CARACTERÍSTICAS DA PLACA VULNERÁVEL EM MULHERES E ADULTOS JOVENS

MARIA CECÍLIA SOLIMENE

Unidade Clínica de Aterosclerose — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — bloco II — 2º andar — CEP 05403-001 — São Paulo — SP

A doença arterial coronária, principal causa de morte no Mundo Ocidental, sempre foi considerada pouco freqüente em duas populações: os jovens e as mulheres. Esse conceito não mais se justifica, pois, na atualidade, é crescente o número de indivíduos jovens e mulheres com angina, infarto do miocárdio e morte de origem coronária. Entretanto, há muito se sabe da possibilidade de a aterosclerose ocorrer em jovens, até mesmo em crianças. Autópsias realizadas em menores de 30 anos, falecidos de morte violenta, revelaram a presença de placas fibrosas e placas ateroscleróticas nas artérias coronárias. Em alguns estudos populacionais, essas lesões foram relacionadas aos fatores de risco coronário, em especial a níveis elevados de colesterol total e de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade, níveis baixos de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade, tabagismo, obesidade e aumentos da pressão arterial.

Em relação às mulheres, a mudança do estilo de vida na era moderna, as dietas ricas em carboidratos e gorduras e, em particular, o crescente hábito de fumar vêm atuando de forma a diminuir ou até mesmo anular o efeito protetor dos estrógenos contra a doença coronária, antes da menopausa. Anualmente, o infarto do miocárdio é uma das principais causas de morte no sexo feminino e a mortalidade na mulher jovem com infarto é o dobro da do homem da mesma idade.

No presente trabalho, a autora descreve as características histológicas da placa aterosclerótica nos jovens e nas mulheres, correlacionando-as aos aspectos clínicos da doença.

Palavras-chave: doença arterial coronária, placa, jovens, mulheres.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:672-9)

RSCESP (72594)-1258

A DOENÇA CORONÁRIA NO JOVEM

A presença de lesões ateroscleróticas em indivíduos jovens não é novidade. Em 1915, Mönckeberg[1, 2] publicou seus achados, após examinar as artérias coronárias de 140 soldados que morreram em combate na 1ª Guerra Mundial. Esses soldados tinham, em média, 27,7 anos, e em 65 deles havia lesões ateroscleróticas coronárias: em 41, apenas na coronária esquerda; em 23, em ambas as coronárias; e em um caso, as lesões restringiram-se à coronária direita.

Por serem relatos antigos e em idioma não universalmente conhecido, não causaram tanto impacto como a publicação de 1955, de Enos e colaboradores[3], mostrando lesões ateroscleróticas graves em soldados jovens, em média com 22 anos de idade, que morreram na guerra da Coréia, mas que, em vida, eram assintomáticos. Os autores observaram desde espessamentos fibrosos, causando estreitamentos luminais insignificantes, até placas obstrutivas graves, causando, inclusive, a oclusão de um ou mais ramos coronários.

A maior contribuição desses investigadores

foi demonstrar que lesões avançadas podem ocorrer anos ou décadas antes que a doença coronária se torne clinicamente manifesta, e que as medidas preventivas devem ser iniciadas precocemente na vida[4].

O interesse pelo estudo da doença coronária em indivíduos jovens ampliou-se e, em 1993, Joseph e colaboradores[5] publicaram os resultados de autópsias realizadas em 111 consecutivas vítimas de trauma, com idades entres 14 e 35 anos: 95 (85,5%) eram homens e 96 (86,4%) eram brancos, e a média de idade dos 95 homens e das 16 mulheres foi similar (em torno de 25,6 anos). As causas principais de morte foram ferimentos por arma de fogo e acidentes com veículos de rodas, não havendo mortes de origem cardíaca. Aterosclerose coronária foi documentada em 78,3% desses jovens, havendo estreitamentos maiores que 50% em 20,7% e maiores que 75% em 9%, em geral de localização proximal[5]. Esses autores comentaram que esses resultados eram semelhantes aos relatados na guerra da Coréia e enfatizaram a necessidade da prevenção da doença coronária desde a juventude[5]. Em contrapartida, dados de autópsias em combatentes jovens da guerra do Vietnã demonstraram doença menos extensa nessa população, com algum acometimento coronário em 45% deles e doença grave em apenas 5%[6].

