

LÍPIDOS EM CRIANÇAS E JOVENS

Um Problema de Saúde Pública

M.^a CARMO MARTINS, M.^a ODETE RODRIGUES, M.^a ADELINA GOMES,
AIDIL FONSECA, L. LIMA FALEIRO

Laboratório de Química Clínica, Instituto Nacional de Saúde. Consulta de Cardiologia Preventiva,
Instituto Português de Reumatologia. Lisboa

RESUMO

As doenças cardiovasculares constituem, entre nós, importante problema de Saúde Pública. Sabe-se que o processo aterosclerótico, que lhes está na base, depende, em muito, das hiperlipidemias, mormente das que se caracterizam por hipercolesterolemia e começa cedo, na infância. Este trabalho procurou inquirir dos valores dos lípidos sanguíneos, em crianças e jovens, comparando a prevalência de indivíduos em risco encontrados, com a obtida em uma amostra populacional de adultos, colhida de forma aleatória. Utilizaram-se os mesmos indicadores bioquímicos e métodos laboratoriais. Concluem os autores, ao verificarem os números altos de crianças e jovens com hipercolesterolemia e, sabendo que é possível fazer regredir estes valores, pela necessidade de se instituírem medidas preventivas, tão cedo quanto possível, na infância. Adiantam algumas ideias que julgam dever ser consideradas para implementar essas medidas.

SUMMARY

Lipids in Children and Youngsters - A Public Health Problem

Cardiovascular diseases represent an important Public Health problem among us. It is known that the atherosclerotic process on which they are based is mostly dependent on hyperlipidemia, mainly of those characterized by hypercholesterolemia and starts early in childhood. In this paper some lipid parameters were evaluated in children and youngsters and the prevalence of those at risk was compared with the one found in a population sample of adult people, collected at random, using the same determinations and laboratory methods. The authors conclude that preventive measures should be implemented as early as possible in childhood as there are many children and youngsters with hypercholesterolemia and the latter may become lower; some ideas and recommendations for those measures are pointed out.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem, entre nós, como na maioria dos países industrializados, a principal causa de mortalidade e morbidade e grande problema de Saúde Pública.

Para o desenvolvimento do processo aterosclerótico, que lhes está na base, concorrem um grande número de factores dos quais os mais importantes são os lípidos sanguíneos elevados, nomeadamente a hipercolesterolemia, a hipertensão e os hábitos tabágicos. É também hoje inquestionável que o processo aterosclerótico começa cedo, na infância, graças a conhecimento que advém de resultados obtidos em estudos de carácter epidemiológico^{1,2}, e nos campos da

patologia³, da pediatria⁴ e da genética⁵. Também não oferece dúvidas que o desenvolvimento da aterosclerose igualmente pode ser prevenido ou conseguir-se a sua regressão mediante a utilização de medidas dietéticas e/ou terapêuticas, de mudança de hábitos de vida que influenciem beneficemente os factores mencionados⁶.

Assim sendo, pareceu-nos importante debruçarmo-nos sobre um dos principais factores citados, os lípidos sanguíneos, inquirindo dos seus valores em amostra populacional constituída por crianças e jovens, dos 5 aos 14 anos, definidos clinicamente como saudáveis, com o objectivo de avaliar da necessidade de instituir, tão precocemente quanto possível, medidas de carácter preventivo das dislipidemias que possam vir a contribuir, entre

nós, para o seu controle, com conseqüente atenuação do papel que lhes cabe na etiologia da aterosclerose e suas sequelas mais comuns, o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Para comparação dos valores do colesterol e triglicéridos entre as crianças e jovens (5-14 anos) e os adultos servimo-nos de resultados previamente obtidos em uma amostra aleatória destes, usando os mesmos métodos laboratoriais.

Como indicadores de alterações do metabolismo lipídico foram considerados o colesterol total e o colesterol das lipoproteínas que fundamentalmente intervêm no seu transporte, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL) e ainda os triglicéridos.

MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização da Amostra Populacional

Definimos, à partida, a amostra populacional dentro de características bem determinadas, a seguir referidas, e por forma a ser-nos posteriormente possível retirar ilações para o todo da população, que igualmente as detenha, e desde que abrangida nos grupos etários considerados.

Nenhuma criança e jovem, participante deste trabalho, apresentava qualquer das situações a seguir mencionadas:

- Hipertiroidismo;
- Pré-diabetes;
- Patologia renal (síndrome nefrótica);
- Doença hepática, nomeadamente do armanejamento do glicogénio;
- Hipertensão arterial.

Relativamente a hábitos de vida e alimentares

- não tinham hábitos tabágicos nem alcoólicos,
- praticavam actividade física de acordo com a idade e os programas gimnodesportivos das escolas,
- tinham um regime alimentar sem diferenças calóricas de valorizar, embora pertencessem a diversos extractos sócio-económicos.

