

Avaliação das Pressões Sistólica, Diastólica e Pressão de Pulso como Fator de Risco para Doença Aterosclerótica Coronariana Grave em Mulheres com Angina Instável ou Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do Segmento ST

José Marconi Almeida de Sousa, João L. V. Hermann, João B. Guimarães, Pedro Paulo O. Menezes, Antonio Carlos Camargo Carvalho
São Paulo, SP

Objetivo

Avaliar se as pressões, medidas na raiz da aorta, são fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana grave em mulheres com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (AI/IAMSS).

Método

As pressões, assim como os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) foram prospectivamente coletados de março/1993 a agosto/2001 em 593 mulheres com diagnóstico de AI/IAMSS submetidas à cinecoronariografia. Lesões coronarianas definidas como graves estenoses > 70%.

Resultados

Idade média de 59,2±11,2 anos, significativamente mais alta nas pacientes com DAC: 61,9 ± 10,8 anos vs 56,4 ± 10,8 anos; tabagismo, diabetes e climatério foram mais frequentes nas pacientes com DAC. As médias das pressões sistólica e arterial média foram iguais nos dois grupos, entretanto as médias das pressões diastólicas do ventrículo esquerdo (17,6 ± 8,7 x 15,1 ± 8,1, p=0.001) e da pressão de pulso aórtica foram significativamente maiores nas pacientes com DAC (75,5 ± 22 x 70 ± 19, p=0.002), enquanto a média da pressão diastólica aórtica foi significativamente mais alta nas pacientes sem DAC (75,3 ± 17,5 x 79,8 ± 16, p=0.003). Na análise multivariada a pressão de pulso ≥ 80 mmHg e pressão sistólica ≥ 165 foram independentemente associadas a DAC com razão de chance de 2.12 e 2.09, p<0.05, respectivamente.

Conclusão

A doença arterial coronariana está associada à pressão de pulso mais elevada e pressão diastólica mais baixa em mulheres com AI/IAMSS. Embora a média da pressão sistólica não tenha se associado com DAC, valores dicotomizados de pressão de pulso ≥ 80 mmHg e pressão sistólica ≥ 165 mmHg determinaram risco duas vezes maior de lesão coronariana grave.

Palavras-chave

doença aterosclerótica coronariana grave, angina instável, infarto agudo do miocárdio, hipertensão

Universidade Federal de São Paulo e Hospital Santa Marcelina
Endereço para Correspondência: Dr. José Marconi Almeida de Sousa
R: Vicente Felix, 60/121 – Cerqueira César – São Paulo, SP
Cep 01410-020 – E-mail: jmarconi@cardiol.br
Recebido para Publicação em 7/1/03
Aceito em 3/4/03

As pressões sistólica, diastólica e a de pulso estão bem estabelecidas como fator de risco cardiovascular¹. A pressão de pulso é o resultado da contração cardíaca e das propriedades da circulação arterial, representando o componente pulsátil da pressão arterial², é influenciada pela fração de ejeção, rigidez das grandes artérias, redução precoce da onda de pulso e também pela frequência cardíaca². A pressão arterial média representa o componente fixo da pressão arterial e é uma função da contratilidade ventricular esquerda, frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica³.

Dados do estudo de Framingham⁴ demonstram que a pressão sistólica aumenta continuamente com a idade em todos os grupos, ao passo que a pressão diastólica aumenta até os 60 anos, diminuindo a seguir. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que os aumentos da pressão sistólica e da pressão de pulso estão mais relacionados a eventos coronarianos, enquanto a hipertensão diastólica aos acidentes vasculares cerebrais^{5,6}. Essas pressões podem ser verificadas não invasivamente através do manguito de pressão e, de forma invasiva, em uma artéria periférica ou na raiz da aorta. Não está claro ainda que tipo de pressão, isolada ou combinada, apresenta melhor correlação com eventos cardiovasculares. Em homens jovens (<60 anos) foi demonstrado recentemente⁷ que a média das pressões sistólica, diastólica e média foi um potente preditor de doença cardiovascular, ao passo que a média de pressão sistólica ou pressão de pulso foi o preditor mais importante em homens mais velhos (>60 anos).

O objetivo deste estudo foi avaliar as pressões medidas na raiz da aorta, como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana grave, em mulheres com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST.

