronárias em 548 necrópsias de pacientes de um a 69 anos e observaram que lesões grosseiramente visíveis foram raras na 1ª década de vida, aumentando rapidamente nas décadas posteriores, sendo quase universais a partir dos 40 anos. Nos homens brancos, as lesões coronarianas desenvolvem-se mais rapidamente na 4ª década, enquanto em negros e mulheres, a partir da 5ª ou 6ª décadas. Pacientes mortos por doença isquêmica cardíaca apresentavam lesões mais extensas do que aqueles falecidos por outras causas, reforçando a hipótese de que a aterosclerose é o fator mais significativo na determinação do risco cardíaco na população e que as lesões desenvolvem-se pelo menos 20 anos antes do início das manifestações clínicas¹⁴.

O Projeto Internacional de Aterosclerose, extenso estudo sobre a distribuição geográfica da aterosclerose, envolvendo 14 países, entre os quais EUA, Chile, Colômbia, Porto Rico, Costa Rica, Brasil, Guatemala e África do Sul, com resul-

tados publicados em 1968, realizou 4.737 necrópsias em indivíduos de ambos os sexos, entre 10 e 39 anos de idade, e observou que a seqüência do depósito de gordura ocorreu da seguinte forma: a aorta foi a primeira envolvida, começando na infância, com a formação de estrias gordurosas, atingindo o pico durante a puberdade. Nas coronárias, a formação de estrias gordurosas iniciou-se na puberdade e aumentou, significativamente, inclusive com evolução para placas fibrosas, na terceira década de vida. As carótidas começaram a ser envolvidas na mesma idade do acometimento da aorta e as cerebrais, simultaneamente, ao comprometimento das coronárias¹⁵⁻¹⁷.

Kagan¹⁸ e Vanecek¹⁹ publicaram os resultados do estudo da Organização Mundial de Saúde em cinco cidades da Europa. Foram encontradas estrias gordurosas e placas fibrosas nas coronárias de indivíduos entre 10 e 14 anos de idade e estenose coronária em homens após os 20 anos e, em mulheres, 10 anos mais tarde, sendo que a freqüência aumentou com a idade.

Os estudos de Hirvonen e cols.²⁰, na Finlândia, demonstraram a existência de espessamento da íntima das artérias coronárias em 53% das 75 crianças saudáveis, necropsiadas após morte por causa externa, inclusive naquelas abaixo de 5 anos.

Newman e cols.²¹ publicaram os primeiros resultados do *Bogalusa Heart Study*, importante pesquisa epidemiológica realizada em crianças, adolescentes e jovens. Esse estudo analisou a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares em crianças, desde o nascimento até jovens de 26 anos. Os pesquisadores correlacionaram o material da necrópsia com fatores de risco detectados antemorte e observaram que havia importante relação entre os níveis de lipoproteínas e a doença arterial, permitindo que a presença de placas fibrosas nas coronárias fosse associada com níveis elevados de triglicérides e pressão arterial e a extensão das estrias gordurosas na aorta correlacionou-se, fortemente, com níveis séricos elevados de colesterol total e LDL e, inversamente, com os níveis de HDL. O estudo concluiu que fatores de risco estão relacionados com o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, desde os seus estágios mais precoces, na infância.

Estudos de Tanaka e cols.²², realizados no Japão em 2.856 pacientes falecidos entre um mês e 39 anos de idade, revelaram a presença de estrias gordurosas em aortas de 29% das crianças menores de um ano. Entre um e nove anos, foram encontradas estrias gordurosas nas coronárias de 3,1% dos casos e, nas artérias cerebrais, em 1,9%. Acima dos 10 anos as lesões aumentaram nas artérias coronárias e cerebrais e progrediram com a idade, de forma que estrias gordurosas evoluíram rapidamente na 2ª década de vida, enquanto placas fibrosas aumentaram após a 3ª década. A presença de fatores de risco antemorte, como idade, colesterol sérico e níveis pressóricos estiveram positivamente relacionados com a extensão das lesões na aorta e coronárias. As lesões nas artérias cerebrais mostraram correlação significativa somente com níveis de pressão arterial.

