

# Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos à angiografia coronariana

*Peripheral arterial occlusive disease and ankle-brachial index in patients who had coronary angiography*

Stefano Atique GABRIEL<sup>1</sup>, Pedro Henrique SERAFIM<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Moreira de FREITAS<sup>1</sup>, Cristiane Knopp TRISTÃO<sup>1</sup>, Rodrigo Seiji TANIGUCHI<sup>1</sup>, Camila Baumann BETELI<sup>1</sup>, Edmo Atique GABRIEL<sup>2</sup>, José Francisco Moron MORAD<sup>3</sup>

RBCCV 44205-868

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) em coronariopatas. Avaliar a relação entre Índice Tornozelo-Braço (ITB) e doença coronariana, e sua correlação com fatores de risco cardiovascular.

**Método:** ITB investigado com ultra-sonografia Doppler. Características clínicas pesquisadas: idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, etilismo, tabagismo e obesidade. População: 113 pacientes submetidos à angiografia coronariana. Primeira análise: 2 grupos - ausência e presença de coronariopatia. Segunda análise: 3 grupos - Grupo 1 - ausência de lesão coronariana; Grupo 2 - estenose < 70%; e Grupo 3 - estenose ≥ 70%. Terceira análise: 2 grupos - ausência e presença de DAOP.

**Resultados:** 90,76% dos coronariopatas apresentaram DAOP. Houve diferença significativa quanto à faixa etária (p<0,001), hipertensão (p<0,001), tabagismo (p<0,001), IMC (p<0,001), pressão sistólica (p<0,001), diastólica (p<0,001) e de pulso (p<0,001) e ITB (p<0,001) entre indivíduos com e

sem lesão coronariana. Houve diferença significativa quanto à faixa etária (p<0,001), diabetes (p=0,030), hipertensão (p<0,001), tabagismo (p<0,001), IMC (p<0,001), pressão sistólica (p<0,001), diastólica (p<0,001) e de pulso (p<0,001) e ITB (p<0,001) entre os pacientes divididos quanto ao grau da coronariopatia. Houve diferença significativa quanto à faixa etária (p<0,001), hipertensão (p<0,001), tabagismo (p<0,001), IMC (p<0,001), pressão sistólica (p<0,001), diastólica (p<0,001) e de pulso (p<0,001) entre pacientes com e sem DAOP. Pela Análise de Regressão Logística, pacientes idosos, obesos e com ITB < 0,90 apresentam probabilidade de lesão coronariana de 98,93%.

**Conclusão:** ITB < 0,90 constitui um possível marcador de doença arterial coronariana em pacientes com risco de doenças cardiovasculares.

**Descritores:** Tornozelo, irrigação sanguínea. Artéria braquial. Aterosclerose. Doenças vasculares periféricas. Fatores de risco.

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC-SP).

2. Residente de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP (EPM).

3. Cirurgião Vascular. Professor Assistente do Departamento de Patologia e Morfologia da Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC-SP).

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - Campus Sorocaba. Faculdade de Medicina de Sorocaba - Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba, Sorocaba, SP.

Endereço para correspondência:

Stefano Atique Gabriel. Rua Capitão Nascimento Filho, 171 apto 82. Bairro Jardim Vergueiro - Sorocaba - SP - CEP: 18035-410.

E-mail: sthefanogabriel@yahoo.com.br

Artigo recebido em 5 de outubro de 2006

Artigo aprovado em 24 de janeiro de 2007

### Abstract

**Objective:** To evaluate the prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in patients with coronary arterial disease. To evaluate the relation between ankle-brachial index (ABI) and coronary arterial disease, and its correlation with cardiovascular risk factors.

**Method:** ABI investigated with Doppler ultrasonic device. Clinical characteristics researched: age, gender, diabetes, hypertension, alcoholism, smoking and obesity. Population: 113 patients who had coronary angiography. First analyses: 2 groups - absence and presence of coronary arterial disease. Second analyses: 3 groups - Group 1 - absence of coronary lesion; Group 2 - stenosis <70%; and Group 3 - stenosis ≥70%. Third analyses: 2 groups - absence and presence of PAD.

**Results:** 90.76% of patients with coronary arterial disease presented PAD. There were significant difference including age ( $p<0.001$ ), hypertension ( $p<0.001$ ), smoking ( $p<0.001$ ), body mass index (BMI) ( $p<0.001$ ), systolic blood pressure

(SBP) ( $p<0.001$ ), diastolic blood pressure (DBP) ( $p<0.001$ ) and pulse pressure (PP) ( $p<0.001$ ) and ABI ( $p<0.001$ ) between patients with and without coronary lesion. There were significant difference including age ( $p<0.001$ ), diabetes ( $p=0.030$ ), hypertension ( $p<0.001$ ), smoking ( $p<0.001$ ), BMI ( $p<0.001$ ), SBP ( $p<0.001$ ), DBP ( $p<0.001$ ) and PP ( $p<0.001$ ) and ABI ( $p<0.001$ ) between patients divided as severity of coronary arterial disease. There were significant difference including age ( $p<0.001$ ), hypertension ( $p<0.001$ ), smoking ( $p<0.001$ ), BMI ( $p<0.001$ ), SBP ( $p<0.001$ ), DBP ( $p<0.001$ ) and PP ( $p<0.001$ ) between patients with and without PAD. By Logistic Regression Analysis, old obese patients with ABI<0.90 have a risk of coronary lesion of 98.93%.

