

Tortuosidade Coronariana e seu Papel na Isquemia Miocárdica em Pacientes sem Obstruções Coronarianas

Coronary tortuosity and its role in myocardial ischemia in patients with no coronary obstructions

André Pereira Duque Estrada,¹ Rosane de Oliveira Lopes,² Humberto Villacorta Junior²

Hospital Federal dos Servidores do Estado¹; Universidade Federal Fluminense², Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Este trabalho faz uma revisão sobre o tema de tortuosidade coronariana abordando várias situações na prática clínica aonde a tortuosidade coronariana pode desempenhar um papel relevante e procura avaliar se há correlação entre tortuosidade coronariana e a presença de isquemia miocárdica em pacientes sem obstruções coronarianas fazendo uma busca na literatura das evidências científicas.

Livro-texto de Fisiologia em Cardiologia com estudo da circulação coronariana, artigos teóricos com estudos de Hemodinâmica, Dinâmica de Fluidos e de Mecânica e artigos experimentais com simulação em computadores serviram de sustentação para a formulação da hipótese a ser verificada.

Introdução

Circulação coronariana

Reconhecem-se dois tipos básicos de vasos coronarianos: os de condutância e os de resistência. As artérias epicárdicas direita e esquerda e seus ramos principais e ramificações maiores que emergem em ângulo agudo, relativamente calibrosos, servem como vasos de condutância oferecendo mínima resistência ao fluxo de sangue na diástole. Os profundos perfurantes, que se originam em ângulo reto das artérias epicárdicas

Palavras-chave

Artérias Coronárias; Circulação Coronária; Isquemia Miocárdica; Hipertensão; Envelhecimento.

penetram profundamente nas paredes miocárdicas e nutrem as camadas subendocárdicas, oferecendo grande resistência ao fluxo, principalmente na sístole ventricular. Eles são responsáveis pela auto-regulação do fluxo coronariano, mantendo-o adequado em amplo espectro de variação pressórica e aumentando o fluxo em situações de exercício, principalmente pela regulação metabólica local.

A microcirculação é a parte da circulação coronariana constituída por arteríolas e capilares encarregados de regular o suprimento de oxigênio para o miocárdio.

O coração é um órgão altamente aeróbio mas depende quase exclusivamente da oxidação de substratos para a geração de energia que vai movimentá-lo e praticamente não tem reservas de oxigênio. Recebe cerca de 5% do débito cardíaco, sendo um órgão relativamente pouco perfundido mas é o que tem a mais alta extração de oxigênio do organismo.

Levando em conta a equação de Fick (consumo de oxigênio = a Fluxo coronariano X diferença arterio-venosa de oxigênio) verificamos que os determinantes fisiológicos do fluxo coronariano são os mesmos que comandam o requerimento e consumo de oxigênio: pressão arterial, frequência cardíaca, tensão da parede ventricular, dP/dt máxima.

Pela lei de Poiseuille o fluxo em qualquer sistema de vasos é diretamente proporcional à diferença de pressão nas suas extremidades e inversamente proporcional à resistência do sistema, esta sendo proporcional ao comprimento do tubo, viscosidade do líquido e inversamente proporcional à quarta potência do raio (fator mais importante).

Influências da vasomotilidade, do sistema nervoso autônomo, de fármacos e principalmente da auto

Correspondência: André Pereira Duque Estrada

Rua Coronel Moreira César, 376/602. CEP 24230064. Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: andrepde@gmail.com

regulação local determinam as variações no fluxo. Devido as variações cíclicas de pressão e tensão miocárdica, o fluxo coronariano na sístole representa 25 a 30% do total e na diástole 70 a 75%.

Fatores que afetam o consumo de oxigênio pelo miocárdio e, assim, o fluxo coronariano podem ser divididos em 3 grupos:

- a) Fatores que afetam o consumo (demanda): tensão intra-ventricular, frequência cardíaca, estado contrátil do miocárdio e ativação elétrica e metabolismo cardíaco.
- b) Fatores que afetam a oferta de oxigênio (circulação): pressão de perfusão (pressão aórtica menos pressão atrial esquerda), condição anatômica do leito arterial, PaO_2 e $\% \text{HbO}_2$ arterial, dissociação do O_2 da hemoglobina, distribuição transmiocárdica de fluxo com abertura de capilares e alterações da microcirculação
- c) Fatores que comprometem o aporte de oxigênio ao miocárdio (calibre arterial): Ação neurovegetativa e humoral, regulação local (óxido nítrico, adenosina, pH e PCO_2), reserva de fluxo coronariana e drogas.¹

Regulação do fluxo coronariano, reserva de fluxo coronariana e isquemia miocárdica

Independentemente dos fatores extra-coronarianos, a contração ou relaxamento das artérias e arteríolas é influenciada por fatores musculares, neurovegetativos e humorais agindo sobre a parede dos vasos. Há, pelo menos, quatro sistemas principais: o controle miogênico reflete propriedade intrínseca do músculo vascular de reagir à distensão pressórica sobre a parede do vaso (possivelmente por canais ativados pela distensão), controle autonômico com as catecolaminas, adrenalina e nor-adrenalina, controle endotelial com grande importância do óxido nítrico que é um potente vasodilatador liberado por forças mecânicas de fricção do fluxo sobre o endotélio e, o principal, que é o controle metabólico pela queda de pressão parcial de oxigênio local.

