

Nadja Sotero Natividade Mendes

**Associação do envelhecimento vascular precoce com a presença e
gravidade da doença arterial coronariana pelo escore de Gensini
em pacientes submetidos à angiografia coronária**

**Versão corrigida
(A versão original se encontra disponível na Biblioteca do
Programa de Pós-Graduação de Cardiologia e na Biblioteca
Digital de Teses e Dissertações da USP)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mendes, Nadja Sotero Natividade

Associação do envelhecimento vascular precoce com a presença e gravidade da doença arterial coronariana pelo escore de Gensini em pacientes submetidos à angiografia coronária / Nadja Sotero Natividade Mendes. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Envelhecimento 2.Arteria carótida interna 3.Rigidez vascular 4.Aterosclerose 5.Angiografia coronária 6.Doença arterial coronária

USP/FM/DBD-151/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Deus, nosso Criador, por me guiar na arte da Medicina.

Ao meu marido ÊNIO, a minha filha GABRIELLA e a minha mãe APARECIDA,
meus eternos amores.

EPÍGRAFE

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

Fazer parte desta família, INCOR, foi um enorme privilégio. Tudo começou quando o Dr. Heno Pereira Lopes me permitiu ingressar no departamento de hipertensão do INCOR com o objetivo de fazer o meu doutorado, acolhendo-me com toda a sua sabedoria e enorme capacidade de ensinamento. Uma nova etapa em minha vida. Agradeço a ele, de coração, por tudo o que fez por mim. Durante a coleta dos dados da pesquisa, pela primeira vez em minha vida, escrevi parte de um capítulo de um livro sob a sua supervisão.

Sou grata a uma série de pessoas e instituições cujas equipes abriram as portas para mim e, de tal modo, colaboraram muito para o desenvolvimento deste trabalho.

Expresso os meus sinceros agradecimentos ao meu querido orientador Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pela presteza, capacitação, carinho, dedicação e compreensão a mim dedicados por esse incomparável professor; para mim, um verdadeiro gênio. Tê-lo como orientador foi um presente de Deus. Não posso deixar de enaltecer a Dra. Fernanda Consolim Colombo, grande mestre da cardiologia, pelos momentos de ensinamentos a mim dedicados. Sua inestimável contribuição, materializada por meio de seu profissionalismo e da confiança em mim depositada, foi fundamental para a realização desta pesquisa.

Agradeço profundamente aos doutores Luciano Drager, ao Dr. José Jaime, ao Dr. Krieger e ao Dr. Dante Giorgi (*in memoriam*) pelo acolhimento, exemplos de simplicidade e conhecimentos a mim repassados.

Não posso deixar de me lembrar das amigas Márcia Santos e Janice Paula Sales, Sandra Helena Teixeira, Djanira Pereira e Silvia Guarrubbo, que me ajudaram diversas vezes na realização das tarefas, de forma acolhedora e carinhosa.

Agradeço ao Dr. Thiago Andrade Macedo pela contribuição a mim dispensada na minha qualificação e a Dra. Valéria Hong pela sua valiosa contribuição na execução desta tese.

Estendo os meus agradecimentos ao Dr. Uchida, que tão bem me acolheu no departamento de ergometria, ao me auxiliar nos exames de ergometria lá realizados e por tantos conhecimentos ter me transmitido, permitindo até que eu escrevesse um capítulo de livro de eletrocardiograma, e ao Dr. William Chalela, chefe do departamento, que permitiu gentilmente que eu transitasse por esse setor com toda a liberdade necessária.

Agradeço ao Dr. Carlos Eduardo Negrão e a toda a sua equipe, que me acolheram não só no Incor, mas também no Holmes, para a realização de testes ergoespirométricos e treinamento de pacientes no centro de reabilitação.

Agradeço ao hemodinamicista Stefano Garzon pela importante contribuição na análise dos meus dados .

Agradeço a toda a equipe do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, por me permitirem realizar parte da pesquisa neste departamento.

Agradeço à equipe do SPA, pela prestimosa ajuda de vários profissionais, onde passei vários meses captando pacientes.

Agradeço a todos os professores das disciplinas da pós-graduação, pois ao cursar essas disciplinas sinto que me tornei muito melhor do que era. É incrível como esses professores conseguem nos transmitir conhecimento a fim de nos tornarmos verdadeiros cientistas.

Agradeço a toda a diretoria do Incor e a todos os funcionários da pós-graduação pela sua valiosa colaboração à minha formação.

Por fim, reconheço que muitas pessoas cujos nomes não foram aqui mencionados individualmente fizeram parte desta jornada. Agradeço a todos estes que estiveram presentes e contribuíram para uma construção coletiva de conhecimentos.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de Dissertação, Teses e Monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
1.1 Marcadores de Envelhecimento vascular precoce	3
1.2 Marcadores de envelhecimento vascular precoce e associação com risco Cardiovascular e aterosclerose.....	7
1.3 Marcadores de envelhecimento vascular e doença arterial coronária	10
1.4 Justificativa.....	13
2. Objetivos.....	14
2.1 Primário	15
2.2 Secundários	15
3. Métodos	16
3.1 População	17
3.2 Critérios de Inclusão	18
3.3 Critérios de Exclusão	18
3.4 Local da Pesquisa.....	18
3.5 Métodos de avaliação das propriedades vasculares.....	19
3.6 Procedimentos.....	19
4 Análise Estatística	25
5 Resultados	27
5.1 Características da População Geral	28
5.2 Características clínicas	30
5.3 Características da população de acordo com a presença e gravidade de doença arterial coronária	34
5.4 Parâmetros vasculares de acordo com a presença e gravidade de DAC	38
6 Discussão.....	42
6.1 Avaliação da doença arterial coronária	43
6.2 Avaliação das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias.....	47

6.3_Medida da Velocidade de Onda de Pulso	47
6.4_Parâmetros estruturais e funcionais da artéria carótida	50
6.5_Segunda derivada da pletismografia digital	56
6.6 índice de Envelhecimento Vascular(EVA INDEX).....	57
6.7 Limitações do estudo	60
7- Conclusões	62
8- Referências	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGI- Aging index

AI- Augmentation index(Índice de incremento)

CC- Complacência Crossectional

CV- Cardiovascular

DAC – Doença arterial coronariana

DC-Distensibilidade da carótida

DCV-Doença Cardiovascular

DM- Diabetes Melitus

DRC- Doença renal crônica

ECG- Eletrocardiograma

EIM- Espessura íntima-media

EVA- early vascular aging (envelhecimento vascular precoce)

EVA index- índice do envelhecimento vascular precoce

FC- Frequência cardíaca

GS- Gensini Score

HA- Hipertensão arterial

HDL- Lipoproteína de alta densidade

IECA-Inibidor da Enzima conversora da Angiotensina

IMC-Índice de massa corpórea

LDL-Lipoproteína de baixa densidade

NO- Óxido nítrico

PA- Pressão arterial

PAS- Pressão arterial sistólica

PAD- Pressão arterial diastólica

PP- Pressão de Pulso

PTG- Pletismografia digital

PTGAI- Índice de incremento da onda de pulso da pletismografia

SDPTG- Segunda derivada da onda de pulso da pletismografia

VOP- Velocidade da onda de pulso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais de 84 pacientes avaliados no estudo	31
Tabela 2: Medicações em uso pelos 84 pacientes avaliados	32
Tabela 3: Parâmetros vasculares obtidos por três metodologias não invasivas (Velocidade de onda de Pulso, Segunda derivada da pletismografia digital e Ultrassonografia de alta definição por radiofrequência) de 84 pacientes	33
Tabela 4: Correlações dos parâmetros vasculares (exceto VOP e EIM da Carótida) com o Índice EVA.....	33
Tabela 5: Variáveis Clínicas e Laboratoriais de 70 pacientes de acordo com a presença de DAC definida pelo score de Gensini	36
Tabela 6: Variáveis Clínicas e Laboratoriais da população estudada de acordo com a gravidade de DAC definida pela presença de estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria principal	37
Tabela 7: Parâmetros vasculares obtidos pelas três metodologias de acordo com a presença de DAC pelo Score de Gensini (valores em mediana e intervalo interquartil)	38
Tabela 8: Parâmetros vasculares obtidos pelas três metodologias de acordo com a presença de DAC significativa (estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria principal) (valores em mediana e intervalo interquartil)	39
Tabela 9: Análise de regressão logística para a chance de presença de DAC pelo Score de Gensini de acordo com sexo e medida do diâmetro de carótida.....	41

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Método de medida da rigidez arterial pelo aparelho Complior®, demonstrando modo de aquisição das curvas de onda de pulso, e a fórmula de cálculo e equivalência em relação a distensibilidade21
- Figura 2:** Representação das curvas da PTG e da segunda derivada da pletismografia digital com as respectivas ondas *a, b, c, d* e *e* que refletem as propriedades vasculares.....21
- Figura 3:** Método de avaliação das propriedades funcionais e estruturais da artéria carótida por ultrassonografia de alta resolução e radiofrequência (Wall Track System®), com modo de aquisição, e curva da variação sistó-diafólica do diâmetro, da qual são calculados os parâmetros analisados (EIM, distensão e diâmetro) 24
- Figura 4:** Fluxograma dos pacientes analisados no estudo.....29
- Figura 5:** Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de DAC estimada pelo Escore de Gensini (69 pacientes) e de acordo com a estimativa visual (84 pacientes).....34
- Figura 6:** Comparação das medianas dos valores de diâmetro interno de carótida dos 69 pacientes submetidos à angiografia coronária de acordo com a presença ou não de DAC pelo Escore de Gensini e distribuição de sexo.....40
- Figura 7:** Curva da probabilidade de DAC pelo Escore de Gensini de acordo com as medidas do diâmetro interno da carótida com a equação resultante baseada na análise de regressão logística.....41

RESUMO

Mendes, NSN. Associação do envelhecimento vascular precoce com a presença e gravidade da doença arterial coronariana pelo escore de Gensini em pacientes submetidos à angiografia coronária. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Modificações estruturais e funcionais arteriais que ocorrem em diferentes patologias, antes do aumento da idade, são reconhecidas como envelhecimento vascular precoce e são consideradas precursoras de aterosclerose. Métodos não invasivos têm detectado estas modificações em seus estágios iniciais em várias condições clínicas, e alguns marcadores, como a velocidade de onda de pulso aórtica, a espessura íntima-medial da carótida e os índices da pletismografia digital estão relacionados com aterosclerose e eventos cardiovasculares. Entretanto, não há estudos comparativos desses marcadores na associação com doença arterial coronariana (DAC) ou, se alterações concomitantes a eles poderiam indicar a presença de coronariopatia com maior precisão. O objetivo primário deste estudo foi identificar parâmetros estruturais e funcionais arteriais, marcadores de envelhecimento vascular precoce, obtidos por três metodologias não invasivas, correlacionados com a presença e a gravidade da DAC pelo escore de Gensini em pacientes submetidos prospectivamente à angiografia coronária. Os objetivos secundários foram comparar alterações destes parâmetros conforme a presença ou não de doença coronária significativa por estimativa visual -estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria coronária principal-, e avaliar um índice de envelhecimento vascular precoce previamente descrito conforme a presença e a gravidade de DAC pelo escore de Gensini e estimativa visual. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os resultados de banco de dados de projeto realizado para avaliação das propriedades arteriais em pacientes com suspeita de coronariopatia submetidos a angiografia coronária. Os parâmetros arteriais obtidos foram a velocidade de onda de pulso aórtica pelo método Complior®, a espessura íntima-medial, o diâmetro interno e a distensibilidade de artéria carótida por ultrassom com radiofrequência (Wall Track System®) e índices da análise da segunda derivada da pletismografia digital. O índice de envelhecimento foi calculado por fórmula que incluiu medidas da velocidade de onda de pulso e da espessura íntima-medial carotídea. As imagens das angiografias coronárias foram recuperadas para análise do Escore de Gensini por especialista em hemodinâmica, e a presença de DAC foi considerada quando o escore ≥ 1 , constituindo o grupo DAC. Indivíduos com escore de Gensini igual a zero constituiu grupo não DAC. Para a comparação estatística das variáveis arteriais do grupo DAC com o grupo não DAC foram utilizados teste t-student para variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para não paramétricas, e a análise de regressão logística para identificar os parâmetros independentes relacionados presença de doença coronária. **Resultados:** Foram avaliados dados de 84 pacientes, com idade média de $58,4 \pm 8$ anos, sendo 50% homens, 83% hipertensos, 37% diabéticos e 40% tabagistas. Em 69 pacientes, foi possível a definição do escore de Gensini, e a presença de DAC foi observada em 44 pacientes (grupo DAC), no qual houve predomínio de homens sobre o grupo não DAC (59% vs. 28%, $p < 0.05$), sem diferenças significativa nos demais parâmetros clínicos. Em relação aos parâmetros arteriais, a única diferença significativa foi observada com o diâmetro interno de carótida, significativamente maior no grupo DAC que no grupo não DAC (7758.2 vs. $7009.0 \mu\text{m}$, $p < 0.05$). Na análise multivariada, a chance de apresentar DAC pelo escore de Gensini aumenta em 6,7% a cada aumento de $100 \mu\text{m}$ do diâmetro interno da carótida independente do sexo e de outros fatores de risco. Observou-se correlação significativa entre o diâmetro da carótida e o escore de Gensini ($r=0.289$, $p=0.02$). Houve uma tendência ao índice de envelhecimento vascular precoce ser maior no grupo DAC, mas sem atingir significância estatística (62.7 vs. 59.1 , $p=0.06$). Considerando-se a gravidade de DAC por estimativa visual, entre os parâmetros arteriais, apenas o diâmetro interno de carótida foi significativamente maior nos pacientes com estenose significativa. **Conclusão:** Entre os parâmetros arteriais marcadores de envelhecimento vascular precoce avaliado por três métodos diferentes, apenas o diâmetro interno da carótida foi significativamente associado a presença e gravidade de DAC pelo Escore de Gensini e pela estimativa visual.

Descritores: Envelhecimento; Artéria carótida interna ; Rigidez vascular; Aterosclerose; Angiografia coronária; Doença arterial coronária.

ABSTRACT

Mendes, NSN. Association of early vascular aging with the presence and severity of coronary artery disease by Gensini score in patients undergoing coronary angiography [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2021.

