

ESPESSAMENTOS DA ÍNTIMA E SUA RELAÇÃO COM A ATEROSCLEROSE EM HUMANOS

Carmen Lucia Bassi*
Rosângela Fernandes Garcia**
Marcílio Hubner de Miranda Neto**

BASSI, C. L.; GARCIA, R.F.; MIRANDA-NETO, M.H. Espessamento da íntima e sua relação com a aterosclerose em humanos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 1 (1): 39-44, 1997.

RESUMO. Este trabalho consta de uma revisão literária que aborda os constituintes da parede arterial, destacando as alterações morfológicas que ocorrem em função da idade e sua relação com o desenvolvimento da aterosclerose. Dentre as inúmeras alterações já descritas sobre os constituintes fibrosos da parede arterial, buscamos destacar uma dos mais precoces e progressivas, as alterações morfológicas dos constituintes da túnica íntima (fibras musculares lisas, colágenas e elásticas). Alterações na túnica íntima são descritas por vários autores, sob a forma de espessamentos, estando presentes em recém-nascidos e tendem a aumentar com o decorrer da idade. Ocorrem com maior frequência nas regiões de origem, bifurcação e nas ramificações dos vasos arteriais, sendo estes locais mais sujeitos a choque mecânico provocado pelo fluxo sanguíneo. Dentre os distúrbios clínicos que acometem os vasos arteriais, o mais comum é a aterosclerose, o qual dificulta a passagem do fluxo sanguíneo para o tecido ou órgão irrigado por estes vasos. Alguns autores descrevem que as alterações morfológicas com o espessamento intimal apenas fazem parte do envelhecimento natural da parede do próprio vaso enquanto outros consideram tais alterações como precursores da aterosclerose, visto que o espessamento intimal encontra-se com mais frequência nos locais de maior incidência de placas ateroscleróticas.
PALAVRAS - CHAVE: Aterosclerose; Envelhecimento; Fibrose.

THICKENING OF THE INTIMA AND ITS RELATION WITH ATHEROSCLEROSIS IN HUMANS

BASSI, C. L.; GARCIA, R.F.G.; MIRANDA-NETO, M.H. Thickening of the intima and its relation with atherosclerosis in humans. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 1 (1): 39-44, 1997.

ABSTRACT: This work comprises a bibliographic review which focuses on the constituents of the arterial wall, emphasizing the morphological alterations that occur due to age and their relation with the development of atherosclerosis. Among the many alterations already described of the fibrous constituents of the arterial wall, we tried to focus on one of the earliest and most progressive, the morphological alterations of the components of the tunica intima (smooth muscle fibers, collagen and elastic fibers). Alterations of the tunica intima are described by several authors as thickenings, which are present in new-borns and tend to increase with aging. They occur most frequently on the regions of origin, bifurcation and ramification of the arterial vessels, which are the most subject to mechanical impact by the blood flow. Among the clinical disturbances that incide on the arterial vessels, the most common is atherosclerosis, which trouble the passage of blood flow to the tissue or organ supplied by the affected vessels. Some authors report that the morphological alterations with thickening of the intima only are part of the natural aging of the vessel wall. On the other hand other authors¹² consider such alterations as precursors of atherosclerosis, once the thickening of the intima is found most frequently on the sites of greater incidence of atherosclerotic plaques.

KEY WORDS: Atherosclerosis; Aging; Fibrosis.

Introdução

As artérias sistêmicas são vasos que conduzem sangue rico em oxigênio para todo o organismo.

Sendo sua função de suma importância, motivamo-nos em fazer uma revisão literária das alterações morfológicas dos constituintes da parede arterial que ocorrem com o envelhecimento. Tais alterações podem levar a modificações fisiológicas e/ou fisiopatológicas, pois segundo SCHORNA-

GEL (1956), durante a vida, a estrutura das artérias estão sujeitas a mudanças contínuas, tanto por fatores hormonais e mecânicos, quanto mudanças no metabolismo dos indivíduos ou dos tecidos da própria parede arterial.

As artérias são constituídas basicamente por três túnicas: íntima, média e adventícia. Dentre as alterações da parede arterial destacam-se alterações nos componentes fibrosos (tecido elástico, muscular e colágeno) da túnica íntima sob a forma

* Mestranda da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

** Professores do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá

de espessamentos. Diversos autores descrevem a relação destes espessamentos com a incidência e progressão da aterosclerose.