Método

De março de 1993 a agosto de 2000 foram realizados 6.135 cateterismos cardíacos, em hospital terciário do estado de São Paulo, dos quais 645 realizados em mulheres com diagnóstico de AI/IAMSS.

Antes do procedimento, as pacientes foram submetidas à história clínica padronizada, contendo dados referentes aos antece-



dentos e fatores de risco cardiovascular de acordo com o relato da paciente. Nesses fatores foram incluídos: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 1 ou 2, tabagismo, uso de anti-concepcional oral, sedentarismo, história familiar para doença cardiovascular, climatério e dislipidemia.

Foram consideradas diabéticas as pacientes com história de diabetes, tratadas com dieta ou hipoglicemiantes orais, insulina ou ambos.

Foi considerada história familiar de doença cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral.

Foi considerado infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento ST: história clínica compatível associada a aumento nas enzimas cardíacas (CPK total e CK-MB) acima de duas vezes o valor padrão utilizado no hospital, sem a presença de novas ondas Q no eletrocardiograma.

No final do cateterismo cardíaco eram registradas em papel milimetrado as pressões do ventrículo esquerdo e da aorta.

Neste estudo foram analisadas as pressões sistólica e diastólica final do ventrículo esquerdo e as pressões sistólica e diastólica da aorta. Foi calculada ainda a pressão de pulso aórtica, definida como a diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica aórtica, assim como a pressão arterial média calculada pela fórmula: $2xPD/3+PS/3$, sendo PD=Pressão diastólica e PS=Pressão sistólica.

A coronariografia foi realizada pela técnica de Sones ou Judkins e as coronárias filmadas em múltiplas projeções ortogonais. Todos os vasos coronarianos principais e seus ramos, pontes de safena e enxerto de mamária foram analisados visualmente por dois cardiologistas intervencionistas experientes, de forma cega para qualquer dado do paciente, inclusive o diagnóstico de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, já que todos os exames realizados no serviço durante o período da coleta foram analisados conjuntamente. Estenose vascular $\geq 70\%$, visualmente, foi considerada grave^{8,9}.

A fração de ejeção foi calculada através da ventriculografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita, no laboratório de hemodinâmica da Universidade Federal de São Paulo, pelo método de Stanford, sempre pelo mesmo técnico, com treinamento específico para esse procedimento. O método utiliza os contornos angiográficos em sístole e diástole, tendo como controle uma placa milimetrada ou uma esfera com diâmetro conhecido. Nos casos em que esses dois marcadores não são utilizados a referência passa a ser o diâmetro do cateter utilizado na realização do procedimento. Um fator de calibração que varia de acordo com a referência usada tem que ficar em limites previamente definidos para evitar distorções. Nos casos em que a ventriculografia não foi realizada a fração de ejeção foi determinada pelo ecocardiograma.

As variáveis não categóricas foram comparadas por meio do teste de qui quadrado; variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas através da média, pelo teste t de Student, e variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas pela média e analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Na análise dos fatores de risco, foi construído um modelo de regressão logística envolvendo todos os fatores de risco e todas as pressões que foram comparados pelo qui quadrado. Vários modelos de regressão foram construídos incluindo apenas uma pressão e associações de pressões. O modelo que mais contribuiu foi quando se analisou a pressão sistólica dicotomizada ≥ 165 mmHg e a pressão de pulso ≥ 80 mmHg. Em toda a

análise diferença estatisticamente significativa foi considerada quando o valor de p foi menor do que 0,05.

Resultados

Neste estudo foram analisadas 593 mulheres e excluídas 52 por falta de dados na ficha antes do exame ou por registro da manometria incompleto. Das 593 pacientes quase metade, 48%, era proveniente da enfermagem, um terço de sua residência e apenas 16,5% provinham da UTI. Angina instável foi o diagnóstico em 512 (86,3%) pacientes e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST em 81 (13,7%). Não houve diferença entre os dois grupos (com e sem doença arterial coronariana grave) em relação ao diagnóstico. Infarto agudo do miocárdio sem supra e angina instável foi o diagnóstico de 47 (16,1%) e 245 (83,9%) pacientes com doença arterial coronariana versus 34 (11,3%) e 267 (88,7%) pacientes sem a doença, respectivamente.