Introduction: Structural and functional arterial changes that occur in different diseases, even before aging, are recognized as early vascular aging and, considered signs of atherosclerosis. Non-invasive methods are able to early detect these changes in several clinical conditions, and some markers, such as aortic pulse wave velocity, intima-media thickness of the carotid and index of digital plethysmography are related to atherosclerosis and cardiovascular events. However, there are no comparative studies of these markers in association with coronary artery disease or whether concomitant changes could indicate the presence of coronary artery disease with better precision. The primary objective of this study was to identify structural and functional arterial markers of early vascular aging, obtained by three non-invasive methodologies, correlated with the presence and severity of the coronary artery disease using the Gensini score in patients prospectively undergoing coronary angiography. The secondary objectives were: to compare changes in these parameters according to the presence or absence of significant coronary disease by visual estimation (stenosis $\geq 70\%$ in at least one major coronary artery) and to evaluate an early vascular aging index previously described according to the presence and severity of coronary disease by the Gensini score and visual estimate. **Methods:** The results from a database of a previous project for the evaluation of arterial properties in patients suspected of coronary disease submitted to coronary angiography, were retrospectively analyzed. The arterial parameters obtained were aortic pulse wave velocity by Complior® method, intima-media thickness, internal diameter and distensibility of the carotid artery by radio-frequency ultrasound (Wall Track System®) and index obtained from the second derivative of digital plethysmography. The aging index was calculated using a formula that included measurements of pulse wave velocity and carotid intima-media thickness. Coronary angiography images were recovered for Gensini score by a specialist in hemodynamics and the presence of the coronary disease was considered when the score ≥ 1 constituting DAC group. Individuals with a Gensini score equal to zero was considered as non-CAD group. For the statistical comparison of the arterial variables between CAD group and non-CAD, it were applied student t-test for parametric variables and Mann-Whitney test for non-parametric variables, and logistic regression analysis to identify independent parameters related to coronary disease. **Results:** Data from 84 patients were evaluated, middle age 58.4 ± 8 years old, 50% of men, 83% with arterial hypertension 37% with diabetes and 40% with smoking. In 69% patients it was possible to define the Gensini score, and the presence of coronary disease was observed in 44 patients (CAD GROUP), with had a higher percentage of men than the non-CAD GROUP (59% vs. 28%, $p < 0.05$), without differences in the other clinical parameters. Regarding the parameters arteries, the only significant difference was observed with the internal diameter of the carotid artery, significantly greater in the CAD GROUP than in the non-CAD GROUP (7758.2 vs. $7009.0 \mu\text{m}$, $p < 0.05$). In the multivariate analysis, the chance of presenting coronary artery disease using the Gensini score increases by 6.7% at each $100 \mu\text{m}$ increase in the internal diameter of the carotid artery regardless of sex and other risk factors. A significant correlation was observed between the carotid diameter and the Gensini score ($r=0.289$, $p=0.02$). There was a tendency for the early vascular aging index to be higher in the CAD group, but without reaching statistical significance (62.7 vs 59.1 , $p=0.06$). Considering the severity of coronary disease by visual estimate, among the arterial parameters, only the internal diameter of the carotid artery was significantly greater in patients with significant stenosis. **Conclusion:** Among the arterial parameters markers of early vascular aging assessed by three different methods, only the internal diameter of the carotid artery was significantly associated with the presence and severity of coronary disease by the Gensini score and by visual estimate.

Key-words: Aging; Carotid internal artery; Vascular Stiffness; Atherosclerosis; Coronary Angiography; Coronaryartery disease.

1 Introdução

Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, sobretudo na população idosa, atingindo cerca de um terço de todas as mortes nos Estados Unidos entre indivíduos com 65 anos de idade ou mais velhos ¹. No Brasil, as principais causas de morte também são as originadas por causas cardiovasculares, destacando-se o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, mesmo em faixas etárias mais jovens, associadas principalmente à presença de fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes mellitus entre outros.

Tanto no caso do envelhecimento, quanto na presença dos fatores de risco descritos acima, as complicações cardiovasculares estão relacionadas às alterações funcionais e estruturais da parede arterial que culminam com o desenvolvimento de aterosclerose e suas graves consequências². O envelhecimento vascular é descrito como um processo gradual de modificações funcionais e estruturais da artéria que inclui eventos bioquímicos, enzimáticos e celulares combinados com modificações epigenéticas e moleculares, de tal forma que o envelhecimento das artérias é considerado como um reflexo do envelhecimento biológico em geral além de ser um importante determinante das funções orgânicas². Esse conhecimento de que o envelhecimento arterial representa o envelhecimento biológico já tinha sido identificado há mais de três séculos, quando o médico inglês Thomas Sydenham afirmou “O homem tem a idade das suas artérias”.

Na parede arterial, o envelhecimento é caracterizado por uma redução do conteúdo de elastina acompanhado de um acúmulo do colágeno e suas *cross-linkages*, gerando um aumento da rigidez arterial, reconhecido hoje como um fenômeno biológico marcador deste envelhecimento². Os mecanismos moleculares e celulares ligados a este processo incluem estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações mitocondriais, inflamação crônica subclínica, senescência vascular, alterações epigenéticas, instabilidade genômica e perda de homeostase de proteínas, proporcionando alterações vasculares tais como aumento da rigidez arterial, dilatação do lúmen arterial, alterações da relação da espessura íntima medial,

disfunção endotelial, presença de calcificações, reduzida distensibilidade de pequenas e grandes artérias e angiogênese prejudicada².

Estas alterações contribuem sobremaneira para a patogênese de doenças tanto macrovasculares quanto microvasculares, não somente associadas à idade mais avançada, como também a outros processos patológicos, como por exemplo a aterosclerose, que pode iniciar o seu desenvolvimento desde idades mais precoces³.

Essa interposição de alterações estruturais e funcionais arteriais entre os processos biológicos e patológicos, levou vários investigadores a proporem a denominação de envelhecimento vascular precoce (EVA, para o termo inglês *Early Vascular Aging*) quando estas alterações ocorrem mais precocemente, para determinada idade e sexo⁴. Assim, o EVA representaria uma alterada capacidade em reparar o dano arterial em resposta a agentes agressores, como estresse mecânico, metabólico, químico ou oxidativo. Entre os principais determinantes do EVA, estão os reconhecidos fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo⁴.

Desta forma, identificar precocemente as alterações presentes no EVA traria benefício tanto na melhor estratificação de risco do paciente, como também na busca por intervenções não farmacológicas e farmacológicas, que poderiam retardar ou reverter as alterações presentes no EVA.

1.1 Marcadores de Envelhecimento vascular precoce

Dentre as várias alterações vasculares descritas acima, o aumento da rigidez arterial para determinada faixa etária, parece ser o principal marcador biológico do EVA, de tal forma que o enrijecimento arterial pode ser considerado uma integração de todas as agressões da parede arterial que caracterizam a arteriosclerose⁴. O aumento da rigidez arterial é consequência de várias e sequenciais alterações, que levam à substituição de fibras elásticas por fibras de colágeno na parede do vaso, formando

uma estrutura menos elástica devido às ligações de colágeno que impedem o alongamento da parede^{2,4}. Com o tempo e as agressões à parede pelos fatores de risco, como por exemplo a hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, e dislipidemias, desenvolve-se um envelhecimento patológico, com consequente deposição de placas de diferentes formas⁴, sendo considerado uma manifestação mais precoce de aterosclerose.

Assim, a estimativa da rigidez arterial é capaz de integrar tanto os efeitos dos diferentes fatores de risco, quanto a susceptibilidade a estes fatores e a duração da exposição aos mesmos, e o aumento da mesma poderia identificar pacientes com mais alto risco cardiovascular⁴ permitindo intervenções mais precoces para prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais.

O primeiro marcador clínico da rigidez de que temos registro, é a palpação do pulso radial. Na medicina chinesa, a detecção de maior intensidade do pulso arterial por palpação era associada a várias doenças, tais como a incapacidade de falar (provável AVC)⁵. Seguindo esta mesma linha de avaliação do pulso, no final do século 18 foi criado um dispositivo denominado esfigmógrafo que permitiu o registro da onda de pulso, com melhor entendimento da arteriosclerose consequente ao envelhecimento⁵. A avaliação do EVA baseada na configuração da onda de pulso se baseia no fato de que uma das principais alterações do EVA, o aumento da rigidez arterial, leva a uma diminuição da distensibilidade arterial, modificando a conformação da onda de pressão aórtica⁶. A onda de pressão aórtica central é composta por um componente precoce anterógrado gerado pela ejeção ventricular esquerda e de um componente tardio retrógrado proveniente da periferia. Quando a rigidez da aorta e das outras grandes artérias aumenta, há um incremento da velocidade de ambos os componentes anterógrado e retrógrado da onda de pulso, o que faz com que a onda refletida atinja a aorta central mais precocemente no final da sístole, aumentando o impulso sistólico e consequentemente a pressão arterial sistólica⁶.

Atualmente, a rigidez arterial pode ser determinada por três (3) abordagens principais tais como: a) estimativa da velocidade de onda de pulso [VOP] entre dois sítios arteriais por meio da aferição do tempo

que a onda de pulso trafega entre os dois locais; b) medição da distensão local de uma artéria central, relacionando-a com a pressão pulsátil, isto é a distensibilidade arterial; c) estimativa por modelos matemáticos circulatorios a partir de medidas de pressão por manguito ou pela análise da configuração da onda de pulso ⁷.

A principal medida da rigidez arterial, considerada padrão-ouro por sua reprodutibilidade e utilização em diferentes estudos clínicos, é a medida da VOP. As primeiras publicações de aferições da VOP foram realizadas Bramwell and Hill em 1922⁸ e desde então, a partir do aperfeiçoamento da computação e de sensores de alta precisão, a metodologia tem sido aprimorada a ponto de ser extensivamente validada e padronizada ⁹. Atualmente, estão definidos valores de referência para a VOP de acordo com a idade e graus de hipertensão¹⁰ e recentemente foi incorporada na mais recente diretriz brasileira de hipertensão para avaliação do risco cardiovascular ¹¹. A partir da avaliação da rigidez arterial em pessoas saudáveis e com alto risco cardiovascular, tem sido demonstrado que a VOP aumenta com a idade: de 5.5 m/s aos 10 anos de idade até 11 m/s aos 80 anos, com rápida ascensão ao redor dos 55 anos¹⁰.

A medida da rigidez arterial local pode ser determinada por meio de sistemas ultrassonográficos de alta precisão, entre os quais o que utiliza técnica de radiofrequência, permitindo obtenção de imagens diretas da modificação do diâmetro da artéria carótida, por exemplo, frente ao impulso sistólico da contração ventricular⁹. Com a medida simultânea da pressão de pulso central estimada de modo não invasivo, é possível o cálculo da distensibilidade arterial local. Além disso, é possível também avaliar concomitantemente as medidas anatômicas da artéria carótida, como a espessura íntima-medial e o diâmetro que trazem maiores informações a respeito das modificações arteriais associadas ao EVA^{4,9}. Esta metodologia de avaliação da rigidez arterial local tem sido indicada para análise mecânica em fisiopatologia, farmacologia e terapêutica, mais do que em estudos epidemiológicos, por exigir técnica e treinamento mais precisos⁹.

Em relação à análise indireta da rigidez arterial por modelos matemáticos circulatórios baseados na configuração da onda de pulso, há vários métodos disponíveis utilizados em pesquisa clínica⁹. Dentre estes, destacaremos os que se baseiam na análise da onda de pulso obtida pela tonometria de aplanção e os baseados em pletismografia digital, este último não tão usado amplamente. Destacaremos entre os métodos, dispositivos mais recentes que têm permitido analisar o contorno de ondas de pulso obtidas por tonometria com avaliação mais precisa dos diferentes componentes, sobretudo da onda refletida que expressa mais o envelhecimento arterial.

Como descrito mais acima, a conformação da onda de pulso arterial é composta pela onda de pressão anterógrada gerada pela ejeção ventricular e pela onda de reflexão proveniente das artérias periféricas. Dispositivos que utilizam tonometria de aplanção para obtenção da curva de onda de pulso de artéria central a partir de modelos de transformação dos registros de pulso de artéria braquial ou carótida, permitem o cálculo de um índice, conhecido com Índice de incremento (*augmentation index*) que tem sido associado a maior rigidez arterial e conseqüentemente ao maior envelhecimento arterial¹².

A partir das relações da amplitude da segunda derivada da onda de pulso obtida pela pletismografia derivam-se índices relacionados ao envelhecimento vascular¹³. Um dos mais utilizados em estudos feitos principalmente no Japão e alguns outros centros de pesquisa, inclusive em nosso laboratório, são calculados a partir da primeira e segunda inflexão do registro da onda, e tem sido relacionado a distensibilidade arterial e gravidade de aterosclerose^{14,15}. Uma vantagem deste método reside no fato de que a onda de pulso no dedo pode ser obtida facilmente, tornando o dispositivo útil para estudos epidemiológicos, embora tenha menor precisão na estimativa do envelhecimento vascular.

Outro marcador biológico relacionado ao EVA e associado à aterosclerose é o que diz respeito à função endotelial. A disfunção endotelial tem um papel fundamental para o processo de aterosclerose, e os métodos de sua avaliação incluem métodos invasivos angiográficos, e método não invasivo, como a resposta dilatadora fluxo-mediada da artéria braquial avaliada por ultrassonografia⁹. Alterações precoces

da função endotelial têm sido observadas em pacientes portadores de fatores de risco cardiovascular, e também nos indivíduos que apresentam maior possibilidade de eventos coronarianos⁹.

Além das alterações das propriedades funcionais descritas acima, as modificações estruturais de grandes artérias também podem identificar indivíduos com EVA⁴. As medidas da espessura íntima-medial da carótida, assim como seu diâmetro interno por ultrassonografia de alta precisão podem trazer informações precoces de alterações da estrutura arterial, e podem indicar processo aterosclerótico precoce¹⁶. Aproximadamente 40-80% dos indivíduos aparentemente saudáveis e assintomáticos apresentam maior espessura da íntima-medial da artéria carótida ou têm placas ateroscleróticas nas carótidas¹⁷.

Várias evidências têm demonstrado que o ultrassom de carótidas pode ser uma excelente ferramenta a ser usada na estratificação de risco cardiovascular^{18, 19}, sobretudo em indivíduos com risco cardiovascular moderado por escores de risco já estabelecidos¹¹.

1.2 Marcadores de envelhecimento vascular precoce e associação com risco cardiovascular e aterosclerose

Nos últimos anos, várias evidências têm demonstrado forte e independente associação dos marcadores de EVA descritos acima e eventos cardiovasculares e aterosclerose, destacando-se as medidas de rigidez arterial^{20,21,22,23,24,25,26} e espessura íntima-medial¹⁷ de carótida como bons preditores de risco cardiovascular.

A medida da VOP tem sido a avaliação de rigidez arterial mais estudada em estudos epidemiológicos, e considerada por muitos autores como um dos melhores biomarcadores disponíveis para calcular o risco cardiovascular prospectivo e o risco de mortalidade de um determinado indivíduo^{26, 27, 28}.

Em uma meta análise que envolveu diferentes estudos populacionais, Vlachopoulos *et al.*²⁷ demonstrou que pacientes com maior rigidez, caracterizados por elevada VOP tinham um risco relativo de 2.26 de eventos CV combinados, 2.02 de mortalidade CV e 1.9 para todas as causas de morte, quando comparados com os indivíduos com menores valores de VOP. O risco de eventos e morte CV foi maior nos indivíduos de maior risco basal (portadores de DAC, hipertensão e doença renal crônica). Um aumento de VOP de 1m/s correspondeu a um aumento de morte CV de 15%, ajustado para idade, sexo e fatores de risco conhecidos²⁷.

Em relação a rigidez arterial local, também há evidências de associação de alterações da distensibilidade carotídea com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma metanálise que incluiu 20361 indivíduos de 11 estudos longitudinais agrupados, mostrou que os indivíduos com distensibilidade de carótida (DC) mais baixa apresentaram um risco significativamente maior de eventos CV quando comparados aos seus pares que tinham maior DC, e que o valor preditivo da DC carotídea para eventos CV e mortalidade por todas as causas foi mais forte na população de alto risco²⁹.

Já a avaliação anatômica da artéria carótida comum, tanto a medida da EIM quanto do diâmetro, tem evidenciado associação com risco CV, embora alguns estudos não mostrem um incremento de risco CV tão grande quando a avaliação da EIM é acrescentada na estimativa de risco além dos fatores de risco tradicionais^{30,36}.

O estudo Kuoppio Ischaemic Heart Disease foi o primeiro a demonstrar associação da EIM carótida com eventos CV futuros, onde a cada aumento de 0.1 mm na EIM foi associado a um aumento de 11% no risco de infarto do miocárdio³⁰. Outros estudos importantes com grande número de indivíduos, também mostraram o valor do EIM como preditor de risco CV, onde se destacam o ARIC³¹, CHS³² e MDCS³³.

Meta análise que incluiu os principais estudos de avaliação de EIM para o risco CV demonstrou que cada aumento de 0.1 mm da EIM carotídea, o risco de IAM aumentou de 10 a 15%³⁴. Entretanto,

outra metanálise com 45.828 pacientes de estudos populacionais não evidenciou aumento da predição de risco com a adição da medida da EIM³⁵.