Recentemente, Tuzcu e colaboradores[7] realizaram ultra-som intravascular em 262 corações de doadores para transplante cardíaco, com média de idade de 33 anos, considerados clinicamente sem doença cardíaca; em todos os casos, havia pelo menos um local com espessamento intimal < 0,5 mm e todos os menores de 40 anos de idade mostraram pelo menos um local com espessamento intimal < 0,3 mm. Em 136 (51,9%) foi encontrado pelo menos um local com aterosclerose, definida por espessamento intimal > 0,5 mm, sendo esse achado presente em 17% dos indivíduos com menos de 20 anos de idade e em 85% dos indivíduos com mais de 50 anos de idade.

Aspectos clínicos

Existe o conceito de que a doença coronária é pouco freqüente em jovens; entretanto, nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 100 mil infartos em menores de 40 anos[8]. No Brasil, em 2000, o infarto do miocárdio foi responsável por 4.549 internações em pacientes com menos de 45 anos de idade, apenas no Sistema Único de Saúde[9]. Desse modo, a doença coronária não é tão infreqüente em indivíduos jovens e o infarto do miocárdio, quando ocorre nessa faixa etária, leva a conseqüências desastrosas, tanto psicossociais como econômicas.

Em nosso meio, Conti[10] estudou as características clínicas do infarto do miocárdio em 236 pacientes, 182 homens e 54 mulheres, com idade inferior a 45 anos (média, 40,8 anos). Nesse estudo, níveis elevados de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), tabagismo e hipercolesterolemia total foram os fatores de risco mais prevalentes, ocorrendo, respectivamente, em 86,6%, 72% e 51,7% dessa população; hipertrigliceridemia e diabetes foram detectados em 31,4% e 9,3% dos casos, respectivamente. A maioria dos doentes (53%) tinha lesões coronárias uniarteriais (42,4%) ou coronárias normais (10,6%) à cinecoronariografia, e 12% das mulheres e 6% dos homens tinham fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 0,40, mas o valor médio foi de 0,65. A mortalidade hospitalar foi de 3,5%. Analisando as possíveis diferenças entre os sexos nessa população, Conti[10] observou não haver diferenças entre homens e mulheres quanto a fatores de risco coronário, padrão arterial, função ventricular e evolução intra-hospitalar. A incidência de reinfarto foi 3 vezes maior nas mulheres, mas a diferença não foi significativa. Nesse trabalho, a mortalidade foi pequena, e o sexo feminino e o diabetes revelaram-se fatores independentes para a ocorrência de reinfarto e óbito[10].

A literatura corrobora os resultados de Conti, pois é descrita a prevalência de menor extensão da doença coronária em jovens, assim como a menor mortalidade[11, 12].

Composição da placa

Entre janeiro de 1979 e junho de 1993, foram estudados 200 casos consecutivos de morte súbita de causas naturais em jovens com 35 anos ou menos, que faziam parte do projeto "Morte Súbita Juvenil", realizado na região do Vêneto, na Itália[13]. Dentre esses indivíduos, 37 (18,5%), sendo 33 homens e 4 mulheres, com média de idade de 29,4 anos, demonstraram, à autópsia, placas ateroscleróticas obstrutivas nas artérias coronárias. Esses indivíduos, em sua maioria (33 casos ou 89%), eram portadores de doença uniarterial, em geral acometendo a porção proximal da artéria descendente anterior,

achado que os autores interpretaram como refletindo "doença de idade jovem", que somente teria progredido com o passar dos anos[13]. A localização preferencial das placas, logo abaixo da bifurcação do tronco, como também verificado por outros investigadores[5], decorreria, provavelmente, da modificação da dinâmica do fluxo, pois, nesse local, o fluxo é muito reduzido e a força de cisalhamento ("shear stress") é aumentada[14, 15]. Havia, no total, 45 placas, das quais 31 (69%) eram placas fibrosas e 14 (31%) eram placas ateromatosas.[13] As placas fibrosas tinham significativamente mais hiperplasia fibrocelular intimal e túnica média preservada, quando comparadas às placas ateromatosas. Trombose aguda ocorreu em apenas 27% dos casos e raramente em placas fibrosas[13], contrastando com os achados de 73,3% nas faixas etárias mais elevadas[16].