A média de idade foi de $59,2 \pm 11,2$ anos, com variação de 29 a 90 anos. As pacientes com doença arterial coronariana foram significativamente mais idosas: $61,9 \pm 10,8$ anos versus $56,4 \pm 10,8$ anos. Dos fatores de risco, o tabagismo, diabetes e climatério foram significativamente mais frequentes nas pacientes com doença arterial coronariana. Não houve diferença significativa em relação aos outros fatores de risco. História prévia de infarto agudo do miocárdio e cirurgia de revascularização miocárdica foram mais comuns nas pacientes com doença arterial coronariana, entretanto não houve diferença significativa entre os grupos em relação à presença de angioplastia prévia (tab. I).

Nos pacientes internados, o estudo hemodinâmico foi realizado em média seis dias após a internação. As médias das pressões sistólica e arterial média foram iguais nos dois grupos, entretanto as médias das pressões diastólicas do ventrículo esquerdo e da pressão de pulso aórtica foram significativamente mais elevadas nas pacientes com doença arterial coronariana, enquanto a média da pressão diastólica aórtica foi significativamente mais alta nas pacientes sem a doença. (tab. II)

Na análise univariada de pressão dicotomizada em valores crescentes de 5 mmHg, observou-se que não houve diferença entre os dois grupos na faixa de pressão diastólica aórtica ≥ 95 mmHg até 120 mmHg. A faixa de pressão diastólica aórtica ≤ 90 mmHg até 65 mmHg, foi significativamente mais frequente nas pacientes sem doença arterial coronariana (tab. III).

Em relação à pressão sistólica não houve nenhum valor na análise univariada que se correlacionasse com doença aterosclerótica, entretanto a pressão de pulso para qualquer valor > 75 mmHg predominou nas pacientes com doença arterial coronariana (55,8% x 44,0%), $p=0.004$. A pressão arterial média apresentou comportamento irregular.

Na análise multivariada, levando-se em consideração a interação entre a pressão sistólica e a idade, com todos os fatores de risco e as pressões sistólica, diastólica, média e de pulso não houve qualquer correlação com doença arterial coronariana em nenhuma dessas pressões. Quando apenas uma pressão entrou no modelo de regressão, a pressão de pulso ≥ 80 mmHg e a pressão sistólica ≥ 165 mmHg foram associadas significativamente com a doença. Independente da associação de pressões analisadas, a pressão de pulso e a pressão sistólica acima desses valores se

Tabela I - Fatores de risco e antecedentes nos dois grupos de pacientes com e sem doença arterial coronariana grave

	Pacientes com DAC N (%)	Pacientes sem DAC N (%)
Hipertensão arterial	237 (81,2)	250 (83,3)
Diabetes †	136 (46,6)	79 (26,2)
Tabagismo †	108 (37,0)	65 (21,7)
Dislipidemia	118 (42,0)	102 (45,3)
Climatério †	198 (73,1)	158 (56,6)
Uso de anticoncepcional	21 (7,2)	22 (7,4)
Sedentarismo	104 (35,7)	111 (37,1)
Antecedente cardiovascular	116 (39,7)	142 (47,7)
IAM prévio †	103 (35,3)	33 (11)
Angioplastia prévia	13 (4,5)	7 (2,3)
Cirurgia prévia †	15 (5,1)	0 (0)

† P<0,001

Tabela II - Pressões do ventrículo esquerdo e da aorta em mmHg nos dois grupos de pacientes, com e sem doença arterial coronariana grave

Pressão em mmHg	Pacientes com DAC N=260 (Média ± DP)	Pacientes sem DAC N=277 (Média ± DP)
PSVE	150,8 ± 31,7	150,0 ± 27,3
PD2VE†	17,6 ± 8,7	15,1 ± 8,1
PSAO	150,8 ± 31,7	150,0 ± 27,3
PDAO‡	75,3 ± 17,5	79,8 ± 16,0
PPAO**	75,5 ± 22,0	70,0 ± 19,0
PAM	100,5 ± 20,0	103,2 ± 18,0

† P = 0,001; ‡ P = 0,002; ** P = 0,003; PSVE= pressão sistólica do ventrículo esquerdo; PD2VE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; PSAO = pressão sistólica aórtica; PDAO = pressão diastólica aórtica; PPAO = pressão de pulso aórtica; PAM = pressão arterial média

Tabela III - Média de pressão diastólica aórtica em intervalos de 5 mm Hg nos dois grupos