Alguns estudos avaliaram em conjunto as modificações da EIM e do diâmetro da carótida para avaliar a melhor estratificação de risco CV baseada nas medidas isoladas ou associadas^{36,37}. Em um destes estudos (IMPROVE), Baldassare *et al.* mostraram que valores de EIM e de diâmetro interno de carótida comum acima da média tiveram um risco 6.5% maior de eventos CV do que aqueles com mesmos fatores de risco e valores abaixo da média³⁶. Em estudo mais recente, Fritze F *et al.*³⁷ demonstraram que um aumento de 1 mm do diâmetro luminal da carótida aumentou o risco de mortalidade por todas as causas 1.29 vezes, e a associação permaneceu significativa quando a medida da EIM foi adicionada ao modelo, destacando que aumento de 1 mm na EIM foi associado a um risco de mortalidade de 1.73 vezes.

Por outro lado, poucos estudos, restritos à população japonesa, têm mostrado relação da avaliação do EVA pela pletismografia digital com eventos cardiovasculares. Em um destes estudos, Inoue *et al.* demonstraram que, uma das relações obtidas pela segunda derivada da pletismografia digital (relação d/a) que representa o aumento da pressão aórtica devido a onda de reflexão vinda da periferia, foi preditor independente de mortalidade cardiovascular em mulheres japonesas³⁸.

Alguns estudos compararam marcadores de EVA na predição de risco CV. No estudo de Rotterdam, comparou-se as medidas de rigidez regional pela VOP aórtica com a rigidez local pela distensibilidade de carótida em 2835 indivíduos, e a medida da VOP foi significativamente associada a maior risco CV enquanto a medida da DC não mostrou significância na associação de risco³⁹. Em outro estudo, envolvendo 2728 homens de meia-idade, a ocorrência de eventos CV foi associada com um aumento na VOP aórtica (razão de chance 1.29), augmentation index pela tonometria (razão de chance 1.53) e EIM de carótida (razão de chance 1.31). Neste estudo os pacientes com EIM > 794 mcm tiveram maior risco CV, e se tivessem também VOP > 11 m/s, o risco era ainda maior⁴⁰. Por sua vez, Nagai *et al.* compararam EIM de carótida, VOP braquial-tornozelo e dilatação fluxo-mediada em 274 indivíduos

idosos, e mostraram que tanto EIM quanto a VOP foram bons preditores de risco CV, principalmente quando combinadas⁴¹.

Em um dos poucos estudos que compararam os índices da SDPTG com outros parâmetros de rigidez arterial na associação com aterosclerose, Bortolotto *et al.*¹⁴ mostraram que a VOP aórtica foi mais relacionada a presença de aterosclerose em pacientes hipertensos que os índices da SDPTG, mas o índice de envelhecimento obtido a partir das diferentes relações da pletismografia pode ser útil também na avaliação do envelhecimento vascular.

Recentemente, baseados nestes estudos nos quais a análise conjunta de diferentes marcadores que expressam alterações funcionais e estruturais do envelhecimento vascular tem mostrado boa correlação com risco CV, alguns autores têm proposto a obtenção de índices de envelhecimento vascular precoce⁴. Em uma parte da população do Malmö Diet and Cancer Study, os autores identificaram um índice de EVA baseado nas medidas de VOP aórtica e EIM de carótida que se correlacionou com a ocorrência de eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral⁴². Este índice poderia ser aplicado em outros estudos para avaliar também a associação com aterosclerose e outros eventos fatais e não fatais.

1.3 Marcadores de envelhecimento vascular e doença arterial coronária

Pelo descrito anteriormente, há fortes evidências da associação do EVA e a ocorrência de eventos CV, e muito provavelmente esta se deve ao desenvolvimento de aterosclerose precedida por ou sobreposta ao envelhecimento vascular. Principalmente no que se refere aos eventos coronários, o enrijecimento arterial seria manifestação precoce do processo aterosclerótico que precede a formação de placas obstrutivas⁴³, e assim poderia ser considerado um marcador precoce de doença arterial coronariana (DAC). Além da aterosclerose, o aumento da rigidez arterial promoveria maior risco de eventos por DAC

por induzir incremento do estresse sistólico na parede ventricular e maior estresse oxidativo nas células endoteliais da parede das artéria coronárias, principalmente em locais de fluxo turbulento originado pela maior pulsatilidade do fluxo⁴⁴.

Com esse racional, diversos estudos investigaram a associação dos diferentes marcadores de EVA, principalmente a medida da rigidez arterial, com a presença de DAC por aterosclerose^{22,23,24,45}. Em um destes estudos, Weber *et al.*²² demonstraram que o índice de aumento sistólico, que reflete aumento de rigidez arterial e de reflexão de onda, obtido pela análise de onda de pulso por tonometria de aplanção, foi um marcador independente de DAC prematura em homens. Em outro estudo, Yannoutsos *et al.*⁴⁵ demonstraram haver uma relação direta entre a VOP aórtica e a gravidade de DAC, sugerindo que as medidas de VOP em indivíduos de alto risco para DAC, poderiam ser indicadas na prática clínica, com o objetivo de selecionar melhor os pacientes para a realização de cinecoronariografia. Mais recentemente, Harbaoui *et al.*²³ mostraram que, embora a VOP aórtica seja um forte preditor para doenças coronárias, a VOP da artéria coronária seria mais adequada expressar a maior correlação com eventos coronários que a VOP aórtica, mas tecnicamente mais difícil que a última.

Além da correlação da rigidez arterial, os marcadores estruturais do EVA avaliados na artéria carótida parecem ter também boa associação com a presença e extensão de DAC aterosclerótica. As artérias carótidas e coronárias representam grandes vasos, frequentemente referidos como “artérias elásticas” ou “artérias condutoras”. Ambas as artérias transportam grandes volumes de sangue do ventrículo esquerdo para perfundir órgãos vitais, como o cérebro (no caso da artéria carótida) e o músculo cardíaco (no caso as artérias coronárias). Para cumprir essas tarefas, as paredes de ambas as artérias são resistentes às grandes flutuações da pressão arterial. A túnica média das artérias coronárias e carótidas contém uma densidade maior de fibras elásticas e menos células musculares lisas em comparação com as artérias musculares periféricas. A quantidade relativamente alta de elastina na parede arterial armazena energia elástica durante a sístole, que é liberada durante a diástole para contribuir para um fluxo constante

de sangue em direção às artérias periféricas (ou seja, o efeito Windkessel)^{46,47, 48}. A túnica média também contém fibrilas de colágeno que formam uma rede frouxa e fornecem uma proteção física contra a hiperdistensão⁴⁸. Não surpreendentemente, a estrutura da artéria carótida mostra uma correlação próxima com a estrutura da artéria coronária. Assim, modificações na estrutura de uma delas, tais como aumento da espessura da parede, presença de placa ou calcificação da artéria carótida, poderiam ser uma “fotografia” das lesões presentes na circulação coronariana.

Neste sentido, a medida da EIM da artéria carótida comum tem sido sugerida como um marcador reprodutível e não-invasivo de DAC.^{49,50} Em estudo por Kablak-Ziembicka *et al.*⁵¹, pacientes com DAC tinham maior EIM de carótida que controles saudáveis e aqueles com DAC mais avançada apresentaram os valores mais altos de EIM⁵¹. Recente metanálise de 22 estudos selecionados revelou que a medida da EIM teve um sensibilidade de 68% e especificidade de 70% para o diagnóstico de DAC e que valores superiores a 1 mm foram mais preditivos⁵².

O diâmetro de carótida também tem sido relacionado a presença de DAC, embora com menor evidência do que a descrita para a EIM e com resultados controversos. Em um estudo incluindo homens japoneses, o diâmetro da carótida comum foi significativamente maior nos portadores de DAC do que naqueles sem a doença, mas a diferença entre os valores foi muito pequena⁵³. Em contrapartida, estudo por Terry *et al*, diâmetro luminal e interadventicial da carótida foram menores em indivíduos com DAC do que nos indivíduos sem DAC⁵⁴.

Avaliando comparativamente marcadores de EVA e associação com DAC, Li *et al*⁵⁵ compararam escore de cálcio coronário, medida da VOP braquial-tornozelo e a EIM de carótida em paciente com e sem DAC, e evidenciaram que o escore de cálcio foi um melhor preditor, mas a análise combinada de VOP e EIM de carótida apresentava um bom valor preditivo negativo para a presença de DAC.

Neste ponto cabe ressaltar que todos estes estudos que analisaram a correlação dos marcadores de EVA com a presença de DAC, utilizaram a estimativa visual para caracterizar tanto a presença de placa

em artéria coronária quanto a gravidade e extensão da doença. Mais recentemente, diferentes escores mais precisos tem conseguido identificar com maior precisão a presença de aterosclerose coronária e a gravidade da doença⁵⁶. Entre estes escores, destaca-se o *Gensini score* que tem demonstrado a mais forte correlação com a gravidade de DAC⁵⁶. O *Gensini score* foi desenvolvido para caracterizar a complexidade da DAC levando em consideração três (3) parâmetros principais para cada lesão coronariana: gravidade, importância funcional do segmento arterial afetado e a presença de circulação colateral⁵⁷. Assim, a utilização de uma identificação mais precisa da presença e gravidade de DAC por meio do *Gensini score* poderia proporcionar a realização de estudos mais detalhados entre os marcadores não invasivos de EVA e aterosclerose coronária.

1.4 Justificativa

Como descrito acima, a associação das alterações vasculares características do EVA com complicações cardiovasculares tem sido avaliada por métodos não invasivos, com destaque para a medida da VOP aórtica e das propriedades funcionais e estruturais da artéria carótida, mas quase sempre individualmente. A avaliação combinada por diferentes métodos que representam sítios distintos da árvore arterial, tanto em função quanto em estrutura, poderia proporcionar índices de EVA com maior poder discriminatório das lesões vasculares. Até o momento, não existem estudos utilizando três metodologias concomitantes para a avaliação do envelhecimento vascular precoce, quais sejam, a avaliação da VOP aórtica, o ultrassom de alta definição com radiofrequência e a segunda derivada da pletismografia digital, em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana estimada pelo *Gensini score*. A identificação de um marcador de EVA correlacionado a presença e gravidade de DAC, poderia auxiliar na melhor seleção de pacientes com indicação clínica de angiografia coronária.

2 Objetivos

2.1 Primário

Identificar os parâmetros estruturais e funcionais, obtidos por três metodologias não invasivas, correlacionados com a presença e a gravidade da doença arterial coronariana pelo escore de Gensini em pacientes submetidos à angiografia coronária.

2.2 Secundários

1) Avaliar as propriedades arteriais em pacientes com DAC significativa por estimativa visual -estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria coronária principal-.

2) Estabelecer um índice integrativo de envelhecimento vascular precoce (EVA) correlacionado à presença de DAC pelo escore de Gensini a partir dos dados obtidos no objetivo primário.

3) Comparar um índice de EVA previamente descrito com os parâmetros vasculares analisados de acordo com a presença e gravidade de DAC pelo escore de Gensini e estimativa visual.

3 Métodos

3.1 População

Análise retrospectiva de banco de dados referentes ao projeto SDC 2412/04/032 *Modificações da função e estrutura de grandes artérias em pacientes com hipertensão arterial e doença arterial coronária* e CAPpesq 112/05, que avaliou as modificações de estrutura e função de grandes artérias por métodos não invasivos em pacientes prospectivos submetidos à cinecoronariografia para diagnóstico ou exclusão de DAC ,no período de 2004 a 2005 no serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração.

Para classificação dos pacientes, o diagnóstico de hipertensão arterial foi baseado na presença de medidas repetidas de pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg ou uso corrente de medicação anti-hipertensiva de acordo com as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁵⁸.

O diagnóstico de doença arterial coronariana foi definido pela presença de uma estenose \geq 70% em pelo menos uma artéria coronária ou prévia revascularização coronária cirúrgica ou percutânea.

Os exames foram avaliados por médico do serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração, sem conhecimento dos resultados da avaliação das propriedades arteriais.

Para análise do banco de dados foram utilizados os critérios de inclusão e exclusão assinalados abaixo:

3.2 Critérios de inclusão

Pacientes submetidos prospectivamente a angiografia coronária eletiva devido à suspeita de DAC , com a presença de sintomas e/ou alterações em testes não invasivos para isquemia e que realizaram testes não invasivos para análise de propriedades arteriais, realizados no mesmo dia do procedimento hemodinâmico.

3.3 Critérios de exclusão

- a) pacientes portadores de valvopatias, insuficiência renal crônica (creatinina superior a 1.5 mg/dl), disfunção ventricular sistólica (fração de ejeção < 45%) e cardiopatias congênitas.
- b) angina instável ou infarto do miocárdio nos últimos 3 meses antes do procedimento.
- c) Presença de doença reumatológica ou auto-imune em atividade ou em uso de imunossupressão ou corticoterapia.
- d) Dados vasculares incompletos.

3.4 Local da pesquisa

Os métodos de avaliação das propriedades das grandes artérias foram realizados no Laboratório de Exploração Funcional e Estrutural das Grandes Artérias da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração. As angiografias coronárias foram realizadas no serviço de hemodinâmica do InCor, pelos métodos de rotina certificadas pelo hospital. As imagens das angiografias foram analisadas por um observador sem conhecimento dos demais dados, assim como os demais procedimentos vasculares, foram realizados por um observador sem conhecimento das lesões nas artérias coronárias.

3.5 Métodos de avaliação das propriedades vasculares

Para obtenção do índice de envelhecimento vascular precoce, foram avaliados os parâmetros obtidos com a avaliação vascular realizada no protocolo original. Os procedimentos realizados e as respectivas variáveis analisadas, estão descritas abaixo. Todos os procedimentos foram realizados após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido do protocolo original, por um mesmo pesquisador e, antes da realização da angiografia coronária, portanto, sem conhecimento a qual grupo o paciente pertencia.

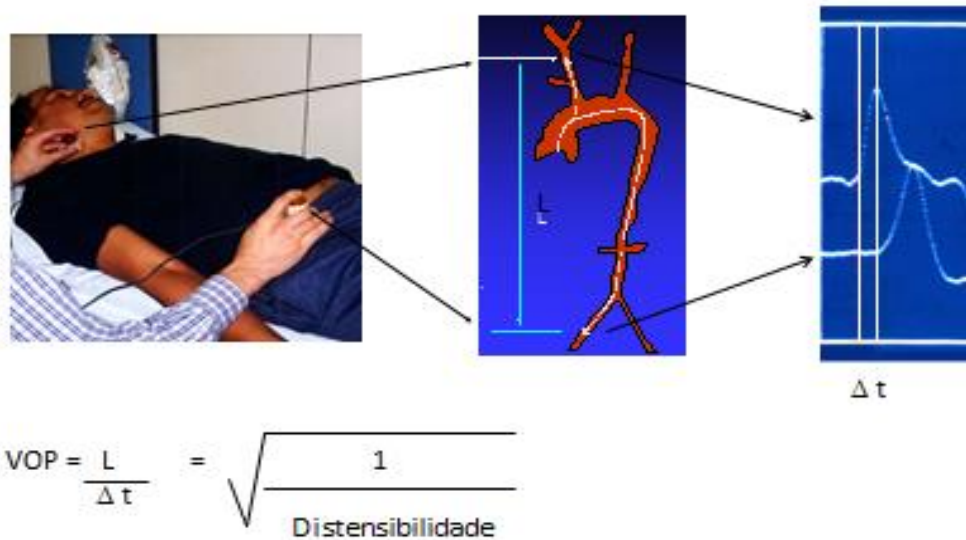
3.6 Procedimentos

1) Determinação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) medida por esfigmomanômetro automático (Omron HEM 704 C®), no membro superior direito, com o indivíduo sentado, após 10 minutos de repouso, seguindo as orientações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁵⁸. Foram realizadas três (3) medidas, da pressão sistólica e diastólica, com intervalo de 1 minuto entre elas e calculada a média posteriormente. A partir desta média foi calculada a pressão de pulso (PP) braquial pela equação $PAS - PAD = PP$.