No "Bogalusa Heart Study"[17], foram analisadas 190 peças de autópsias de indivíduos entre 6 e 30 anos de idade, que faleceram de morte violenta. Em 59 dessas peças, fatores de risco cardiovascular foram relacionados às lesões ateroscleróticas precoces encontradas. As estrias gordurosas coronárias mostraram correlação significativa com níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol e estiveram inversamente correlacionadas com a relação HDL/LDL + VLDL (HDL, lipoproteína de alta densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa). Em outro relato do mesmo grupo[18], a pressão arterial correlacionou-se com a presença de células espumosas e lípides nas artérias coronárias dos indivíduos masculinos, particularmente nos negros; o espessamento da camada íntima das coronárias correlacionou-se significativamente com a hialinização das arteríolas renais, mas não com a pressão arterial e lípides.

Mais recentemente, McGill e colaboradores[19] divulgaram dados interessantes do estudo cooperativo multicêntrico PDAY ("Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth"). Nesse estudo, foram analisados cortes histológicos de artérias descendentes anteriores de 760 autópsias de vítimas de morte violenta, entre 15 e 34 anos de idade. Na faixa etária de 15 a 19 anos, 2% dos homens e nenhuma mulher mostraram lesões ateroscleróticas avançadas, embora estas tenham ocorrido em 8% das mulheres e em 20% dos homens entre 30 e 34 anos; por outro lado, nesta última faixa etária, 8% das mulheres e 19% dos homens tinham estenoses $\geq$ 40%. Os autores verificaram que estrias gordurosas, lesões ateroscleróticas avançadas e estenoses $\geq$ 40% se associaram a colesterol não-HDL $\geq$ 160 mg/dl; estrias gordurosas se associaram a HDL $\leq$ 35 mg/dl e tabagismo; e lesões ateroscleróticas avançadas e estenoses $\geq$ 40% se associaram a obesidade e hipertensão arterial.

O critério adotado para definir a placa aterosclerótica avançada é a presença de um grande núcleo lipídico e debris necróticos abaixo da cápsula fibromuscular[20, 21]; esse núcleo, que é mais mole que a cápsula fibrosa, é o marcador da vulnerabilidade da placa à ruptura e à oclusão trombótica[22]. A vulnerabilidade também é associada ao afinamento da cápsula fibrosa e à infiltração de macrófagos[22]. Assim, muitos indivíduos jovens têm lesões coronárias propensas à ruptura e à trombose e tornam-se de risco para eventos coronários. A associação dessas lesões com dislipidemias, hipertensão, obesidade e tabagismo mostra, mais uma vez, a necessidade das medidas preventivas nas populações jovens; em particular, o aumento crescente do hábito de fumar, principalmente nas mulheres jovens, está estreitamente relacionado à doença coronária prematura[23].

A DOENÇA CORONÁRIA NA MULHER

Há algumas décadas, admitia-se que a doença arterial coronária era uma "doença do homem" e, assim, raramente acometeria uma mulher; na atualidade, essa visão simplista da doença cardiovascular na mulher não mais se justifica, pois atualmente ela é a principal causa de morte no sexo feminino no Mundo Ocidental, maior que o câncer de útero e de mama ou mortes no parto[24]. No Brasil, em 1998, o infarto do miocárdio foi responsável por 57.752 óbitos, sendo 40,4% em mulheres[9]. A mudança do padrão de vida das mulheres talvez explique, em parte, essa ocorrência. As mulheres modernas adquiriram "hábitos do homem", como trabalho fora do lar, competição no mercado de trabalho, dietas irregulares e sem restrição de gorduras e carboidratos, falta de exercício físico regular e de repouso adequado, e, em particular, o hábito de fumar. Na atualidade, as mulheres fumam muito mais que os homens, principalmente as adolescentes, e o tabagismo é associado a maior risco de infarto do miocárdio nas mulheres que

nos homens[25]. Com isso, a mulher mais jovem começou a perder a proteção que os estrógenos lhe conferiam contra a doença coronária. Por outro lado, o sintoma de dor precordial sempre foi subestimado nas mulheres, principalmente pela freqüente queixa de angina com artérias coronárias normais à cinecoronariografia[24]. Os estudos de prevenção excluíam as mulheres ou elas eram a minoria dos pacientes. Os métodos diagnósticos, não-invasivos e invasivos, freqüentemente são menos indicados nas mulheres. A conseqüência dessa situação foi que, quando a doença cardiovascular se torna clinicamente manifesta, a mulher está mais velha, com múltiplos fatores de risco associados, e seu prognóstico se torna mais desfavorável.