Média de pressão	Pacientes com DAC N=260	Pacientes sem DAC N=277	P
PD<65	42 (16,2%)	22 (7,9%)	0,002
PD<70	86 (33,1%)	61 (22,0%)	0,003
PD<80	163 (62,7%)	143 (51,6%)	0,006
PD<90	210 (80,8%)	204 (73,6%)	0,031
PD<95†	217 (83,5%)	223 (80,5%)	0,21

† P = não significante; PD = pressão diastólica; DAC = doença arterial coronariana

mantiveram significativamente associadas com doença arterial coronariana. Além disso, no modelo de regressão em que se utilizou as pressões de pulso e sistólica associadas, elas se mantiveram preditores independentes de doença arterial coronariana, com *odds ratio* de 1,9 e 2,1, respectivamente. (tab. IV).

Discussão

O principal achado deste estudo é a associação da pressão de pulso, em análise univariada, a partir de 75 mmHg e na análise multivariada a partir de 80 mmHg, com doença arterial coronariana grave em mulheres com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento. Além disso, a pressão sistólica acima de 165 mmHg também se associou à doença grave sendo

Tabela IV - Análise multivariada dos fatores de risco e das pressões sistólica e de pulso maior ou igual a 165 e 80 mmHg, respectivamente

	Odds ratio	IC de 95%	P
Idade †	1,12	1,08 - 1,17	0,001
Hipertensão arterial	0,71	0,40 - 1,27	0,25
Diabetes †	2,31	1,49 - 3,58	0,001
Tabagismo †	4,74	2,87 - 7,84	0,001
Dislipidemia	1,35	0,87 - 2,09	0,16
Climatério	0,76	0,40 - 1,45	0,41
Uso de anticoncepcional	2,10	0,96 - 4,60	0,061
Sedentarismo	1,03	0,66 - 1,61	0,87
Antecedente cardiovascular	0,69	0,45 - 1,05	0,086
Pressão sistólica ≥ 165 †	2,09	1,05 - 4,18	0,036
Pressão de pulso ≥ 80 †	2,12	1,16 - 3,88	0,015

† Variáveis independentes estatisticamente significantes

essas duas pressões, a partir desses valores, preditores independentes de doença arterial coronariana.

O valor prognóstico da pressão de pulso já foi avaliado na população geral^{4,10,11}, em pacientes hipertensos^{12,13}, e em pacientes com déficit da função ventricular com ou sem infarto agudo do miocárdio prévio^{14,15}. A pressão de pulso medida ao nível da artéria braquial mostrou-se preditor independente da massa ventricular esquerda, hipertrofia vascular, eventos coronarianos e insuficiência cardíaca^{10,16-19}.

Nosso estudo demonstra que pressão de pulso ≥ 80 mmHg é preditor independente de doença arterial coronariana grave em mulheres com angina instável/infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Lee e cols⁵, analisaram a pressão de pulso de forma invasiva e não invasiva, em 159 pacientes com estenose mitral e demonstraram que pressão de pulso ≥ 60 mmHg foi preditor independente da doença arterial coronariana grave. Além disso, pressão de pulso ≥ 60 mmHg apresentou sensibilidade e especificidade de 88% e 77% para o diagnóstico da doença grave, respectivamente. O valor preditivo negativo foi de 93%.

A maioria dos estudos da literatura que avaliou as várias pressões como fatores de risco para doença cardiovascular foram estudos de coortes. Sesso e cols.⁷ analisaram as pressões sistólica, diastólica, média e pressão de pulso como preditores de risco para eventos cardiovasculares, incluídos infarto do miocárdio, angina, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia coronariana percutânea, acidente vascular cerebral e morte cardíaca. Nesse estudo 11.150 homens foram acompanhados por 10,8 anos em média. Nos pacientes < 60 anos a pressão sistólica, diastólica e média foram preditores importantes de risco cardiovascular ao passo que nos homens acima de 60 anos, apenas as pressões sistólica e de pulso foram associados com esse risco. A diferença entre nosso estudo e este último é que mesmo corrigindo para a idade, a pressão sistólica e de pulso foram fatores de risco independente para doença arterial coronariana grave. Outro fator é que nossa população é exclusivamente feminina, o que pode explicar esse resultado, já que nas mulheres a pressão sistólica continua aumentando até cerca de 80 anos de forma que hipertensão sistólica isolada é mais freqüente nas mulheres do que nos homens¹⁸.