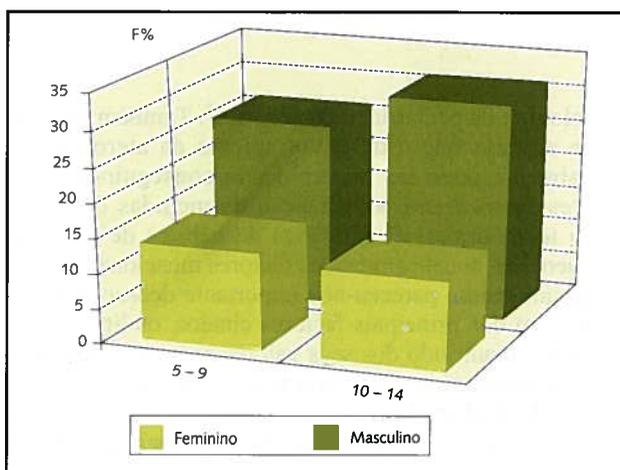


Fig. 1 – Distribuição da Amostra Populacional por grupos Etários e sexo

Globalmente a amostra foi constituída por 120 crianças e jovens do sexo feminino e 170 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 5 e os 14 anos, distribuídos por dois grupos etários, 5 a 9 e 10 a 14 (fig 1).

Condições Laboratoriais

Nas amostras de sangue colhidas sempre com jejum de 12 a 14 horas, os métodos e condições laboratoriais foram como segue, e deu-se particular importância à precisão, expressa em CV% e à Exactidão, em percentagem do valor esperado (Ex%) para as concentrações especificadas no material de referência.

Colesterol total: Doseamento enzimático com R. Trinder, CV% = 1,28 e Ex% = 0,46 para um valor médio, no material de referência, de 155mg/dl.

Colesterol das LDL: Determinaram-se o colesterol total o colesterol das HDL e os triglicéridos; o colesterol das LDL foi obtido utilizando a fórmula de Friedwald.

Colesterol das HDL: Método enzimático com reacção de Trinder, após precipitação das LDL+VLDL por ácido fosfotungstíco e ião magnésio, CV% = 3,56 e Ex% = 4,6 para um valor médio, no material de referência, de 44 mg/dl de colesterol das HDL.

Triglicéridos: Método enzimático com determinação do glicerol por gliceroquinase e glicerol-3-fosfato desidrogenase.

No material de referência usado, valor médio (X) = 73,9mg/dl, obtiveram-se respectivamente CV% = 1,91 e Ex% = 1,76.

Análise Estatística

Nas crianças e jovens estudados determinaram-se, para cada um dos constituintes lipídicos referidos, a média aritmética, (X), o desvio padrão(s) e o coeficiente de variação (CV%) por grupos etários e sexo, a mediana (Me), com os percentis 75% e 90%⁷. Inquiriu-se da existência ou não de significância estatística entre os valores médios obtidos por determinação, nos 2 sexos⁸. Os símbolos utilizados são como segue:

N = número de indivíduos analisados

X = média aritmética

s = desvio padrão

CV% = coeficiente de variação por cento

* = estatisticamente significativo para p<0,05

** = estatisticamente significativo para p<0,01

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Os resultados constam das figuras nºs 2 a 11 e quadros 1 e 2, sinópticos dos valores obtidos.

Colesterol Total e Colesterol das LDL

Os valores observados nas crianças e jovens (fig. 2) e quadro 1 revelam significância estatística para a diferença das médias entre os 2 sexos, com valores mais altos no sexo feminino.

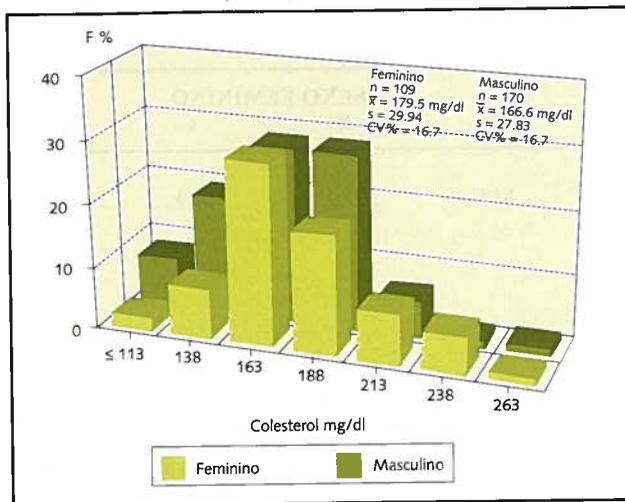


Fig. 2 – Distribuição dos Valores de Colesterol Total em crianças e jovens

Os resultados, relativamente aos dos adultos, *quadro 2*, são consideravelmente mais baixos, cerca de 21%.