Stary^{23,24} avaliou a progressão da aterosclerose nas

coronárias de crianças e adultos jovens, ao estudar artérias em necrópsias de 691 indivíduos que morreram desde o primeiro dia de vida até 39 anos. Observou a presença de células espumosas na íntima das artérias de 45% das crianças até 8 meses de idade, as quais regrediam após o primeiro ano de vida, voltando a acumular-se na puberdade, de forma que, entre 10 e 14 anos, 61% mostravam grande quantidade de células espumosas e de estrias gordurosas. Lesões avançadas foram encontradas nas proporções de 7%, 14%, 21%, 33%, 61% e 66% para indivíduos de 10 a 14 anos, 15 a 19, 20 a 24, 25 a 29, 30 a 34 e 35 a 39 anos, respectivamente, prevalecendo no sexo masculino.

Pesonen e cols.²⁵ analisaram o estreitamento das artérias coronárias de indivíduos entre um e 16 anos e observaram que, na coronária esquerda, o grau de estreitamento foi de 17% no primeiro ano de vida e de 34% entre 12 e 15 anos, sendo mais acentuado no sexo masculino. Aqueles que apresentaram estreitamento mais importante eram descendentes de avós procedentes de áreas com alta mortalidade por doença arterial coronariana, parecendo haver predisposição hereditária para essa doença.

Angelini e cols.²⁶ observaram a presença de proliferações na camada íntima em 95,3% de segmentos de coronárias de crianças entre um e cinco anos. Placas fibrosas foram detectadas desde os seis anos de idade e 24% dos indivíduos entre 16 e 20 anos apresentava uma ou mais placas. O local mais acometido foi a parte proximal da artéria descendente anterior.

Novos resultados do *Bogalusa Heart Study*²⁷ foram publicados após análise de aortas e coronárias em 150 necrópsias de indivíduos de seis a 30 anos de idade. O estudo reforçou a conclusão anteriormente obtida de que os fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose e enfatizou a necessidade da prevenção cardiológica desde o início da vida.

Kaprio e cols.²⁸ avaliaram a relação entre morte dos avós por doença arterial coronariana e espessamento da camada íntima em 136 crianças. A relação foi positiva para 77 crianças, sendo mais comum naquelas que apresentavam estreitamento luminal das coronárias.

O estudo multicêntrico *The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY)²⁹ revelou que todas as aortas e cerca de metade das coronárias direitas, em 1.532 necrópsias, apresentavam lesões ateroscleróticas nos indivíduos entre 15 e 19 anos e a extensão das lesões aumentou com o avanço da idade. A prevalência de lesões na coronária direita aumentou de 50%, no grupo mais jovem, para 75% no de 30 a 34 anos e foi maior em homens do que em mulheres. O sexo masculino apresentou envolvimento coronariano mais extenso e maior prevalência de evolução para formas mais avançadas das lesões.

Cornhill e cols.³⁰, do estudo PDAY, relataram o papel exercido pelos fatores de risco no desenvolvimento e progressão das lesões arteriais em jovens de 15 a 34 anos, indicando que a aterosclerose na aorta e coronária direita estava positivamente associada com níveis de LDL e VLDL, intolerância à glicose, tabagismo, hipertensão arterial e obesida-

de e negativamente relacionada, com níveis de HDL. Os autores sugeriram que a modificação precoce dos fatores de risco poderia ser benéfica para impedir a evolução da doença.