A aterosclerose caracteriza-se pela formação de ateromas, termo que designa a deposição de placas fibrolipídicas. Sendo de origem multifatorial, destaca-se o envelhecimento como fator de risco mais importante no desenvolvimento da aterosclerose (VELICAN & VELICAN, 1983).

Tendo em vista a grande importância funcional de tais vasos e sua suscetibilidade a distúrbios clínicos, motivamo-nos no sentido de investigar o espessamento intimal, em função da idade, com o objetivo de obter substratos para a compreensão da relação de tais espessamentos com a incidência e progressão da aterosclerose.

Desenvolvimento

Alterações Morfológicas

Sendo o sistema arterial de tão grande importância para o nosso organismo e por serem vasos sujeitos a variações de pressão criadas pelo bombeamento de sangue pelo coração, é razoável supor que alterações morfológicas e anomalias diversas podem acometê-los durante a vida.

As artérias são constituídas basicamente por três camadas ou túnicas: a túnica íntima, interna, constituída por endotélio e separada da túnica média por uma lâmina de tecido elástico, a lâmina elástica interna; a túnica média, formada por fibras elásticas e musculares, limitando-se da túnica adventícia, mais externa, por uma lâmina elástica externa. Esta túnica mais externa apresenta predominância de tecido colágeno (ROBBINS, 1969; HAM & COMARCK, 1977; SNELL, 1985). De acordo com a predominância de um ou outro tipo de fibra que compõe a túnica média, as artérias podem ser classificadas em: artérias de natureza muscular, com predominância de fibras musculares lisas, sendo vasos de médio calibre com função de distribuir o sangue através de contrações do músculo liso; e artérias de natureza elástica, com predominância de tecido elástico, as quais suportam grandes pressões sanguíneas, sendo vasos de grande calibre que se encontram mais próximos do coração.

Alterações dos constituintes da parede arterial, com a idade, podem levar a modificações fisiológicas e/ou fisiopatológicas que se refletirão sobre os órgãos por elas irrigados.

Dentre as alterações destacam-se os espessamentos da túnica íntima em função da idade. WILENS (1951) relata que ao nascimento, a túnica íntima é constituída por endotélio repousando diretamente sobre a membrana basal ou sobre a membrana elástica limitante interna, contudo, a túnica íntima adquire uma zona fibrosa subendotelial, tornando-se separada da média por uma camada músculo-elástica.

O espessamento da túnica íntima é precoce e progressivo, ocorrendo um aumento gradativo dos elementos celulares, especialmente células musculares lisas e tecidos intersticiais, além de grandes modificações que ocorrem na lâmina elástica interna (FABRE *et al.*, 1968). Este aspecto foi confirmado por FERNANDES (1993) ao analisar a origem da artéria mesentérica superior, em diferentes idades. A autora descreve que nas regiões de espessamento a lâmina elástica interna delaminava-se, sendo também observado proliferação de fibras musculares, colágenas e elásticas.

LAFAYETTE (1984) relata que as modificações sofridas pelos vasos iniciam-se logo na primeira década de vida, atingindo especialmente a túnica íntima.

O espessamento não ocorre de modo aleatório ao que parece, sendo encontrado em locais preferenciais.

O espessamento intimal localizado nas origens, bifurcações e ramos foi descrito por JAFFE *et al.* (1968) ao analisar as artérias coronárias de recém-nascidos. Nas primeiras décadas, esses espessamentos aumentam em área e profundidade, sendo concorde com GROSS & FITES (1977) os quais relatam que o espessamento intimal em jovens é caracterizado pelo aumento da substância fundamental, do colágeno, das células musculares lisas indiferenciadas e das fibras elásticas, particularmente nos sítios de ramificação arterial, sendo por eles denominados de almofadas.

Segundo BOGLIOLO (1981), os coxins músculo-elásticos são constituídos por células musculares lisas indiferenciadas, substância fundamental, algumas fibras colágenas e maior número de fibras elásticas, as quais são sintetizadas pelas células musculares lisas. Estas, por sua vez, podem vir da média, através de fenestrações da lâmina elástica interna. A migração continuaria após o nascimento, levando ao povoamento de toda túnica íntima.

ma por essas células capazes de sintetizar substância fundamental, fibras colágenas e elásticas o que, com o passar do tempo, resultaria no espessamento da túnica íntima. Este processo também é descrito por GROSS & FITES (1977) e BENDITT & GOWN (1980), os quais relatam que as células musculares lisas são capazes de migrar da túnica média para a túnica íntima de acordo com estímulos variados, tais como lipoproteínas específicas, estando assim presentes em áreas de espessamento intimal.

