

ÁLISON ALEXANDRE

**Avaliação da capacidade de identificação do alto risco cardiovascular pelos algoritmos clínicos, marcadores da atividade inflamatória sistêmica, ultrassonografia de carótida e escore de cálcio estimado pela tomografia computadorizada em pacientes admitidos com infarto do miocárdio.**

BRASÍLIA  
2010

**ALISON DA SILVA ALEXANDRE**

**Avaliação da capacidade de identificação do alto risco cardiovascular pelos algoritmos clínicos, marcadores da atividade inflamatória sistêmica, ultrassonografia de carótida e escore de cálcio estimado pela tomografia computadorizada em pacientes admitidos com infarto do miocárdio.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração Ciências Aplicadas em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito.

BRASÍLIA  
2010

À minha mãe Iraci e meu pai Alcides,  
meus primeiros professores.

Às professoras Letícia, Ana Maria e Magda,  
minhas alfabetizadoras nos anos de 1979 a  
1981.

A todos os meus professores do ensino  
fundamental, médio e superior, todos cursados  
em instituições públicas.

A todas as professoras e professores do Brasil.

Pelo carinho paciente e benfazejo.  
Por todo amor dedicado, pois  
"educar é um ato de amor" (Paulo Freire).

## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Hospital de Base do Distrito Federal, pela adesão ao estudo e permissão de uso de seus dados para contribuir com essa modesta participação na ciência brasileira.

Ao Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito, professor, médico, cientista, orientador, líder, apoiador e incentivador desde primeira hora, pelos incontáveis dias de leitura, escrita e orientação zelosa e constante, e principalmente pela generosa paciência com este estudante. Sem ele nos perderíamos no caminho.

Ao Dr. José Carlos Quinágua e Silva, pilar indestrutível e ao mesmo tempo cheio de ternura, por todas as nossas atividades clínicas no Hospital de Base do Distrito Federal.

À Dra. Simone N. Santos e ao Dr. Joalbo M. Andrade, pela colossal contribuição com a ultrassonografia e ressonância magnética.

A todos os membros da Coorte-Brasília (*Brasília Heart Study Group*, como é conhecido fora do Brasil) pelo trabalho incessante, dedicado, produtivo e recompensador. São cientistas, doutores, mestres, médicos residentes, psicólogos, nutricionistas, internos e acadêmicos de Medicina integrados num trabalho amplo, complexo, com produção científica de impacto internacional. Muito obrigado pela convivência edificante e amizade.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Santos, coordenador do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, pelo olhar científico perspicaz e apoio que sustenta a pós-graduação na Faculdade de Medicina.

A todos os professores da Faculdade de Medicina da UnB, pela formação médica, pela formação na pós-graduação, e pelo apoio sempre constante e enriquecedor.

Ao Administrador Sr. Gledson Alessandro, da Secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UnB, aqui representando todos os profissionais administrativos da unidade, pelo trabalho incessante, competente e de rápida resposta às demandas deste aluno.

A todos os profissionais do Hospital de Base do Distrito Federal, pela recepção e apoio a essa iniciativa científica originalmente brasiliense, e que agora se expande pelo país.

Aos colegas de trabalho Mara, Maria América, Júlio, João, Marilene e Sabino pelo apoio e compreensão em todos esses meses, sem os quais não teríamos condição de realizar o projeto.

Às empresas Diagnósticos da América S.A. e Clínica Biocárdios, pelo suporte nas análises bioquímicas e exames de imagem do *Brasília Heart Study Group*.

A todos, muito grato.

Nas moléstias agudas, os prognósticos  
de morte e de cura não são  
absolutamente certos.

Hipócrates

## RESUMO

Este trabalho estima a frequência de pacientes manifestando um infarto agudo do miocárdio (IAM) que não seriam candidatos a terapia intensiva hipolipemiante, antes do IAM, de acordo com as diretrizes clínicas vigentes. Uma coorte prospectiva no Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil, acompanhou 355 pacientes consecutivos com diagnóstico de IAM com supra-desnivelamento do segmento ST (IAMcSST), e foi determinada, no momento da admissão hospitalar, a concentração plasmática de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) e aplicadas as estratificações de risco cardiovascular: Framingham, PROCAM, Reynolds, ASSIGN, QRISK e SCORE. Também foram realizadas tomografias cardíacas computadorizadas e ultrassonografias de artérias carótidas para estratificação de risco por meio do escore de cálcio da artéria coronária (CAC), espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (cIMT) e a presença de placas ateroscleróticas carótidas. Menos de 50% dos pacientes de IAMcSST seriam classificados como alto risco antes do infarto por quaisquer dos métodos. Com exceção do Framingham (9%), os demais algoritmos atribuiriam baixo risco à aproximadamente metade dos pacientes admitidos no estudo. A PCRas plasmática foi menor que 1 mg/L em 70% e maior que 2 mg/L em 14% dos pacientes. O cIMT médio foi  $0,8 \pm 0,2$  mm e somente em 24% dos pacientes foi maior ou igual a 1,0 mm. Placas carótidas foram encontradas em 74% dos pacientes.  $CAC \geq 100$  foi encontrado em 66% dos pacientes. Considerados simultaneamente,  $CAC \geq 100$  e presença de placa carótidea, uma condição de alto risco seria identificada em 100% dos pacientes. Em conclusão, mais da metade dos pacientes de IAMcSST não seriam consideradas como candidatos para a terapia preventiva intensiva pelos algoritmos clínicos atuais. A adição de parâmetros anatômicos tais como CAC e a presença de placas carótidas pode substancialmente reduzir a subestimação do risco cardiovascular.

Palavras-chave: Risco cardiovascular. Infarto agudo do miocárdio. Algoritmo. Proteína C-Reativa. Cálcio de artéria coronária. Espessura média-intima carótidea.

## ABSTRACT

**Objective:** The study we assessed how often patients who are manifesting a myocardial infarction (MI) would not be considered candidates for intensive lipid-lowering therapy based on the current guidelines. **Methods:** In 355 consecutive patients manifesting ST elevation MI (STEMI), admission plasma C-reactive protein (CRP) was measured and Framingham risk score (FRS), PROCAM risk score, Reynolds risk score, ASSIGN risk score, QRISK, and SCORE algorithms were applied. Cardiac computed tomography and carotid ultrasound were performed to assess the coronary artery calcium score (CAC), carotid intima-media thickness (cIMT) and the presence of carotid plaques. **Results:** Less than 50% of STEMI patients would be identified as having high risk before the event by any of these algorithms. With the exception of FRS (9%), all other algorithms would assign low risk to about half of the enrolled patients. Plasma CRP was <1.0 mg/L in 70% and >2 mg/L in 14% of the patients. The average cIMT was  $0.8\pm 0.2$ mm and only in 24% of patients was  $\geq 1.0$ mm. Carotid plaques were found in 74% of patients. CAC  $\geq 100$  was found in 66% of patients. Adding CAC  $\geq 100$  plus the presence of carotid plaque, a high-risk condition would be identified in 100% of the patients using any of the above mentioned algorithms. **Conclusion:** More than half of patients manifesting STEMI would not be considered as candidates for intensive preventive therapy by the current clinical algorithms. The addition of anatomical parameters such as CAC and the presence of carotid plaques can substantially reduce the CVD risk underestimation.