2) Determinação da rigidez da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP) carótida-femoral: A VOP é o índice conhecido como padrão ouro para avaliação da rigidez¹² ou da

distensibilidade aórtica. Esta é obtida de ondas de pulso simultâneas as quais são captadas por sensores colocados externamente sempre por dois pontos conhecidos da árvore arterial. A medida da VOP foi realizada a partir da base da onda de pressão obtida por captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculado como a distância entre os dois pontos de medida dividido pelo tempo percorrido entre estes. A medida automática foi realizada pelo aparelho *Complior*®, já validado e considerado padrão ouro para a medida da rigidez arterial⁵⁹. A VOP foi avaliada no trajeto carótida-femoral. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina, pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, o início da onda nos dois locais, e deduz , em função da distância medida, o valor da velocidade de onda de pulso, obtido a partir de pelo menos dez curvas selecionadas para análise, cuja unidade é mensurada em metros por segundo (Figura 1).

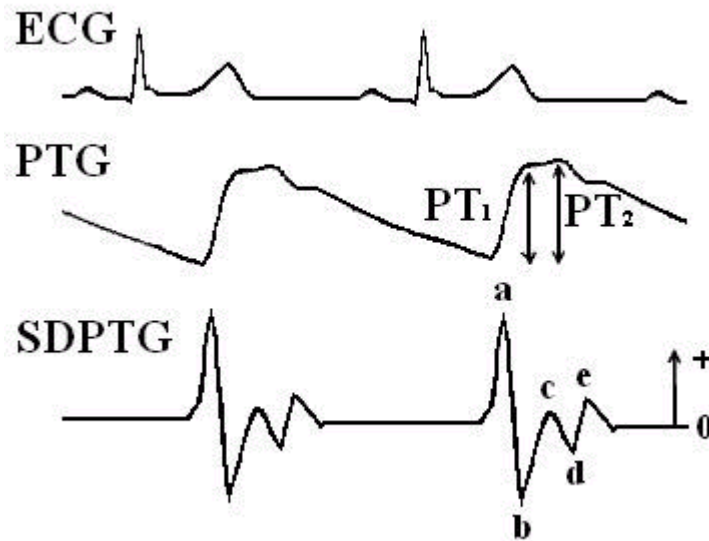
Figura 1: Método de medida da rigidez arterial pelo aparelho Complior®, demonstrando modo de aquisição das curvas de onda de pulso, e a fórmula de cálculo e equivalência em relação à distensibilidade.



3) Avaliação das ondas de reflexão pela segunda derivada da pletismografia digital (SDPTG): A pletismografia digital foi realizada pelo aparelho Fukuda FCP-3166 (*Dynapulse®*), um fotopletismógrafo com um sensor posicionado na polpa digital do segundo dedo da mão direita. A partir das alterações do volume de sangue, obtidas pelas variações de absorção de luz pela hemoglobina, são registradas curvas da onda de pressão batimento a batimento. São obtidos então diversos índices¹⁴, a partir de uma curva (**figura 2**) que, basicamente, reflete as alterações do volume de sangue que passa pela região analisada, o que permite acessar a complacência vascular baseada na alteração da amplitude da onda. Utiliza-se a segunda derivada da onda da pletismografia

(SDPTG), o que facilita a avaliação da amplitude da onda, e conseqüentemente, das alterações de sua morfologia¹⁴. A SDPTG é obtida a partir de pontos específicos da curva da PTG, sendo denominadas ondas *a, b, c, d, e* (**figura 2**).

Figura 2: Representação das curvas da segunda derivada da pletismografia digital com as respectivas ondas *a, b, c, d e e* que refletem as propriedades vasculares.



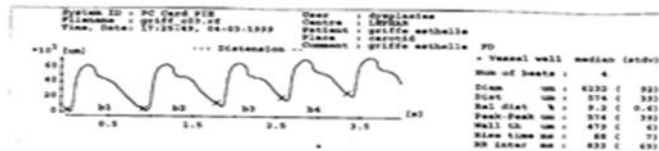
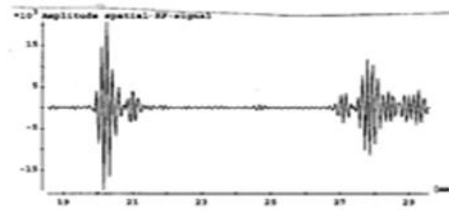
A curva da PTG, reflete o volume sanguíneo nos vasos durante o início (PT_1) e o final (PT_2) da sístole ventricular. O dicotismo surgido após PT_2 corresponde à composição das ondas incidentes a partir do ventrículo esquerdo e refletidas à partir da periferia. A SDPTG é obtida pela segunda derivada da PTG, obtendo-se assim, parâmetros mais acurados para aferição da função vascular ao longo do ciclo cardíaco.

Os principais parâmetros avaliados pela SDPTG correspondem às seguintes razões: B/A = componente inicial sistólico e, portanto, reflete a capacidade de acomodação do volume sanguíneo ejetado pelo coração, ou seja, a *distensibilidade* vascular; D/A = componente tardio da sístole ventricular, refere-se à intensidade das ondas refletidas a partir da periferia vascular.

Agging Index (AGI) ($B-C-D-E / A$) refere-se a uma avaliação global do vaso. Apesar de não ser específico para nenhum período do ciclo circulatório, é o que melhor se relaciona ao *envelhecimento vascular*.¹³ Foi assim determinado porque, com a idade, a relação B/A aumenta, enquanto C/A , D/A e E/A diminuem.

4) Avaliação funcional e anatômica da artéria carótida: As medidas foram realizadas na artéria carótida comum direita, 2 cm abaixo do bulbo carotídeo e na parede contra-lateral da artéria. As propriedades do vaso foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil (*Echotracking, Wall-Track System 2®*, *PIE Medical, Maastricht, Nederland*) desenvolvido para mensurar a espessura íntima-média (EIM) da parede arterial, o diâmetro interno e a variação percentual sistó-diastólica do vaso, pelo processamento de sinais de ultrassom obtidos em modo M, transformados em sinais de radiofrequência e interpretados por um programa específico. A precisão do sistema é de 30 μm para o diâmetro diastólico e $<1 \mu\text{m}$ por variação pulsátil do diâmetro do vaso (diâmetro sistólico menos diâmetro diastólico). (Figura 3). Os parâmetros avaliados são: espessura íntima-média, diâmetro interno e distensão sistólica da carótida⁵⁷. A partir destes valores foi calculado a distensibilidade da carótida a partir da fórmula Distensibilidade (D) = $(2\Delta d_i \times d_i + \Delta d_i^2)/(\Delta P \times d_i^2)$, onde Δd_i alteração do diâmetro da artéria durante o ciclo cardíaco, d_i é o diâmetro interno, e ΔP é a pressão de pulso⁶⁰.

Figura 3: Método de avaliação das propriedades funcionais e estruturais da artéria carótida por ultrassonografia de alta resolução e radiofrequência (Wall Track System®), com modo de aquisição, e curva da variação sistó-diastólica do diâmetro., da qual são calculados os parâmetros analisados (EIM, distensão e diâmetro).



Como mencionado nos objetivos secundários, calculamos o índice de envelhecimento vascular precoce (EVA index) a partir de fórmula obtida em estudo publicado que relacionou este índice com risco cardiovascular, incluindo medidas da VOP e da EIM⁴². A fórmula para cálculo foi a seguinte: EVA index = $(\log(1.09) \times 10 \text{ EIM} + \log 1.14 \text{ VOP}) \times 39$

4 Análise Estatística

A população (N) do estudo foi estimada considerando a prevalência de DAC entre os pacientes indicados para angiografia coronária (28,5%) em um hospital terciário brasileiro com o mesmo perfil demográfico que o Instituto do Coração, onde realizamos o nosso estudo⁶¹. A amostra (n) então foi constituída de 84 pacientes (nível de confiança de 90% e erro amostral de 5%).

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão quando variáveis em distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição da variável foi não normal. Para a comparação dos parâmetros clínicos e arteriais entre os grupos DAC e sem DAC ou DAC significativa e não DAC significativa, foram aplicados teste teste *t* de *student* para amostras independentes paramétricas, e teste de Mann Whitney para as variáveis não paramétricas ou distribuição não uniforme.

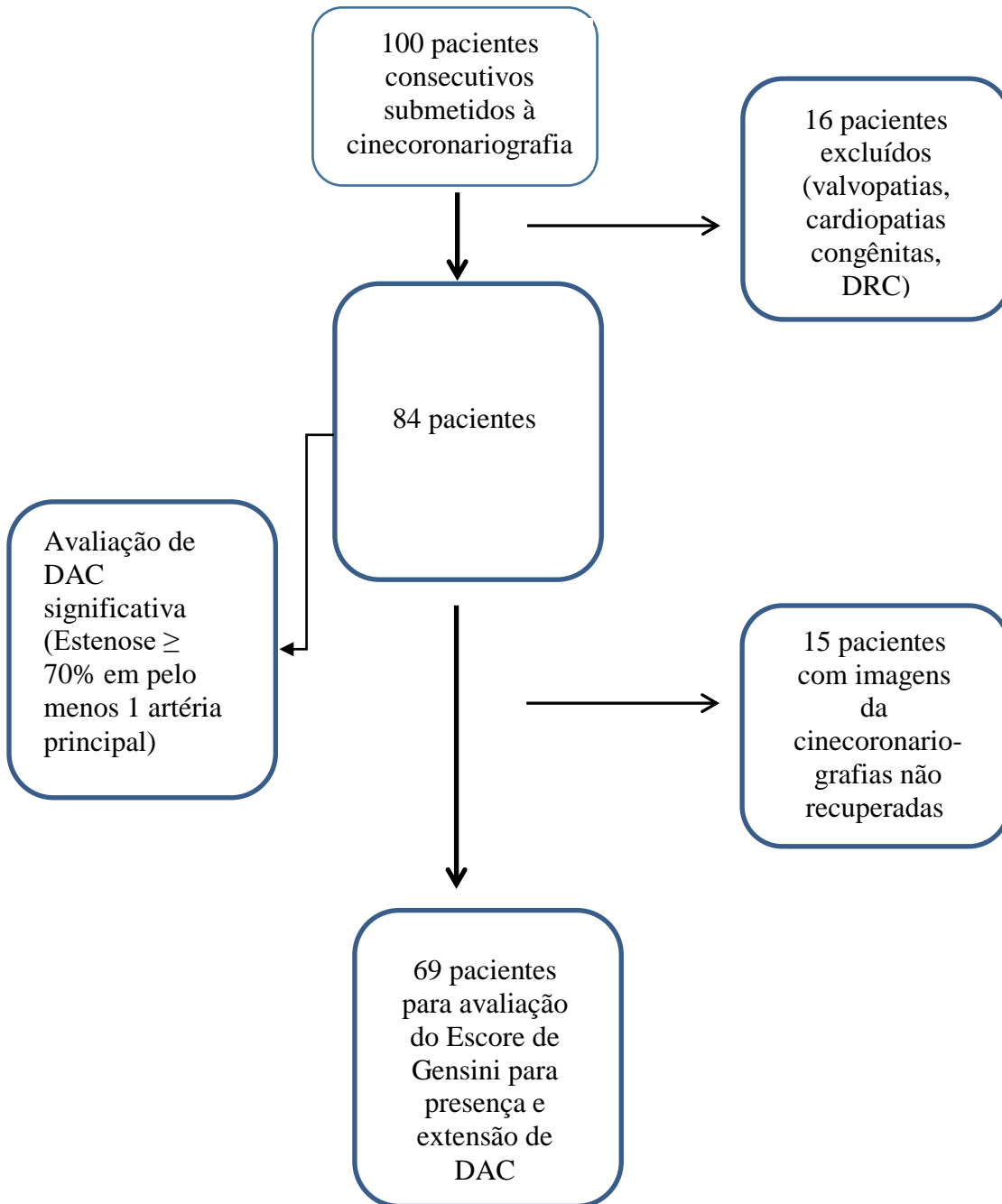
O teste de correlação ordinal de Spearman ou o teste de Pearson foram usados para avaliar as correlações de acordo com a distribuição das variáveis. As frequências foram comparadas aplicando-se o teste do qui-quadrado para dados paramétricos ou Kruskal-Wallis para dados não paramétricos.

A análise de regressão logística foi realizada para indentificar os fatores independentes relacionados à presença de DAC pelo score de Gensini ou pela presença de DAC significativa pela estimativa visual. Foram incluídas para análise de regressão, as variáveis com valor de $p < 0.10$ nas comparações entre os grupos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística nas comparações entre grupos.

5 Resultados

5.1 Características da População Geral

Conforme descrito no tópico métodos, foram revisados e analisados os dados referentes ao banco de dados do projeto desenvolvido na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração onde se avaliou as propriedades vasculares de pacientes submetidos à cinecoronariografia entre 2004 e 2005. Neste projeto foram incluídos inicialmente 100 pacientes consecutivos submetidos a cinecoronariografia para diagnóstico ou exclusão de doença arterial coronariana, conforme indicação clínica, e submetidos a avaliação de parâmetros funcionais e estruturais de grandes artérias por métodos não invasivos. Foram excluídos para análise deste trabalho, 16 pacientes portadores de valvopatias, doença renal crônica estágio 3b (RFG \leq 45 mL/min.1.73m²) e/ou cardiopatias congênitas. No total, foram incluídos 84 pacientes, que apresentavam dados referentes à cinecoronariografia avaliada por especialista em hemodinâmica na época do procedimento (Figura 4). Para avaliação do Escore de Gensini, foram recuperadas as imagens da cinecoronariografia de 69 pacientes, analisadas por outro especialista em hemodinâmica que não tinha conhecimento prévio dos valores dos parâmetros vasculares.

Figura 4: Fluxograma dos pacientes analisados no estudo

5.2 Características clínicas

As características clínicas e laboratoriais da população total de 84 pacientes avaliados são apresentadas na Tabela 1. A idade média foi $58,4 \pm 8$ anos, com distribuição equitativa de gênero (50% homens e 50% mulheres). Do total de pacientes, 83% apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial ($n=70$), 37% eram diabéticos e 40 % apresentavam história de tabagismo. A média de PA dos 84 pacientes foi de $133 \pm 19 / 79 \pm 12$ mmHg , sendo que os pacientes hipertensos estavam em sua maioria com a PA controlada sob uso de medicação anti-hipertensiva. Entre as demais características destacam-se um IMC médio de $29,0 \pm 5$ kg/m², e médias ligeiramente elevadas de glicemia ($123,4 \pm 47$ mg/dl) e de LDL colesterol ($132,0 \pm 48,2$ mg/dl).

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais de 84 pacientes avaliados no estudo.

	Total - 84 pacientes
Idade (anos)	58,4±8,7
Sexo (masculino)	42(50%)
HAS	70(83%)
DM	31(37%)
Tabagismo	33(40%)
Altura (cm)	161±9,1
Peso (kg)	75,0±14,4
IMC (kg/m²)	29,0±5,4
PAS (mmHg)	133±19
PAD (mmHg)	79±12
FC (bpm)	68,7±11
Glicemia (mg/dL)	123,4±47
Colesterol (mg/dL)	213±54,7
LDL (mg/dL)	132,0±48,2
HDL (mg/dL)	43,4±10,5
Triglicérides(mg/dL)	193,9±139,2
Creatinina(mg/dL)	1,14±1,0

Na tabela 2 são apresentadas as principais medicações em uso pelos 84 pacientes, onde observamos que os mais frequentes foram os betabloqueadores, hipolipemiantes e inibidores da ECA.

Tabela 2: Medicções em uso pelos 84 pacientes avaliados

	Total – 84 pacientes
Betabloqueadores	64(77%)
Inibidores de ECA	53(64%)
Antidiabéticos	28(34%)
Hipolipemiantes	59(60%)
Bloqueadores dos Canais de Cálcio	19(23%)
Diuréticos	36(43%)

Em relação aos parâmetros arteriais obtidos nos 84 pacientes com os métodos não invasivos descritos previamente e do índice EVA calculado a partir das medidas da VOP e EIM conforme mostrado na metodologia, observamos os resultados apresentados na Tabela 3 abaixo. A distribuição dos valores em toda a população estudada está apresentada nos anexos.