Além das alterações, com relação ao tecido fibroso da parede das artérias, as regiões de espessamento também podem apresentar infiltração de lipídios, estando presentes já no início da infância e adolescência, tanto intra quanto extracelularmente, junto com fragmentos celulares, especialmente nas áreas de espessamento. Esta característica também foi observada por GROSS & FITES (1977) os quais descrevem a aumentada proliferação celular em crianças, sendo o depósito lipídico intracelular comum em adolescentes.

Artérias coronárias, mostrando vários tipos e graus de hiperplasia da túnica íntima, foram investigadas por SINAPIUS (1980) o qual mostra a existência de lipídios intracelulares nas células musculares lisas e também depósitos lipídicos extracelulares.

Depósitos lipídicos em áreas de espessamento também foram encontrados por MEYER *et al.* (1980) que em, ao analisar a bifurcação aórtica humana, descreveram que os maiores depósitos de lipídios ocorrem na parede posterior do vaso, o que parece estar relacionado com o desenvolvimento proeminente da túnica íntima neste local e com o padrão levemente curvado da bifurcação.

É observado também que nas regiões de espessamento intimal ocorre aumento no contingente de fibras elásticas (RUGGERI & MOTTA, 1984) e colágenas (JOHNSON *et al.*, 1986).

Aterosclerose

Dentre os distúrbios que podem afetar as artérias, a aterosclerose destaca-se como a mais comum. Esta patologia é caracterizada pela formação de ateromas, termo que designa a deposição de placas fibrolipídicas circunscritas na parte interna e medial da parede arterial (ROBBINS, 1969), podendo levar a conseqüências graves, tais como infarto e aneurismas.

Segundo LAFAYETTE (1984), o vaso sanguíneo normal consiste de um sistema fibromuscular justamente organizado, altamente regulado e intimamente integrado. Quando há aterosclerose, há um quadro alterado de proliferação de células musculares lisas, depósito de tecido conjuntivo e acúmulo de lipídios. Os lipídios e outros componentes do plasma podem penetrar na túnica íntima devido à ruptura no endotélio, podendo também haver deposição de plaquetas as quais liberam uma substância que pode estimular a proliferação de células musculares lisas, fato também citado por BONDJERS *et al.* (1986). Vinculado a esta proliferação celular está o aumento do tecido conjuntivo. O aumento na fragilidade intimal e síntese de colágeno, além da injúria endotelial seguida pela proliferação das células musculares lisas, são elementos fundamentais no processo da aterogênese (JOHNSON *et al.*, 1986).

A aterosclerose desenvolve-se em etapas progressivas, sendo inicialmente formada a placa ou estria lipídica. Esta é formada por acúmulo extracelular de lipídios e por células carregadas de lipídios e lipoproteínas. Este fato é relatado por OREKHOV *et al.* (1986) os quais analisaram a camada subendotelial da túnica íntima da aorta humana e relataram que esta apresenta-se ocupada por células musculares lisas modificadas as quais estão mais intimamente relacionadas com as manifestações ateroscleróticas do que outras formas, sendo também as que mais freqüentemente apresentam depósitos lipídicos intracelulares.

Tal placa inicial desenvolve com o passar do tempo uma capa fibrosa, sobre a qual pode haver deposição de cálcio, às vezes tão abundante a ponto de formar uma casca endurecida na espessura da túnica íntima (placa calcificada). Ou então, a placa pode sofrer ulceração em sua superfície ou ainda pode ocorrer trombose sanguínea na superfície luminal rugosa (GROSS & FITES, 1977; BOGLIOLO, 1981; LAFAYET, 1984; SNELL, 1985).