**Keywords:** Cardiovascular risk. Myocardial infarction. Algorithms. C-reactive protein. Coronary artery calcium. Carotid intima-media thickness.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes.....	41
Tabela 2 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com diferentes algoritmos clínicos.....	42
Tabela 3 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com PCR, cIMT, placas ateroscleróticas carotídeas e CAC.....	44
Tabela 4 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com diferentes algoritmos clínicos, hipoteticamente associados ao critério de presença de placa aterosclerótica carotídea, ao escore CAC>100, ou a ambos simultaneamente.....	44

# SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivo.....	3
<b>2. REVISÃO DO TEMA.....</b>	<b>4</b>
2.1 PCR e o risco cardiovascular.....	7
2.2 Framingham.....	10
2.3 PROCAM.....	13
2.4 Reynolds.....	17
2.5 ASSIGN.....	19
2.6 QRISK.....	22
2.7 SCORE.....	24
2.8 CAC.....	27
2.9 cIMT.....	31
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>37</b>
<b>4. METODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>

## 1. INTRODUÇÃO.

A doença aterosclerótica cardiovascular (DCV) continua sendo a principal causa de morte em todo o mundo e, em países em desenvolvimento, com aumento persistente de incidência. Como estratégia universalmente aceita, sociedades médicas, incluindo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, normatizaram a utilização de ferramentas clínicas e diagnósticas baseadas em coortes prospectivas, com a finalidade de estratificar corretamente o risco de DCV e determinar o tratamento mais eficaz para sua prevenção primária.

A elaboração de algoritmos clínicos para identificação do risco de DCV se faz por meio de regressão matemática em um conjunto de variáveis que melhor identifica os pacientes que manifestaram eventos cardiovasculares em coortes prospectivas. Tais equações são validadas em outras populações e assim se tornam ferramentas relevantes na identificação de indivíduos em risco cardiovascular.

Apesar disso, o amplo espectro de causas componentes capazes de desencadear a manifestação da DCV permite que variações regionais, étnicas ou mesmo temporais possam tornar os algoritmos ineficazes na identificação de indivíduos em risco.

A coorte de Framingham, por exemplo, foi elaborada na década de 50 e validada nas décadas de sessenta e setenta. Naquele período, entretanto, sobrepeso e obesidade nos Estados Unidos eram infreqüentes (um terço da prevalência atual) e o IAM era mais comum no gênero masculino.

Desde a década de oitenta, o IAM é mais freqüente em mulheres e a obesidade se tornou uma epidemia. Assim, mesmo na atual população da cidade

de Framingham, é possível que o escore de risco de Framingham esteja subotimizado pelas mudanças demográficas <sup>(1)</sup>.

Ferramentas diagnósticas para identificação de aterosclerose subclínica ou do aumento da atividade inflamatória sistêmica têm sido investigadas em distintas populações demonstrando potencial em complementar a estratificação de risco feita pelos algoritmos clínicos.

Assim, tanto o aumento da espessura médio-intimal de artérias carótidas, com ou sem a presença de placas ateroscleróticas<sup>(2)</sup> na DCV subclínica, quanto os níveis plasmáticos de Proteína C-Reativa – PCR <sup>(3, 4)</sup> no aumento da atividade inflamatória, têm reconhecidos esse potencial para integrar algoritmos de classificação de risco.

Consistente com estes estudos, a exemplo de diretrizes internacionais, a IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias<sup>(5)</sup> recomenda a utilização destas ferramentas como forma de aprimorar a identificação de risco realizada pelo Escore de Framingham.

A grande necessidade de ferramentas para avaliação de risco de DCV e terapia preventiva legitima esta estratégia apesar de se desconhecer sua eficácia na população Brasileira.

De fato, no Brasil, é desconhecida a proporção de indivíduos cuja identificação do risco é erroneamente feita pelos algoritmos internacionais disponíveis.

Também não há estudo demonstrando qual desses algoritmos mais se adequa à população brasileira e em que magnitude essa estimacão pode ser

aprimorada pela identificação da aterosclerose subclínica ou por marcadores da atividade inflamatória sistêmica.

Nesse contexto, o presente estudo se propõe a investigar a frequência em que a utilização de algoritmos clínicos e de ferramentas de identificação de aterosclerose subclínica e atividade inflamatória sistêmica falham em identificar indivíduos que manifestam a DCV em sua forma clínica mais grave, o IAM. Em outras palavras, pode o uso de algoritmos clínicos e de métodos complementares induzir a subestimação do risco de DCV na população Brasileira?

## **1.1 Objetivo.**

Investigar a frequência em que pacientes que estão manifestando um infarto agudo do miocárdico (IAM) não seriam considerados como de alto risco e, portanto, candidatos para a terapia intensiva hipolipemiante, de acordo com algoritmos clínicos e métodos complementares atualmente recomendados.

## 2. REVISÃO DO TEMA.

A DCV responde por cerca de 30% de todas as mortes no mundo, alcançando o terrível primeiro lugar no ano de 2001, sendo que 80% dessas vidas são perdidas em países em desenvolvimento, onde o gasto *per-capita* com saúde é de apenas 3% comparado aos países desenvolvidos<sup>(6)</sup>.

Nos países desenvolvidos, o investimento em estratégias de prevenção tem resultado na regressão da incidência da DCV. Por inferência, o investimento em estratégias semelhantes tem sido considerado requisito para o desenvolvimento nacional.

No entanto, embora seja aparentemente adequado, não se sabe ao certo se aumento do gasto com saúde baseado em estratégias identificadas em países desenvolvidos resultará em redução dos eventos cardiovasculares.

Atualmente no Brasil, embora o acidente vascular encefálico isquêmico permaneça a maior causa de mortalidade e morbidade, a doença arterial coronariana (DAC) continua sendo a DCV com maior crescimento da incidência. Entre os anos de 1990 e 2020 se espera um aumento de 120% em mulheres e 137% em homens, comparado com 30% e 60%, respectivamente, em países desenvolvidos<sup>(7)</sup>.

Gaziano atualizou<sup>(8)</sup> esses dados com relação aos países em desenvolvimento, até o ano de 2010, estimando 7,3 milhões de óbitos no mundo atribuídos à DAC, dos quais 75% ocorreriam em países em desenvolvimento, e cita Azambuja<sup>(9)</sup>, que estima que 8% dos gastos totais em saúde no Brasil vem apenas dos casos graves de DCV, ou seja, daqueles que implicam em pelo

menos uma internação no ano, sem considerar os gastos públicos com DCV que não exigem hospitalização.