Pequena variação da pressão parcial de oxigênio para menos pode ser suficiente para provocar vasodilatação e aumento do fluxo equilibrando demanda e oferta até novo desbalanço.

O mecanismo desta dilatação ativa resulta de um efeito direto da hipóxia sobre a musculatura lisa arterial coronariana e/ou de aumento de metabólitos vasodilatadores por efeito de hipóxia nas células, principalmente a adenosina.

O conceito de reserva de fluxo coronariana relaciona-se com a máxima habilidade de os vasos coronarianos aumentarem o fluxo em resposta à demanda miocárdica, sendo essa capacidade de 5 vezes em relação ao fluxo em repouso.

Quando os mecanismos de compensação se esgotam dá-se o processo de isquemia miocárdica, com alterações metabólicas, de contratilidade e eletrocardiográficas no momento que o fluxo coronariano diminui de 40 ml/min.¹

Desenvolvimento

As artérias coronárias tendem a ser mais tortuosas que as demais artérias e acompanham movimentos repetitivos de flexão e relaxamento que ocorrem durante o ciclo cardíaco.

Tração e pressão intra luminal são duas forças que tentam esticar o vaso e, se contrapondo, há a força de retração, que depende basicamente da elastina. A degeneração da elastina na parede das coronárias pode ocorrer devido a processos patológicos ou relacionados ao envelhecimento e levam a dilatações aneurismáticas e ao aparecimento das tortuosidades.²

Angiografias post-mortem de 145 pacientes sem obstruções coronarianas mostrou que a tortuosidade coronariana está relacionada positivamente com a idade e negativamente com o peso do coração em igual importância e, em menor grau, positivamente com o calibre do vaso.

Além da idade, as tortuosidades coronarianas estão positivamente relacionadas com hipertensão arterial e com o sexo feminino e estão negativamente relacionadas ao processo de aterosclerose.³

Na Turquia, em 2013, foram selecionados 148 pacientes masculinos que realizaram coronariografia num período de três meses, sendo o critério de exclusão pacientes com passado de cirurgia de revascularização ou angioplastia coronariana. Estes pacientes foram divididos em dois grupos: com ou sem tortuosidade coronariana e foi pesquisado a relação de tortuosidade com obstrução coronariana. Foi achada uma correlação negativa entre o escore de tortuosidade empregado e a presença de doença coronariana obstrutiva grave, sendo questionado se a tortuosidade coronariana poderia representar um fator geométrico genético de proteção para doença coronariana obstrutiva ou um mecanismo de remodelamento coronariano.⁴

São mais comumente encontradas na Circunflexa, seguida de Descendente Anterior e, por fim, a Coronária

Direita.⁵ Esta última pode ser descrita como em forma de S ou de C e a forma de S apresenta menos doença aterosclerótica obstrutiva.^{6,7}

Análise estatística de estudo angiográfico de 52 pacientes aonde foram selecionadas 32 arteriografias de coronária esquerda sem obstruções e 35 arteriografias de coronária direita sem obstruções mostrou que, na coronária esquerda a tortuosidade era maior em sua porção distal e na coronária direita era menor em seu segmento médio.⁸

Fisiopatologia

A tortuosidade coronariana leva a alterações no fluxo coronariano com redução na pressão de perfusão distal e, por último, aparecimento da isquemia miocárdica. A decomposição dos vetores de força com grande perda de energia cinética e a presença de curvas aumenta o trajeto do sangue para chegar ao miocárdio.

Duas são as causas para esta redução de pressão: a fricção devido a tensão de cisalhamento e pode ser calculada pela lei de Poiseuille ($E_{fr} = 32nlv/d^2$, onde n = viscosidade absoluta do sangue, l = comprimento da artéria, v = velocidade e d = diâmetro) e outra é o efeito centrífugo. As curvas levam a perda extra de energia causada por turbilhonamento do sangue em grande parte, que surge devido a mudança de direção

do fluxo na curva, com separação do fluxo de sangue da parede da coronária no local da curva.