Aspectos clínicos

É fato conhecido, há décadas, que o infarto do miocárdio e os procedimentos de revascularização coronária associam-se, na mulher, a mortalidade duas vezes maior que a do homem[24]. Com relação ao infarto do miocárdio, a partir dos anos 80, houve queda dos índices globais de mortalidade precoce e tardia, mas a relação 2:1, desfavorável para as mulheres, persistiu[24]; entretanto, sempre houve dúvidas se o sexo seria preditor independente de mortalidade ou se a idade mais avançada das mulheres com infarto seria responsável pelo maior número de mortes.

Em relato do GUSTO 1[26], que incluiu 2.431 pacientes, 543 eram mulheres, significativamente mais velhas e com mais fatores de risco que os homens. A mortalidade em 30 dias foi de 13,1% nas mulheres e de 4,8% nos homens e o sexo feminino foi preditor independente de mortalidade. Entretanto, tal dado não foi corroborado pelos resultados do ISIS-3[27]: em 9.600 mulheres e 26.480 homens hospitalizados por infarto, a mortalidade em 35 dias foi, respectivamente, de 14,8% e 9,1%, sendo a diferença significativa; dividindo-se os pacientes em grupos, de acordo com a faixa etária (< 60 anos, entre 60 e 69 anos, e > 70 anos), a diferença diminuía nas menores idades. Desse modo, a conclusão do estudo foi que o sexo isoladamente teria pouca influência na mortalidade. Em relação aos procedimentos de revascularização miocárdica, em pacientes com doença coronária crônica ou aguda, também se admitia que a idade avançada, e não o sexo feminino, seria fator preditor de mortalidade[24].

Atualmente, essa visão vem sofrendo mudanças à luz de novos conhecimentos. Em 1999, Vaccarino e colaboradores[28], analisando os dados de 384.878 pacientes, sendo 155.565 mulheres, registrados no "National Registry of Myocardial Infarction 2", observaram que, ao contrário do que se acreditava, após o infarto do miocárdio, a mulher jovem tem maior mortalidade que o homem jovem. Nesse relato, a mortalidade hospitalar global foi de 16,7% nas mulheres e de 11,5% nos homens. Nos pacientes com menos de 50 anos de idade, a mortalidade das mulheres foi o dobro da dos homens, e as diferenças diminuíram com o aumento da idade. A partir dos 74 anos, não houve mais diferença significativa entre os sexos quanto à mortalidade[28]. Em publicação posterior, Vaccarino e colaboradores[29] verificaram que as diferenças de mortalidade entre os sexos, após a cirurgia de revascularização miocárdica, se comportavam da mesma maneira: estudando 51.187 pacientes (30% mulheres) do "National Cardiovascular Network", os autores verificaram que, em doentes com menos de 50 anos de idade, a mortalidade hospitalar das mulheres foi 3 vezes maior que a dos homens; na faixa etária de 50 a 59 anos, foi 2,4 vezes maior nas mulheres; e, progressivamente, as diferenças diminuíram com o avançar da idade, praticamente desaparecendo após os 80 anos.

Essas observações foram corroboradas por um grande estudo escocês, publicado em 2001, que analisou as diferenças de mortalidade entre os sexos, após o primeiro episódio de infarto do miocárdio[30]. Foram analisados 201.114 homens e mulheres em um período de dez anos. Os autores do trabalho demonstraram que, após a admissão hospitalar, a mortalidade em 30 dias foi significativamente maior nas mulheres em relação aos homens, na faixa etária inferior a 55 anos. As diferenças diminuíram nas décadas subseqüentes e reverteram em favor das mulheres a partir dos 75 anos. Considerando-se as mortes antes de chegar ao hospital, entretanto, a mortalidade dos homens foi maior que a das mulheres; assim, a mortalidade total em 30 dias foi igual para ambos os sexos[30].

Questionam-se as explicações para esses fatos. Os investigadores do TIMI III B, analisando as características clínicas de 497 mulheres e 976 homens com síndromes coronárias agudas, observaram que as mulheres tinham, em relação aos homens, significativamente mais coro-

nárias normais à angiografia, menos lesões multiarteriais e maior fração de ejeção[31]. Talvez isso possa explicar, pelo menos em parte, a causa da menor mortalidade imediata (antes de chegar ao hospital) do sexo feminino, pois a doença coronária seria mais grave no homem. Por outro lado, muitas seriam as possíveis explicações para a maior mortalidade hospitalar na mulher jovem[28]:

a) Estudos epidemiológicos demonstram que a mulher é poupada da doença coronária na idade fértil, pela proteção dos estrógenos. Quando a aterosclerose ocorre precocemente, talvez a mulher esteja geneticamente predisposta a uma doença mais agressiva ou tenha múltiplos fatores de risco, que atenuam ou anulam a proteção hormonal.
b) Na mulher jovem que morre subitamente, encontram-se, mais freqüentemente, erosões na placa e estreitamentos coronários pouco importantes[32], sugerindo alterações nos mecanismos de coagulação, talvez envolvendo um estado de hipercoagulação ou espasmo coronário e aumento da reatividade plaquetária[33].