Tracy e cols.³¹, dando continuidade ao *Bogalusa Heart Study*, reforçaram os resultados obtidos desde o início da pesquisa, relacionando positivamente a presença de estrias gordurosas na aorta com níveis séricos, antes da morte, de colesterol total e LDL e inversamente com HDL e associando a ocorrência das lesões na coronária direita com altos níveis de colesterol total, LDL, VLDL e hipertensão arterial. Novos resultados mostraram que a presença de múltiplos fatores de risco concomitantes agrava as lesões ateroscleróticas na aorta e coronárias, demonstrando a ocorrência de um sinergismo de efeito sobre a evolução das lesões³².

Strong e cols.³³ relataram novos resultados do estudo PDAY, totalizando 2876 indivíduos estudados, entre 15 e 34 anos de idade, mortos por causas externas, confirmando as observações anteriores e concluindo que a prevalência e extensão das lesões aumentam rapidamente entre 15 e 34 anos de idade e que a doença aterosclerótica deve ser prevenida desde a infância e adolescência.

Comentários

Como já foi mencionado, o interesse pela aterosclerose na infância e adolescência surgiu no início do século XIX e, a partir de então, ocorreram vários relatos sobre a presença de lesões arteriais nessa faixa etária. Muitos estudos de necrópsia foram publicados, indicando o início precoce da formação das lesões ateroscleróticas na infância, até que o *Bogalusa Heart Study*, e o *PDAY Study*, relacionaram a ocorrência dessas lesões com a presença de fatores de risco e levantaram a possibilidade de que esses possam estar precocemente envolvidos no futuro desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Diante do exposto na literatura, é indiscutível a existência de evidências de que as lesões ateroscleróticas iniciam sua formação na infância e que essas lesões estejam relacionadas à presença de fatores de risco nessa faixa etária, apesar do número ainda pequeno de estudos no sentido de comprovar a relação com fatores de risco.

Apesar de todas essas evidências, é discutível na literatura a necessidade de realização de programas de rastreamento das concentrações séricas de lipídeos e lipoproteínas na faixa etária pediátrica. O rastreamento tem por finalidade a detecção e intervenção precoces sobre os possíveis níveis lipídicos elevados, considerando as alterações fisiológicas que ocorrem, por exemplo, na adolescência.

Alguns autores são contra o rastreamento dos níveis lipídicos na faixa etária pediátrica, alegando as dificuldades para realizá-lo, seu alto custo, os efeitos adversos de rotular-se uma criança como hipercolesterolêmica e a falta de demonstração dos benefícios da diminuição dos níveis lipídicos na infância para prevenção das doenças do adulto³⁴⁻⁴².

No outro extremo, encontram-se autores que são a favor do rastreamento universal de todas as crianças, independentemente da existência ou não de fatores de risco, de-

fendendo a idéia de que esse tipo de rastreamento é mais sensível e poderia beneficiar crianças com níveis lipídicos elevados⁴³⁻⁴⁶. O *Bogalusa Heart Study* recomenda o rastreamento dos fatores de risco cardiovascular para todas as crianças durante o exame pré-escolar ou antes, incluindo colesterol total e, se indicado, lipoproteínas, além de pressão arterial, peso e estatura, dieta, atividade física, tabagismo⁴⁷.

O *National Cholesterol Education Program* (NCEP) adotou uma posição intermediária, recomendando o rastreamento seletivo dos níveis lipídicos para crianças acima de dois anos de idade, com história familiar de hipercolesterolemia ou de doença cardiovascular precoce, ou seja, antes dos 55 anos, ou naquelas cuja história familiar não possa ser obtida¹.

A Academia Americana de Pediatria adotou e mantém as recomendações estabelecidas pelo NCEP⁴⁸ e a Sociedade Brasileira de Cardiologia, através do Segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias, também recomenda o rastreamento seletivo do perfil lipídico para crianças e adolescentes de dois a 19 anos, baseado na história familiar e na presença de outros fatores de risco⁴⁹. Os valores de referência encontram-se na tabela I.