Na figura 1 podemos observar que na seção AB (parte de fora da curva) ocorre um aumento da pressão e na seção CD (parte de dentro da curva) há uma redução da pressão criando uma área de turbilhonamento e perda de energia cinética.²

Estudos com simulação em computador

Chineses têm se dedicado ao tema e um estudo chinês de Yang Li ET AL com simulação numérica avaliou o impacto das tortuosidades coronarianas na distribuição de pressão dentro da circulação coronariana. Foram idealizados 21 modelos variando em ângulo de tortuosidade e número de tortuosidades e foi verificado que estes dois fatores influenciaram a queda da pressão na circulação coronariana, sendo que quanto maior a gravidade da tortuosidade (medida por estes dois fatores) maior a queda da pressão, podendo ocorrer isquemia miocárdica nos casos mais graves.⁹

O impacto da tortuosidade coronariana na circulação coronariana foi avaliado por Xie et al.¹⁰ com utilização da técnica de dinâmica de fluidos computacional. Foram selecionados dois modelos de artéria Descendente Anterior tortuosa de diferentes pacientes e foram feitas reconstruções das artérias, num modelo tridimensional,

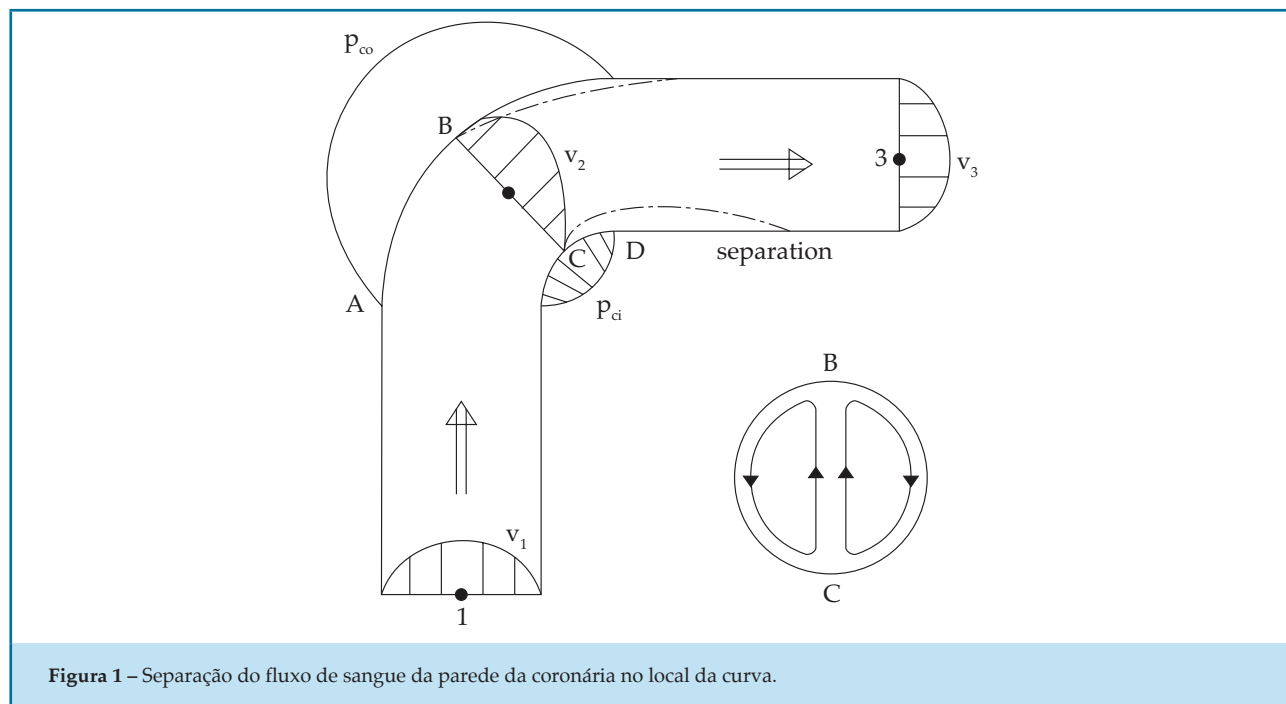


Figura 1 – Separação do fluxo de sangue da parede da coronária no local da curva.

sem a presença de tortuosidade. Após, foram feitas simulações de repouso e exercício dos modelos em condições bondarianas apropriadas e foi verificado que a tortuosidade tem uma influência menor na circulação coronariana em repouso mas que, no exercício, a tortuosidade pode representar uma resistência maior ao fluxo sanguíneo, de modo que os mecanismos compensatórios de ajuste de fluxo não sejam suficientes para manter um fluxo adequado e pode ocorrer isquemia miocárdica.¹⁰