O valor mediano do índice EVA foi de 61.26 com intervalo inter-quartil de 55.29 a 69.29. A mediana do valor da VOP (10.9 m/s) está ligeiramente acima do valor de corte considerado como marcador de maior risco cardiovascular (> 10 m/s) conforme diretrizes nacionais¹¹ e internacionais⁹.

Tabela 3. Parâmetros vasculares obtidos por três metodologias não invasivas (Velocidade de onda de Pulso, Segunda derivada da pletismografia digital e Ultrassonografia de alta definição por radiofrequência) de 84 pacientes.

Medida	mediana	[intervalo interquartil]
EVA index	61.26	[55.29- 69.29]
VOP (m/s)	10.90	[9.72-12.46]
Parâmetros artéria carótida		
Diâmetro (μm)	7566.00	[6819.5 a 8515]
EIM (mm)	0.76	[0.67 a 0.88]
Distensibilidade ($10^{-3}/\text{kPa}$)	18.9	[12.87 a 24.74]
Parâmetros da pletismografia		
b/a	-0.45	[-0.52 a -0.29]
d/a	-0.27	[-0.40 a -0.15]
IEV pletismografia	-0.05	[-0.25 a 0.14]
PTG AI	1.15	[1.04 a 1.27]

Observou-se correlação significativa somente entre a distensibilidade da carótida e o Índice EVA, mas não dos demais parâmetros vasculares (exceto EIM e VOP) e da pletismografia, com este índice; ocorrendo tendência à significância do diâmetro da carótida. (**Tabela 4**).

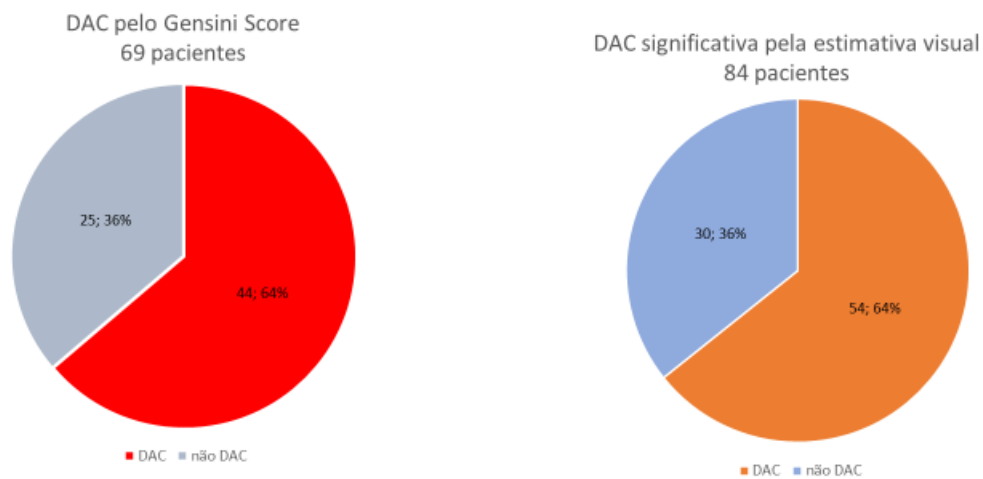
Tabela 4: Correlações dos parâmetros vasculares (exceto VOP e EIM da Carótida) com o Índice EVA.

Medida	correlação de Spearman	p-valor
diâmetro da carótida	0.221	0.050
distensibilidade carótida	-0.293	0.009
b/a	0.055	0.650
d/a	-0.160	0.185
IEV pletismografia	0.135	0.266
PTG AI	0.000	1.000

5.3 Características da população de acordo com a presença e gravidade de doença arterial coronária

Conforme definido na metodologia, 69 pacientes foram comparados de acordo com a presença de doença arterial coronariana definidos pelo Escore de Gensini, e 84 pacientes pela gravidade de DAC definida pela presença de lesão maior ou igual a 70% em pelo menos uma artéria coronária principal (Figura 5).

Figura 5: Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de DAC estimada pelo Escore de Gensini (69 pacientes) e de acordo com a estimativa visual (84 pacientes).



Na Tabela 5, observamos os dados clínicos e laboratoriais conforme a presença de DAC pelo escore de Gensini. A presença de DAC definida por escore de Gensini ≥ 1 , foi evidenciada em 44 pacientes, sendo que a média do Escore de Gensini nos pacientes com DAC foi de 25 ± 4 . A única diferença significativa observada entre os grupos foi a distribuição do sexo, onde observamos uma significativa maior percentagem de homens no grupo DAC (59%) do que no grupo de indivíduos sem DAC (28%). Houve uma tendência a maior PP entre os pacientes com DAC (56.2 ± 13 mmHg) do que naqueles sem DAC (49.8 ± 11 mmHg).

Tabela 5: Variáveis Clínicas e Laboratoriais de 69 pacientes de acordo com a presença de DAC definida pelo escore de Gensini

Variável	Não DAC (n=25)	DAC (n=44)	P
Idade (anos)	55.8±8	59.2±8	0.1
Sexo (H/M) (n/%)	7(28) / 18 (72)	26 (59) / 18 (41)	0.03
HAS (n/%)	84	86	0.8
DM (n/%)	10 (40%)	15 (34%)	0.7
Tabagismo (n/%)	10 (40%)	25 (57%)	0.09
Altura (cm)	160.4±9	159.9±8	0.84
Peso (kg)	77.3±12	72.1±12	0.14
IMC (kg/m ²)	30.2±5	28.1±5	0.13
PAS (mmHg)	129.1±16	135.2±19	0.18
PAD (mmHg)	79.2±12	79.1±11	0.95
PP (mmHg)	49.8±11	56.2±13	0.05
FC (bpm)	69.5±11	68.1±9	0.59
Glicemia (mg/dL)	130.7±61	125±45	0.67
Colesterol (mg/dL)	232.2±51	211.3±54	0.12
HDL (mg/dL)	47.9±19	44.2±8	0.16
LDL (mg/dL)	145.6±44	129.83±43	0.3
Triglicérides (mg/dL)	232.4±226	183.9±82	0.2
Creatinina (mg/dL)	0.94±0.2	1.0±0.2	0.3

Na tabela 6, observamos as características clínicas e laboratoriais de 84 pacientes de acordo com a presença de DAC significativa. Não observamos diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 6: Variáveis Clínicas e Laboratoriais da população estudada de acordo com a gravidade de DAC definida pela presença de estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria principal

Variável	Sem DAC grave (n=30)	DAC grave (n=54)	P
Idade (anos)	56,5±8	59,8±8	0.1
Sexo (H/M) (n/%)	10(32%) / 20(68%)	30(56%) / 24(44%)	0.05
HAS (n/%)	24 (28%)	47 (88%)	0.32
DM (n/%)	10 (35,7%)	18 (35%)	0.9
Tabagismo (%)	11(39%)	29 (57%)	0.11
Altura (cm)	159,8±9	160,4±8	0.78
Peso (kg)	76,8±12	72,9±14	0.24
IMC (kg/m ²)	30,3±5	28,2±5	0.11
PAS (mmHg)	130,6±17	132,8±18	0.61
PAD (mmHg)	80,9±12	77,5±11	0.23
PP (mmHg)	49,7±11	55,3±13	0.06
FC (bpm)	68,5±11	68,5±13	0.99
Glicemia (mg/dL)	125,7±58	124±43	0.87
Colesterol (mg/dL)	230,9±53	207,5±52	0.06
HDL (mg/dL)	48,0±19	43,4±9	0.16
LDL (mg/dL)	144,4±45	126,4±45	0.11
Triglicérides (mg/dL)	218,9±215	186,1±81	0.33
Creatinina (mg/dL)	1,0±0.2	1,0±0.2	0.81

5.4 Parâmetros vasculares de acordo com a presença e gravidade de DAC

Os parâmetros vasculares obtidos pelas três metodologias de acordo com a presença de DAC pelo Escore de Gensini diferente de 0 são apresentados na Tabela 7. Observamos que a única diferença significativa observada foi no valor da mediana do diâmetro da artéria carótida significativamente ($p < 0.05$) maior nos indivíduos com DAC (7758.2 μm) do que naqueles sem DAC (7009.0 μm).

Tabela 7: Parâmetros vasculares obtidos pelas três metodologias de acordo com a presença de DAC pelo Escore de Gensini (valores em mediana e intervalo interquartil).

medida	DAC por Escore de Gensini		p-valor
	Ausente	Presente	
EVA index	59,1 [53,3;63,0]	62,7 [55,4;72,4]	0.065
VOP (m/s)	10,5 [9,3; 11,2]	11,2 [9,8; 13,0]	0.060
Parâmetros artéria carótida			
Diâmetro (μm)	7009,0 [6595,5; 7396,0]	7758,2 [7096,1; 8797,2]	0.003
EIM (mm)	0,8 [0,6; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0.925
Distensibilidade ($10^{-3}/\text{kPa}$)	18,1 [13,9; 24,5]	18,2 [12,9; 24,2]	0.838
Parâmetros da pletismografia			
b/a	-0,4 [-0,5; -0,3]	-0,5 [-0,5; -0,3]	0.555
d/a	-0,3 [-0,4; -0,2]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0.621
IEV pletismografia	-0,1 [-0,2; 0,2]	0,0 [-0,3; 0,1]	0.971
PTG AI	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,2]	0.690

p-valor considerando teste Mann-Whitney

Houve correlação significativa entre o diâmetro de carótida e o Escore de Gensini ($r=0.289$, $p=0.03$), mostrando relação entre este parâmetro e a extensão da DAC.

Comparamos também as variáveis das propriedades vasculares de acordo com a gravidade da DAC pela presença de estenose significativa ($\geq 70\%$) em pelo menos uma artéria coronária principal, e os dados são apresentados na Tabela 8. Dentre os parâmetros vasculares, apenas o

diâmetro da artéria carótida foi significativamente maior nos pacientes com DAC grave do que naqueles sem DAC grave.

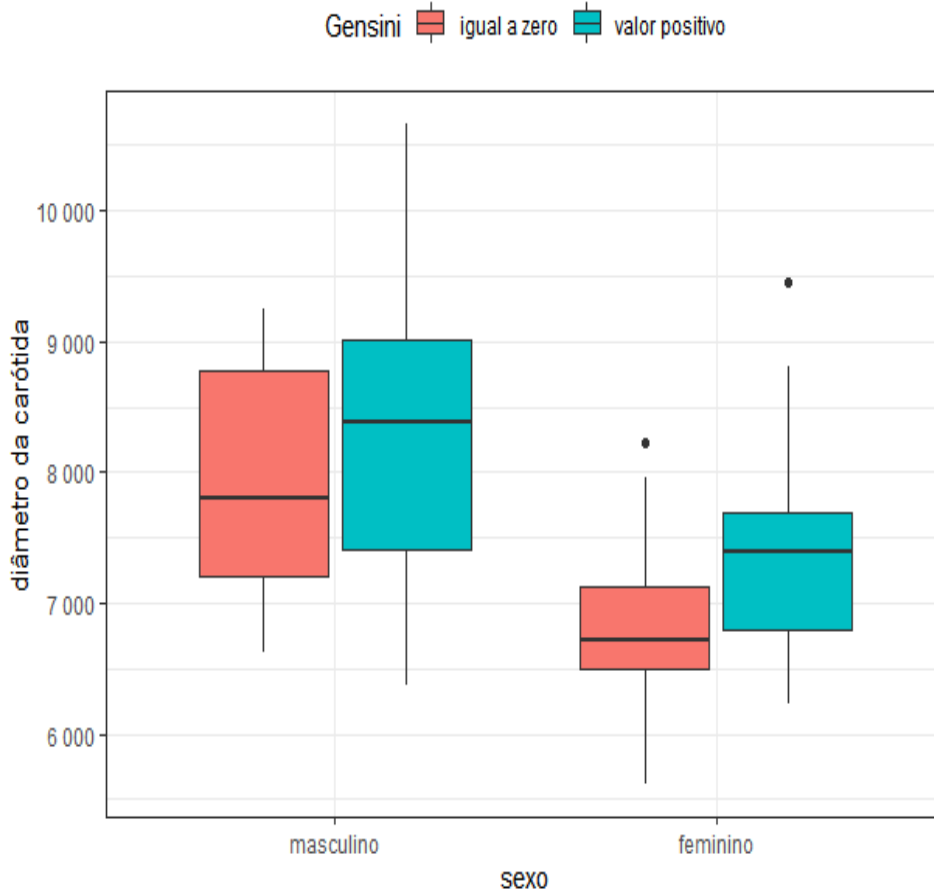
Tabela 8: Parâmetros vasculares obtidos pelas três metodologias de acordo com a presença de DAC significativa (estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria principal) (valores em mediana e intervalo interquartil).

medida	DAC significativa		p-valor
	não	sim	
EVA index	59,1 [54,4;62,8]	62,2 [56,2;71,4]	0.059
VOP (m/s)	10,5 [9,6; 11,2]	11,1 [9,8; 12,8]	0.057
Parâmetros artéria carótida			
Diâmetro (μm)	7119,2 [6614,6; 8024,4]	7808,0 [7074,8; 8529,0]	0.035
EIM (mm)	0,8 [0,6; 0,8]	0,8 [0,7; 0,9]	0.330
Distensibilidade ($10^{-3}/\text{kPa}$)	18,2 [14,0; 25,7]	17,8 [12,8; 23,2]	0.502
Parâmetros da pletismografia			
b/a	-0,5 [-0,5; -0,3]	-0,4 [-0,5; -0,3]	0.976
d/a	-0,3 [-0,3; -0,2]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0.447
IEV pletismografia	-0,1 [-0,3; 0,2]	0,0 [-0,2; 0,1]	0.662
PTG AI	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0.995

p-valor considerando teste Mann-Whitney

Considerando-se as diferenças de distribuição de sexo entre os pacientes com DAC e sem DAC pelo Escore de Gensini, as médias dos valores do diâmetro de carótida foram comparadas conforme a presença de DAC e ser do sexo masculino ou feminino (Figura 6). É possível observar que os homens apresentaram maiores medianas dos valores de diâmetro da carótida que as mulheres independentemente da presença ou não de DAC. Entretanto, quando consideramos as comparações dentro de cada sub-grupo, mulheres com DAC apresentaram diâmetro de carótida significativamente maior que as mulheres sem DAC (7440 μm vs. 6825 μm , $p = 0.04$), enquanto que em homens a diferença não foi estatisticamente significante (8257 μm vs. 7947 μm , $p = 0.1$).

Figura 6: Comparação das medianas dos valores de diâmetro interno de carótida dos 69 pacientes submetidos à angiografia coronária de acordo com a presença ou não de DAC pelo Escore de Gensini e distribuição de sexo.