**Conclusion:** ITB<0.90 might be a marker of coronary arterial disease in patients at risk of cardiovascular diseases.

**Descriptors:** Ankle, blood supply. Brachial artery. Atherosclerosis. Peripheral vascular diseases. Risk factors.

## INTRODUÇÃO

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), seja assintomática ou sintomática, caracteriza-se por uma redução gradual do fluxo sanguíneo, devido a um processo oclusivo nos leitos arteriais dos membros inferiores [1-4]. Na grande maioria das vezes, sua causa provém de fenômenos ateroscleróticos e aterotrombóticos, mas também pode refletir a influência de outras enfermidades, tais como, arterite, aneurisma e embolismo [1-4].

A claudicação intermitente, ou seja, dor em queimação ou em câimbra na panturrilha ou nádegas após atividade física, constitui a manifestação clínica mais comum de DAOP [1,3,4].

Sua estratégia diagnóstica, entretanto, deve também incluir exame físico minucioso, com investigação de sinais clínicos sugestivos, tais como, ausência de pulsos periféricos, frêmitos arteriais e alterações de pele no membro afetado, bem como a confirmação da gravidade da obstrução vascular, determinada pela medida do índice tornozelo-braço (ITB) - que expressa a relação entre a pressão arterial sistólica na artéria tibial posterior ou pediosa comparado à pressão sistólica na artéria braquial [3].

Os fatores de risco para DAOP são semelhantes aos associados à doença arterial coronariana e incluem idade avançada, tabagismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica [1,5]. A prevalência de DAOP na população geral, em indivíduos acima de 55 anos, é de 19,1% [6]; enquanto que em pacientes acima dos 65 anos é de 19,8% e 16,8%, respectivamente, em homens e mulheres [7].

Dada a coexistência freqüente de processos ateroscleróticos em distintos territórios vasculares, estudos anteriores demonstraram que o ITB apresenta uma forte

correlação com a presença e a gravidade da aterosclerose nas artérias carótidas e coronárias [1,8,9]. Em adultos de meia-idade e idosos, um ITB diminuído está associado ao aumento da mortalidade e a elevado risco de doença arterial coronariana e doenças cerebrovasculares [1,10]. Pesquisas correlacionando ITB, DAOP e fatores de risco coronariano, em pacientes submetidos à angiografia coronariana, foram, entretanto, escassamente exploradas na literatura médica atual.

Os objetivos do presente estudo consistem em avaliar a prevalência de DAOP em pacientes submetidos à cineangiogramia; além de analisar a relação entre ITB e doença arterial coronariana, e sua correlação com os fatores de risco cardiovascular.

## MÉTODOS

### População

Após terem sido informados sobre a pesquisa, concordarem em participar e assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido, participaram inicialmente deste estudo 130 pacientes submetidos à cineangiogramia na unidade coronariana do Hospital Santa Lucinda - anexo 3 do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, durante o período de junho de 2005 a maio de 2006. Foram, entretanto, excluídos da amostra inicial, 17 pacientes que apresentaram valor de ITB superior a 1,3; restando, dessa maneira, 113 pacientes efetivamente incluídos na casuística do estudo e na análise estatística dos resultados. A idade dos participantes variou de 35 a 82 anos, com média de  $65,91 \pm 13,44$  anos. Quanto ao sexo, 53,10% (60) eram do sexo masculino e 46,90% (53), do sexo feminino.

### Métodos

Delineou-se um estudo observacional e transversal - do tipo inquérito. Previamente ao estudo cineangiogramiográfico,

efetuou-se a medida do ITB, com o uso de um aparelho de ultrasonografia Doppler (Doppler Vascular; DV610; MEDMEGA, Brasil), e foram investigados fatores de risco cardiovascular, a partir de roteiro elaborado especificamente, que incluíram idade (anos), sexo, tabagismo, etilismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e obesidade. Após realização da angiografia coronariana, os pacientes foram divididos, primeiramente, em dois grupos - pacientes isentos de coronariopatia e pacientes portadores de doença arterial coronariana. Posteriormente, os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a gravidade da doença coronariana: Grupo 1 - ausência de lesão coronariana; Grupo 2 - doença obstrutiva leve a moderada (quando a estenose foi menor que 70% em no mínimo uma artéria coronária principal – artéria coronária direita ou esquerda e seus ramos, artéria descendente anterior e artéria circumflexa); e Grupo 3 - doença obstrutiva grave (quando a lesão ocupou 70% ou mais do diâmetro arterial de, no mínimo, uma das artérias coronárias principais: artéria coronária direita ou esquerda e seus ramos, artéria descendente anterior e artéria circumflexa). Pacientes cujos resultados de angiografia coronariana exibiram irregularidades parietais, calcificações ou ateromatose difusa, em pelo menos uma das artérias coronárias já mencionadas, foram incluídos no grupo 2. Além disso, valores de ITB superiores a 1,3 representaram o único critério de exclusão dos pacientes desta pesquisa, visto que estão associados à doença aterosclerótica difusa dos vasos com calcificação da camada média e rigidez de parede vascular, o que torna as artérias não-compressíveis durante a insuflação do manguito [3]. Este fenômeno, que ocorre com maior frequência em grupos de alto risco cardiovascular, tais como, diabéticos, idosos e portadores de insuficiência renal crônica, compromete o valor e o significado clínico do ITB [3]. Os pacientes, portanto, que apresentaram ITB > 1,3 foram excluídos deste estudo. A realização desta pesquisa foi autorizada pela Comissão de Ensino e Pesquisa Local.