A aterogênese e modulação fenotípica das placas ateroscleróticas para um perfil instável e trombogênico estão associadas à presença e descontrolo de fatores de risco para DCV, tais como tabagismo, hipertensão, *Diabetes Mellitus*, obesidade e dislipidemia.

Infelizmente, para os indivíduos com DAC, um evento coronariano agudo (morte súbita, por exemplo) pode ser a primeira manifestação da aterosclerose em pelo menos metade dos indivíduos.

Assim, embora as diferenças de volume e fenótipo de placas ateroscleróticas sejam esperadas entre indivíduos com semelhantes fatores de risco de acordo com suas características genóticas e demais características clínicas, a estratificação indiscriminada do risco pela simples presença dos fatores de risco tem sido a ferramenta disponível até o presente.

No Brasil, a prática clínica recomendada atualmente está contida na *IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*<sup>(5)</sup>, da Sociedade Brasileira de Cardiologia, onde a estratificação para risco é feita em quatro fases.

Na primeira fase se faz a identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários por meio da presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes.

Naqueles sem DCV manifesta ou estenose arterial detectável por métodos complementares, a orientação é aplicar o Escore de Risco de Framingham.

Na terceira fase é orientado identificar fatores agravantes (Tabela VII) que quando presentes reclassificam o risco para o nível imediatamente superior. Na fase quatro são definidas metas terapêuticas com base na estimativa do risco cardiovascular.

O uso de estatinas na prevenção primária e secundária de DAC, com redução de 40% a 50% nos eventos coronarianos agudos para uma redução de LDL colesterol de 40 a 60 mg/dL, está bem estabelecido com vinte e seis estudos clínicos aleatorizados, controlados por placebo ou estatinas em doses mais baixas, somando um total de 170.000 indivíduos admitidos em diversos protocolos de pesquisa <sup>(10)</sup>.

Em indivíduos de alto risco o tratamento intensivo com estatinas continua sendo a medida de maior impacto para atenuação do risco. Embora haja uma persistente deficiência na aderência ao tratamento prolongado por parte dos médicos e pacientes <sup>(11)</sup>, é a falha na identificação do risco cardiovascular que constitui uma das principais causas de perda de oportunidade de tratamento preventivo.

## 2.1 Proteína C-Reativa (PCR) e o risco cardiovascular.

A PCR é uma proteína de fase aguda cujos níveis plasmáticos refletem a atividade inflamatória sistêmica. É um polímero não glicosilado com cinco subunidades idênticas. Tendo sofrido poucas mutações, seus genes de origem são considerados muito conservados na evolução de vertebrados.

Descoberta no ano de 1930, sua denominação decorre do fato da PCR ligar-se ao polissacarídeo C do pneumococo. É produzida por hepatócitos sob estímulo de interleucina seis - IL-6 e liga-se a fosfocolina, porção hidrofílica da fosfatidilcolina de membrana, ativando o sistema complemento pela via clássica.

Para efeitos de medida indicadora de condição clínica, tem a grande vantagem de ter meia vida longa, nível basal próximo de zero e de aumentar de cem a mil vezes seu valor basal durante a atividade inflamatória.

Tamanho é a importância da PCR que apenas sua medida isolada elevada (>3 mg/L na ausência de etiologia não-aterosclerótica) reclassifica o risco de eventos coronarianos agudos<sup>(5)</sup>.

Em 1996, o estudo pioneiro que associou PCR e aterosclerose foi o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)<sup>(12)</sup>, uma coorte que se originou de um estudo de intervenção, com seguimento de dezessete anos para óbito e sete anos para IAM. Foi o primeiro estudo prospectivo que associou PCR à mortalidade por DAC.

Outro trabalho pioneiro foi o de Ridker e colaboradores, um subestudo<sup>(13)</sup> do *Physicians's Health Study*, que investigou o efeito antiinflamatório protetor do ácido acetil salicílico (AAS) num primeiro evento

aterotrombótico, utilizando a concentração de PCR plasmática como estimador indireto da intensidade da resposta inflamatória.

Mais recentemente, no ano de 2003, Ridker<sup>(14)</sup> e colaboradores anunciaram o estudo JUPITER, publicando resultados<sup>(15)</sup> no ano de 2008. Foi o maior ensaio clínico aleatorizado com estatina, envolvendo 17.802 pacientes, com LDL-C < 130 mg/dL e PCR  $\geq$  2 mg/L, comparando placebo e rosuvastatina 20 mg/dia, sendo o desfecho primário a combinação de IAM, acidente vascular encefálico (AVE), revascularização do miocárdio, internação por angina instável, ou morte por causas cardiovasculares.

Tanto no combinado quanto nos desfechos isolados, o grupo rosuvastatina apresentou menor risco de eventos, mesmo considerando subgrupos de gênero, idade, origem, etnia, escore de Framingham e outros fatores de risco tradicionais, além de não aumentar a incidência de miopatia e câncer, embora tenha aumentado a incidência de diabetes. Concluíram que a rosuvastatina reduz a incidência daqueles eventos cardiovasculares mesmo em indivíduos com LDL-C baixo, mas com PCR alta.

A participação da PCR nesse sistema complexo envolve diferentes vias de ação das estatinas, diferentes balanços inflamatório e antiinflamatório, e diferentes mecanismos dependentes e independentes do perfil lipídico.

Sua concentração plasmática foi considerada o melhor fator a ser usado no rastreamento de DCV<sup>(4)</sup>, após nove revisões sistemáticas comparadas, cada uma concentrada num fator isolado (PCR, lipoproteína, homocisteína, leucócitos e outros).

Destas revisões sistemáticas, aquela referente à PCR<sup>(3)</sup> coletou dados do ano de 1966 até o ano de 2007. Foram diversos estudos (coorte prospectiva, caso-controle e outros) considerados mais relevantes e que indicavam a capacidade de melhorar a estratificação de risco de DCV por meio da PCR, quando utilizada em pacientes de risco intermediário.

Essa meta-análise<sup>(3)</sup> determinou também os valores de concentração plasmática de PCR utilizados na classificação de risco. Foi encontrado que o risco relativo estimado para eventos cardiovasculares é igual a 1,58 (variando de 1,37 até 1,83, com intervalo de confiança – IC igual a 95%), quando a PCR é maior que 3,0 mg/L, comparado com pacientes com PCR menor que 1,0 mg/L.

Desse modo, o risco cardiovascular dos pacientes, considerando-se apenas a PCR, é classificado em baixo risco (PCR menor que 1,0 mg/L), alto risco (PCR maior ou igual a 3,0 mg/L) e risco intermediário (demais valores).

Contudo, no presente trabalho o limite para definir alto risco foi PCR maior ou igual a 2,0 mg/L, uma vez que grandes estudos recentes, como o JUPITER<sup>(15)</sup>, utilizam o valor 2,0 mg/L, e não 3,0 mg/L.