Xie et al.^{11,12} realizaram estudo com dinâmica de fluidos computacional tridimensional em que selecionaram 6 segmentos de artéria Descendente Anterior com diferentes graus de tortuosidades e avaliaram o fluxo sanguíneo em situações de repouso e exercício em condições bondarianas apropriadas e foi verificado que a tortuosidade pode aumentar a resistência coronariana em até 92% durante o exercício e fazer com que falhe a auto regulação coronariana. Este estudo sugere ainda que a tortuosidade pode constituir um fator de risco para a aterosclerose uma vez que pode ocasionar o aparecimento de uma região aonde ocorre uma tensão de cisalhamento baixa e oscilante na parede interna da descida da curva quando a curva for maior que 120 graus.^{11,12} Outro estudo recente confirma que a tortuosidade leva a queda da pressão e pode levar a déficit de perfusão.¹³

Prevalência

Estudo retrospectivo realizado em West Virginia em 2009 com 1221 pacientes que haviam sido submetidos a cateterismo nos últimos 8 meses identificou 12,45% de pacientes com tortuosidades coronarianas e mostrou maior ocorrência em mulheres e menor incidência de doença coronariana obstrutiva mas não achou fatores preditores de tortuosidades coronarianas entre os seguintes: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, idade avançada, dislipidemia, tabagismo e história familiar de doença coronariana obstrutiva.¹⁴ Outro estudo retrospectivo realizado no Zhongda Hospital da Southeast University, em Nanjing, China realizado com 1010 pacientes que foram submetidos a coronariografia devido a queixas anginosas separou estes pacientes em 4 grupos de acordo com a presença ou ausência de tortuosidades coronarianas e a presença ou ausência de obstruções coronarianas e fez um seguimento de 2 a 4 anos destes pacientes. A prevalência de tortuosidades foi de 39,1% e foi significativamente maior em mulheres

e em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Foi relacionada negativamente com a presença de obstruções coronarianas.⁵

Alterações relacionadas ao envelhecimento

Dentre as modificações na circulação coronariana que ocorrem com a idade estão o aumento da tortuosidade coronariana com mínimas lesões ateroscleróticas, calcificação e^{3,15} ao menos em animais,¹⁶ um desbalanço entre a extensão da rede de capilares e a hipertrofia dos miócitos. O consumo máximo de oxigênio é progressivamente reduzido. Em ratos de idade avançada foi demonstrado também maior ângulo de desvio de ramos secundários em relação ao ramo principal.

Estudos em hipertensos

Há forte correlação entre hipertensão arterial e a presença de tortuosidade coronariana.¹⁷ Em 1981, Sanchez Torres et al.¹⁸ estudaram um grupo de 46 pacientes hipertensos no México foi dividido em 3 subgrupos: grupo 1-angina pectoris, grupo 2-hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma e grupo 3-assintomáticos e sem hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma. Na coronariografia, o grupo 1 apresentou obstruções coronarianas em 28% e tortuosidades em 94,8%, o grupo 2 apresentou tortuosidades em 74,9% e o grupo 3 em 69,1%. Os grupos 2 e 3 não tiveram casos de obstruções coronarianas.¹⁸

Em 1982, Sanchez Torres et al.¹⁸ continuaram a estudar a presença de isquemia miocárdica em pacientes hipertensos, desta vez todos com critérios de hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma. Num grupo de 70 pacientes em que todos realizaram teste ergométrico, coronariografia e ventriculografia esquerda e 10 pacientes foram submetidos também a estudo com cintilografia miocárdica, descrevem a “tortuosidade em saca-rolha” na angiografia coronariana (sem obstruções associadas) em 83,7% dos pacientes e sugerem que a isquemia subendocárdica pode estar relacionada ao aumento da massa ventricular com uma menor reserva coronariana.¹⁹

Relação com relaxamento ventricular

A tortuosidade coronariana está relacionada com piora do relaxamento ventricular²⁰ e estudo ecocardiográfico de 104 pacientes (50 pacientes com tortuosidade coronariana e 54 pacientes sem tortuosidade coronariana) mostrou que há diminuição do relação E/A do fluxo transmitral,

aumento do tempo de desaceleração da onda E, aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico, maior espessura do septo inter-ventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo.²¹