Todavia os valores médios obtidos 166,6 e 179,5mg/dl respectivamente nos sexos masculino e feminino são mais elevados que o valor preconizado, (110mg/dl) - OMS, relatório de uma Comissão de Peritos⁹. Se tivermos em atenção os limites considerados pela Conferência de Consenso Americano, National Institute of Health (NIH),¹⁰ que referem estarem crianças e adolescentes com níveis de colesterol entre 170 e 185mg/dl em risco moderado e se esses valores ultrapassarem os 185 mg/dl, em alto risco, podemos considerar que, na população estudada e relativamente a colesterol total, os números seguintes em percentagem do total, por sexo, são reveladores de quão importante é este factor de risco:

	Sexo masculino	Sexo feminino
Risco moderado	32,9%	22,7%
Risco grave	8,8%	23,5%

Nos adultos os resultados que se apresentam na *figura 6 e quadro 2*, são reveladores de problemas importantes: valores médios superiores ao aconselhável, 209 e não

200mg/dl, inclinação à direita da curva, em relação com o número de colesterolémias encontradas superiores a este valor, cerca de 50%.

Considerando como em risco moderado os detentores de colesterol entre 200 e 240mg/dl e em risco grave os que apresentam valores superiores a 240mg/dl, Conferências de Consenso Americana e Portuguesa^{11,12}, observámos:

	Sexo masculino	Sexo feminino
Risco moderado	23,8%	20,9%
Risco grave	33,5%	34,2%

Estes números permitem-nos concluir que, no que respeita aos valores da colesterolémia, as duas populações estudadas, crianças e jovens por um lado e adultos por outro, apresentam problemas que se traduzem respectivamente e em termos globais em 44% das crianças e jovens e 30,7% dos adultos em risco moderado ou grave de desenvolvimento do processo aterosclerótico.

A linha evolutiva, dos valores da mediana, ao longo dos vários grupos etários considerados, e dos percentis 75, e 90, e que se expressa nas *figuras 4 e 5*, reforça esta mesma asserção, pondo em evidência uma subida no sexo feminino, e, mesmo no sexo masculino, embora aqui pareça haver tendência para decréscimo a partir dos 55 anos.

Pelo que se refere ao colesterol das LDL, crianças e jovens têm, logicamente, valores de colesterol das LDL tal como de colesterol total, com significância estatística entre a diferença das médias obtidas nos 2 sexos (*figura 6, quadro 1*).

Reportando-nos igualmente aos valores da Conferência citada¹⁰ em que devem considerar-se em risco moderado as crianças com valores de LDL entre 110 e 140 mg/dl e em risco grave as que têm concentrações superiores a 140mg/dl observámos, em percentagem, na população analisada:

	Sexo masculino	sexo feminino
Risco moderado	27,1%	27%
Risco Grave	7,28%	18,7%

Em termos globais, e relativamente ao colesterol das LDL, 17,2% das crianças e jovens do sexo masculino e

Quadro 1 – Sinópse dos valores dos lípidos em crianças e jovens, de ambos os sexos

	N	SEXO MASCULINO			CV%	N	SEXO FEMININO		
		X	s				X	s	CV%
Colesterol Total	170	166.6**	27.83	16.6	109	179.5**	29.94	16.7	
Colesterol HDL	151	51.7	13.96	27.0	104	52.3	14.96	28.6	
Colesterol LDL	151	102.4**	27.04	26.4	105	114.4	32.62	28.5	
Trigliceridos	170	66.4	24.33	36.6	119	68.6	27.4	39.8	

Quadro 2 – Sinótese dos valores do Colesterol e Trigliceridos em adultos de ambos os sexos

	N	SEXO MASCULINO			CV%	N	SEXO FEMININO		
		X	s				X	s	
Colesterol Total	734	209.6	45.4	21.7	865	209.9	44.9	21.4	
Colesterol HDL									
Colesterol LDL									
Trigliceridos	734	129.0**	116.9	90.3	865	95.0*	53.9	56.4	

22,85% das do sexo feminino estão em risco de desenvolvimento de aterosclerose.

Porquê valores tão elevados do colesterol total, colesterol das LDL, de indivíduos em risco, relativamente a concentrações destes constituintes séricos? Que causas lhes poderão estar na base?

O número elevado de indivíduos em risco só em pequena percentagem poderá corresponder a heterozigotias da chamada hipercolesterolemia familiar (HF), talvez a mais grave alteração genética ligada a importantes intervenientes de natureza proteica no metabolismo lipídico.