Além disso, utilizar o valor 2,0 mg/L para o limite de alto risco cardiovascular implica em aumentar o número de pacientes classificados em alto risco, o que no contexto deste trabalho significa um teste mais rigoroso, conforme será visto adiante, nos resultados.

Concluindo, a correta indicação da opção terapêutica, medicamentosa, com estatina ou não, bem como de outras opções no tratamento das dislipidemias, depende fundamentalmente da correta estratificação de risco de

DCV. E as principais ferramentas para essa estratificação, utilizadas e pesquisadas no mundo todo, são discutidas a seguir.

## **2.2 Framingham Risk Score (FRS).**

O *Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events* é um dos mais conhecidos escores de risco, e estima o risco absoluto de morte súbita e IAM em dez anos para homens e mulheres. Trata-se de um marco<sup>(16)</sup> na história da classificação de risco para DCV, desde o ano de 1976, quando Kannel e colaboradores inauguraram a era Framingham.

Sua história recebeu contribuições de muitos pesquisadores, por exemplo Anderson<sup>(17)</sup>, no ano de 1991, quando derivou equações de previsão de risco cardiovascular com dados de 5.573 pacientes originais do FRS, momento importante por considerar múltiplos fatores de risco em conjunto, em substituição ao foco em fatores de risco isolados.

Mas o ano de 2001 também é um marco, quando D'Agostino<sup>(18)</sup> e colaboradores realizaram uma das grandes validações do FRS, onde a transportabilidade das funções do FRS para estimar morte súbita e IAM foi testada e aplicada em dados de outras seis grandes coortes prospectivas (totalizando 23.424 pacientes), utilizando dados de pacientes de etnia branca, negra, índios nativos da América do Norte, estadunidenses descendentes de japoneses, hispânicos e outros.

Seus fatores de risco incluem idade, gênero, colesterol total, HDL-C, pressão arterial e tabagismo, sendo considerado relevante clinicamente e de fácil aplicação. Por ser o primeiro escore de risco para DCV e por sua solidez

científica, o FRS foi incorporado em diversas diretrizes ao longo dos anos, tais como as seguintes: (a) NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*, a diretriz estadunidense para rastreamento e tratamento das dislipidemias; (b) *U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*, outra diretriz para prevenção de eventos cardiovasculares; (c) *AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee*, a diretriz da associação americana para prevenção primária de eventos cardiovasculares; (d) a própria IV Diretriz Brasileira<sup>(5)</sup> Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Ainda assim, com todo o impacto do FRS e sua incorporação em diferentes diretrizes, seus resultados são limitados, principalmente em populações sob fatores de risco não previstos no FRS. Para ilustrar essa dificuldade, Brindle<sup>(19)</sup> e colaboradores, realizaram revisão sistemática no ano de 2006, incluindo vinte e sete estudos, totalizando 71.127 pacientes, com os respectivos riscos dados pelo FRS.

Para DAC, verificaram que a razão entre o risco previsto e o risco observado foi de 0,43 (IC=95%, variando de 0,27 a 0,67), ou seja, uma subestimação na previsão de eventos numa população de alto risco.

Por outro lado, a razão entre o risco previsto e o risco observado foi de 2,87 (IC=95%, variando de 1,91 a 4,31) numa população de baixo risco, ou seja, uma superestimação na previsão de eventos nessa população.

Concluem que o desempenho das estimativas de risco oferecidas pelo FRS varia consideravelmente entre populações e que, portanto, a evidência que sustenta o uso do FRS para DCV, com o objetivo de indicação de prevenção primária, na verdade essa evidência seria fraca.

O FRS foi composto com elementos que representam risco para um conjunto maior, incluindo angina, eventos cerebrovasculares, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca, e Berger<sup>(16)</sup> e colaboradores relatam a existência de outros escores semelhantes para estimar o risco durante toda a vida, ou o risco em trinta anos, em oposição ao risco original de 10 anos previsto no FRS. Contudo, tais escores ainda precisam ser validados.

Nessa busca de aprimoramento do FRS, Asselbergs e colaboradores<sup>(20)</sup> introduziram a idéia de utilizar microalbuminúria na identificação de pacientes de alto risco de DCV.

Em ensaio clínico incluíram 830 pacientes com idade de 39 a 63 anos, com o FRS calculado. Esse estudo foi o PREVEND IT, aleatorizado, duplo-cego, placebo controlado, unicêntrico.

Foram divididos em quatro grupos. Dois deles comparando-se uso de fosinopril 20 mg pareados com placebo, e outros dois comparando-se uso de pravastatina 40 mg pareados com placebo.

Já na linha de base, albuminúria foi correlacionada com a estimativa de risco obtida com FRS ( $p < 0,001$ ). Ao contrário do fosinopril, a pravastatina reduziu

significativamente ( $p < 0,001$ ) a estimativa de risco do FRS após 4 anos de seguimento.

Após 4 anos, tanto o grupo fosinopril quanto o grupo pravastatina tiveram a incidência de eventos reduzida. No primeiro caso, enquanto a incidência de eventos nos 4 anos no grupo placebo foi de 6,5%, no grupo fosinopril a incidência foi reduzida para 3,4%, uma variação de 3,1% com  $p = 0,042$ .

Assim os autores sugerem incluir a microalbuminúria no algoritmo do FRS, o que poderia melhorar seu valor preditivo para os pacientes com risco estimado  $< 20\%$ .

Nos escores a seguir outras análises do FRS são efetuadas, pois alguns deles são comparados entre si, inclusive para validação de novos escores.

### **2.3 *Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM).***

A história do *Prospective Cardiovascular Münster Study* perde em antiguidade apenas para o FRS. Começou no ano de 1979, quando Assmann e colaboradores iniciaram a inclusão de pacientes numa coorte prospectiva com seguimento de dez anos ou até o primeiro evento. Foram examinados 20.060 funcionários de 52 empresas e do governo dentro de um raio de aproximadamente 100 quilômetros a partir da cidade de Münster, nordeste da Alemanha.

Um dos primeiros resultados foi publicado no ano de 1988<sup>(21)</sup>, que apresentou o estudo e demonstrou associação entre DAC aterosclerótica com dislipidemias em hipertensos e diabéticos.

No ano de 1.992<sup>(22)</sup>, quando acumulavam 4.559 homens registrados no estudo, com idade de 40 a 64 anos e seguimento de seis anos, nova produção científica. Nesse período, 186 pacientes desenvolveram DAC, dos quais 134 sofreram IAM não fatal. Outros trinta e um pacientes sofreram IAM fatal e ocorreram vinte e uma mortes súbitas. A análise univariada revelou uma associação na incidência de DAC aterosclerótica e a concentração plasmática de HDL-C ( $p < 0,001$ ) e também concentração plasmática de triglicerídeos ( $p < 0,001$ ).