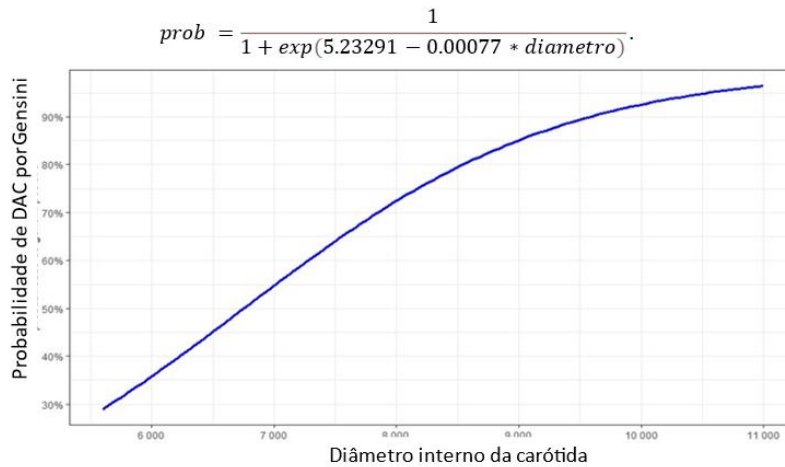


Na análise de regressão logística apresentada na Tabela 9, podemos observar que o diâmetro interno da carótida se manteve significativamente relacionado à presença de DAC pelo Escore de Gensini independente de pertencer ao sexo masculino. Desta forma, a cada aumento de 100 μm no diâmetro da carótida correspondeu a uma chance de 6.7% maior de ter presença de DAC pelo escore de Gensini, independente de ser do sexo feminino ou masculino. Na figura 7 podemos observar o gráfico da probabilidade de presença de DAC pelas medidas do diâmetro de carótida, com a equação resultante da curva, cujo erro de estimativa é de 33%.

Tabela 9: Análise de regressão logística para a chance de presença de DAC pelo Escore de Gensini de acordo com sexo e medida do diâmetro de carótida.

	<i>odds ratio</i>	Limite Inferior	Limite Superior	p
Sexo (Feminino)	0.472	0.140	1.530	0.213
Diâmetro da carótida/100 µm	1.067	1.005	1.143	0.044

Figura 7: Curva da probabilidade de DAC pelo Escore de Gensini de acordo com as medidas do diâmetro interno da carótida com a equação resultante baseada na análise de regressão logística.



6 Discussão

O Principal achado inédito em nosso estudo foi demonstrar que o diâmetro da artéria carótida medido por ultrassonografia de alta resolução com radiofrequência foi o mais significativo parâmetro, dentre as propriedades estruturais e funcionais de grandes artérias avaliadas, que se correlacionou com a presença e extensão de DAC avaliada pelo Escore de Gensini, que melhor estima a carga de doença aterosclerótica na árvore coronária.

Nosso estudo foi desenhado para identificar quais parâmetros estruturais e funcionais de grandes artérias, obtidos por três metodologias não invasivas diferentes, poderiam estar relacionados à presença e gravidade de doença arterial coronariana em pacientes com indicação de angiografia coronária por suspeita clínica da mesma. Com esta identificação, a partir de métodos reconhecidos de avaliação do envelhecimento vascular, poderíamos selecionar os pacientes que teriam mais chance de apresentar DAC mais grave dentre aqueles com indicação de um exame invasivo como a angiografia coronária. Neste sentido, a partir de nossos resultados, a determinação de um maior diâmetro de carótida por ultrassom reforçaria a indicação mais precisa do exame invasivo.

6.1 Avaliação da doença arterial coronária

A população estudada consistiu em indivíduos adultos de meia-idade, com percentagem equivalente de homens e mulheres, sendo a maioria hipertensos (83%), além de alta percentagem de diabetes mellitus (40%) e tabagismo (40%). Além disso, apresentavam em sua maioria excesso de peso, fator comprovadamente importante embora não seja incluído nos escores de estratificação de risco¹¹, além de dislipidemia. Portanto, avaliamos uma população com alto risco cardiovascular, e chance elevada de apresentar DAC. A forte associação entre hipertensão arterial e DAC está

estabelecida por importantes estudos epidemiológicos, sendo considerada o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC¹¹. Os demais fatores, tais como diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia são igualmente importantes fatores de risco para a ocorrência de DAC, incrementando mais a chance desta condição clínica em nossa população.

Todos os pacientes tinham indicação clínica de avaliar a circulação coronariana por exame invasivo, isto é, angiografia coronária, quer seja pela presença de sintomas sugestivos, como angina pectoris típica, ou alterações em exames complementares, tais como cintilografia de perfusão miocárdica ou teste ergométrico. Entre os 84 pacientes submetidos consecutivamente a angiografia coronária, a presença de DAC significativa, isto é, considerando-se estenose maior ou igual a 70% em pelo menos uma artéria principal, foi de 64%. Comparando-se com um estudo feito em hospital terciário brasileiro com um perfil de população semelhante ao nosso⁶¹, que serviu de base para a constituição de nossa amostra populacional, temos uma prevalência muito maior (64% vs. 28.5%). Em outro estudo internacional, o ensaio clínico ISCHEMIA ⁶², a percentagem de DAC significativa foi mais próxima à da nossa população, tendo sido observado DAC grave em 44.8% dos participantes. Uma possibilidade é que isto reflita a maior presença dos fatores de risco cardiovasculares associados, ou uma melhor seleção para indicação do procedimento invasivo. Outra diferença seria no critério de DAC grave, que considerou lesões mais graves no estudo ISCHEMIA que as que consideramos em nosso estudo.

Para avaliar melhor e com maior precisão a presença de DAC e a extensão da doença utilizamos o escore de Gensini, que foi elaborado para estimar a carga aterosclerótica, e tem sido utilizado em vários estudos para avaliação de maior risco associado a DAC^{56,57}. Devido ao caráter retrospectivo de nossa análise, só foi possível obter imagens suficientes para estabelecer o escore

de Gensini em 69 pacientes, e neste grupo a presença de DAC pelo valor de escore diferente de 0 foi observado em 64% dos pacientes, coincidindo com o percentual de DAC significativa na população de 84 pacientes inicialmente avaliados.

A angiografia coronária é o exame diagnóstico mais importante para a quantificação da carga aterosclerótica da DAC tanto na prática clínica quanto em publicações científicas, sendo a estimativa visual de estenoses luminais $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ usada para definir significância clínica da DAC.

Atualmente, são disponíveis diversos escores para a avaliação da carga de aterosclerose e da gravidade da DAC, entre os quais Gensini, CASS-50, CASS-70, SYNTAX, e Duke Leopard⁵⁶. Em um estudo de Neeland et al⁵⁶, a eficácia destes escores para a estimativa da gravidade de DAC foi comparada, e os autores demonstraram que o escore de Gensini teve a mais forte correlação com a gravidade de DAC.

O Gensini score foi desenvolvido para caracterizar a complexidade da DAC levando em consideração 3 parâmetros principais para cada lesão coronariana: gravidade, importância funcional do segmento arterial afetado e a presença de circulação colateral. A gravidade determina uma pontuação que é multiplicada por um fator obtido de acordo com o segmento arterial e, posteriormente ajustada pela dominância e presença de colaterais⁵⁷. Em particular, uma lesão é definida pelo Gensini Score como significativa quando causa $\geq 1\%$ redução do diâmetro luminal por avaliação visual, e desta forma um escore igual a zero significa ausência de DAC⁵⁷. A gravidade relativa da lesão é indicada, usando uma pontuação de 1 para obstrução de 1-25% e sucessivamente dobrando a pontuação conforme a progressão da gravidade das obstruções nas seguintes percentagens de redução do lumen arterial: 25-50%, 50-75%, 90%, 99% e oclusão total⁵⁷. Desta forma, a pontuação para cada lesão pode variar de 1 a 32. Diferentemente de outros escores, o escore de Gensini leva em conta a importância funcional do segmento arterial afetado, considerando

a área miocárdica irrigada e a dominância da circulação coronária, se direita ou esquerda. Essas peculiaridades justificam os achados de diferentes estudos clínicos que demonstram uma correlação do escore de Gensini com a gravidade e repercussão clínica da DAC. Em um destes estudos envolvendo pacientes com síndrome coronária aguda, o escore de Gensini teve um valor prognóstico significativo para mortalidade e eventos maiores em 90 dias, superando outros escores de gravidade ⁶³. Em outro estudo, os autores mostraram que a mortalidade intra hospitalar de pacientes com infarto com supra desnivelamento do segmento ST foi significativamente correlacionada ao escore de Gensini destes pacientes ⁶⁴.

Quando comparamos a população de acordo com a presença de DAC definida pelo escore de Gensini em 69 pacientes, ou pela presença de DAC significativa (lesão maior ou igual a 70% em pelo menos uma artéria coronária principal) em 84 pacientes, observamos uma única diferença entre os grupos em relação às variáveis demográficas e laboratoriais, qual seja, a maior prevalência de homens no grupo com DAC. Este dado tem concordância com a literatura, que mostra a maior prevalência de DAC em homens quando comparado às mulheres, após ajustes para diferentes variáveis⁶⁵. Entretanto, o risco aumenta para as mulheres após a menopausa, o que poderia igualar a prevalência em uma faixa etária mais elevada⁶⁵. Na população avaliada em nosso estudo, a média de idade foi semelhante entre homens e mulheres ao redor de 59 anos.

Como já mencionado anteriormente, nossa população do estudo apresentava alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, com a presença de vários fatores de risco associados, e talvez por isso não encontramos associação destes fatores com a gravidade ou presença de DAC significativa. Por outro lado, estudo incluindo 222 pacientes submetidos à angiografia coronária demonstrou correlação significativa entre o escore de risco de Frammingham e o escore de Gensini, salientando a importância da associação dos fatores de risco como preditor de gravidade de DAC⁶⁶. Como não

era objetivo principal de nosso estudo, não avaliamos o escore de Frammingham em nossos pacientes.

6.2 Avaliação das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias

Ao analisar os parâmetros das propriedades vasculares obtidos pelas três metodologias não invasivas diferentes (medida da velocidade da onda de pulso, análise da segunda derivada da pletismografia digital e ultrassonografia de alta definição por radiofrequência da artéria carótida) encontramos resultados que merecem ser discutidos tanto na população geral estudada quanto nos grupos de acordo com a presença e gravidade de DAC.

6.3 Medida da Velocidade de Onda de Pulso

Em relação à medida da VOP, encontramos uma mediana da VOP (10.9 m/s) ligeiramente acima do valor considerado como marcador de risco cardiovascular por diferentes diretrizes nacionais¹¹ e internacionais (> 10m/s). No total de pacientes, 50% apresentavam valores superiores a 10m/s, caracterizando um grupo de pacientes com maior presença de fatores de risco cardiovasculares (dados não apresentados). A medida da VOP é considerada o padrão-ouro de avaliação da rigidez arterial. O aumento da rigidez arterial é considerado o principal marcador de envelhecimento precoce vascular, e associado a diferentes condições clínicas além do próprio envelhecimento, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, apnéia do sono, entre outros fatores de risco de doenças cardiovasculares^{4,10}. Assim, a medida da rigidez arterial,

sobretudo a VOP, tem sido considerada um marcador de risco cardiovascular e indicada na estratificação de risco por algumas diretrizes, incluindo as mais recentes diretrizes brasileiras de hipertensão¹¹.

No que se refere à presença ou significância de DAC, não observamos diferença estatisticamente significativa dos valores de VOP entre os grupos, embora nos pacientes com DAC significativa pela estimativa visual, os valores de VOP tenderam a ser maiores do que aqueles sem lesão grave ($p=0.05$). Poderíamos argumentar que se o número de indivíduos fosse maior, estas diferenças poderiam atingir a significância estatística estimada, como alguns estudos demonstraram incluindo maior número de indivíduos²⁵.

Há várias evidências demonstrando que a VOP aórtica está associada à doença aterosclerótica em diferentes territórios, incluindo a doença arterial coronariana^{25,26,67,68,69,70}. Neste sentido, Bortolotto et al, evidenciaram que maiores valores de VOP estavam associados a níveis elevados de homocisteína, um marcador de disfunção endotelial e presentes em pacientes com doença aterosclerótica em vários territórios, evidenciada por suspeita clínica ou por exames complementares⁶⁸. Em estudo escandinavo, incluindo um grande número de indivíduos submetidos à tomografia cardíaca, a VOP se correlacionou ao escore de cálcio de forma significativa, mostrando relação entre rigidez arterial e calcificação coronária⁷¹.

Estudos com angiografia coronária para avaliação de DAC tem mostrado dados conflitantes na associação da VOP com DAC, dependendo da metodologia de avaliação da VOP e dos critérios e escores para definir DAC^{67,69,70,72}. Em um estudo por Gazner *et al*⁶⁷ foram comparados parâmetros de rigidez arterial (VOP e augmentation index-AIx) pelo método Arteriograph em 125 pacientes com DAC cuja gravidade foi avaliada pelo escore SYNTAX com indivíduos aparentemente saudáveis (mas sem avaliação de DAC por angiografiacoronária). Neste estudo os pacientes com DAC tiveram

valores maiores de VOP e Aix do que os indivíduos saudáveis. Apesar de um número maior que o avaliado em nosso estudo, a metodologia utilizada para medir a VOP não é a mais recomendada e validada, e também os resultados foram comparados com indivíduos sem nenhum fator de risco associado. Em outro estudo caso-controle, Chung *et al*⁷² encontraram uma relação significativa entre a medida da VOP tornozelo-braquial e presença de DAC em idosos acima de 65 anos, de rigidez aórtica com DAC e envelhecimento (idosos :indivíduos com mais de 65 anos), diferenciando da nossa população que tinha média de idade inferior a 60 anos e com metodologia da VOP diferente.

Dentre os estudos que mostraram relação positiva entre VOP e DAC, Lim *et al*⁶⁹ demonstraram que a medida da VOP estava associada à gravidade de DAC expressa em número de vasos acometidos (uni, bi ou triarterial). Em outro estudo de Alarhabi *et al*⁷³, envolvendo 92 pacientes submetidos a angiografia coronária, número e tipo de população semelhante à do nosso estudo, a medida da VOP foi mais alta em pacientes com DAC (ao redor de 11 m/s) do que naqueles sem DAC (8 m/s). O valor da VOP dos portadores de DAC foi semelhante ao da nossa população, mas os não portadores de DAC em nosso estudo tinham valores mais elevados, talvez pela maior associação de fatores de risco. Além disso, o estudo de Alarhabi⁷³ não definiu os critérios para DAC, enquanto em nosso estudo utilizamos um critério bem mais rigoroso pelo escore de Gensini. Outra diferença está no método empregado para medida da VOP, por tonometria de aplanção, diferente do utilizado em nosso estudo e que tem mostrado valores mais baixos do que o observado com o método Complior.

Por outro lado, em consonância com os nossos achados, Ouchi *et al*⁶⁶ não evidenciaram diferenças nos valores de VOP entre os portadores de DAC e àqueles sem DAC, e também não mostraram associação da VOP com a gravidade de DAC que foi avaliada pelo número de vasos

acometidos e por um outro escore de gravidade da American Heart Association utilizado na época do estudo. Mais recentemente, utilizando dois escores para avaliação da gravidade de DAC, o escore Extent e o escore de Gensini, Chiha *et all.*⁷⁴ estudaram a associação da medida da VOP e DAC em 346 pacientes submetidos à angiografia coronária cuja maioria do sexo masculino, como a população de nosso estudo. Os autores não encontraram correlação entre a gravidade de DAC pelo escore de Gensini e a medida da VOP, tanto em homens quanto em mulheres, enquanto foi observada correlação entre o escore Extent entre os homens com DAC.

6.4 Parâmetros estruturais e funcionais da artéria carótida

Em relação aos parâmetros da artéria carótida, obtivemos na população geral uma mediana de valores do diâmetro de 7566 μm , uma mediana de valores da EIM de 0.76 mm e distensibilidade mediana de 18.9 (10-3/kPa), a partir de um método de ultrassom com maior precisão por meio de sinais de radiofrequência. Como este método é restrito a alguns centros de pesquisa no mundo^{75,76}, e não utilizado na prática clínica, há dificuldades em avaliar, se esses valores observados em nossa população estão fora da faixa de normalidade para cada parâmetro analisado.