Esta doença, de transmissão autossómica dominante, tem a ver com mutações de diferentes tipos no agrupamento genético que comanda a síntese dos receptores celulares das LDL, quer no aspecto quantitativo (chega a ser zero nas homozigotias), quer no de alterações do seu funcionamento.

Admitindo que, na nossa população, se verificam os números citados na bibliografia¹⁵ de um homozigoto em um milhão de indivíduos e um heterozigoto por cada 500, existirão entre nós 10 dos primeiros e 20.000 dos segundos. Não é portanto provável que às crianças, jovens e adultos em risco, corresponda, na sua totalidade, qualquer uma destas situações. Não podendo ignorar que elas existam, a causa dos valores elevados do colesterol total das LDL deverá ser atribuída a outros factores.

Julgamos que, tal como sucede em vários países, a explicação estará no concurso de influências genéticas conjugadas com factores ambientais dos quais destacamos, pela sua importância, a alimentação rica em ácidos gordos saturados e colesterol¹⁵.

Se atentármos em que:

– a nossa população consome 37% de gorduras animais e vegetais sendo 16,2% de origem animal e que deveria consumir apenas 25% das quais 8,4% de origem animal;

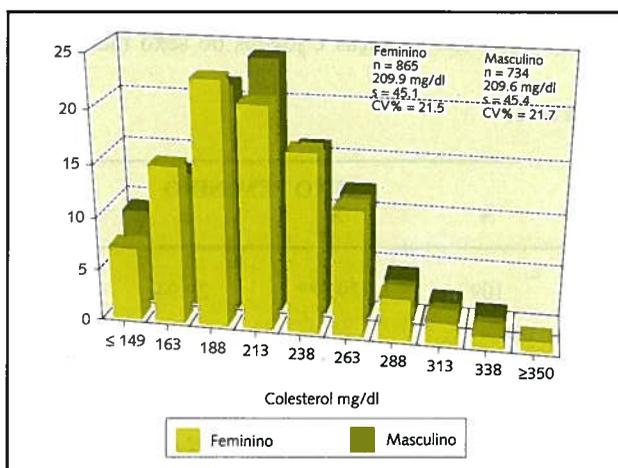


Fig. 3 – Distribuição dos Valores do Colesterol em Adultos de ambos os sexos

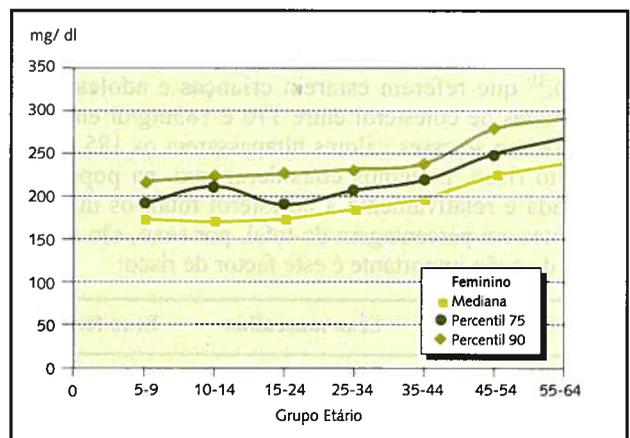


Fig. 4 – Evolução dos Valores da Mediana, dos percentis 75 e 90 para o colesterol total, em crianças e adolescentes.

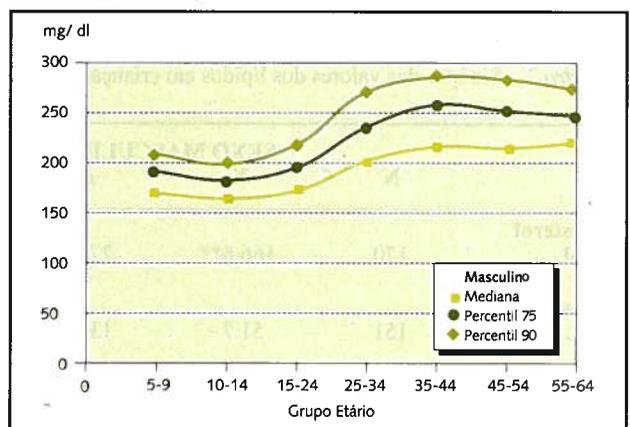


Fig. 5 – Evolução dos Valores da Mediana, dos percentis 75 e 90 para o colesterol total, em crianças e adolescentes.

– que ingere quantidades de colesterol da ordem dos 404mg/dia, cerca de 36% mais do que seria recomendável (30mg/dia), facilmente compreendemos que a alimentação deve influenciar grandemente os níveis de colesterol e consequentemente das LDL entre nós e, por, inferência, nas populações estudadas, de crianças, jovens e adultos¹⁶.