Dez anos depois, Assmann e colaboradores<sup>(23)</sup>, com 5.389 homens, com idade de 35 a 65 anos, admitidos no estudo entre os anos de 1.979 e 1.985, desenvolveram o escore PROCAM, com as seguintes variáveis de entrada: idade, concentração plasmática de LDL-C, HDL-C e Triglicerídeos, tabagismo, diabetes mellitus, história familiar de IAM e pressão arterial sistólica.

O escore produzido utiliza essas variáveis num sistema de pontuação, cuja soma final indica numa tabela o risco absoluto de eventos coronarianos em dez anos, ou seja, a mesma estimativa produzida pelo FRS.

Nesse sentido, Hense e colaboradores<sup>(24)</sup> compararam o risco absoluto de eventos fatais e não-fatais calculados por meio do FRS com as incidências observadas no estudo original do PROCAM. O FRS superestimou o risco em duas vezes em relação aos eventos observados no PROCAM.

Sua conclusão é emblemática: que as diretrizes para o tratamento primário necessitam corrigir a superestimação a fim de evitar medicação inadequada e aumento ineficaz dos custos, e que novos estudos são necessários para calibrar a estimativa de risco absoluto de DCV.

E de fato novos estudos foram realizados. Empana e colaboradores<sup>(25)</sup> discutiram a aplicabilidade do FRS e do PROCAM em diferentes populações européias. Escolheram as cidades de Belfast e França.

A partir da coorte prospectiva *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infaction* (PRIME), 2399 homens de Belfast e 7359 homens da França, com idade de 50 a 59 anos, sem antecedentes de DCV a partir do início do estudo (1991 e 1993) e com seguimento por cinco anos, fatores de risco foram comparados entre os três elementos: a coorte PRIME, o FRS e o PROCAM.

A comparação de cada fator isolado mostrou que os riscos relativos de cada fator de risco clássico foi consistente entre FRS e PRIME. Por exemplo, HDL-C < 35 mg/dL, no FRS, tem RR = 1,46 (IC=95%, de 1,15 a 1,85), enquanto no PRIME o RR = 1,98 (IC=95%, de 1,48 a 2,66) com p=0,11 na comparação entre os dois.

Assim ocorreu com os demais fatores de risco isolados. Mas quando se verifica a capacidade do FRS e do PROCAM em separar pacientes de alto risco e baixo risco, verifica-se que a razão entre eventos estimados pelo FRS e observados de fato no PRIME foi 1,34 (IC=95%, de 1,12 a 1,60) em Belfast e 2,35 (IC=95%, de 2,05 a 2,71) na França.

Fato semelhante ocorre com o PROCAM. Aquela razão é de 1,78 (IC=95%, de 1,38 a 2,28) em Belfast e de 2,76 (IC=95%, de 2,28 a 3,34) na França. Assim, devido à clara superestimação do risco, os autores concluem que cada população específica necessita de sua função estimadora de risco.

Nova comparação entre FRS e PROCAM, realizada em 2005 por Cooper e colaboradores<sup>(26)</sup>, verificou o valor preditivo desses escores a partir dos

dados do *Second Northwick Park Heart Study* (NPHS-II), que possui seu próprio algoritmo também, utilizando dados de 2.732 homens.

Nesse estudo, a área da curva ROC foi 0,63 (IC=95%, de 0,59 a 0,67) e não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,46$ ) da curva ROC do FRS, que foi de 0,63% (IC=95%, de 0,58 a 0,66). A razão entre eventos observados e eventos estimados foi de 0,46 (Teste de Hosmer-Lemeshow, com  $p<0,0001$ ) para o PROCAM e de 0,47 para o FRS ( $p<0,0001$ ).

Mas outras análises desse estudo mostraram que o PROCAM é pouco melhor que o FRS como estimador de risco para DCV, mas ambos superestimam esse risco em homens do Reino Unido.

Numa frente diversa, Stefanović<sup>(27)</sup> com seu grupo de Belgrado, Sérvia, investigou a associação entre marcadores de estresse oxidativo, paraoxonase e o PROCAM.

Os parâmetros oxidativos (peroxidação lipídica, concentração de superóxido, atividade da superóxido dismutase, conteúdo total de grupos sulfidrila) e concentração de paraoxonase foram determinados em 211 pacientes, que tiveram seu risco absoluto de eventos coronarianos, para os próximos dez anos, calculado pelo PROCAM.

As medidas de peroxidação lipídica e de ânion superóxido são aumentadas em pacientes classificados em alto risco pelo PROCAM ( $p<0,001$ , ANOVA e Qui-quadrado).

Dado que a paraoxonase, sendo transportada no plasma como um componente do HDL-C, e tendo atividade conhecida de inibir a modificação oxidativa do LDL-C, possui indiretamente propriedade anti-oxidativa, esperava-se

que pudesse estar associada com redução do risco de DCV. Entretanto, a distribuição desse fenótipo no HDL não se mostrou diferente entre os grupos de baixo, intermediário e alto risco conforme o PROCAM.

#### **2.4 Reynolds Risk Score (RRS).**

O *Reynolds Risk Score* foi inicialmente desenvolvido por Ridker e colaboradores<sup>(28)</sup> no ano de 2007 para validar um algoritmo de risco cardiovascular global em mulheres previamente hípidas. Foi delineado para avaliar trinta e cinco fatores em 24.558 mulheres estadunidenses com pelo menos 45 anos de idade e seguimento mediano de 10,2 anos, registradas em outra coorte.

O desfecho combinado desse estudo foi IAM, acidente vascular encefálico isquêmico, revascularização do miocárdio e morte por causas cardiovasculares, e estima o risco em dez anos para tais eventos.

Suas variáveis incluem idade, pressão sistólica, concentração plasmática de hemoglobina glicosilada nos casos das pacientes diabéticas, tabagismo, concentração plasmática de colesterol total, HDL-C e proteína C-reativa, medida por método de alta sensibilidade, bem como história familiar de IAM antes de sessenta anos de idade. Nota-se que, diferentemente do FRS e do SCORE, o Reynolds incorporou fatores de risco familiares de eventos prematuros e a PCR.

Contudo, conforme Berger<sup>(16)</sup>, na coorte original, fonte dos dados, os fatores de risco pressão arterial e peso corporal não foram medidos diretamente, foram apenas informados pelas pacientes, fato que pode reduzir a utilidade

dessas variáveis em estudos que envolvam co-variância com as mesmas, fato que ocorreu no desenvolvimento do escore Reynolds, e também em estudos comparativos posteriores.

Além disso, o escore *Reynolds* foi validado com a mesma população da qual foi derivado, gerando viés de seleção nesse processo. Da coorte original, cerca de dois terços das mulheres (16.400) foram aleatoriamente selecionadas para avaliação de risco, enquanto as 8.158 mulheres restantes representaram a população utilizada na validação do estudo.