A prevenção é a principal forma de controle das doenças decorrentes da aterosclerose e pouco tem sido realizado em termos de prevenção, especialmente na prática pediátrica. O pediatra, geralmente o único profissional que acompanha o indivíduo desde o nascimento, pode exercer importante papel na promoção da saúde cardiovascular e, dessa forma, não limitar seu foco de atenção às doenças da infância, mas abranger as doenças do adulto que têm origem na faixa etária pediátrica^{50,51}.

Conforme as recomendações da Academia Americana de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a determinação indiscriminada do perfil lipídico em crianças e adolescentes não é recomendável. Entretanto, o rastreamento deve ser realizado entre dois e 19 anos de idade nas seguintes situações: presença de avós, pais, irmãos, tios e primos de primeiro grau com doença arterial manifesta (doença arterial coronariana e/ou doença cerebrovascular e/ou periférica) antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres; parentes próximos com colesterol total ≥ 300 mg/dl ou triglicérides ≥ 400 mg/dl; presença de pancrea-

Lípides	Idade	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limitrofes	Aumentados
CT		< 170	170 - 199	≥ 200
LDL-c		< 110	110 - 129	≥ 130
HDL-c	< 10	≥ 40	-	-
	10 - 19	≥ 35	-	-
TG	< 10	≤ 100	-	> 100
	10 - 19	≤ 130	-	> 130

Fonte - Sociedade Brasileira de Cardiologia - Segundo Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias, 1996⁴⁹.

tite aguda, xantomatose, obesidade ou outros fatores de risco para doença arterial coronariana na criança ou jovem.

Infelizmente, nem todos os pediatras conhecem essas recomendações e poucos são aqueles que incluem rastreamento e prevenção das doenças do adulto na sua prática diária.

Portanto, a prevenção da aterosclerose é também responsabilidade do pediatra, que deve identificar e controlar os fatores de risco cardiovascular presentes na infância e adolescência, procurando promover a saúde cardiovascular do seu paciente, através da prevenção e/ou controle da obesidade, aconselhamento para prática regular de exercícios físicos, detecção e controle da hipertensão arterial, orientação quanto a hábitos alimentares saudáveis, desencorajamento do tabagismo nos adolescentes e, quando indicado, rastreamento dos níveis lipídicos^{46,51}.

As Sociedades de Cardiologia, em conjunto com as de Pediatria, talvez pudessem promover campanhas de esclarecimento e sensibilização dos pediatras para a prevenção, desde a infância, dos fatores que possam comprometer a saúde cardiovascular na vida adulta, além de campanhas de esclarecimento da população quanto a estilos de vida mais saudáveis.

Terminando nossa conferência, pode-se concluir que o processo de formação das lesões ateroscleróticas inicia-se na infância, com lesões detectadas desde o primeiro ano de vida. Os fatores de risco que favorecem o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas, já se encontram presentes na infância, e sua prevenção deve, também, iniciar naquele período.

Referências

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 495-501.
2. Ihara SSM, Novazzi JP, Fonseca FAH, Pinto LESA, Martinez TLR. Lipoproteínas e aterogênese. In: Martinez TLR. *Condutas Clínicas nas Dislipidemias*. Belo Horizonte: Health; 1997: 55-70.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
4. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-80.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
6. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
7. Kovanen PT. Atheroma formation: defective control in the intimal round-trip of cholesterol. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl E): 238-46.
8. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
9. Zeek P. Juvenile arteriosclerosis. *Arch Pathol* 1930; 10: 417-46.
10. Heald FP. The history of pediatric concern with atherosclerosis. In: Jacobson