#### **Fatores de risco cardiovascular**

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado como peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup>. Obesidade foi considerada como IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. O tabagismo foi determinado, de acordo com a classificação dos pacientes, em fumantes à época da entrevista (no mínimo 10 cigarros/dia) e não fumantes (compreendendo ex-fumantes por, no mínimo, há dois anos, e nunca fumantes). O consumo de bebidas alcoólicas foi definido em etilistas à época da entrevista (independente da quantia consumida) e não etilistas (compreendendo ex-consumidores por, no mínimo, há um ano ou nunca consumidores). Hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, ou uso atual de medicamentos anti-hipertensivos para controle pressórico. Diabetes mellitus foi considerado presente quando houve diagnóstico prévio

de diabetes ou quando o paciente referiu uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes, ou quando a glicemia de jejum foi igual ou maior do que 126 mg/dL, na ausência de diagnóstico prévio. Não foram incluídos, como variáveis do estudo, os valores de colesterol total e frações e triglicerídeos, pela dificuldade na obtenção das dosagens laboratoriais.

#### **Índice tornozelo-braço**

O ITB constitui um método simples, custo-efetivo e não-invasivo para detecção precoce de DAOP e complementação da avaliação do risco cardiovascular. Este exame tem sido recomendado, na prática clínica diária, com o objetivo de medir a perviedade da circulação arterial dos membros inferiores. Os pesquisadores deste estudo foram especificamente treinados para efetuar a medida do ITB em condições padronizadas. As medidas foram realizadas após o paciente descansar 5 minutos em decúbito dorsal. As pressões arteriais sistólicas foram medidas na seguinte ordem: artéria braquial direita; artéria tibial posterior e pediosa direita; artéria tibial posterior e pediosa esquerda; e artéria braquial esquerda. O ITB foi calculado como a relação entre a maior das duas pressões sistólicas (artéria tibial posterior e pediosa) abaixo do tornozelo com a maior pressão da porção braquial. As pressões de ambas as pernas foram medidas e o ITB foi calculado separadamente para cada perna. No caso da ausência do valor do ITB em uma das pernas (amputação) ou da pressão sistólica braquial em um dos braços, o valor dos membros contralaterais foram utilizados. Da mesma maneira, na ausência do valor da pressão arterial em uma das pernas (tibial posterior ou pediosa), o valor da outra perna foi utilizado para o cálculo do ITB. DAOP foi definida como um ITB < 0,90. O menor valor de ITB entre as duas pernas foi utilizado como referência para análise dos dados. Os pacientes, dessa forma, foram divididos em dois grupos de acordo com o valor do ITB: ITB  $\geq 0,90$  e ITB < 0,90.

#### **Análise estatística**

Utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 13,0, para a obtenção dos resultados. As variáveis paramétricas foram fornecidas quanto à média  $\pm$  desvio padrão. Analisando a amostra dividida em dois grupos, ausência e presença de lesão coronariana, foi aplicado o Teste de *Mann-Whitney*. Comparando os pacientes, divididos nos três grupos de acordo com o grau de comprometimento coronariano, primeiramente foi utilizado o Teste de *Kruskal-Wallis* e, posteriormente, as variáveis que apresentaram significância estatística foram analisadas par a par com o Teste de *Mann-Whitney*. A Análise de Correlação de Spearman foi realizada para avaliar as correlações existentes entre os fatores de risco cardiovascular e o valor do ITB, com relação à presença

de lesão coronariana. A Análise de Regressão Logística, que incluiu as variáveis estatisticamente significantes na Análise de Correlação de Spearman, foi efetuada para avaliar a probabilidade de lesão coronariana, baseado no valor do ITB e nos fatores de risco cardiovascular incluídos no estudo. Analisando o grupo com ITB  $\geq 0,90$  e o grupo com ITB  $< 0,90$ , foi aplicado o Teste de *Mann-Whitney*. Para as variáveis não-paramétricas, foram calculados o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC), tanto em relação à DAOP quanto em relação à doença arterial coronariana. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## RESULTADOS

A Tabela 1 exhibe as características clínicas dos pacientes com e sem doença arterial coronariana. Dos 113 pacientes incluídos na análise estatística, 53,10% pertenciam ao sexo masculino e 46,90%, ao sexo feminino. A idade média e o IMC médio foram de  $65,91 \pm 13,44$  anos e de  $30,09 \pm 4,39$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Além disso, 47,79% são tabagistas, 61,95% são diabéticos, 66,37% são hipertensos e 15,04% são etilistas. O valor médio da pressão sistólica, pressão diastólica e pressão de pulso foram, respectivamente, de  $149,09 \pm 22,44$  mmHg,

$92,84 \pm 11,84$  mmHg e  $56,16 \pm 14,57$  mmHg. Houve diferença significativa quanto à faixa etária ( $p < 0,001$ ), hipertensão arterial sistêmica ( $p < 0,001$ ), tabagismo ( $p < 0,001$ ), IMC ( $p < 0,001$ ), pressão sistólica ( $p < 0,001$ ), pressão diastólica ( $p < 0,001$ ) e pressão de pulso ( $p < 0,001$ ) entre os indivíduos que apresentaram e os que não apresentaram comprometimento coronariano. Não houve diferença significativa quanto ao sexo ( $p = 0,186$ ) e ao diabetes mellitus ( $p = 0,145$ ).

O valor médio do ITB foi de  $0,83 \pm 0,18$  na amostra total,  $0,98 \pm 0,08$  nos pacientes sem coronariopatia e  $0,71 \pm 0,14$  nos pacientes portadores de doença coronariana. Houve diferença significativa entre estes dois últimos grupos ( $p < 0,001$ ).