Ainda assim, os autores concluem que desenvolveram, validaram e demonstraram dois algoritmos clínicos de alta acurácia na estimativa de risco cardiovascular global. Isso teria possibilitado reclassificar o risco cardiovascular em até 50% das mulheres, que originalmente estavam agrupadas em risco intermediário. Utilizando os modelos gerados no estudo, tais mulheres foram para risco alto ou baixo.

Mais recentemente, Ridker e colaboradores<sup>(29)</sup> argumentam que naquele momento, ano de 2008, os algoritmos de risco de DCV não contemplam PCR e história familiar na estimativa de risco futuro para homens. Entretanto, Sposito<sup>(5)</sup>, na IV Diretriz, a brasileira, já o fazia, no ano de 2007, para homens e mulheres indistintamente.

De todo modo, a proposta de Ridker e colaboradores foi incorporar aqueles fatores ao *Reynolds Risk Score for women*, o escore Reynolds para mulheres, no intuito de ampliar o algoritmo para homens, utilizando PCR e história familiar.

Com 10.724 homens não diabéticos de uma coorte prospectiva com seguimento mediano de 10,8 anos, utilizando os dois modelos estatísticos criados no Reynolds original, iniciou o estudo em dois grupos.

O primeiro grupo, chamado modelo tradicional, inclui as variáveis: idade, pressão arterial, tabagismo, concentração plasmática de colesterol total e HDL-C. O segundo grupo inclui as variáveis do primeiro acrescidas de PCR e história familiar de IAM antes de 60 anos.

O modelo, agora incluindo homens, reclassificou 1.904 dos 10.724 homens (17,8%), de risco intermediário segundo o FRS e o NCEP/ATP III, para baixo ou alto risco, conforme o novo escore.

Assim, segundo os autores, o novo Reynolds, agora incluindo mulheres e homens, bem como PCR e história familiar, melhora a estimativa de risco cardiovascular global.

## **2.5 *Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (ASSIGN).***

O *Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment* foi publicado no ano de 2007 por Woodward e colaboradores<sup>(30)</sup>, componentes do grupo *SIGN group on risk estimation*, utilizando dados da coorte *Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC)*. Estima o risco de DCV para os próximos dez anos, incluindo morte súbita, eventos cerebrovasculares e coronarianos.

Com o objetivo de melhorar a equidade na prevenção da DCV, por meio do desenvolvimento de um escore de risco que incluía condições sócio-econômicas e história familiar, o ASSIGN foi construído com os dados da coorte

SHHEC e comparado com o risco estimado pelo FRS aplicado nos mesmos pacientes.

Foram coletados, por amostragem aleatória obtida do bando de dados da coorte SHHEC, informações de pacientes de toda a Escócia (anos de 1984-1987) e do norte de Glasgow (anos de 1989, 1992 e 1995), incluindo 6.540 homens e 6.757 mulheres, com idade entre 35 e 74 anos, previamente livres de DCV, classificados por condições sócio-econômicas e código postal, com seguimento até o ano de 2005.

As condições sócio-econômicas e código postal estão incluídos num índice oficial do governo escocês, o *Scottish Index of Multiple Deprivation* – SIMD<sup>(31)</sup>, que identifica, mapeia e determina áreas específicas de acordo com trinta e oito indicadores divididos nos seguintes sete domínios e respectivas ponderações no cálculo do índice: renda atual (28%), emprego (28%), saúde (14%), educação e capacitação (14%), acesso geográfico (9%), criminalidade (5%) e condições de moradia (2%). A partir do SIMD, o território escocês é classificado em 6.505 zonas sócio-econômicas.

O SIMD é utilizado na estimativa de risco de DCV pelo ASSIGN, junto com os seguintes fatores de risco clássicos: idade, gênero, história familiar, *diabetes mellitus*, cigarros consumidos por dia, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL-C. Obesidade não foi fator de risco significativo na construção do score.

Dos 6.540 homens da coorte SHHEC<sup>(30)</sup>, 1.604 desenvolveram DCV, e 743 (11,36%) deles sofreram o primeiro evento dentro dos dez primeiros anos, incluindo morte por causas cardiovasculares, DAC, doença cerebrovascular, ou

intervenção coronariana. Das 6.757 mulheres, 1.015 desenvolveram DCV, sendo 422 (6,24 %) dentro dos dez primeiros anos.

A incidência real de eventos em homens nos primeiros dez anos é calculada aqui em 11,36 %. Utilizando o ASSIGN esse valor foi 14,4%, enquanto utilizando o FRS a incidência foi de 16 %. Entretanto, as distribuições são assimétricas, de modo que o risco mediano calculado pelo ASSIGN é de 11,7 %, e o risco mediano calculado pelo FRS é de 13,6 %, valores mais próximos da incidência real.

No caso das mulheres aconteceu fenômeno semelhante. Enquanto a incidência real em dez anos foi de 6,2 %, a previsão do ASSIGN foi de 9,3 % e do FRS de 9,6 %. Mas o risco mediano foi mais próximo da incidência real (igual a 6,2 % e 7,1 %, respectivamente).

Assim, os riscos para os próximos dez anos estimados pelos dois escores estão fortemente correlacionados. Mas na análise por condições sócio-econômicas, o escore ASSIGN foi teve maior valor preditivo positivo que o FRS para as faixas de pior classificação no SIMD.

Num caminho diferente, Woodward e colaboradores<sup>(32)</sup>, utilizando os dados da coorte SHHEC, de onde surgiu o escore ASSIGN, mediram a concentração plasmática de fibrinogênio em 13.060 homens e mulheres, com idade de 30 a 74 anos, sem história de DCV, com seguimento mediano de 19,2 anos, período após o qual pelo menos 2.626 pacientes (20,1 %) sofreram pelo menos um episódio de DCV.

Conforme os autores esperavam, houve uma relação logaritmo-linear entre a concentração plasmática de fibrinogênio e risco observado de DCV (dados

não mostrados). Após o ajuste para idade, o aumento de cada g/L de fibrinogênio foi associado a um aumento no risco observado de 19% em homens (HR=1,19, IC=95%, de 1,12 a 1,26,  $p<0,0001$ ) e 25% (HR=1,25, IC=95%, de 1,17 a 1,33,  $p<0,0001$ ) em mulheres no risco de DCV.

Contudo, após o ajuste para as variáveis do FRS e para as variáveis do ASSIGN, essa tendência foi atenuada. Mas ainda assim se manteve estatisticamente significativa ( $p<0,003$  e  $p<0,02$ , respectivamente).

Mas, ajustando não para as variáveis de cada escore, e sim para o próprio risco final calculado pelos escores, não houve associação entre fibrinogênio e os escores calculados.

## **2.6 QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK).**

O escore *QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm*, publicado no ano de 2007 por Julia Hippisley-Cox e colaboradores<sup>(33)</sup>, tem o objetivo de ser um novo escore de risco de DCV para o Reino Unido. Foi validado por comparação com o FRS e com o ASSIGN.