Em outro estudo Pope e cols.¹⁹ avaliaram 10.689 pacientes com quadro de dor precordial, tendo verificado uma associação entre a pressão de pulso mais alta e os pacientes que tiveram um diagnóstico final de isquemia (P<0,001); já no estudo de Framin-



gham⁴, a pressão de pulso foi um preditor mais potente de eventos cardiovasculares do que a pressão diastólica ou a sistólica isoladamente. Mais recentemente, Millar e Lever²⁰ estudando homens hipertensos, desenvolveram um modelo de regressão logística empírico e complexo que levou em consideração a interação das pressões sistólica e diastólica bem como da pressão de pulso na determinação do risco de eventos coronarianos. Esses autores demonstraram que a pressão de pulso foi o fator preditivo mais potente para determinação do risco cardíaco, todavia foi difícil de discerni-la da pressão sistólica. Em todos esses estudos a pressão de pulso foi medida de maneira não invasiva, o que difere do nosso estudo em que essa avaliação foi central, medida na raiz da aorta, podendo neste caso ser menor do que a medida periférica, já que a pressão sistólica periférica é um pouco mais alta do que a central²¹.

Com relação à pressão diastólica como fator de risco nos dois grupos, a nossa casuística corrobora alguns estudos epidemiológicos, que demonstraram uma associação inversa entre a pressão diastólica e doença arterial coronariana. De acordo com o estudo de Framingham, a pressão sistólica aumenta com a idade em todos os grupos populacionais, ao passo que a pressão diastólica eleva-se até os 60 anos e diminui a seguir.

A pressão de pulso é um índice da rigidez da parede arterial, que se altera com a idade; assim, além da pressão sistólica, a pressão de pulso pode representar um fator mais importante associado à doença arterial coronariana também em mulheres com angina instável/infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST. Além disso, a hipertensão sistólica é mais importante nas mulheres, o que pode também ter influenciado este resultado. É importante ressaltar que todos os estudos citados previamente avaliaram as várias pressões como fatores de risco para eventos coronarianos de qualquer natureza, diferente deste estudo em que essas pressões foram avaliadas como risco para doença arterial coronariana grave.

O nosso estudo apresenta algumas limitações: foi um estudo retrospectivo, não discriminando quem tomava ou não medicações antihipertensivas; o diagnóstico de hipertensão não foi de acordo com os critérios estabelecidos pela AHA/ACC e a população foi heterogênea em relação a este diagnóstico. Entretanto este é o primeiro estudo numa população específica de pacientes a demonstrar a importância da pressão de pulso não para o diagnóstico de eventos cardiovasculares, mas para a presença de doença aterosclerótica coronariana grave.

Referências

1. Joint National Committee by the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
2. Franklin SS, Gustin W IV, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
3. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15 Suppl: S89-97.
4. 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.
5. Lee ML, Rosner BA, Vokonas PS, Weiss ST. Longitudinal analysis of adult male blood pressure: the Normative Aging Study, 1963-1992. *J Epidemiol Biostat* 1996; 1: 79-87.
6. Tate RB, Manfreda J, Krahn AD, Cuddy TE. Tracking of blood pressure over a 40-year period in the University of Manitoba Follow-up Study, 1948-1988. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 946-54.
7. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* 2000; 36: 801-7.
8. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ et al. Coronary morphology and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel angioplasty prognosis study group. *Circulation* 1990; 82: 1193-202.
9. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW et al - Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1993; 88: 2987-3007.
10. Mandhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
11. Khattar RS, Acharya DU, Kinsey C, Senior R, Lahiri A. Longitudinal association of ambulatory blood pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 737-43.
12. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-4.
13. Antikainen RL, Jousilathi P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic pressure. *J Hypertens* 2000; 18: 417-23.
14. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951-8.
15. Wenger NK. The natural history of coronary artery disease in women. In Pamela Charney (ed). *Coronary Artery Disease in Women*. Philadelphia: American College of Physicians – American Society of Internal Medicine; 1999: 3-35.
16. Blacher J, Staessen JA, Girerd X et al. Pulse pressure – not mean pressure – determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9.
17. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065-72.
18. Mitchell GF, Moyle LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-60.
19. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency departments patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6: 63-74.
20. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 907-11.
21. Lambert CR, Pepine CJ, Nichols WW. Pressure measurement and determination of vascular resistance. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. *Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994: 355-71.