Os pacientes com doença arterial coronariana apresentaram faixa etária mais avançada do que aqueles sem coronariopatia ( $73,08 \pm 10,15$  vs.  $56,21 \pm 11,09$  anos); além de predomínio de indivíduos do sexo masculino (58,46% vs. 45,83%); maior proporção de fumantes (69,23% vs. 18,75%), hipertensos (84,62% vs. 41,67%) e diabéticos (67,69% vs. 54,17%); maior valor médio de IMC ( $32,35 \pm 2,67$  vs.  $27,02 \pm 4,42$ ), pressão sistólica ( $160,34 \pm 21,11$  vs.  $133,85 \pm 13,45$ ), pressão diastólica ( $98,34 \pm 11,12$  vs.  $85,40 \pm 8,21$ ) e pressão de pulso ( $62,00 \pm 15,78$  vs.  $48,25 \pm 7,48$ ); e menor valor médio de ITB ( $0,71 \pm 0,14$  vs.  $0,98 \pm 0,08$ ).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com e sem doença arterial coronariana (DAC).

		DAC (-) (n = 48)	DAC (+) (n = 65)	Total (n = 113)	p
	Idade (anos)	$56,21 \pm 11,09$	$73,08 \pm 10,15$	$65,91 \pm 13,44$	$<0,001$
Sexo	Masculino	45,83%	58,46%	53,10%	0,186
	Feminino	54,17%	41,54%	46,90%	
Diabetes	Sim	54,17%	67,69%	61,95%	0,145
	Não	45,83%	32,31%	38,05%	
Hipertensão	Sim	41,67%	84,62%	66,37%	$<0,001$
	Não	58,33%	15,38%	33,63%	
Tabagismo	Sim	18,75%	69,23%	47,79%	$<0,001$
	Não	81,25%	30,77%	52,21%	
Etilismo	Sim	16,67%	13,85%	15,04%	0,680
	Não	83,33%	86,15%	84,96%	
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$27,02 \pm 4,42$	$32,35 \pm 2,67$	$30,09 \pm 4,39$	$<0,001$
	Pressão Sistólica (mmHg)	$133,85 \pm 13,45$	$160,34 \pm 21,11$	$149,09 \pm 22,44$	$<0,001$
	Pressão Diastólica (mmHg)	$85,40 \pm 8,21$	$98,34 \pm 11,12$	$92,84 \pm 11,84$	$<0,001$
	Pressão de Pulso (mmHg)	$48,25 \pm 7,48$	$62,00 \pm 15,78$	$56,16 \pm 14,57$	$<0,001$
	ITB	$0,98 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,14$	$0,83 \pm 0,18$	$<0,001$

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão ou porcentagem de pacientes. Uso do Teste de *Mann-Whitney*. ITB - Índice Tornozelo-braço. IMC - Índice de Massa Corpórea

A Tabela 2 exibe as características clínicas dos pacientes, divididos em três grupos, de acordo com a gravidade da doença arterial coronariana. Quanto à faixa etária, a idade média do grupo 1 foi de 56,21±11,09 anos; a do grupo 2 foi de 66,67±7,00 anos; e a do grupo 3 foi de 77,63±9,61 anos. Quanto ao sexo, o grupo 1 constituiu-se por 45,83% homens e 54,17% mulheres; o grupo 2, por 48,15% homens e 51,85% mulheres; e o grupo 3, por 65,79% homens e 34,21% mulheres. A faixa etária (p<0,001), o diabetes mellitus (p=0,030), a hipertensão arterial sistêmica (p<0,001), o tabagismo (p<0,001), o IMC (p<0,001), a pressão sistólica (p<0,001), a pressão diastólica (p<0,001) e a pressão de pulso (p<0,001) apresentaram diferença significativa estatisticamente, quando os três grupos foram analisados

concomitantemente. Além disso, o valor médio do ITB foi de 0,98±0,08, nos pacientes do grupo 1, 0,80±0,12, nos do grupo 2, e 0,65±0,11, nos do grupo 3. Houve diferença significativa entre os três grupos, quanto ao valor do ITB (p<0,001).

Analisando os três grupos de pacientes, quando combinados par a par (Grupo 1 x Grupo 2, Grupo 1 x Grupo 3 e Grupo 2 x Grupo 3), observamos que os pacientes dos três grupos diferiram significativamente entre si, quanto à faixa etária, IMC, pressão sistólica, pressão diastólica, pressão de pulso e ITB. Não houve diferença significativa entre os grupos 2 e 3 para tabagismo e hipertensão arterial sistêmica; enquanto que não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2 para diabetes mellitus.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes de acordo com a gravidade da doença arterial coronariana.

		Grupo 1 N=48	Grupo 2 N=27	Grupo 3 N=38	p
	Idade (anos)	56,21 ± 11,09	66,67 ± 7,00	77,63 ± 9,61	<0,001
Sexo	Masculino	45,83%	48,15%	65,79%	0,157
	Feminino	54,17%	51,85%	34,21%	
Diabetes	Sim	54,17%	51,85%	78,95%	0,030
	Não	45,83%	48,15%	21,05%	
Hipertensão	Sim	41,67%	77,78%	89,47%	<0,001
	Não	58,33%	22,22%	10,53%	
Tabagismo	Sim	18,75%	59,26%	76,32%	<0,001
	Não	81,25%	40,74%	23,68%	
Etilismo	Sim	16,67%	14,81%	13,16%	0,903
	Não	83,33%	85,19%	86,84%	
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,02 ± 4,42	31,56 ± 3,04	32,92 ± 2,25	<0,001
	Pressão Sistólica (mmHg)	133,85 ± 13,45	150,11 ± 16,42	167,61 ± 21,24	<0,001
	Pressão Diastólica (mmHg)	85,40 ± 8,21	96,15 ± 12,30	99,89 ± 10,07	<0,001
	Pressão de Pulso (mmHg)	48,25 ± 7,48	53,96 ± 11,03	67,71 ± 16,26	<0,001
	ITB	0,98 ± 0,08	0,80 ± 0,12	0,65 ± 0,11	<0,001