Ora, estudos de carácter epidemiológico, efectuados em diversos países e experimentais, em animais de laboratório, relacionam directamente, de forma inquestionável, o colesterol, nas placas ateroscleróticas, com o aumento das LDL e o risco aterosclerótico responsabilizando por tal o mecanismo seguinte:

• a alimentação, rica em ácidos gordos saturados e colesterol, faz com que este se acumule nas células mormente hepáticas, onde, fundamentalmente, se realiza a síntese dos receptores das LDL e vá frená-la simulando heterozigotia de FH sem que esta exista verdadeiramente. Com menos receptores de LDL sintetizados, diminui a remoção das LDL e estas aumentam no sangue circulante acelerando o desenvolvimento do processo aterosclerótico.

Os valores de colesterol total e do colesterol das LDL sobem, praticamente de forma contínua, segundo os vários grupos etários. Porquê?

A razão justificativa desta observação (*quadros 1 e 2, figuras 4 e 5*) parece estar ainda, em parte, relacionada com a diminuição da síntese das LDL que se acentua com a idade e que a alimentação incorrecta no aspecto atrás referido potencializaria.

Por outro lado alterações ligeiras de certas hormonas, nomeadamente da tiroideia e estriol seriam também responsáveis por esta evolução com a idade.

Nas crianças e jovens do sexo feminino, o colesterol total e o colesterol das LDL são mais elevados relativamente ao sexo masculino, com significância estatística. Porquê?

Julgamos dever estar a justificação para este achado no facto de as nossas crianças e jovens, do sexo feminino,

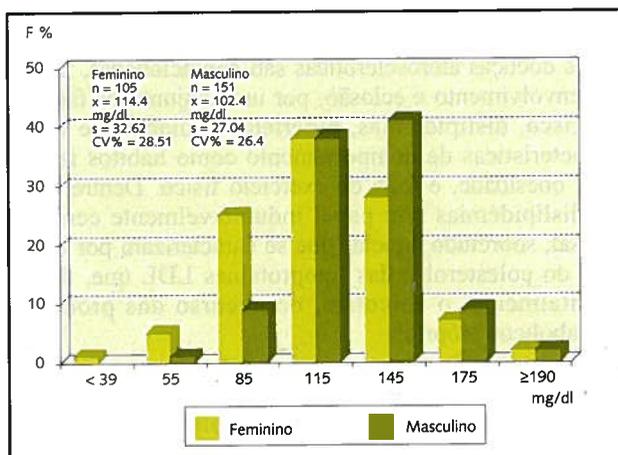


Fig. 6 – Distribuição dos Valores de Colesterol das LDL em crianças e jovens

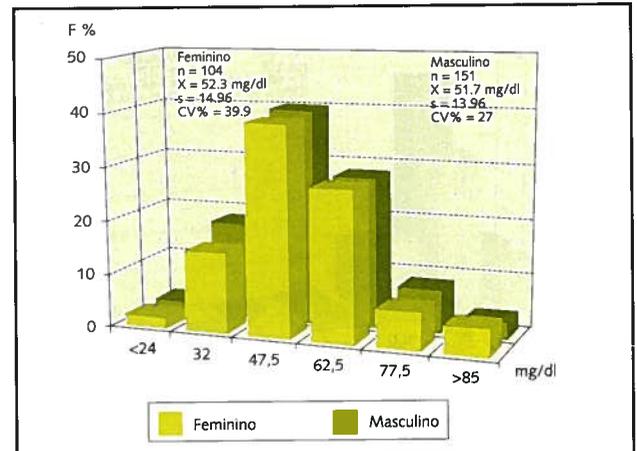


Fig. 7 – Distribuição dos Valores de Colesterol das HDL em crianças e jovens de ambos os sexos

praticarem menos desportos pois que o aumento do colesterol, no grupo em que se situa a adolescência e relacionado com a maturidade sexual, é observável em ambos os sexos.

Colesterol das HDL

Os resultados obtidos (*Fig. 7*) revelam, como valores médios para o colesterol das HDL, 52,3 e 51,7 mg/dl respectivamente nas crianças e jovens do sexo feminino e masculino, sem significância estatística.

Se atentarmos em que o papel das HDL, aqui definido através do colesterol que transportam, é tido como antiaterogénico, dado que lhes cabe missão importante ao captar e mobilizar o colesterol dos tecidos para o respectivo catabolismo, a população de crianças e jovens analisada está, em cerca de 90%, protegida relativamente a este factor de risco. É que, porque não possuímos para os grupos etários considerados, valor discriminatório entre as concentrações de colesterol das HDL tidas por fisiológicas, tomando em consideração o valor dos adultos, 35mg/dl, 90% das crianças e jovens tem valores superiores a este. Em termos genéricos é esta a realidade, o que não quer dizer que, nos 10% restantes, não deva prestar-se atenção a esses valores, em termos individuais, sobretudo se o colesterol total e/ou os trigliceridos, se encontrarem elevados ou se as crianças e jovens provierem de famílias com doenças cardiovasculares.