- MS. Atherosclerosis Prevention: Identification and Treatment of the Child With High Cholesterol. New York: Harwood Academic Publishers, 1991: 9-14.
11. Fremont-Smith F. Arteriosclerosis in the young. *Am J Med Sci* 1908; 135: 199-207.
 12. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among united states soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953; 152: 1090-3.
 13. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 34: 209-29.
 14. Strong JP, McGill HC. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962; 40: 37-49.
 15. McGill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM, et al. General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968; 18: 498-502.
 16. McGill HC. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. *Lab Invest* 1968; 18: 560-4.
 17. Strong JP, McGill HC. The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 1969; 9: 252-65.
 18. Kagan AR. Aortic, coronary, and myocardial lesions in relation to various factors. *Bull World Health Organ* 1976; 53: 605-14.
 19. Vanecek R. Atherosclerosis of the coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976; 53: 509-18.
 20. Hirvonen J, Yla-Herttuala S, Laaksonen H, et al. Coronary intimal thickenings and lipids in Finnish children who died violently. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1985; 318: 221-4.
 21. Newman III WP, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 138-44.
 22. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143-56.
 23. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(suppl I): I 19-I 32.
 24. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl E): 3-19.
 25. Pesonen E, Norio R, Hirvonen J, et al. Intimal thickening in the coronary arteries of infants and children as an indicator of risk factors for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl E): 53-60.
 26. Angelini A, Thiene G, Frescura C, Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1-20 years): a histologic study in a northern Italian population. *Int J Cardiol* 1990; 28: 361-70.
 27. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 60 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 851-8.
 28. Kaprio J, Norio R, Pesonen E, Sarna S. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1960-8.
 29. The Pathobiological Determinants of the Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerosis lesions in youth: findings from the PDAY Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1291-8.
 30. Cornhill JF, Herderick EE, Vince DG. The clinical morphology of human atherosclerotic lesions: lessons from the PDAY Study. *Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 540-3.
 31. Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth: autopsy findings of The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995; 310(suppl 1): S37-S41.
 32. Berenson SG, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
 33. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young Study. *JAMA* 1999; 281: 727-35.
 34. Toronto Working Group on Cholesterol Policy. Asymptomatic hypercholesterolemia: a clinical policy review. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1028-121.
 35. Feldman W. Routine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics* 1990; 86: 150-1.
 36. Hulley SB, Newman TB, Grady D, Garber AM, Baron RB, Browner WS. Should we be measuring blood cholesterol levels in young adults? *JAMA* 1993; 269: 1416-9.
 37. Sox Jr HC. Screening for lipid disorders under health system reform. *N Engl J Med* 1993; 328: 1269-71.
 38. Newman TB, Garber AM, Holtzman NA, Hulle Y SB. Problems with the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 241-7.
 39. Canadian Task Force on Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1993 update: 2. Lowering the blood total cholesterol level to prevent coronary heart disease. *Can Med Assoc J* 1993; 148: 521-38.
 40. Newman TB, Browner WS, Hulley SB. The case against childhood cholesterol screening. *JAMA* 1990; 264: 3039-43.
 41. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia: the Muscatine Study. *JAMA* 1990; 264: 3034-8.
 42. Newman TB, Garber AM. Rastreo do colesterol em crianças e adolescentes. *Pediatrics* (Ed. Brasil.) 2000; 4: 345-7.
 43. Garcia RE, Moodie DS. Routine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics* 1989; 84: 751-5.
 44. Wynder E. An American Health Foundation monograph: coronary artery disease prevention: cholesterol, a pediatric perspective. *Prev Med* 1989; 18: 323-409.
 45. Franklin Jr FA, Brown RF, Franklin CC. Screening, diagnosis, and management of dyslipoproteinemia in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 399-449.
 46. Strong WB. Cholesterol screening as a component of pediatric preventive cardiology: the office setting in hyperlipidemia in children. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 623: 214-21.
 47. Berenson GS, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Cardiovascular risk in early life: the Bogalusa Heart Study. *Current Concepts. Michigan: Upjohn Company; 1991.*
 48. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-7.
 49. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias – detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 113-28.
 50. Jacobson MS. The pediatrician's role in atherosclerosis prevention. *J Pediatr* 1988; 112: 836-41.
 51. Bronfin DR, Urbina EM. The role of the pediatrician in the promotion of cardiovascular health. *Am J Med Sci* 1995; 310(suppl 1): S42-S47.