Os dados foram apresentados como média ± desvio-padrão ou porcentagem de pacientes. Uso do Teste de Kruskal-Wallis. Grupo 1: ausência de lesão coronariana. Grupo 2: doença obstrutiva leve a moderada (estenose < 70%). Grupo 3: doença obstrutiva grave (lesão ≥ 70%). ITB - Índice Tornozelo-braço. IMC - Índice de Massa Corpórea

A Tabela 3 exibe os fatores de risco e comorbidade associadas à doença arterial coronariana, baseados no cálculo do *odds-ratio*. Observamos, após esta análise, que faixa etária (OR: 3,750; IC: 1,377-10,209; p=0,010), hipertensão arterial sistêmica (OR: 4,900; IC: 1,675-14,336; p=0,004), tabagismo (OR: 6,303; IC: 2,193-18,116; p=0,001) e IMC (OR: 19,341; IC: 5,502-67,991; p<0,001) estiveram fortemente associados à lesão coronariana < 70%; enquanto que ITB  $\geq$  0,90 (OR: 0,026; IC: 0,007-0,101; p<0,001) não esteve associado à lesão coronariana < 70%, constituindo-se, portanto, em um fator de proteção para este tipo de lesão. De maneira semelhante, faixa etária (OR: 25,500; IC: 7,492-86,790; p<0,001), diabetes mellitus (OR: 3,173; IC: 1,209-8,326; p=0,019), hipertensão arterial sistêmica (OR: 11,900; IC: 3,641-38,895; p<0,001), tabagismo (OR: 13,963; IC: 4,928-39,562; p<0,001) e IMC (OR: 60,545; IC: 12,534-292,466; p<0,001) estiveram fortemente associados à lesão coronariana  $\geq$  70%; enquanto que ITB  $\geq$  0,90 (OR: 0,003; IC: 0,000-0,028; p<0,001) não esteve associado à lesão coronariana  $\geq$  70%, constituindo-se

também em um fator de proteção para coronariopatia grave.

Pela Análise de Correlação de Spearman, faixa etária (p<0,001), hipertensão arterial sistêmica (p<0,001), tabagismo (p<0,001), IMC (p<0,001), pressão sistólica (p<0,001), pressão diastólica (p<0,001), pressão de pulso (p<0,001) e ITB (p<0,001) estiveram diretamente correlacionados à presença de lesão coronariana. Não houve correlação estatisticamente significativa entre sexo (p=0,187) e diabetes mellitus (p=0,146) e lesão coronariana.

Pela Análise de Regressão Logística, encontramos que pacientes com ITB < 0,90, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> e idade  $\geq$  60 anos apresentaram a maior probabilidade de lesão coronariana (98,93%); enquanto que pacientes com ITB  $\geq$  0,90, IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> e idade < 60 anos apresentaram a menor probabilidade de lesão coronariana (1,33%). Já pacientes com ITB  $\geq$  0,90, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> e idade  $\geq$  60 anos apresentaram probabilidade de lesão coronariana de 53,71%; enquanto que pacientes com ITB < 0,90, IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> e idade < 60 anos apresentaram uma probabilidade de lesão coronariana de 51,86%.

Tabela 3. Fatores de risco e comorbidades associados com doença arterial coronariana na análise do odds-ratio.

Lesão Coronariana	Variável	Odds-Ratio	Intervalo de Confiança		Significância (p)
			Limite Inferior	Limite Superior	
Grupo 1 X Grupo 2	Idade	3,750	1,377	10,209	0,010
Grupo 1 X Grupo 3	Idade	25,500	7,492	86,790	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 2	Sexo	1,097	0,427	2,822	0,847
Grupo 1 X Grupo 3	Sexo	2,273	0,944	5,470	0,067
Grupo 1 X Grupo 2	Diabetes	0,911	0,354	2,343	0,847
Grupo 1 X Grupo 3	Diabetes	3,173	1,209	8,326	0,019
Grupo 1 X Grupo 2	Hipertensão	4,900	1,675	14,336	0,004
Grupo 1 X Grupo 3	Hipertensão	11,900	3,641	38,895	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 2	Tabagismo	6,303	2,193	18,116	0,001
Grupo 1 X Grupo 3	Tabagismo	13,963	4,928	39,562	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 2	Etilismo	0,870	0,236	3,207	0,834
Grupo 1 X Grupo 3	Etilismo	0,758	0,226	2,537	0,653
Grupo 1 X Grupo 2	IMC	19,341	5,502	67,991	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 3	IMC	60,545	12,534	292,466	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 2	ITB	0,026	0,007	0,101	< 0,001
Grupo 1 X Grupo 3	ITB	0,003	0,000	0,028	< 0,001

Grupo 1: ausência de lesão coronariana; Grupo 2: doença obstrutiva leve a moderada (estenose < 70%); Grupo 3: doença obstrutiva grave (estenose  $\geq$  70%). ITB - Índice Tornozelo-braço. IMC - Índice de Massa Corpórea

A Tabela 4 exibe as características clínicas dos pacientes com e sem DAOP, divididos de acordo com o valor do ITB. Dos 113 pacientes incluídos no estudo, 56,60% (64) apresentaram DAOP (ITB<0,90), sendo que 90,76% (59) dos pacientes com doença arterial coronariana apresentaram concomitantemente DAOP. A prevalência de DAOP foi maior no sexo masculino (57,80%) do que no feminino (42,20%). Os pacientes com DAOP apresentaram faixa etária mais avançada do que aqueles sem DAOP (72,34±11,40 vs. 57,51±11,11 anos); além de predomínio de indivíduos do sexo masculino (57,80% vs. 46,90%); maior proporção de fumantes (68,75% vs. 20,41%), hipertensos (85,94% vs.