TRIGLICERIDOS

As concentrações obtidas (*fig. 8*), (*quadro 1*) revelam valores médios de 68,6 e 66,4 mg/dl respectivamente nos sexos feminino e masculino. Relativamente aos adultos (*quadro 2*) são consideravelmente mais baixas, pois nestes (*fig. 9*) os valores médios situam-se em 129 e 95mg/dl respectivamente nos sexos masculino e feminino.

Embora sem certeza sobre o risco que um aumento da concentração de trigliceridos acarreta nas crianças e jovens, os valores mais elevados são, nas que analisámos, os seguintes, expressos em percentagem do total.

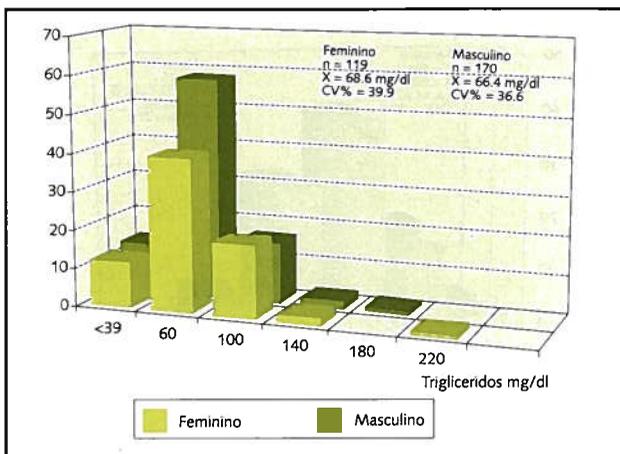


Fig. 8 – Distribuição dos Valores dos Trigliceridos em crianças e jovens

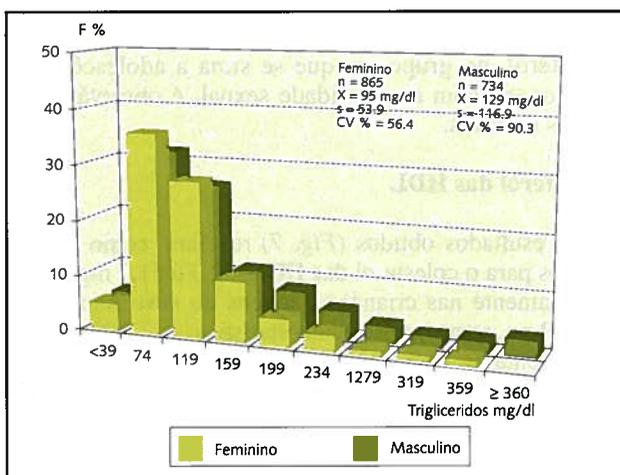


Fig. 9 – Distribuição dos Valores dos Trigliceridos em adultos de ambos os sexos

	Sexo masculino	sexo feminino
Superior a 100mg/dl	8,23%	14,2%
Superior a 200mg/dl	-	0,84%

Nos adultos, por outro lado, onde se estabelece como limiar de risco, embora discutível, o valor limite de 200mg/dl o número de indivíduos com concentração superior a esta é, no sexo masculino, de 14,05% e no feminino de 4,74%.

As linhas evolutivas da mediana e dos percentis 75 e 90 (fig. 10 e 11) sobem continuamente no sexo feminino e no masculino até aos 55 anos para depois descerem. Nas crianças, contudo, os valores de triglicerídios não parecem, globalmente, indicativos de risco importante embora isoladamente, e, sobretudo se associados a valores baixos do colesterol das HDL ou aumento do colesterol total e das LDL, devam constituir motivo de alerta^{17,18}.

Não nos parece pois relevante o problema das populações estudadas relativamente aos triglicerídios embora os homens adultos, como é usual, detenham valores altos em percentagem considerável, 14,05%. Na população

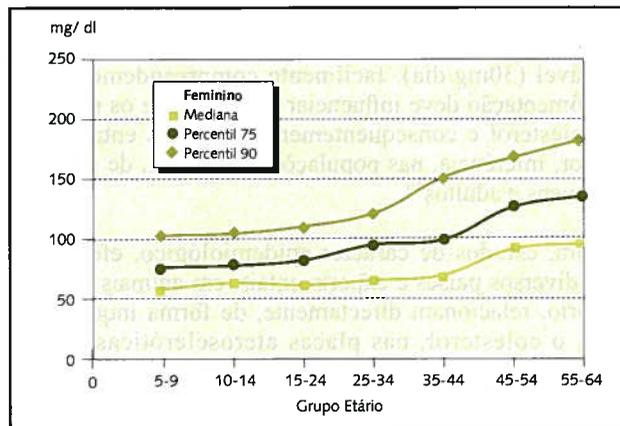


Fig. 10 – Evolução dos valores da Mediana, dos Percentis 75 e 90 para os Trigliceridos em crianças, jovens e adultos