Relação Com Dissecção

Uma causa conhecida de síndrome coronariana aguda não aterosclerótica é a dissecção espontânea de coronária, que está associada a presença de displasia fibromuscular em artérias não coronarianas. Estudo caso-controle com 246 pacientes com dissecção espontânea de coronária e 313 pacientes controle sem obstruções coronarianas que foram submetidos a coronariografia mostrou uma prevalência de tortuosidade significativamente maior em pacientes que tiveram o primeiro episódio de dissecção espontânea (78% VS 17%, $p < 0,0001$) mesmo estes tendo uma baixa prevalência de hipertensão arterial (34%). A recorrência de dissecção espontânea ocorreu em segmentos tortuosos em 80% dos casos. A presença de tortuosidade grave foi relacionada a um maior risco de dissecção espontânea (RR = 3,29; intervalo de confiança de 0,99-8,29; $p = 0,05$). A presença de marcadores de tortuosidade como tortuosidade simétrica multiarterial e aspecto de saca-rolha foram relacionados positivamente com a presença de vasculopatia extra-coronariana como a displasia fibromuscular ($p < 0,05$).²²

Relação com colaterais

A tortuosidade coronariana e o diâmetro do vaso podem ser considerados como um indicativos do tempo de oclusão de uma artéria coronariana após infarto agudo do miocárdio, se este vaso origina colaterais para o vaso ocluído. Assim, a identificação de uma artéria tortuosa pode sugerir que esta funciona como um canal colateral e o calibre do vaso aumentado sugere o tempo que este canal vem sendo utilizado. Isto se deve ao fato de que o aumento do comprimento do vaso que produz a tortuosidade se origina da mesma tensão média de relaxamento que induz a dilatação como resultado do aumento do fluxo sanguíneo.²³

Síndrome de tortuosidade arterial

Casos de tortuosidades coronarianas na infância já foram descritos, inclusive com óbito precoce e estão relacionados a mal formação da parede da artéria. Compõem uma síndrome sistêmica mal definida com

prolongamento das artérias, tortuosidades e afilamento da parede arterial.²⁴⁻²⁶

Caso descrito em 1969 mostra um paciente que faleceu com 1 ano e 5 meses devido a insuficiência coronariana e múltiplas estenoses pulmonares periféricas. Exame pós-mortem deste paciente mostrou que as alterações patológicas se restringiam as artérias elásticas e a primeira parte das artérias musculares. A parede da aorta e da artéria pulmonar se encontravam afiladas e com aumento das fibras elásticas. As paredes das coronárias se encontravam afiladas e com redução da luz arterial. A parede das artérias musculares maiores apresentavam afilamento da íntima com hiperplasia de fibras elásticas e degeneração da membrana elástica interna.²⁷

A hiperextensibilidade da pele, a hiper mobilidade das articulações e uma face alongada foram descritas em alguns pacientes sugerindo uma alteração na síntese do colágeno ou da elastina. Doenças do tecido conjuntivo como síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, cutis laxa e Doença de Menkes fazem diagnóstico diferencial com a síndrome.²⁸

Caso de 4 gêmeos, de pais cosanguíneos, com a síndrome, sugere se tratar de uma doença autossômica recessiva.²⁹

Tortuosidade coronariana e angioplastia

Tortuosidade coronariana é um problema desafiador durante a angioplastia coronariana,³⁰⁻³² estando relacionada a várias complicações como dissecção do vaso, perda do stent e até mesmo a oclusão arterial aguda.³³ Sua presença também está relacionada a uma maior quantidade de radiação durante o procedimento³⁴ e dificuldade de utilização de métodos adjuntos na angioplastia coronariana como ultrassonografia intracoronariana, tomografia de coerência ótica e medida do fluxo fracionado de reserva coronariana.

O preparo adequado do segmento a ser tratado também é um problema, com dificuldade de avanço de balões de corte (“cutting balloon”) e rotablator.³⁵

Diversas técnicas são utilizadas para solucionar este problema como o uso de cateteres mais delicados (“soft delivery catheters”), entubação seletiva profunda (“deep guide intubation”), preparação meticulosa do vaso com pré-dilatação, uso de stents curtos e com estruturas mais finas, fios-guias com sistemas de navegação magnéticos, utilização de uma segunda corda-guia para progressão de materiais (“buddy wire technique” e “croked buddy technique”) e utilização

de sistemas “over the wire”.³⁶⁻⁴¹ Uma vez ultrapassada a lesão com a corda guia pode haver uma dificuldade adicional no reconhecimento do local a ser implantado o stent devido a retificação do segmento tortuoso e aparecimento de “lesões fantasmas”- efeito Consertina.⁴²

Relação com isquemia miocárdica

Alguns artigos sugerem que há correlação entre tortuosidade coronariana e a presença de isquemia miocárdica em pacientes que não tem obstruções coronarianas, embora a definição de tortuosidade coronariana não seja a mesma em todos os artigos. Assim, Sova e Lebedieva⁴³ demonstraram que 89% de um grupo de pacientes com dor anginosa e tortuosidade coronariana apresentavam, em exames não invasivos, correlação da área de isquemia com a área de irrigação do segmento arterial tortuoso e, que 21,7% dos pacientes que apresentavam tortuosidade coronariana eram pessoas que trabalhavam submetidas a ação de vibração local e ruídos industriais.⁴³

No quadro 1 vemos dois destes artigos se destacam e tiveram a mesma definição de tortuosidade coronariana: uma ou mais coronária com, no mínimo três curvaturas consecutivas com um ângulo menor do que 90 graus (Figura 2).