Composicão da placa

No "Bogalusa Heart Study"[34], os indivíduos jovens do sexo feminino tiveram, em relação ao sexo masculino, menos estrias gordurosas e menos placas fibrosas nas artérias coronárias, e a distribuição das lesões foi menos intensa nas mulheres. Os investigadores sugeriram que esses achados significariam que as lesões aparecem mais cedo e progridem mais rapidamente nos homens.

Dollar e colaboradores[35], analisando as artérias coronárias de 8 mulheres com idade inferior a 40 anos, que faleceram de morte coronária, observaram que os segmentos com os maiores graus de obstrução tinham maior quantidade de tecido fibroso celular e células espumosas e relativamente pouco tecido fibroso denso e pouco cálcio, contrastando com achados em pessoas mais velhas. Para esses autores, as placas ricas em lípides das pacientes jovens poderiam significar "placas jovens" desenvolvendo-se rapidamente e seriam mais suscetíveis de regressão mediante tratamento adequado. Por outro lado, essas placas ricas em lípides são mais vulneráveis e frágeis e esse fato talvez explique a maior incidência de dissecção coronária durante a angioplastia em mulheres no relato inicial do National Heart, Lung and Blood Institute[36].

Recentemente, Burke e colaboradores[32] estudaram 51 casos de morte súbita coronária e 15 casos de morte violenta, todos em mulheres. As mortes coronárias foram de 4 tipos: placa rota com trombo agudo, erosão da placa com trombo agudo, placa estável com infarto cicatrizado, e placa estável sem infarto. A placa vulnerável foi definida como uma cápsula fibrosa fina infiltrada por macrófagos. Definiu-se "erosão da placa" como a situação em que o trombo agudo estava em contato direto com a camada íntima da placa, rica em células musculares lisas rodeadas de matriz de proteoglicanos, não havendo núcleo necrótico ou com núcleo necrótico mal definido, que não estava em contato direto com o trombo luminal. Os autores demonstraram que, em relação às mortes não-coronárias, as mulheres com placas rotas tinham maiores níveis de colesterol total e as com erosões na placa fumavam mais, sendo todas as diferenças significativas. Hipertensão arterial e níveis elevados de hemoglobina glicosilada relacionaram-se à placa estável com infarto cicatrizado; as mulheres com menos de 50 anos tiveram significativamente menos ruptura de placa e mais erosão que as mulheres com mais de 50 anos. Nos casos de morte súbita coronária, as placas vulneráveis relacionaram-se ao colesterol total elevado e à idade superior a 50 anos. Os autores chamaram a atenção sobre a correção dos fatores de risco no sentido de prevenir a instabilização da placa.

Desse modo, ao contrário do que se acreditou no passado, jovens e mulheres têm doença coronária. E, independentemente de sexo, raça e idade, medidas preventivas adequadas devem ser sempre adotadas, desde a infância.

CHARACTERISTICS OF THE VULNERABLE PLAQUE IN WOMEN AND YOUNG ADULTS

MARIA CECÍLIA SOLIMENE

Coronary heart disease is the leading cause of death in the western world and was always considered less frequent in the young and in the women. This concept is no more justified; nowadays there is an increasing number of young people and women with angina, myocardial infarction and coronary death. Atherosclerotic lesions are well known to begin early in life, including in children. Autopsy specimens from individuals younger than 30 years that died victims of violence were analyzed and showed fibrous plaques and atherosclerotic plaques in the coronary arteries; some population studies demonstrated that atherosclerotic lesions in the young are related to coronary risk factors, specially high levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, low levels of high density lipoproteins, smoking, obesity, and high blood pressure.

Changes in lifestyle among women in the modern era, the consumption of food rich in carbohydrates and lipids and the increasing smoking habits may override the protective effects of estrogen on the cardiovascular system during the premenopause. Every year myocardial infarction is the leading cause of death in women and the mortality of young women is twice the mortality of young men.