SNELL (1985) afirma que a formação de trombos em grandes artérias, como a aorta, pode ser perigosa se o trombo se deslocar e formar um êmbolo que então circulará rapidamente até alcançar um vaso com diâmetro muito pequeno para deixá-lo passar. A placa desenvolve-se claramente na túnica íntima, mas a túnica média também sofre atrofia e perda do tecido elástico. A parede

enfraquecida pode então sofrer um estiramento e formar um aneurisma. Nas artérias coronárias e cerebrais, o estreitamento gradual da luz arterial pode levar a insuficiência arterial com infarto ou colapso do miocárdio.

A aterosclerose é um distúrbio que pode afetar várias artérias do organismo ao mesmo tempo, com grau de comprometimento diferente em cada localidade. Geralmente, é um tipo de doença que acomete preferencialmente os mais idosos; no entanto, o seu desenvolvimento inicia-se ainda na juventude, e pode atingi-los de maneira grave.

As artérias mais atingidas pela aterosclerose são a aorta e seus ramos principais, como o tronco braquiocefálico, a carótida comum e as ilíacas, bem como as artérias coronárias e cerebrais, as artérias vertebrais, renal e as artérias dos membros inferiores (ROBBINS, 1969; BOGLIOLO, 1981; LAFAYETTE, 1984).

Influência do Espessamento Intimal no Processo Aterosclerótico

O espessamento intimal inicia-se na infância e aumenta com a idade, parecendo ser portanto, um fenômeno relacionado com o envelhecimento. Muitos autores discutem se tal espessamento é um processo ligado ao desenvolvimento aterosclerótico, pois tanto os espessamentos quanto as placas ateroscleróticas são mais freqüentes em regiões de bifurcação e nas origens dos ramos arteriais, ou se apenas faz parte do envelhecimento normal das artérias. JORES *et al.* (1924) defendem a idéia do espessamento intimal fazer parte do crescimento normal e remodelação da parede arterial, já que em seus estudos sobre a túnica íntima da aorta, observaram que as mudanças ocorrem regular e uniformemente por todo o vaso. Afirmção semelhante é feita por BENDITT & GOWN (1980). Para estes autores o espessamento intimal difuso geralmente ocorre sem desenvolvimento aparente da aterosclerose, e não há diferenças entre as populações mais suscetíveis e as menos suscetíveis à aterosclerose.

Ainda, SAPPINGTON & HORNEFF (1941) encontraram que o espessamento intimal é muito mais pronunciado nas artérias coronárias do que nas artérias tibial e radial da mesma pessoa, afirmando ainda que a aterosclerose ocorre com a mesma ordem de severidade nestes três vasos.

DOCK (1946) considera o espessamento

intimal fibroso nas artérias coronárias um importante precursor para o desenvolvimento da aterosclerose, sendo concorde com WILENS (1951) para o qual o espessamento intimal não é um fenômeno natural do desenvolvimento, mas está relacionado com os mecanismos que permitem a formação de placas ateroscleróticas. Segundo este autor, o espessamento intimal difuso é mais pronunciado em artérias que comumente desenvolvem aterosclerose do que naquelas que raramente estão envolvidas, e é mais freqüente nas porções da aorta que geralmente desenvolvem a doença. Este aspecto é reforçado por VELICAN & VELICAN (1980) ao afirmarem que os espessamentos da túnica íntima localizam-se nos principais sítios para histogênese da placa aterosclerótica.

LAFAYETTE (1984) faz referência ao espessamento acentuado da íntima em locais onde há preferência pelo desenvolvimento da aterosclerose, sendo um processo mais acentuado nas populações onde há predileção pelo aparecimento da aterosclerose.

FERNANDES (1993) considera que a existência de espessamentos na túnica íntima e o fato destes espessamentos tornarem-se gradativamente maiores em função da idade, são sugestivos de que nestes locais poderia no futuro desenvolver aterosclerose.

As lesões ateroscleróticas precoces aumentam em número com a idade, sendo o envelhecimento o fator de risco mais importante e progressivo das lesões ateroscleróticas de adolescentes a adultos maduros, segundo observações feitas por VELICAN & VELICAN (1983) numa análise do grau de progressão da aterosclerose coronária de adolescentes a adultos maduros.

Num estudo sobre aterosclerose na aorta de cães, LINDSAY *et al.* (1952) relatam que as lesões espontâneas da aterosclerose canina estão associadas com fibrose intimal, havendo também deposição de substância fundamental mucóide e colágeno.