Italianos revisaram um subgrupo de pacientes do estudo SPAM (Stress-echo Parma Mestre) de modo retrospectivo. Foram selecionados 400 pacientes que apresentavam dor torácica de provável origem coronariana em dois Centros. Estes pacientes foram submetidos a ecocardiograma de stress com dipiridamol e foi feita avaliação do grau de contratilidade das paredes do ventrículo esquerdo, da perfusão miocárdica e estudo com Doppler da reserva de fluxo da coronária esquerda antes dos pacientes serem submetidos a coronariografia.

Foram selecionados, então 96 pacientes que não tinham obstruções coronarianas e foi feito a busca de dois achados :ponte miocárdica e tortuosidade coronariana. Os pacientes foram divididos em dois grupos, os que tinham defeito de perfusão

Quadro 1 – Principais estudos correlacionando tortuosidade coronariana com isquemia miocárdica

País	Ano	Estudo	Método complementar	Número de pacientes	Incluiu ponte miocárdica	Relação com isquemia miocárdica
Gaibazzi et al. ⁴⁴	Italia	2011	Retrospectivo	96	Sim	Sim
LI et al. ⁴⁵	China	2012	Prospectivo	48	Não	Sim

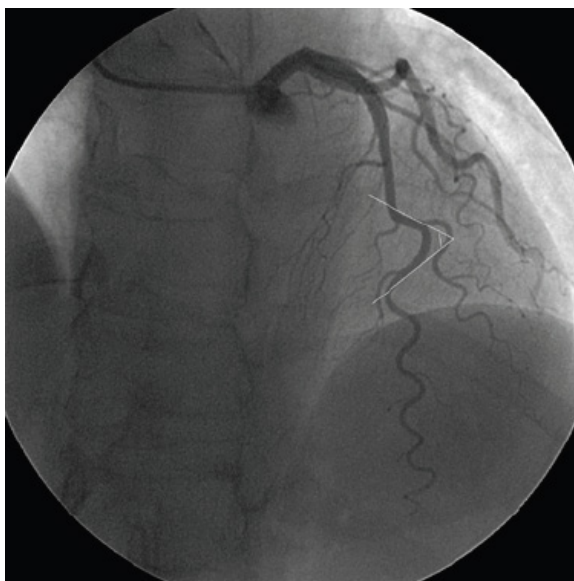


Figura 2 – Ângulo de tortuosidade coronariana.

no ecocardiograma, que foram chamados de falso positivo (37 pacientes) e os que não tinham, que foram chamados de verdadeiros negativos (59 pacientes). Estes dois grupos foram comparados em relação a variáveis demográficas e clínicas e características angiográficas e características ecocardiográficas.

Foram identificados 16 pacientes com tortuosidades coronarianas e 6 pacientes com ponte miocárdica. Não houve diferença estatisticamente relevante nas variáveis demográficas e clínicas dos dois grupos. A prevalência de ponte miocárdica ($p < 0,05$) e de tortuosidade coronariana ($p < 0,001$) foi sete vezes maior no grupo falso positivo. Estes pacientes também tinham mais crise anginosas ($p < 0,05$).⁴⁴

O único estudo prospectivo sobre o tema é de chineses e incluiu 48 pacientes com queixas de dor torácica anginosa que foram submetidos a cintilografia miocárdica e coronariografia, sendo excluídos os pacientes com doença coronariana obstrutiva, ponte miocárdica, espasmo coronariano, fístula coronariana, cardiomiopatia hipertrófica, miocardite e estenose aórtica. A prevalência de tortuosidade coronariana foi de 37,5%, sendo multiarterial em 8,3% do total. Foi mais frequente em mulheres do que em homens (66,7% VS. 36,7%) e foi relacionada a defeitos reversíveis na perfusão miocárdica após análise de regressão múltipla ($p = 0,011$ e $OR = 5,732$).⁴⁵

Conclusão

Os poucos estudos existentes correlacionado a presença de tortuosidade coronariana com isquemia

miocárdica sugerem que mais atenção deva ser dada ao aspecto angiográfico da circulação coronariana e não somente ao grau de obstrução das artérias coronarianas epicárdicas.