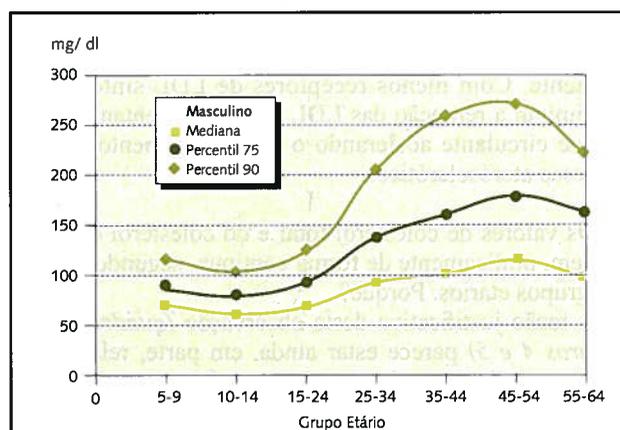


Fig. 11 – Evolução dos valores da Mediana, dos Percentis 75 e 90 para os Trigliceridos em crianças, jovens e adultos

adulta considerada, aleatória, estarão certamente presentes indivíduos com obesidade, alcoolismo ou diabetes não controlada que, habitualmente, são responsáveis por subida dos valores dos triglicerídios.

Os Resultados Obtidos, sua importância em Saúde Pública

As doenças ateroscleróticas são condicionadas, no seu desenvolvimento e eclosão, por um conjunto de fatores de risco, dislipidémias, hipertensão, diabetes e certas características de comportamento como hábitos tabágicos, obesidade, e falta de exercício físico. Dentre estes, as dislipidémias têm papel indubitavelmente central e causal, sobretudo aquelas que se caracterizam por elevação do colesterol e das lipoproteínas LDL que, fundamentalmente, o veiculam, no decurso dos processos metabólicos próprios.

Pudemos comprovar:

- altas prevalências de hipercolesterolémias com concomitante elevação das LDL nas crianças e jovens estudados, mesmo no grupo etário mais baixo, o das crianças dos 5 aos 9 anos;

- que a prevalência de hipercolesterolemia continua e se agrava nos grupos etários mais avançados;
- que, embora não tenhamos usado metodologias para tal específicas, as hipercolesterolemias encontradas não são heterozigóticas de HF mas terão, na base, erros dietéticos ligados a ingestão, maior do que seria aconselhável, de gorduras animais ricas em ácidos gordos saturados e colesterol.

Em função destes resultados pensamos ter objectivado a importância das hipercolesterolemias na comunidade e o problema de Saúde Pública que constituem, em ligação com a necessidade de fazer diminuir a prevalência e incidência de doenças cardiovasculares.

Sabendo que é possível fazer regredir as hipercolesterolemias para valores considerados aconselháveis¹⁹, através de medidas preventivas adequadas, deverão estas começar muito cedo, na infância. Alguns autores chegam a preconizar que se iniciem rastreios das hipercolesterolemias cerca dos 2 a 5 anos de idade¹⁰. E estes rastreios seriam importantes não só para identificar indivíduos em risco de desenvolverem problemas cardiovasculares mais ou menos cedo, mas também, para que a compreensão do que é um estilo de vida saudável e do papel que o próprio tem na sua conquista, seja interiorizada e vivida, circunstância que não se verifica entre nós²⁰.

Na verdade em idade pré-escolar, os nossos comportamentos têm a ver com o ambiente no seio da família, depois passam a ser profundamente influenciados pelos companheiros, pelo meio social e, sobretudo, pela escola e sistema educacional vigente, a dar maior ou menor importância a actividades gimnodesportivas. E, se não aprendermos cedo o que é um estilo de vida saudável, chegaremos à idade adulta sem nos termos preocupado com a nossa própria saúde, qualidade de vida, longevidade e, nessa altura, talvez o processo aterosclerótico já esteja profundamente instalado e não se compadeça com regimes dietéticos a instituir ou hábitos de vida fisicamente activa a implementar. Terá então que recorrer-se a medicamentos que, sustentando embora a aterosclerose a nível vascular, terão efeitos secundários, ainda de extensão imprevisível.

Neste processo longo de educação para a saúde a começar cedo, na infância, o médico, os pais, o professor, terão papel central.