Delineado como coorte prospectiva aberta, com 1,8 milhão de pacientes entre 35 e 74 anos de idade, não diabéticos, não portadores de DCV, registrados entre 1º de janeiro de 1995 e 1º de abril de 2007. Uma coorte paralela foi utilizada para validação.

O desfecho considerado foi o primeiro evento diagnosticado de doença cardiovascular (incluindo IAM, DAC, acidente vascular encefálico isquêmico, isquemia transitória), e foram considerados os fatores de risco: idade, gênero,

tabagismo, pressão arterial sistólica, razão entre a concentração plasmática de colesterol total e de HDL-C, índice de massa corpórea, história familiar de DAC em parente de primeiro grau com menos de 60 anos de idade, classificação SIMD (já descrita anteriormente), aplicada a todo Reino Unido, não apenas à Escócia, e uso atual de medicação anti-hipertensiva.

A coorte de derivação produziu os dados para o algoritmo do QRISK, enquanto a coorte de validação encontrou um risco daqueles eventos cardiovasculares em dez anos de 6,6% (IC=95%, de 6,48% a 6,72%) para mulheres. Para homens, o risco em dez anos foi de 9,28% (IC=95%, de 9,14% a 9,43%).

Comparando com a coorte de validação, o FRS superestimou em 35% o risco de DCV em dez anos, o ASSIGN em 36% e o QRISK (coorte de derivação em relação à coorte de validação) em 0,4%.

Analisando apenas a categoria de alto risco, ou seja, considerando aqueles com risco em dez anos maior ou igual a 20%, o FRS encontrou 13%, o ASSIGN 14% e o QRISK 8,5%. Comparando-se FRS com QRISK, 9% do total de pacientes seriam reclassificados de alto risco para baixo risco ou vice-versa.

Concluem os autores que QRISK tem desempenho, no mínimo, igual do FRS, e que para a população do Reino Unido está mais calibrado que outros escores, notadamente com relação aos subgrupos sócio-econômicos.

E ainda, uma vez que a população utilizada para a validação tem mesma origem da população utilizada na construção do QRISK, este melhor desempenho já seria esperado, sendo necessárias validações adicionais em outras populações.

No ano seguinte, os mesmos autores publicam uma nova validação<sup>(34)</sup>, dessa vez utilizando outra população, também do Reino Unido, agregada em outro banco de dados público (THIN, disponível no sítio da internet em <http://www.thin-uk.com>), o que representa 20% dos atendimentos do Reino Unido.

Essa nova fonte não é composta com a mesma população do outro banco de dados público que foi utilizado na primeira validação (QRESEARCH, disponível no sítio da internet em <http://www.qresearch.org>), o que representa 60% dos médicos que operam nesse sistema. Por este motivo, essa segunda validação foi considerada mais rigorosa, obtendo resultados semelhantes à primeira validação.

Ainda no ano de 2008, o grupo de Brindle, ainda com Hippisley-Cox<sup>(35)</sup>, lança o QRISK2, com o objetivo de melhorar a acurácia da estimativa de risco cardiovascular em pacientes de diferentes etnias na Inglaterra e no País de Gales, comparando os dados com a versão modificada do FSR.

Semelhante ao primeiro estudo, a coorte de derivação e a coorte de validação operaram com o mesmo banco de dados, sendo necessárias validações adicionais. Entretanto, relatam melhor desempenho do QRISK2 que o FRS modificado, especialmente considerando diferentes etnias e condição sócio-econômica.

## **2.7 Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).**

Publicado no ano de 2003 por Conroy e colaboradores, do grupo de Graham<sup>(36)</sup>, o projeto *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* reuniu dados de doze coortes européias, totalizando 205.178 pacientes, sendo 80.080

mulheres e 117.098 homens. Ocorreram 7.934 óbitos atribuídos a causas cardiovasculares, dos quais 5.652 especificamente por DAC.

O SCORE estima o risco de morte em dez anos para eventos de causa aterosclerótica, incluindo IAM, acidente vascular encefálico e aneurisma de aorta. Esse fato torna o escore significativo por estimar o risco de qualquer evento aterosclerótico fatal, mas o limita no sentido de não considerar eventos não fatais.

O risco de óbito em dez anos foi calculado usando um modelo estatístico de Weibull<sup>(37)</sup>, no qual a idade foi utilizada mais como medida do tempo de exposição à doença do que como fator de risco. Além disso, foram obtidas duas equações: uma para DAC e outra para DCV não coronariana.

Regiões da Europa foram classificadas em alto risco ou baixo risco para DCV, e dois modelos foram desenvolvidos em paralelo, um deles utilizando concentração plasmática de colesterol total e outro utilizando a razão entre as concentrações plasmáticas de colesterol total e HDL-C.

A partir dos riscos estimados pelo SCORE, foram criadas quatro cartelas, cujas variáveis de entrada comuns são: gênero, tabagismo, idade, pressão arterial sistólica. Duas cartelas utilizam concentração plasmática de colesterol total, e duas cartelas utilizam a relação entre colesterol total e HDL-C. Duas cartelas são utilizadas para regiões de baixo risco de DCV, enquanto as outras duas são utilizadas para regiões de alto risco para DCV.

As limitações do SCORE, discutidas pelos autores, incluem o fato de que as medidas são isoladas, podendo não representar os valores usuais do paciente. Este viés foi testado e sua significância foi confirmada apenas para riscos extremos, baixo ou alto.

Outra limitação foi que as variáveis de entrada das cartelas são simples e apenas seis. Fato que, por um lado torna o instrumento simples e prático para uso, mas, por outro lado, cria necessidade de se modular a aplicação do SCORE quando outros fatores de risco importantes estão presentes, por exemplo uma evidente história familiar ou presença de diabetes.

Nessa direção de se aprimorar os escores, Gil-Guillén e colaboradores<sup>(38)</sup>, na *Revista Española de Cardiología*, procuraram avaliar a consistência entre o SCORE e o *Registre Gironí del cor* (REGICOR) na identificação dos pacientes de alto risco cardiovascular.

Num estudo transversal com 8.942 pacientes entre 40 e 65 anos de idade, a estimativa de risco foi determinada e comparada por meio da estatística Kappa. O REGICOR classificou 6,7% dos pacientes em alto risco (IC=95% de 6,2% a 7,3%) enquanto o SCORE o fez em 12,5% (IC=95% de 11,8% a 13,2%).

Essa discrepância representou 8% da população que foi classificada em alto risco pelo SCORE, mas não no REGICOR. No sentido oposto, 2,2 % teve um alto risco no REGICOR, mas não no SCORE (kappa=0,420 com  $p < 0,001$ ). Esse tipo de discrepância na classificação de risco ocorre frequentemente na comparação dos escores tratados no presente trabalho.