In this paper, the author describes the histologic features of the atherosclerotic plaque in young people and women and relates these characteristics to the clinical aspects of coronary disease.

Key words: coronary heart disease, plaque, young, women.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:672-9)

RSCESP (72594)-1258

REFERÊNCIAS

1. Mönckeberg JG. Über die Atherosclerose der Kombattanten (nach Obdurtionsbefunden). Zentralbl Herz Gefässkrankenheiten 1915;7: 7-10.
2. Mönckeberg JG. Anatomische Veränderungen am Kreislaufsystem bei Kriegsteilnehmern. Zentralbl Herz Gefässkrankenheiten 1915;7: 336-43.
3. Enos WF, Holmes RH, Beyer JC. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. JAMA 1955;158:912-4.
4. Strong JP. Coronary atherosclerosis in soldiers. A clue to the natural history of atherosclerosis in the young. JAMA 1986;256:2863-6.
5. Joseph A, Ackerman D, Talley D, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims — an autopsy study. J Am Coll Cardiol 1993;22: 459-67.
6. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. JAMA 1971;216:1185-7.
7. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. Circulation 2001;103:2705-10.
8. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.1114-218.
9. Datasus: banco de dados. Disponível em http: //www.datasus.gov.br.
10. Conti RAS. Comparação entre homens e

mulheres jovens com infarto agudo do miocárdio. (Tese de Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2001. 83p.
11. Tanajura LF, Piegas LS, Timerman A, Ramos RF, Gun C, Timerman S, et al. Infarto agudo do miocárdio em pacientes com idade inferior a 40 anos. Arq Bras Cardiol 1990; 55:237-40.
12. Veludo ET, Marques VC, Simões MV, Furuta MS, Figueiredo GS, Viviani LF, et al. Perfil clínico, cinecoronariográfico e evolutivo precoce de pacientes jovens com infarto agudo do miocárdio na era trombolítica. Arq Bras Cardiol 1997;68:401-5.
13. Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G. Sudden death in the young. Is acute coronary thrombosis the major precipitating factor? Circulation 1994; 90:2315-23.
14. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 1988;112: 1018-31.
15. Sabbah HN, Khaja F, Hawkins ET, Brymer JF, McFarland TM, Van Der Bel-Kahn J, et al. Relation of atherosclerosis to arterial wall shear in the left anterior descending coronary artery of man. Am Heart J 1986;112:453-8.
16. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. Eur Heart J 1989;10:203-8.
17. Tracy RE, Newman WP 3rd, 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.
18. Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis 1995; 116:163-79.
19. McGill HC, McMahan A, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al., for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation 2000; 102:374-9.
20. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull Jr W, Rosenfeld ME, 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, American Heart Association. Circulation 1994;89:2462-78.
21. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, 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, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1512-31.
22. Davies MJ. Composition of coronary artery plaques. N Engl J Med 1997;336:1312-4.
23. Pasricha A, Batchelor W. When young hearts are broken: profiles of premature myocardial infarction. Am Heart J 2002;143:4-6.
24. Luz PL, Solimene MC. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. Rev Ass Med Bras 1999;45:45-54.
25. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. Br Med J 1998;16:1043-7.
26. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? J Am Coll Cardiol 1997;29:35-42.
27. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A, et al., for the Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. N Engl J Med 1998;338;8-14.
28. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1999;341: 217-25.
29. Vaccarino V, Abramson J, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery. Evidence for a higher mortality in younger women. Circulation 2002;105:1176-81.
30. McIntire K, Stewart S, Capewell C, Chalmers

JW, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:729-35.
31. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1997;30:141-8.
32. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation 1998; 97:2110-6.
33. Berglund U, Wallentin L, von Schenck H. Platelet function and plasma fibrinogen and their relations to gender, smoking habits, obesity and beta-blocker treatment in young survivors of myocardial infarction. Thromb Haemost 1988;60:21-4.
34. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol 1992;70:851-8.
35. Dollar AL, Kragel AH, Fernicola DJ, Waclawiwi MA, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in women < 40 years of age with fatal coronary artery disease and implications for plaque reversibility. Am J Cardiol 1991;67:1223-7.
36. Greenberg MA, Mueller HS. Why the excess mortality in women after PTCA? Circulation 1993;87:1030-2.