Provar que tortuosidade coronariana por si só é causa de isquemia miocárdica tem grande importância prática mas a tortuosidade coronariana não tem sido considerada como causa de isquemia miocárdica. Grande valor tem sido dado somente ao grau de obstrução coronariana mas outros fatores, além da obstrução podem dificultar a chegada de oxigênio ao miocárdico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Estrada APD. Redação do manuscrito: Estrada APD. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta H, Lopes RO.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de André Pereira Duque Estrada pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Beuren AJ, Hort W, Kalbfleisch H, Müller H, Stoermer J. Dysplasia of the systemic and pulmonary arterial system with tortuosity and lengthening of the arteries. A new entity, diagnosed during life, and leading to coronary death in early childhood. *Circulation*. 1969;39(1):109-15.
2. Hutchins GM, Bulkley BH, Miner MM, Boitnott JK. Correlation of age and heart weight with tortuosity and caliber of normal human coronary arteries. *Am Heart J*. 1977;94(2):196-202.
3. Hutchins GM, Miner MM, Bulkley BH. Tortuosity as an index of the age and diameter increase of coronary collateral vessels in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1978;41(2):210-5.
4. Sánchez Torres G, Trevethan Craviotto S, Bialostozky D, Gutiérrez Fuster E, Olvera Cruz S. [Clinical and coronary angiographic characteristics of hypertensive angina]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1981;51(6):541-7.
5. Trevethan S, Sánchez Torres G, Martínez Ríos MA, Medrano GA, Cuarón A, Cruz Ayala G. [Myocardial ischemia in hypertension heart disease (author's transl)]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1982; 52(3):229-35.
6. LaVeau PJ, Remetz MS, Cabin HS, Hennecken JF, McConnell SH, Rosen RE, et al. Predictors of success in percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 1989;64(19):1264-9.
7. Carbonin P, Cocchi A, Zuccalà G, Menichelli P. [Heart aging and its clinical implications]. *Recenti Prog Med*. 1990;81(4):215-20.
8. Kimball BP, Bui S, Dafopoulos N. Angiographic features associated with acute coronary artery occlusion during elective angioplasty. *Can J Cardiol*. 1990;6(8):327-32.
9. Ellis SG, De Cesare NB, Pinkerton CA, Whitlow P, King SB 3rd, Ghazze ZM, et al. Relation of stenosis morphology and clinical presentation to the procedural results of directional coronary atherectomy. *Circulation*. 1991;84(2):644-53.
10. Dagianti A, Rosanio S, Luongo R, Dagianti A, Fedele F. [Coronary morphometry in essential arterial hypertension]. *Cardiologia*. 1993;38(8):497-502.