Em um estudo que incluiu dados de quase 25000 pacientes desses centros que utilizam a mesma metodologia em diferentes populações, desde indivíduos saudáveis até os portadores de doença cardiovascular, Engelen *et all* estabeleceram alguns valores de referência para EIM de acordo com idade e sexo, e com a presença ou não de doenças CV⁷⁵. Por exemplo, a média da EIM em homens saudáveis foi de 0.583 mm e em indivíduos com DCV de 0.685 mm, sem levar em consideração a idade. Considerando que nossa população tinha uma maior prevalência de homens, uma comparação simples, mostra valores de EIM ligeiramente maior em nossos pacientes do que os

homens neste estudo. A EIM é amplamente usada como um marcador de aterosclerose subclínica, dada sua forte associação preditiva com doença cardiovascular (DCV), sendo considerados valores acima de 0.9 mm como anormais, mas pelos métodos ultrassonográficos convencionais^{30,31,32,33,34,35}.

Em relação ao diâmetro da carótida, não há valores de referência pelo método de ultrassonografia de radiofrequência, mas alguns estudos mostram alterações do diâmetro associados a condições clínicas ou a reconhecidos fatores de risco cardiovascular, tanto pelo método ultrassonográfico convencional como pelo método utilizado em nosso estudo^{36,37,53,54,76,77}. Em estudo onde se avaliou a correlação de diâmetro de carótida por ultrassom convencional e eventos cardiovasculares, os autores demonstraram que os maiores valores relacionados com maior risco de DCV e mortalidade após ajuste para fatores de risco cardiovasculares eram acima de 8 mm enquanto os valores menores que 7 mm estavam associados a um risco mais baixo⁷⁷. Neste estudo a correlação de maior diâmetro de carótida com risco de doença arterial coronária não ficou bem clara.

A medida do diâmetro de artéria carótida foi o único entre os parâmetros vasculares que se associou com a presença e gravidade de DAC. Este é o principal resultado de nosso trabalho, inédito na literatura, tanto pela metodologia precisa utilizada para a avaliação ultrassonográfica, quanto pelo critério rigoroso de DAC pelo score de Gensini. Assim, o valor da mediana do diâmetro da artéria carótida foi significativamente maior nos indivíduos com DAC (7758.2 μm) do que naqueles sem DAC (7009.0 μm) pelo score de Gensini, e também maior naqueles com DAC significativa pela estimativa visual (estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria coronária principal). Além disso, o diâmetro da artéria carótida teve uma relação significativa, embora fraca, com o score de Gensini, de tal forma que, quanto maior o diâmetro, maior o score, demonstrando uma relação deste parâmetro com a carga aterosclerótica e extensão da doença.

Essa associação do diâmetro de carótida com DAC é reforçada e está de acordo com algumas evidências na literatura, mostrando a importância desta medida estrutural de carótida como um marcador precoce de doença aterosclerótica subclínica, visto que o aumento do diâmetro arterial é uma manifestação precoce de remodelamento arterial em resposta à formação de placas ateromatosas na sua fase inicial, onde há maior estresse na parede provocado pela maior rigidez da camada média da parede arterial⁴⁴. Assim, esta modificação da artéria carótida poderia ser uma extensão do que ocorre em outros territórios, como a circulação coronária.

Em um estudo, incluindo pacientes com dor torácica, a presença de placas e estenose em artéria carótida mostrou correlação significativa com doença coronariana grave⁷⁸. Além disso, em pacientes com comprometimento do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo, a presença de doença carotídea foi relacionada à presença de DAC grave, enquanto em pacientes com função ventricular normal, a ausência de doença na artéria carótida refletiu ausência de DAC grave⁷⁸. Alguns autores têm demonstrado a associação entre o diâmetro da artéria carótida e o risco de AVC, de DAC e de mortalidade por doenças cardiovasculares ou por todas as causas. Sedaghat e all⁷⁷ demonstraram que o diâmetro da carótida teve associação significativa com o risco de eventos cardiovasculares, com ocorrência de AVC e com a mortalidade.

Existem poucas evidências na literatura da relação entre o diâmetro carotídeo e a presença de DAC por angiografia coronária, como avaliamos em nosso estudo. Um estudo por Terry et all⁵⁴, avaliou medidas estruturais da artéria carótida comum e interna por ultrassonografia modo B incluindo o diâmetro do lúmen, o diâmetro interadventicial e a espessura intima-medial (EIM) de 141 pacientes com DAC e 139 controles sem a doença. O diâmetro interadventicial da carótida comum foi maior nos portadores de DAC do que nos indivíduos controles após o ajuste para idade, altura e sexo. O diâmetro do lúmen da carótida comum foi marginalmente maior em indivíduos com

maior EIM, mas não foi associado à presença de DAC. Em contrapartida, os diâmetros médios interadventíciais e do lúmen da carótida interna foram menores nos pacientes com DAC do que nos controles, e os lúmens foram menores em indivíduos com maior EIM. Apesar dessas diferenças transversais nas dimensões da artéria carótida, não foi possível detectar quaisquer efeitos interativos estatisticamente significativos da condição de ser portador de DAC na associação com as dimensões arteriais.

Embora esse número limitado de estudos mostre que o diâmetro da carótida pode ser um preditor de risco futuro de doenças CV ou de mortalidade por todas as causas, outros estudos não conseguiram demonstrar resultados consistentes. A significativa correlação entre a presença e a gravidade de DAC, observada em nosso estudo, pode ser explicada pela maior precisão para pequenas modificações estruturais da metodologia usada para a mensuração dos parâmetros carotídeos, além do critério rigoroso do score de Gensini que leva em conta a presença de lesões coronarianas bem precoces.

Uma consideração importante a ser discutida em relação aos achados relacionados ao diâmetro da carótida é que os diâmetros foram significativamente maiores nos homens que nas mulheres, e houve maior prevalência do sexo masculino entre os portadores de DAC, o que poderia explicar as diferenças de diâmetro observadas entre os pacientes com e sem DAC. Entretanto, na análise de regressão logística, após correção para o sexo, a diferença dos valores de diâmetro ainda permaneceram significativas. No entanto, ao observarmos separadamente em ambos os sexos as medidas de diâmetro de acordo com a presença de DAC, a significância estatística ocorreu só no sexo feminino, isto é, as mulheres com DAC apresentaram maiores diâmetros que as mulheres sem DAC. Esta diferença não foi observada entre os homens (significância estatística marginal). Por outro lado, avaliando os dados conforme a presença ou não de DAC significativa, não há diferenças

entre a percentagem de homens e mulheres, enfatizando mais o maior diâmetro de carótida nos portadores desta condição clínica.

A distensibilidade da artéria carótida, que indica a rigidez local intrínseca arterial, pode ser determinada por métodos não invasivos como ultrassom de alta resolução ou por ressonância magnética^{79,80}. Estudos que utilizaram essas metodologias têm demonstrado um importante papel dessas alterações para predizer a ocorrência de aterosclerose ou eventos cardiovasculares^{79,80}. Há diferenças do impacto de fatores de risco cardiovascular sobre as propriedades arteriais locais, como as medidas pela distensibilidade da carótida ou da aorta, como a medida da VOP⁸¹. Em trabalho que avaliou indivíduos normotensos, hipertensos sem diabetes e com diabetes tipo 2, os autores evidenciaram que em normotensos e hipertensos, os principais determinantes da VOP aórtica foram idade e PAS, enquanto para a rigidez carotídea nos normotensos foram o envelhecimento e a PA média (fraca correlação), e nos hipertensos além destes últimos o IMC. Já nos hipertensos com diabetes tipo 2, os determinantes independentes da VOP aórtica foram idade, PAS e IMC, enquanto que os determinantes da rigidez de carótida foram idade, PAS, tabagismo e IMC. Além disso, embora possam expressar o mesmo fenômeno de alterações funcionais e estruturais de grandes artérias, houve discrepância na correlação entre as medidas de VOP aórtica e da rigidez carotídea, sendo mais fortemente correlacionadas em normotensos e mais fracamente nos hipertensos diabéticos⁸¹.

Estes diferentes impactos dos fatores de risco podem ser explicados por configurações estruturais diferentes embora aorta e carótida sejam classificadas como artérias elásticas. A ultraestrutura da carótida se aproxima mais da aorta abdominal que da aorta ascendente. O impacto do envelhecimento é semelhante nas duas artérias, mas quando na presença de fatores de risco adicionais como hipertensão e diabetes, as alterações estruturais ocorrem com maior peso na

aorta que nas artérias periféricas, que sofrem mais influência de alterações metabólicas como a hipercolesterolemia e mesmo do tabagismo⁸¹. Os autores reforçam que a principal implicação clínica desses achados é que a rigidez de aorta e de carótida não podem ser usados como preditores intercambiáveis em pacientes de alto risco⁸¹.

Em nosso estudo, não observamos significância estatística na associação com DAC pelo escore de Gensini com a VOP aórtica e tampouco com a distensibilidade aórtica, mas houve uma tendência maior de associação com a VOP do que com a distensibilidade carotídea. Essa pequena discrepância, como no estudo descrito anteriormente, pode também ter impacto dos fatores de risco visto que nossa população estudada era composta em sua maioria por pacientes com hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. A associação desses fatores poderiam gerar modificações estruturais de tamanha extensão na carótida, que não permitiria a diferenciação entre os grupos pela presença de aterosclerose coronária. Essa possibilidade pode ser reforçada pelos valores medianos de distensibilidade de carótida observados em nossos pacientes ($18.9 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$), bem acima dos considerados como valor de corte para a predição de eventos cardiovasculares. Em uma meta-análise que incluiu 11 estudos longitudinais com 20.361 indivíduos, Yuan et al.²⁹ demonstraram que valores acima de $13,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ de distensibilidade carotídea podem estratificar pacientes que apresentam risco aumentado de doenças cardiovasculares, tal qual os nossos pacientes, podendo exigir um acompanhamento mais rigoroso. Nesta meta-análise também foi demonstrado que a distensibilidade da carótida é um parâmetro preditor da ocorrência de acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas, independentemente dos fatores de risco CV e da rigidez aórtica, embora o valor preditivo da rigidez de aorta medido pela VOP tenha sido maior.

6.5 Segunda derivada da pletismografia digital

No que diz respeito à segunda derivada da pletismografia digital, o outro método utilizado para avaliação de propriedades funcionais de grandes artérias, os valores dos diferentes parâmetros observados na população geral estudada e de acordo com a presença ou não de DAC, podem ser comparados com os encontrados no limitado número de estudos que avaliaram esta metodologia para avaliação do envelhecimento vascular. É reconhecido que a pletismografia digital é uma técnica útil para estimar as alterações de volume dos vasos periféricos, refletindo os fatores arteriais centrais e periféricos, mas análise das curvas obtidas sofrem influência de vários fatores, incluindo a temperatura ambiente, tipo de pele, entre outros^{13,14,15,82}. Assim, a segunda derivada do contorno da onda da PTG (SDPTG) foi descrita para avaliar melhor a onda de pressão sistólica proveniente da aorta ascendente, o que facilita a avaliação da amplitude da onda, e conseqüentemente, das alterações de sua morfologia⁸². A SDPTG é obtida a partir de pontos específicos da curva da PTG, sendo denominadas ondas a, b, c, d, e (Figura 2). Tais letras, respectivamente, representam as seguintes curvas: positiva inicial, negativa precoce, segunda positiva, negativa tardia e diastólica. As ondas que se dispõem abaixo da linha de base apresentam valores negativos, enquanto as que estão acima, valores positivos. Os principais parâmetros avaliados pela SDPTG correspondem às seguintes razões: b/a = componente inicial sistólico e, portanto, reflete a capacidade de acomodação do volume sanguíneo ejetado pelo coração, ou seja, a distensibilidade vascular; d/a = componente tardio da sístole ventricular, refere-se à intensidade das ondas refletidas a partir da periferia vascular. O *aging index* (AI) $(B-C-D-E / A)$ refere-se a uma avaliação global do vaso¹³. Apesar de não ser específico para nenhum período do ciclo circulatório, é o que melhor se relaciona ao envelhecimento vascular. Foi assim determinado porque, com a idade, a relação B/A aumenta,

enquanto C/A, D/A e E/A diminuem. Assim, o AI representa a "idade vascular", ou seja, está relacionada à rigidez arterial¹⁴. Quanto menor o valor, ou seja, quanto mais negativo, menor é o envelhecimento vascular e menor a rigidez arterial; o AI também aumenta com a presença de arteriosclerose.

O AI tem sido relacionado a fatores de risco para aterosclerose, já tendo sido demonstrado que este exame é mais útil para avaliação vascular nos idosos¹⁴. Em nosso estudo, na população geral, o valor mediano do AI foi de -0.05, valor intermediário entre valores observados no estudo de Bortolotto et al¹⁴, onde pacientes com aterosclerose apresentaram valores de AI de -0.093 e sem aterosclerose de -0.27. Em outro estudo incluindo indivíduos saudáveis, com a pletismografia obtida por dispositivo diferente do usado em nosso estudo, os autores mostraram valores médios de AI - 0.10, um pouco superiores que os da nossa população⁸².

Em relação aos dados obtidos com a pletismografia de acordo com a presença de DAC, não observamos diferenças significativas entre os grupos com e sem DAC pelo score de Gensini e os com e sem DAC significativa pela estimativa visual. A diferença pode não ter sido observada pelo perfil de população estudada já que havia presença de vários fatores de risco tanto nos portadores de DAC quanto naqueles sem DAC, sobretudo hipertensão arterial e tabagismo, principais fatores independentes determinantes do AI ao lado da idade, observados em estudo com 238 indivíduos sem doença cardiovascular conhecida⁷⁹.

6.6 Índice de Envelhecimento Vascular (EVA index)

Como já mencionado anteriormente, os parâmetros vasculares avaliados em nosso estudo, podem ser considerados individualmente como marcadores de envelhecimento vascular. Os mais

estudados, e considerados como fortes indicadores deste envelhecimento vascular precoce, são aqueles relacionados à rigidez arterial, tais como a medida da VOP e o *augmentation index* pela tonometria, ou os ligados à estrutura vascular como a EIM da carótida. Dependendo da exposição a diferentes fatores de risco conhecidos e desconhecidos ao longo da vida, estes parâmetros se alteram, expressando o envelhecimento vascular. Se estas alterações vasculares não acompanham a idade biológica do indivíduo, isto é, ocorrem antes do esperado para a faixa etária, podemos considerar como um envelhecimento vascular precoce⁴.

Há vários estudos analisando individualmente a correlação destes parâmetros com a ocorrência de doenças CV, aterosclerose e outros eventos fatais como já discutido acima. No entanto, alguns estudos têm comparado estas propriedades vasculares para identificar quais seriam as mais correlacionadas à aterosclerose e eventos cardiovasculares, sendo então considerados melhores marcadores de envelhecimento vascular precoce, assim como realizamos em nosso estudo⁴. Além disso, outros autores desenvolveram índices que levaram em conta a associação destes parâmetros, melhorando assim a avaliação do envelhecimento vascular precoce e a predição de eventos⁴².

Neste sentido, um estudo retrospectivo, semelhante ao nosso, de uma coorte taiwanesa, avaliou a correlação entre a EIM e a rigidez de artéria carótida com a presença de aterosclerose, e concluiu que a EIM e a rigidez carotídea representam propriedades diferentes da parede do vaso aterosclerótico, e se complementam, fornecendo uma melhor caracterização da presença da doença⁸³. Katakami et al⁸⁴, por sua vez, compararam prospectivamente a associação entre VOP tornozelo-braquial e a EIM da carótida com a ocorrência de doenças cardiovasculares em 1.040 pacientes com diabetes tipo 2 e sem doenças cardiovasculares prévias. Os autores demonstraram que a avaliação da VOP tornozelo-braquial e a EIM da carótida incrementaram a estratificação de

risco além dos fatores de risco tradicionais, melhorando a capacidade de identificar os indivíduos diabéticos com maior risco para a ocorrência de DCV.