40,82%) e diabéticos (68,75% vs. 53,06%); maior valor médio de IMC (32,13±2,99 vs. 27,42±4,53), pressão sistólica (161,33±20,42 vs. 133,10±12,93), pressão diastólica (98,73±10,97 vs. 85,14±7,89) e pressão de pulso (62,59±15,32 vs. 47,76±7,74); e menor valor médio de ITB (0,70±0,11 vs. 0,98±0,01). Houve diferença significativa quanto à faixa etária (p<0,001), hipertensão arterial sistêmica (p<0,001), tabagismo (p<0,001), IMC (p<0,001), pressão sistólica (p<0,001), pressão diastólica (p<0,001) e pressão de pulso (p<0,001) entre os indivíduos que apresentaram e não apresentaram DAOP. Não houve diferença significativa quanto ao sexo (p=0,253) e ao diabetes mellitus (p=0,090).

Tabela 4. Características clínicas dos pacientes com e sem DAOP, de acordo com o valor do índice tornozelo-braço (ITB).

		ITB ≥ 0,90 (n = 49)	ITB < 0,90 (n = 64)	TOTAL (n = 113)	p
	Idade (anos)	57,51 ± 11,11	72,34 ± 11,40	65,91 ± 13,44	<0,001
Sexo	Masculino	46,90%	57,80%	53,10%	0,253
	Feminino	53,10%	42,20%	46,90%	
Diabetes	Sim	53,06%	68,75%	61,95%	0,090
	Não	46,94%	31,25%	38,05%	
Hipertensão	Sim	40,82%	85,94%	66,37%	<0,001
	Não	59,18%	14,06%	33,63%	
Tabagismo	Sim	20,41%	68,75%	47,79%	<0,001
	Não	79,59%	31,25%	52,21%	
Etilismo	Sim	20,41%	10,94%	15,04%	0,165
	Não	79,59%	89,06%	84,96%	
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,42 ± 4,53	32,13 ± 2,99	30,09 ± 4,39	<0,001
	Pressão Sistólica (mmHg)	133,10 ± 12,93	161,33 ± 20,42	149,09 ± 22,44	<0,001
	Pressão Diastólica (mmHg)	85,14 ± 7,89	98,73 ± 10,97	92,84 ± 11,84	<0,001
	Pressão de Pulso (mmHg)	47,76 ± 7,74	62,59 ± 15,32	56,16 ± 14,57	<0,001
	ITB	0,98±0,01	0,70±0,11	0,83±0,18	<0,001

Os dados foram apresentados como média ± desvio-padrão ou porcentagem de pacientes. Uso do Teste de Mann-Whitney. Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) = ITB<0,90. IMC - Índice de Massa Corpórea

A Tabela 5 exibe os fatores de risco e comorbidades associadas à DAOP, baseados no cálculo do *odds-ratio* (OR). Observamos, após esta análise, que diabetes mellitus (OR: 1,76; IC: 1,53-2,02;  $p < 0,001$ ), hipertensão arterial sistêmica (OR: 1,06; IC: 1,05-1,07;  $p < 0,001$ ) e tabagismo (OR: 1,17; IC: 1,04-1,19;  $p < 0,001$ ) estiveram fortemente associados à DAOP; enquanto que IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (OR: 0,08; IC: 0,03-0,20;  $p < 0,001$ ) não esteve associado à DAOP, constituindo-se em um fator de proteção para DAOP.

Tabela 5. Fatores de risco e comorbidades associados com DAOP na análise do Odds-ratio.

Fatores de Risco	Odds-ratio	Intervalo de Confiança		Significância (p)
		Limite Inferior	Limite Superior	
Sexo	0,64	0,30	1,36	0,252
Diabetes	1,76	1,53	2,02	<0,001
Hipertensão	1,06	1,05	1,07	<0,001
Tabagismo	1,17	1,04	1,19	<0,001
Etilismo	2,08	0,73	5,95	0,169
IMC	0,08	0,03	0,20	<0,001

*Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP). IMC - Índice de Massa Corpórea*

## DISCUSSÃO

Os pacientes submetidos à cineangiocoronariografia apresentam *per se* um risco cardiovascular aumentado, uma vez que exibem porcentagens significativas de fatores de risco para fenômenos ateroscleróticos em leitos arteriais coronarianos e posterior infarto agudo do miocárdio, tais como, idade avançada, sexo masculino, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e obesidade [11].

Dentre os 65 pacientes coronariopatas deste estudo, encontramos indivíduos com faixa etária mais elevada; maior proporção de tabagistas, hipertensos e diabéticos; maior valor médio de pressão sistólica, pressão diastólica e pressão de pulso, quando comparados com os pacientes que não apresentaram doença arterial coronariana. Além disso, pela Análise de Correlação de Spearman, faixa etária, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, IMC, pressão sistólica, pressão diastólica e pressão de pulso estiveram fortemente associados à presença de lesão coronariana. Nossos resultados concordam com os dados observados por Iglézias et al. [11] e Brevetti et al. [12], demonstrando a forte influência dos fatores de risco cardiovascular no desenvolvimento de fenômenos ateroscleróticos e aterotrombóticos coronarianos. Além disso, Sesso et al. [13] ressaltaram que, em pacientes abaixo dos 60 anos, as pressões sistólica e diastólica constituem importantes preditores de risco cardiovascular, ao passo que, nos indivíduos acima de 60 anos, apenas as pressões sistólica e de pulso estiveram associadas a este risco.