Assim sendo, pensamos que as autoridades de saúde deviam organizar todo um esquema de prevenção da hipercolesterolemia a começar na infância que incluiria:

- rastreio do colesterol a ser efectuado tão cedo quanto possível, da primeira vez que a criança efectue análises para controlo da saúde ou diagnóstico de alguma doença, ou pelo menos, ao chegar à idade escolar. Por cada criança em risco encontrada, far-se-ia estudo de família, alertando os membros atingidos para a necessidade de se prevenir e/ou tratarem;
- promoção de actividades gimnodesportivas em que a escola seria elemento dinamizador;
- educação respeitando hábitos alimentares, a envolver a própria indústria e os diversos profissionais ligados à alimentação;
- esclarecimento, através de acções de diferentes tipos, sobre o papel dos hábitos tabágicos que podem

potencializar a eclosão de dislipidémias, do alcoolismo, tão cedo quanto possível, na escola, na família, na sociedade.

CONCLUSÕES

Comprovada entre nós a prevalência elevada de hiperlipidémias, mormente das que correspondem a hipercolesterolemias, na infância e juventude, concluímos pela necessidade de as detectar e prevenir tão precocemente quanto possível, como medida de grande interesse em Saúde Pública.

BIBLIOGRAFIA

1. NEWMAN WP, FREEMAN DS et al: Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa heart study. *New Engl J Med* 1986; 314: 138-144
2. KNNIMAN JT, HERMNS RJJ, HANTVAST JEAJ: Serum total and high density lipoprotein cholesterol concentrations in rural and urban boys from 16 countries. *Atherosclerosis* 1980; 36: 529-537
3. Committee on Atherosclerosis and hypertension in childhood of the Council of Cardiovascular Disease in the Young and the Nutrition Committee, American Heart Association. AHA Position Statement: diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. *Atherosclerosis* 1986; 6 685A - 692A
4. BERENSON GS, EPSTEIN FH: Conference on blood lipids in children: optimal levels for early prevention of coronary artery disease. Workshop report: epidemiology section, American Health Foundation, *Prev Med* 1983; 12: 741-797
5. KWITEROVICH PO, LEVI RI, FREDERICKSON DS: Early detection and treatment of familial type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1973; 1: 118-122
6. BARTH JD, ARNTZENIUS AC: Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL cholesterol and HDL cholesterol: a perspective. *European Heart Journal* (1991) 12, 952-957
7. JOHN E FREUD: *The Median in Statistics, a first Course* - Ed: Prentice-Hall, Inc, Englewood Cliffs, New Jersey: 41-51
8. JOHN E FREUD: *Differences between means in Statistics, a first Course* - Ed: Prentice-Hall, Inc, Englewood Cliffs, New Jersey: 221-255
9. OMS: Comissão de Peritos - Prevenção de doenças coronárias. Série de Relatórios Técnicos: Nº 678, Edição em português da FPC, Lisboa 1983
10. Preventive Medicine - American Health Foundation 1989:18: 3
11. CONSENSUS CONFERENCE: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: (14)2080 - 2086
12. Conferência Nacional de Consenso: Simpósio Internacional sobre o colesterol e as Doenças Cardiovasculares. Edição do SPC/FPC, Lisboa 1988.
13. FALEIRO LL, MARTINS MC, RODRIGUES MO: O Colesterol das Lipoproteínas HDL em crianças e jovens - Arquivos do INSA, 1986; 11
14. KWITEROVICH PO, LEVI RI, FREDERICKSON DS: Neonatal diagnosis of familial type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1973; 1: 118-122
15. MICHAEL S BROWN, JOSEPH L GOLDSTEIN: How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Scientific American* 251-5: 2-10
16. FA GONÇALVES FERREIRA, JA AMORIM CRUZ, LA REGO DE AGUIAR, ILDA MARTINS, M CARLOTA MANO, M ASCENÇÃO DANTAS: Inquérito Alimentar Nacional. *Revista do Centro de Estudos de Nutrição* 1980; 12: nºs 1/2.
17. GERD ASSMAN, HELMUT SCHULTE: Triglycerides and atherosclerosis - results from the prospective cardiovascular Munster study in Atherosclerosis Reviews. - Vol. 22 - Triglycerides: The role in Diabetes and atherosclerosis, Ed Raven Press. NY 1991; 22
18. Strategies for the prevention of coronary heart disease in Lipid metabolism disorders and coronary heart disease - MMV Medizin Verlag, Bertelsmann Publishing Group (1989). G Assmann (ed)
19. The recognition and management of hyperlipidemia in adults - a policy statement of the Atherosclerosis Society. Valencia. October, 1987, In Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease, G Assmann (ed), MMV Medizin Verlag (1989)
20. INES PINTO, JORGE REIS, JM PEREIRA MIGUEL: O colesterol e a educação alimentar em Portugal - *Revista Portuguesa de Nutrição*, 1990; II: 23-39