Determinadas artérias ou regiões destas estão sujeitas a aumentado estresse mecânico, tais como regiões de bifurcação e ramificação, regiões sujeitas a variações de pressão e regiões de origem dos vasos.

As lesões ateroscleróticas ocorrem predominantemente nos sítios de bifurcação e de origem

dos ramos dos vasos, e podem acometer vários segmentos da mesma artéria, bem como diferentes artérias, com graus variados de gravidade. O estresse mecânico e as condições hemodinâmicas são fatores que contribuem para a localização das placas iniciais, como relatado por GROSS & FITES (1977).

O estresse mecânico é considerado um dos fatores mais importantes que influenciam o início do espessamento intimal, conforme descrito por BENDITT & GOWN (1980) que acreditam que o aumento do espessamento intimal difuso com a idade é consequência do reparo a pequenas e repetidas injúrias no vaso e acumulação de células musculares lisas e fibras elásticas e colágenas, ou seja, é uma resposta a agressões mecânicas ou outros. Relatam ainda que o espessamento intimal é maior em hipertensos do que normotensos.

Quanto às artérias coronárias, é possível que a cobertura endocardial encontrada em alguns destes vasos, ou segmentos deles, influencie o espessamento intimal, possibilidade investigada por GEIRINGER (1950) o qual afirma que o espessamento da íntima acontece como resposta adaptativa ao estresse mecânico (tensão intra-arterial aumentada, distúrbios ou atrofia da média) ao qual o vaso está submetido.

Analisando as artérias coronárias de crianças de até um ano, com especial atenção ao significado do espessamento intimal na patogênese da esclerose coronária, SCHORNAGEL (1956) descreve que o espessamento intimal é progressivo com a idade e, apesar de ser um fenômeno fisiológico de adaptação, acredita que o processo forneça uma base para o desenvolvimento da esclerose coronária encontrada em velhos.

As porções da aorta mais sujeitas ao estresse mecânico, como a parede posterior, também são acometidas mais severamente. Acredita-se que o estresse também favoreça o desenvolvimento aterosclerótico nas artérias coronárias, as quais são sujeitas a dilatação, compressão e angulação a cada ciclo cardíaco (ROBBINS, 1969).

No entanto, VELICAN (1970) ao analisar as mudanças que ocorrem nas artérias cerebrais com a idade, não pode demonstrar que a frequência aumentada de aterosclerose nos indivíduos mais velhos seja devido primariamente ao aumento na espessura intimal, como nas artérias coronárias.

Em condições experimentais ou não, a proliferação intimal é a resposta da parede arterial à injúria, e fornece base morfológica para o desenvolvimento da aterosclerose, segundo RUGGERI & MOTTA (1984), os quais também relatam que este processo geralmente é seguido por acúmulo intra e extracelular de lipídios e pela formação subsequente de placas fibrosas e de calcificação.

As infiltrações lipídicas são comuns nas regiões de espessamento intimal e depósitos lipídicos estão presentes nas placas ateroscleróticas. Por haver maior incidência destas placas nas regiões sujeitas ao aparecimento de espessamentos, pressupõe-se, portanto, que o espessamento intimal forneça uma base morfológica para a compreensão do desenvolvimento do processo aterosclerótico.

Considerações Finais

- 1) O espessamento intimal é uma das alterações morfológicas mais frequentes da parede arterial.
- 2) A proliferação de células musculares lisas, fibras colágenas, elásticas e a deposição lipídica caracterizam o espessamento intimal.
- 3) O espessamento intimal é um processo precoce que se inicia em recém-nascidos e progride com o decorrer da idade, sendo mais comum nos sítios de origem, bifurcação e ramificação dos vasos.
- 4) A aterosclerose é a patologia mais comum presente nas artérias.
- 5) As regiões de espessamento intimal são suscetíveis ao aparecimento de placas ateroscleróticas, devido as características morfológicas encontradas em ambos processos.

Referências Bibliográficas

- BENDITT, E.P.; GOWN, A.M. Atheroma: The artery wall and the environment. *International Review of Experimental Pathology*, 21 : 55-118, 1980.
- BOGLIOLO, L. *Patologia* as em ambos processos. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981. p. 396-417.
- BONDJERS, G.; OLOFSSON, S.O.; FAGER, A; WIKLUND, O. Atherosclerosis basic mechanisms. *Acta Med. Scand.*, 712 : 10-8, 1986.
- DOCK, W. Predilection of atherosclerosis for the coronary arteries. *J.A.M.A.*, 131 : 875-8, 1946.
- FABRE, M.F.; JULIAN, M.; BOUISSOU, H. L'arterie coronaire chez l'enfant et l'adulte jeune. Étude optique et ultrastructuralle. *Presse. Med.*, 76 : 1915-8, 1968.