11. Brinkman AM, Baker PB, Newman WP, Vigorito R, Friedman MH. Variability of human coronary artery geometry: an angiographic study of the left anterior descending arteries of 30 autopsy hearts. *Ann Biomed Eng.* 1994;22(1):34-44.
12. Pimentel CX, Schreiter SW, Gurbel PA. The use of the Tracker catheter as a guidewire support device in angioplasty of angulated and tortuous circumflex coronary arteries. *J Invasive Cardiol.* 1995;7(3):66-71.
13. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92(8):2333-42.
14. Jakob M, Spasojevic D, Krogmann ON, Wiher H, Hug R, Hess OM. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996; 38(1):25-31.
15. Pletcher BA, Fox JE, Boxer RA, Singh S, Blumenthal D, Cohen T, et al. Four sibs with arterial tortuosity: description and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996;66(2):121-8.
16. Al Fadley F, Al Manea W, Nykanen DG, Al Fadley A, Bulbul Z, Al Halees Z. Severe tortuosity and stenosis of the systemic, pulmonary and coronary vessels in 12 patients with similar phenotypic features: a new syndrome? *Cardiol Young.* 2000;10(6):582-9.
17. Goel PK, Agarwal A, Kapoor A. "Concertina" effect during angioplasty of tortuous right and left coronary arteries and importance of using over-the-wire system: a case report. *Indian Heart J.* 2001;53(1):87-90.
18. Ward MR, Smits P, Herity NA, Jeremias A, Fitzgerald PJ, Yeung AC, et al. No relationship between compensatory arterial remodeling of focal stenotic atherosclerotic lesions and tortuosity of the arterial segment involved. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(8):1383.
19. Ambrozic J, Zorman D, Noc M. Severe coronary ectasia and tortuosity—an unpleasant finding during percutaneous revascularization in acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(3-4):132-4.
20. Shamoone FE, Younan SK, Chakhtoura EY. "Buddy wire" technique to overcome proximal coronary tortuosity during rotational atherectomy. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(11):E30-2.
21. Tsapaki V, Magginas A, Vano E, Kottou S, Papadakis E, Dafnomili P, et al. Factors that influence radiation dose in percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol.* 2006;19(3):237-44.
22. Hoop R, Steinmann B, Valsangiaco Buechel ER. Cardiovascular findings in arterial tortuosity syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27(17):2045.
23. Subramanian R, Narayan R, Maskeri SA. Familial arterial tortuosity syndrome. *Indian Heart J.* 2007;59(2):178-80.
24. Zegers ES, Meursing BT, Zegers EB, Oude Ophuis AJ. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J.* 2007;15(5):191-5.
25. Ramcharitar S, Patterson MS, van Geuns RJ, van der Ent M, Sianos G, Welten GM, et al. A randomised controlled study comparing conventional and magnetic guidewires in a two-dimensional branching tortuous phantom simulating angulated coronary vessels. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2007;70(5):662-8.
26. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Yilmaz BM, Ozyol A, Kendirlioglu O, et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;23(6):671-7.
27. Saeed B, Banerjee S, Brilakis ES. Percutaneous coronary intervention in tortuous coronary arteries: associated complications and strategies to improve success. *J Invasive Cardiol.* 2008; 21(6):504-11.
28. Subramanian R, Sridhar A, Cherian K. Arterial tortuosity syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(4):555-6.
29. Zhu H, Ding Z, Piana RN, Gehrig TR, Friedman MH. Cataloguing the geometry of the human coronary arteries: a potential tool for predicting risk of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2009;135(1):43-52.
30. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto RJ 2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J.* 2009; 105(4):14-7.
31. Turgut O, Tandogan I, Yalta K, Yilmaz MB, Dizman R. Geodesic pattern of coronary arteries as a predictor for cardiovascular risk: clinical perspectives. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):e38-9.
32. Chism BS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD. The crooked buddy technique: use of a Wiggle wire alongside an extra support wire to improve device deliverability. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(8):377-81.
33. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2011;6(8):e24232.
34. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol.* 2011;108(7):973-8.
35. Li Y, Shi Z, Cai Y, Feng Y, Ma G, Shen C, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary pressure: numerical simulation study. *PLoS One.* 2012;7(8):e42558.
36. Dahdouh ZS, Roule V, Sabatier R, Grollier G. An alternative approach in tortuous coronary artery and distal stenosis during transradial percutaneous coronary intervention: deep engagement by a 5-Fr guiding catheter. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(2):159-61.
37. Li Y, Liu NF, Gu ZZ, Chen Y, Lu J, Feng Y, et al. Coronary tortuosity is associated with reversible myocardial perfusion defects in patients without coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(19):3581-3.
38. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of coronary tortuosity on coronary blood supply: a patient-specific study. *PLoS One.* 2013;8(5):e64564.
39. Sova SH, Lebedieva EO. [The coronary arterial tortuosity in workers of vibro-noisy professions and its role in the ischemic damage of the myocardium]. *Lik Sprava.* 2013;(5):121-7.
40. Xie X, Wang Y, Zhou H. Impact of coronary tortuosity on the coronary blood flow: a 3D computational study. *J Biomech.* 2013;46(11):1833-41.
41. Helmberger M, Pienn M, Urschler M, Kullnig P, Stollberger R, Kovacs G, et al. Quantification of tortuosity and fractal dimension of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e87515.
42. Parekh P, Agrawal N, Vasavada A, Vinchurkar M. Extreme coronary artery tortuosity in association with tortuosity of the systemic arteries: a rare and challenging situation for the interventionist. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
43. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656-62.
44. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou J. Computation of hemodynamics in tortuous left coronary artery: a morphological parametric study. *J Biomech Eng.* 2014;136(10):101006.
45. Lebedeva EO, Lazoryshynets VV, Beshliaga VM, Grusha MM. [Diagnosis of ischemic heart disease caused by tortuosity of coronary arteries]. *Lik Sprava.* 2015;(1-2):38-43.
46. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, et al. Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: The PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):1-9.
47. Finn R, Morris L. An experimental assessment of catheter trackability forces with tortuosity parameters along patient-specific coronary phantoms. *Proc Inst Mech Eng H.* 2016;230(2):153-65.
48. El Tahlawi M, Sakrana A, Elmurr A, Gouda M, Tharwat M. The relation between coronary tortuosity and calcium score in patients with chronic stable angina and normal coronaries by CT angiography. *Atherosclerosis.* 2016;246:334-7.
49. Vorobtsova N, Chiastra C, Stremmer MA, Sane DC, Migliavacca F, Vlachos P. Effects of vessel tortuosity on coronary hemodynamics: an idealized and patient-specific computational study. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(7):2228-39.