Efetuamos também, neste estudo, uma análise das relações existentes entre os fatores de risco cardiovascular e a gravidade do comprometimento arterial coronariano. Nossos resultados exibiram uma diferença significativa para faixa etária, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e IMC, com relação ao grau da doença arterial coronariana. Além disso, encontramos que a gravidade da coronariopatia está diretamente associada à faixa etária

elevada e a maiores valores médios de IMC, pressões sistólica, diastólica e de pulso. Baseado no cálculo do *odds-ratio*, faixa etária, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e IMC estiveram fortemente associados à presença tanto de lesão coronariana leve a moderada (lesão  $< 70\%$ ) quanto para lesão coronariana grave (lesão  $\geq 70\%$ ), destacando, mais uma vez, o impacto dos fatores de risco cardiovascular no desenvolvimento de processos ateroscleróticos em leitos arteriais coronarianos.

Quanto ao ITB, encontramos nesta pesquisa um valor médio de ITB significativamente menor nos pacientes com doença arterial coronariana em relação aos indivíduos isentos de coronariopatia ( $p < 0,001$ ). Além disso, baseado no cálculo do *odds-ratio*, um ITB  $\geq 0,90$  constitui-se um fator de proteção tanto para lesão coronariana leve a moderada (lesão  $< 70\%$ ) quanto para comprometimento arterial coronariano grave (lesão  $\geq 70\%$ ). Estes resultados concordam com o observado por outros pesquisadores, sugerindo uma forte relação inversa entre ITB e coronariopatia [8,14-16].

Encontramos também, neste estudo, a partir da Análise de Regressão Logística, que pacientes idosos, obesos e com ITB diminuído ( $< 0,90$ ), apresentaram uma probabilidade de lesão coronariana de 98,93%; enquanto que pacientes jovens, não obesos e com ITB normal ( $\geq 0,90$ ) apresentaram uma probabilidade de lesão coronariana de 1,33%. Além disso, pacientes jovens, não obesos, mas com ITB diminuído ( $< 0,90$ ) apresentaram um risco de lesão coronariana de 51,86%. Estes resultados apontam um ITB diminuído como um possível marcador e preditor de doença aterosclerótica coronariana, de maneira independente ou associado a outros fatores de risco cardiovascular, sugerindo novamente uma forte relação inversa entre ITB e presença de lesão coronariana.

De acordo com nossos resultados, evidencia-se a importância de se considerar um ITB diminuído, como um

fator de risco para os pacientes com sintomatologia compatível com doença coronariana. Baseado na relação direta entre a gravidade da coronariopatia e a redução do valor do ITB, demonstrada neste estudo, os cirurgões cardiovasculares devem estar atentos para a importância da medida do ITB na avaliação clínica dos pacientes com risco para doença arterial coronariana, além de sua participação como instrumento imprescindível da decisão terapêutica quanto à necessidade de um eventual procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio, em pacientes com lesões coronarianas graves.

O ITB, como marcador de DAOP assintomática, fornece informações importantes sobre aterosclerose subclínica, além de constituir um importante preditor de eventos cardiovasculares [17]. Um valor de ITB < 0,90 apresenta sensibilidade de 90% a 97% e especificidade de 98% a 100% para a detecção de estenoses arteriais que comprometam 50% ou mais da luz de um ou mais vasos de maior calibre dos membros inferiores [3]. Nesta pesquisa, 56,60% dos pacientes apresentaram DAOP, sendo esta prevalência maior no sexo masculino (57,80%) do que no feminino (42,20%). Além disso, 90,76% dos pacientes coronariopatas apresentaram concomitantemente DAOP, ratificando o caráter sistêmico dos fenômenos ateroscleróticos. Quanto à prevalência de DAOP, nossos resultados superam os 25,4% encontrados por Hasimu et al. [18]; enquanto que no tocante à presença de DAOP em indivíduos com doença arterial coronariana, nossos dados são inferiores aos 98% observados por Sukhija et al. [19].

Lu et al. [20], em estudo sobre tabagismo e doença arterial periférica, apontam o tabagismo como um fator de risco importante não só para doença arterial coronariana, como também para DAOP. Os resultados encontrados neste estudo concordam com a literatura, visto que a prevalência de tabagistas foi maior tanto nos indivíduos com doença coronariana (69,23%), quanto nos pacientes com DAOP (68,75%). O tabagismo também apresentou uma associação direta com a gravidade da doença coronariana, além de que parece aumentar em 1,17 o risco de desenvolvimento de DAOP. Pelos resultados acima, demonstra-se a influência deste fator de risco no desenvolvimento de fenômenos ateroscleróticos e aterotrombóticos generalizados, tanto nos leitos arteriais coronarianos quanto nos periféricos [18,21].

Cordova et al. [22], avaliando as propriedades cardiovasculares benéficas do vinho, afirmam que o consumo de quantias moderadas de álcool (20 a 30g/dia) constitui um fator protetor para coronariopatias, reduzindo em 40% o risco para doença arterial coronariana. Neste estudo, a prevalência de etilistas foi maior tanto em pacientes isentos de comprometimento coronariano (16,67%) quanto em indivíduos sem DAOP (20,41%), provando ser um possível fator protetor independente, porém não significativo, para DAOP e

doença coronariana, assim como observado previamente por Meijer et al. [23].