- FERNANDES, R. **Estudo morfológico do segmento inicial da artéria mesentérica superior de humanos, em diferentes idades.** Maringá, 1993. 98 p. Dissertação (Departamento de Biologia da Universidade Estadual de Maringá).
- GEIRINGER, E. The mural coronary. **American Heart Journal**, 359-68, 1950.
- GROSS, H.L.; FITES, L.L. **Atherosclerosis.** Michigan, A Scope Publication, 1977.
- HAM, A. W.; COMARCK, D. H. **Histologia.** 8.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p.557-64
- JAFFE, D.; MANNING, M.; STANLEY HARTROFT, W. Coronary arteries in the earlier decades of man. **Fed. Proc.**, 27 : 575, 1968.
- JOHNSON, W.T.M.; SALANAGA, G; LEE, W.; MARSHALL, G.A.; HIMELSTEIN, A.L.; WALL, S.J.; HORWITZ, O. Arterial Intimal embrittlement a possible factor in atherogenesis. **Atherosclerosis**, 59: 161-71, 1986.
- JORES, L.A. In.: HENKE, F.; LUBSRSCH, O. Hnadbush der speziellen pathologischen anatomie und histologie. Berlin, **Julis Springer**, 2: 686-92, 1924.
- LAFAYETTE, C.R. **Tratado de Medicina Interna.** 16.ed. Interamericana, Rio de Janeiro, 1984. p. 242-5.
- LINDSAY, S.; CHAIKOFF, I.L.; GILMORE, J.W. Arteriosclerosis in the dog. I - Spontaneous lesions in the aorta and the coronary arteries. **A.M.A.Arch. Path.**, 53: 281-300, 1952.
- MEYER, W.W.; KAUFFMAN, S.L.; HARDY STASHIN, J. Studies on the human aortic bifurcation. Part. 2. Predilection sites of early lipid deposits in relation to perfomed arterial structures. **Atherosclerosis**, 37 : 389-97, 1980.
- OREKHOV, A.N.; ANDREEVA, E.R.; KRUSHINSKI, A. V.; NOVIKOV, I.D.; TERTOV, V.V.; NESTAICO, G. V.; KHASHIMOV, K.A.; REPIN, V.S.; SMIRNOV, V. N. Intimal cells and atherosclerosis. Relationship between the number of intimal cells and major manifestations of atherosclerosis in the human aorta. **Am. J. Pathol.**, 125 : 402-15, 1986.
- ROBBINS, S.L. **Patologia.** 3.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1969. p. 565-99.
- RUGGERI, A.; MOTTA, P. M. **Ultrastructure of the connective tissue matrix.** Martinus N. Publishers, Boston, 1984. p. 154-61
- SAPPINGTON, S. W.; HORNEFF, J.A. Tibial artery changes in comparison with those of the radial and coronary arteries. **Am. J. M. Sc.**, 201 : 862-71, 1941.
- SCHORNAGEL, H.E. Intimal thickening in the coronary arteries in infants. **A. M. A. Arch. Path.**, 62 : 427-32, 1956.
- SINAPIUS, D. Lipid deposition in the media of human coronary arteries. **Atherosclerosis**, 37 : 87-96, 1980.
- SNELL, R.S. **Histologia Clínica.** Rio de Janeiro, Interamericana, 1985.
- VELICAN, C. Studies on the age-related changes occurring in the human cerebral arteries. **Atherosclerosis**, 11: 509-29, 1970.
- VELICAN, C.; VELICAN, D. The precursorso of coronary atherosclerotic plaques insubjects up to 40 years old. **Atherosclerosis**, 37: 33-46, 1980.
- VELICAN, C.; VELICAN, D. Progression of coronary atherosclerosis from adolescents to mature adults. **Atherosclerosis**, 47 : 131-47, 1983.
- WILENS, S.L. The nature of diffuse intimal thickening of arteries. **Am. J. Path.**, 13 : 811-34, 1951.