Assim, podemos observar que as medidas vasculares mais estudadas e correlacionadas ao envelhecimento vascular precoce e aterosclerose subclínica são a VOP e a EIM, que representam diferentes respostas do vaso ao envelhecimento e à doença, mas que podem ser complementares numa identificação mais precisa da assim nomeada por alguns autores "idade vascular". Por refletir melhor a rigidez de uma artéria central predominantemente elástica, a VOP aórtica poderia representar bem as alterações da parede arterial que ocorrem com o envelhecimento, como perda de elastina e aumento de colágeno, isto é arteriosclerose. Por outro lado, a EIM de carótida é uma medida mais estrutural de remodelamento das camadas íntima e média do artérias carótidas, marcador de aterosclerose subclínica. Assim, valores de VOP e EIM elevados para a idade cronológica, poderiam indicar uma idade vascular aumentada, com maior risco da presença de DCV, favorecendo intervenções mais agressivas no tratamento. Ao estabelecer este conceito de envelhecimento vascular precoce, poderíamos acrescentar também uma vantagem psicológica para convencer o paciente a fazer uso de medicações de uso crônico como estatinas e antihipertensivos de modo a melhor prevenir eventos cardiovasculares futuros.

Considerando o exposto, uma forma interessante de implementar o conceito de idade vascular na prática seria por meio de um Índice de Envelhecimento Vascular Precoce (EVA Index), que combinaria métodos de mensuração de diferentes propriedades arteriais, tais como a EIM e a VOP. Este índice então poderia ser usado em adição ou integrado com os escores de risco já existentes que incluem os marcadores de risco de DCV convencionais.

Baseado neste racional, Nilsson Wadstrom et al⁴², realizaram um estudo de coorte prospectivo incluindo 2718 pacientes do Malmö Diet and Cancer Study (idade mediana de 71,9

anos, 62,2% mulheres) com o objetivo de obter um EVA index baseado nas correlações da VOP carótido-femural e EIM de carótida com a ocorrência de eventos cardiovasculares desta população, incluindo infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Assim, os autores obtiveram um EVA Index que se mostrou capaz de melhorar o desempenho preditivo de eventos cardiovasculares na população, baseado nesta fórmula: $EVA\ Index = (\log(1.09) \times 10\ EIM + \log\ 1.14VOP) \times 39.1 + 4.76$.

Em nosso estudo buscamos avaliar se este mesmo índice poderia se correlacionar com a presença de aterosclerose coronária ou mesmo se era possível se obter um outro índice com parâmetros vasculares adicionais que fosse mais indicativo da presença de DAC pelo escore de Gensini. Houve uma tendência ao EVA índice ser maior no grupo com DAC pelo escore de Gensini e naqueles com DAC significativa, mas sem atingir diferença estatística, provavelmente pelo número limitado de pacientes. Ao comparar com os dados de Wadstrom, além da grande diferença de número de pacientes estudados, os eventos CV avaliados incluíam tanto IAM quanto AVC, não expressando exclusivamente DAC que foi o objetivo principal de nosso estudo.

Além disso, a partir de nossos resultados, não foi possível obter um índice de envelhecimento vascular associado a presença de DAC, pois apenas um parâmetro vascular, qual seja o diâmetro da carótida, foi significativamente indicativo tanto de DAC significativo quanto da presença de DAC pelo escore de Gensini. A partir da análise multivariada foi possível estabelecer uma fórmula indicativa da presença de DAC baseada apenas na medida do diâmetro carotídeo.

6.7 Limitações do Estudo

O presente estudo tem limitações que devem ser consideradas. Trata-se de uma análise retrospectiva de um banco de dados de estudo prospectivo realizado há 16 anos na Unidade de

Hipertensão do Instituto do Coração. A ideia da análise surgiu da possibilidade de utilizar novos parâmetros e índices de envelhecimento vascular que demonstraram correlação com risco cardiovascular que poderiam ser aplicados nesta amostra, assim como escores mais precisos da presença e gravidade de DAC, como o escore de Gensini. Ao mesmo tempo que trouxe originalidade à análise, gerou restrições para a mesma e para a interpretação dos resultados. Foram selecionados inicialmente 100 pacientes consecutivos submetidos à cinecoronariografia, mas devido aos critérios de exclusão de patologias que poderiam influenciar nos parâmetros vasculares tais como doença renal crônica, disfunção ventricular sistólica ou quadro coronariano agudo, limitamos análise a 84 pacientes, suficiente pelo cálculo amostral inicialmente estimado, onde foi possível a obtenção dos principais dados clínicos, vasculares e também dados relacionados à anatomia coronariana estimados pela análise visual de especialista em hemodinâmica que não tinha conhecimento dos demais dados vasculares. Assim, foi possível a primeira análise de correlação dos parâmetros vasculares com a gravidade e presença de DAC nesta população. No entanto, para a obtenção do escore de Gensini, não foi possível recuperar as imagens da angiografia coronária em todos os 84 pacientes, resultando em uma amostra menor de 69 pacientes. Este menor número limita a interpretação de alguns resultados que poderiam ser mais relevantes como a medida da VOP e o próprio cálculo do índice de EVA, que mostraram uma tendência estatística a serem maiores no grupo com DAC. Outra limitação considerada, é que o grupo analisado foi constituído por pacientes com presença de muitos fatores de risco associados, que poderiam contribuir sobremaneira nas alterações vasculares independentemente da presença de aterosclerose. Os resultados poderiam mostrar maiores diferenças, sobretudo no que se refere à pletismografia digital, se fossem analisados subgrupos com menor probabilidade de aterosclerose, o que tornaria as possíveis diferenças mais evidentes.

7 Conclusões

O diâmetro interno da carótida é o único parâmetro significativo, dentre os obtidos por três métodos não invasivos para avaliação do envelhecimento vascular precoce, associado à presença e gravidade de doença arterial coronariana estimada pelo escore de Gensini em pacientes submetidos à angiografia coronária.

A probabilidade de apresentar doença arterial coronariana pelo escore de Gensini aumenta em 6,7% a cada aumento de 100 μm do diâmetro interno de carótida independente do sexo e de outros fatores de risco reconhecidos.

O diâmetro interno da carótida está associado à gravidade de doença arterial coronariana avaliada pela estimativa visual, considerando pelo menos uma artéria principal com estenose superior a 70%.

A medida da velocidade de onda de pulso, a espessura íntima-medial e a distensibilidade carotídeas, os índices de pletismografia digital e o índice de envelhecimento precoce previamente descrito na literatura não foram associados à presença ou gravidade de doença arterial coronariana avaliada pelo escore de Gensini ou pela estimativa visual.

Não foi possível estabelecer um índice integrativo dos parâmetros arteriais associado à presença e gravidade de doença arterial coronariana, visto apenas o diâmetro interno da carótida estar associado a esta condição clínica .

8 Referências

1. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: *With Chartbook on Long-Term Trends in Health*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics (US); 2017.
2. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2010;65(10):1028–1041.
3. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents. *Hypertension*. 2013;62:550–556.
4. Nilsson P, Boutouyrie P, Cunha P. Early vascular ageing in translation a: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;(31):1517–1526.
5. Cameron JS, Hicks J, Frederick A. Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int*. 1996;49(5):1488–1506.
6. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's blood flow in arteries. 6th ed. London: Arnold, 2011.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605
8. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)*. 1922;93:298–306).
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605.

10. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Witteman JCM, Wilkinson I, Cockcroft J. Reference values for carotid-femoral pulse wave velocity in the reference values for arterial stiffness' collaboration database. *Eur Heart J* 2010;31:2338–2350.
11. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
12. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, Van de Borne Ph, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
13. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular ageing by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998; 32:365–370.
14. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2000;13(2):165-71.
15. Marques FEM, Costa-Hong V, Giorgi MCP, Bortolotto LA. Comparação Entre a razão De Viabilidade subendocárdica Obtida Por Tonometria De aplanção E alterações De perfusão miocárdica Pela Cintilografia. *Revista de Medicina* 2014; 93 (1): 14-21.
16. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–1406.
17. Ray A, Huisman MV, Rabelink TJ. Can and should carotid ultrasound be used in cardiovascular risk assessment?: the internist's perspective. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):112-7.
18. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1025–1038.

19. Bonithon-Kopp C, Jouven X, Taquet A, Touboul PJ, Guize L, Scarabin PY. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. A follow-up study. *Stroke*. 1993;24(12):1837-43.
20. Blacher JAE, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
21. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
22. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-9.
23. Harbaoui B, Courand PY, Cividjian A, Lantelme P. Development of Coronary Pulse Wave Velocity: New Pathophysiological Insight Into Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2). pii: e004981.
24. Nakagomi A, Okada S, Shoji T, Kobayashi Y. Crucial Effect of Calibration Methods on the Association Between Central Pulsatile Indices and Coronary Atherosclerosis. *Hypertension* 2017;30:24-7.
25. Hametner B, Wassertheurer S, Mayer CC, Danninger K, Binder RK, Weber T. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Events and Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Comparison of Invasive Measurements and Noninvasive Estimates. *Hypertension*. 2021;77(2):571-581..
26. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39:10–15.

27. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318–1327.
28. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:636–646.
29. Yuan C, Wang J, Ying M. Predictive Value of Carotid Distensibility Coefficient for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152799.
30. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245–9.
31. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483–94.
32. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–60.
33. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430–7.
34. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
35. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803.

36. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, Giral P, Kurl S, Rauramaa R, Mannarino E, Grossi E, Paoletti R, Tremoli E; IMPROVE Study Group. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1489-99.
37. Fritze F, Groß S, Ittermann T, Völzke H, Felix SB, Schminke U, Dörr M, Bahls M. Carotid Lumen Diameter Is Associated With All-Cause Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015630.
38. Inoue N, Kawakami H, Yamamoto H, Ito C, Fujiwara S, Sasaki H, Kihara Y. Second derivative of the finger photoplethysmogram and cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese women. *Hypertens Res.* 2017;40(2):207-211.
39. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657-63.
40. Rylisškytė L, Navickas R, Šerpytis P, Purnaitė R, Zupkauskienė J, Jucevičienė A, Badarienė J, Rimkienė MA, Rylisškienė K, Skiauterytė E, Laucevičius A. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. *Blood Press.* 2019;28(2):131-138.
41. Nagai K, Shibata S, Akishita M, Sudoh N, Obara T, Toba K, Kozaki K. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):365-70.

42. Nilsson Wadström B, Fatehali AH, Engström G, Nilsson PM. A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population. *Angiology*. 2019;70(10):929-937.
43. Finkler B, Eibel B, Barroso WS, Barbosa E. Arterial Stiffness and Coronary Artery Disease. *J Cardiol & Cardiovasc Ther*. 2019; 14(3): 555889.
44. Silacci P, Desgeorges A, Mazzolai L, Chambaz C, Hayoz D. Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001;38:1162-6.
45. Yannoutsos A, Ahouah M, Dreyfuss Tubiana C, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Aortic stiffness improves the prediction of both diagnosis and severity of coronary artery disease. *Hypertens Res* 2018;41:118-25.
46. Gaoa S, Denga Y, Wub J, Zhanga L, Denga F, Zhoua J, Yuana Z, Wang L. Eosinophils count in peripheral circulation is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2019; 286:128-134.
47. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16): 1899-906.
48. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106(6): 653-8.
49. Balta S, Aparci M, Ozturk C, Unlu M, Celik T. Carotid intima media thickness can predict coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:331.
50. Timóteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women. *Angiology*. 2013;64(1):57-63.
51. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004 Nov;90(11):1286-90.

52. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9879463.
53. Miyamoto M, Kotani K, Konno K, Yamada T, Ishibashi S, Taniguchi N. [Common carotid arterial diameter and coronary artery disease]. *Rinsho Byori*. 2011 Jul;59(7):643-8.
54. Terry JG, Tang R, Espeland MA, Davis DH, Vieira JL, Mercuri MF, Crouse JR 3rd. Carotid arterial structure in patients with documented coronary artery disease and disease-free control subjects. *Circulation*. 2003;107(8):1146-51.
55. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Atherosclerotic coronary artery disease: The accuracy of measures to diagnose preclinical atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2016;12:2899-902.
56. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, Vaccarino V, Zafari AM, Samady H, Quyyumi AA. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164(4):547-552.
57. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis*. 2019;287:181-183.
58. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):7-13.
59. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, Głuszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, Saladini F, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Van Bortel L, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7: 725–39.
60. Engelen L, Bossuyt J, Ferreira I, van Bortel LM, Reesink KD, Segers P, Stehouwer CD, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference values for local arterial stiffness. Part A: carotid artery. *J Hypertens*. 2015;33(10):1981-96.

61. Costa Filho FF, Chaves AJ, Ligabó LT, Santos EM, Silva DT, Puzzi MA, Braga SL, Abizaid A, Sousa AG. Efficacy of Patient Selection for Diagnostic Coronary Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:466-71.
62. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, Boden WE, Stone GW, Goodman SG, Lopes RD, Lopez-Sendon J, White HD, Maggioni AP, Shaw LJ, Min JK, Picard MH, Berman DS, Chaitman BR, Mark DB, Spertus JA, Cyr DD, Bhargava B, Ruzyllo W, Wander GS, Chernyavskiy AM, Rosenberg YD, Maron DJ; ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):273-286.
63. Huang G, Zhao JL, Du H, Lan XB, Yin YH. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2010;74(3):490-5.
64. Yildirim E, Iyisoy A, Celik M, Yuksel UC, Acikel C, Bugan B, Gokoglan Y. The relationship between Gensini Score and in-hospital mortality in patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017;30(1):32-41).
65. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, Bairey Merz CN. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3819-3826.
66. Pattarabanjird T, Cress C, Nguyen A, Taylor A, Bekiranov S, McNamara C. A Machine Learning Model Utilizing a Novel SNP Shows Enhanced Prediction of Coronary Artery Disease Severity. *Genes (Basel).* 2020 Dec 1;11(12):1446.
67. Gaszner B, Lenkey Z, Illyés M, Sárszegi Z, Horváth IG, Magyar B, Molnár F, Kónyi A, Cziráki A. Comparison of aortic and carotid arterial stiffness parameters in patients with verified coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2012;35(1):26-31.

68. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, Blacher J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):837-42.
69. Lim HE, Park CG, Shin SH, et al. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press*. 2004;13:369–375.
70. Ouchi Y, Terashita K, Nakamura T, et al. Aortic pulse wave velocity in patients with coronary atherosclerosis – a comparison with coronary angiographic findings. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991;28(1):40–45.
71. Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Peyser PA. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension*. 2006;47(2):174-9.
72. Chung CM, Tseng YH, Lin YS, Hsu JT, Wang PC. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with atherosclerosis and presence of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1369-75.
73. Alarhabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S, Hun TM, Musa KI, Yusof Z. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(1):17-21.
74. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, Burlutsky G, Plant A, Kovoov P, Thiagalingam A. Prediction of Coronary Artery Disease Extent and Severity Using Pulse Wave Velocity. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168598.
75. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34:2368-80.

76. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi Filho G. Obstructive Sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:379-86.
77. Sedaghat S, Sloten TTV, Laurent S, London GM, Pannier B, Kavoussi M, Mattace-Raso F, Franco OH, Boutouyrie P, Ikram MA, Stehouwer CDA. Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality Pooled Analyses of Four Cohort Studies. *Hypertension*. 2018;72:85-92.
78. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*. 1999;30(5):1002-7.
79. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-47.
80. van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, Kavoussi M, Mattace-Raso F, Franco OH, Boutouyrie P, Stehouwer CDA. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2116-2125.
81. Pains A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006;47(3):371-6.
82. Wower EV, Ostling G, Nilsson PM, Olofsson P. Digital Photoplethysmography for Assessment of Arterial Stiffness: Repeatability and Comparison with Applanation Tonometry. *Plos One*. 2015; 10(8): e0135659.

83. Tu ST, Wang IW, Lin HF, Liao YC, Lin RT, Liu CS, Juo SH. Carotid intima-media thickness and stiffness are independent risk factors for atherosclerotic diseases. *J Investig Med*. 2010 Aug;58(6):786-90.
84. Katakami N, Osonoi T, Takahara M, Saitou M, Matsuoka TA, Yamasaki Y, Shimomura I. Clinical utility of brachial-ankle pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:128.