De acordo com o estudo de Framingham [24], a hipertensão arterial sistêmica aumenta o risco de DAOP em 2,5%, em homens, e 3,9%, em mulheres, sendo que a pressão de pulso constitui um preditor mais potente de eventos cardiovasculares do que a pressão sistólica ou diastólica isoladamente. Em nosso estudo, o impacto da hipertensão arterial sistêmica no desenvolvimento de fenômenos aterotrombóticos foi observado tanto nas artérias coronárias quanto nos leitos arteriais periféricos, já que uma elevada porcentagem de pacientes hipertensos apresentou doença arterial coronariana (84,62%) e DAOP (85,94%). A hipertensão arterial sistêmica também exibiu uma relação direta com a gravidade do acometimento coronariano, além de que parece aumentar em 1,06 o risco de desenvolvimento de DAOP.

Observou-se também, neste estudo, uma diferença significativa no tocante às pressões sistólica, diastólica e de pulso, não só entre os pacientes portadores de doença arterial coronariana, mas também entre os indivíduos com DAOP. No tocante à pressão sistólica e de pulso, nossos resultados concordam com o observado por Hasimu et al. [18], reforçando o papel destes fatores de risco no desenvolvimento de processos ateroscleróticos em distintos territórios vasculares, além de ratificar a concomitância entre os fatores de risco tanto para doença arterial coronariana quanto para DAOP.

Murabito et al. [25], avaliando a prevalência e as correlações clínicas da doença arterial periférica, apontam o diabetes mellitus como um importante fator de risco não só para doença arterial coronariana, como também para DAOP, assintomática e sintomática, além de afirmar que a prevalência de diabetes mellitus aumenta em pacientes com ITB reduzido. Os resultados encontrados neste estudo concordam com a literatura, visto que a prevalência de diabéticos foi maior tanto nos indivíduos com doença arterial coronariana (67,69%), quanto nos pacientes com DAOP (68,65%). O diabetes mellitus também apresentou uma associação direta com a gravidade da doença coronariana, além de que parece aumentar em 1,76 o risco de desenvolvimento de DAOP. Nossos resultados demonstram a influência do diabetes mellitus no desenvolvimento de fenômenos ateroscleróticos, tanto nos leitos arteriais coronarianos quanto nos periféricos [18,21,23].

Pelos dados acima, evidencia-se a necessidade de se valorizar um ITB diminuído, seja qual for o grau de redução deste índice, como um fator de risco importante nos indivíduos com sintomatologia compatível com doença coronariana, além de fornecer um importante parâmetro da gravidade do comprometimento coronariano. Percebe-se a presença de duas comorbidades, DAOP e doença arterial coronariana, que se influenciam negativamente de modo expressivo pelos seus inter-relacionamentos, contribuindo

de maneira desastrosa para a evolução da doença isquêmica do coração e para a necessidade de tratamento cirúrgico com revascularização do miocárdio.

## CONCLUSÃO

O estudo sugere que um ITB diminuído ( $<0,90$ ) constitui um possível marcador de doença arterial coronariana em pacientes com risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Devido à elevada concomitância entre DAOP e doença arterial coronariana encontrada neste estudo (90,76%), salienta-se a importância da determinação do ITB como instrumento imprescindível no protocolo de avaliação clínica dos pacientes com risco para doença coronariana. Além disso, um ITB  $\geq 0,90$  constituiu-se em um fator de proteção tanto para lesão coronariana moderada quanto para lesão coronariana grave. Sugere-se, ainda, que fatores de risco, tais como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, sejam adequadamente tratados, e que a obesidade e o tabagismo sejam fortemente desencorajados.

## AGRADECIMENTOS

Ao Sr. Euro de Barros Couto Júnior, pela realização da análise estatística e à Sra. Isabel Cristina Campos Feitosa, pela revisão bibliográfica.

## REFERÊNCIAS

1. Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther.* 2006; 13(Suppl 2):II-3-9.
2. Hilleman DE. Management of peripheral arterial disease. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(19 Suppl 1):S21-7.
3. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Rantner B, Döring A, Löwel H, et al. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Gesundheitswesen.* 2005;67(Suppl 1):S57-61.
4. Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust.* 2004;181(3):150-4.
5. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, et al. Índice tobillo-braço y riesgo vascular. *Med Clin (Barc).* 2003;121(2):68-73.
6. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(2):185-92.
7. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):95-105.
8. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, Criqui MH, Newman AB, Polak JF, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 year or older. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1896-902.
9. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.
10. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PWF. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1939-42.
11. Iglézias JCR, Oliveira Jr. JL, Dallan LAO, Lourenção Jr. A, Stolf NAG. Preditores de mortalidade hospitalar no paciente idoso portador de doença arterial coronária. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(2):94-104.
12. Brevetti G, Piscione F, Silvestro A, Galasso G, Di Donato A, Oliva G, et al. Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2003;89(6):1058-63.
13. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension.* 2000;36(5):801-7.
14. Koji Y, Tomiyama H, Ichihashi H, Nagae T, Tanaka N, Takazawa K, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):868-72.
15. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;86(6):615-8.
16. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):637-42.

- 
17. Abul-Khoudoud O. Diagnosis and risk assessment of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther.* 2006;13(Suppl 2):II-10-8.
  18. Hasimu B, Li J, Nakayama T, Yu J, Yang J, Li X, et al. Ankle brachial index as a marker of atherosclerosis in Chinese patients with high cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2006;29(1):23-8.
  19. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Peterson SJ, Frishman WH, Babu S. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology.* 2005;103(3):158-60.
  20. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5(4):189-93.
  21. Kweon SS, Shin MH, Park KS, Nam HS, Jeong SK, Ryu SY, et al. Distribution of the ankle-brachial index and associated cardiovascular risk factors in a population of middle-aged and elderly koreans. *J Korean Med Sci.* 2005;20(3):373-8.
  22. Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, Sumpio BE. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg.* 2005;200(3):428-39.
  23. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):2934-8.
  24. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:354-60.
  25. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143:961-5.