Mas o fato é que a *European Society of Cardiology* (ESC), no ano de 2007, com a força tarefa sob a liderança de Graham e colaboradores<sup>(37)</sup>, indica em sua diretriz européia o seguinte: pacientes com DCV conhecida, diabetes tipo 2 ou diabetes tipo 1 com microalbuminúria, ou aqueles com fatores de risco individual evidentemente elevados, estes já estão classificados em alto risco.

Para todos os outros, as cartelas de risco do SCORE podem ser aplicadas para estimar o risco total. Esclarece ainda que isso é criticamente importante porque indivíduos com fatores de risco isoladamente pouco aumentados, podem na verdade apresentar alto risco de DCV na combinação desses fatores.

Assim, os belgas, a partir do artigo de Dirk De Bacquer e Guy De Backer<sup>(39)</sup>, construíram e validaram o próprio escore *SCORE Belgium*, utilizando o SCORE para calibração e validação. O formato final do escore belga possui as cartelas semelhantes ao escore europeu.

## **2.8 Calcificação de artéria coronária (CAC).**

O índice de calcificação de artéria coronária, *coronary artery calcification* (CAC) é um escore obtido a partir de tomografia computadorizada (TC). É um escore que evidencia o conceito de idade vascular, além da idade cronológica, obtido por meio da técnica de Agatston<sup>(40)</sup>.

Sua magnitude reflete o volume de placas calcificadas, portanto em fase cicatricial avançada, em artérias coronárias. A associação entre o volume de placas no total e o volume de placas com características fenotípicas indicativas de alta atividade inflamatória e instabilidade fazem do CAC um instrumento útil na estimação do risco cardiovascular. Consistente com esta afirmação, um estudo em pacientes com menos de quatro semanas após o IAM demonstrou que 94,9% destes apresentam calcificação coronária comparado com 53,2% nos controles pareados<sup>(41)</sup>.

Em pacientes de até 50 anos de idade, observou-se CAC em 92,8% contra 40,4% dos controles ( $p=0,003$ ). Já em pacientes com mais de 50 anos de idade, observou-se CAC em 97,2% contra 68% nos controles ( $p=0,04$ ).

Nasir e colaboradores<sup>(42)</sup> também propuseram incorporar o escore CAC ao FRS de maneira a refinar a estimativa de risco absoluto individual de DCV, por meio da combinação de dados clínicos e de imagem.

Para tanto, utilizaram dados epidemiológicos do escore CAC por faixas etárias. Após a TC, o resultado do escore CAC é comparado com esses dados para a mesma faixa etária e gênero. Determinaram, após análise de seus dados, que CAC menor que o percentil 75 implica em não alterar o FRS.

Mas CAC do percentil 75 e menor que o percentil 90, dez anos seriam adicionados à idade cronológica para cálculo do FRS, e caso o CAC individual superasse o percentil 90, adiciona-se vinte à idade cronológica para cálculo do FRS.

Mas será que terapia hipolipemiante reduziria o escore CAC? Para responder essa pergunta, Houslay e colaboradores<sup>(43)</sup> incluíram 102 pacientes com estenose aórtica calcificada num ensaio clínico aleatorizado, no ano de 2006.

Dois grupos, placebo e atorvastatina 80 mg/dia, apresentaram, após dois anos de seguimento, algumas diferenças. No grupo placebo, não houve diferença estatisticamente significativa do LDL-C e PCR (-7% e +17% respectivamente, com  $p>0,95$  para ambos). No grupo atorvastatina, reduções significantes no LDL-C e PCR (-53% e -49% respectivamente, ambos com  $p<0,001$ ).

Mas, criada uma unidade arbitrária logarítmica de redução anual da calcificação coronária, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e atorvastatina, com uma diferença da média geométrica de 7% ao ano (IC=95%, de -3% a 18%, com  $p = 0,18$ ). A concentração plasmática de LDL-C também não foi correlacionada com a taxa de progressão de calcificação coronária ( $r=0,05$ , com  $p = 0,62$ ).

Desse modo, ao contrário de outros estudos observacionais prévios, esse ensaio clínico mostrou que, a despeito da redução de concentração plasmática de LDL-C e PCR, o tratamento com estatina não alterou a taxa de progressão de calcificação coronária.

No mesmo ano de 2006, uma comparação incluiu um terceiro elemento, além do FRS e CAC: o PROCAM. Pohle e colaboradores<sup>(41)</sup> analisaram a calcificação coronária frente ao FRS e PROCAM em pacientes após um primeiro IAM transmural.

Foram 156 pacientes incluídos no estudo que determinou o CAC com menos de quatro semanas após o IAM. Desses, em 148 (94,9%) havia calcificação coronária, comparado com 53,2% nos controles pareados. Em pacientes de até 50 anos de idade, 92,8% contra 40,4% ( $p=0,003$ ) foi determinada calcificação coronária. Já em pacientes maiores que 50 anos de idade, foram 97,2% contra 68% nos controles pareados ( $p=0,04$ ).

Foi notável verificar que a coronária "culpada" pelo IAM, ou seja, aquela em que ocorreu obstrução, não apresentou maiores níveis de calcificação coronária do que as coronárias "inocentes" ( $p=0,3$ ).

Com relação à idade e aos escores, notou-se que, dentre os pacientes idosos, o FRS os classificou mais frequentemente como alto risco do que o PROCAM, comparando-se os de maior idade com os mais jovens em cada algoritmo ( $p=0,04$  ao FRS e  $p=0,1$  ao PROCAM). Esse dado chama a atenção para a importância da idade no FRS e sua relação com o conceito de idade vascular trazido pelo escore CAC.

Uma fraça, porém estatisticamente significativa correlação, foi encontrada entre o escore CAC e o FRS calculado ( $r=0,23$  com  $p=0,02$ ) e entre o CAC e o PROCAM ( $r=0,28$  com  $p=0,01$ ). Mas o dado mais chamativo é que CAC maior que 400 (ou maior que o percentil 90 de acordo com outros estudos), que determina a classificação em alto risco, classificou mais pacientes em alto risco que os outros dois escores (44,2% contra 32,1% e  $p=0,003$  no FRS; 45,0% contra 27,0% e  $p=0,001$  no PROCAM).

Para além do risco calculado, Detrano e colaboradores<sup>(44)</sup> buscaram, com o *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) investigar a prevalência, correlações e progressão da DCV subclínica em diferentes etnias. O estudo amostral de seis populações urbanas, com predomínio de etnia negra, chinesa e hispânica, além de branca, utilizou dados dessa coorte.

Foram 6.814 pacientes, com idade de 45 a 84 anos, provenientes de seis grandes cidades estadunidenses, e sem sinais de DCV até o momento da admissão, acompanhados por um período mediano de 3,9 anos. Foram considerados desfechos: IAM, morte súbita, dor definitivamente anginosa com revascularização do miocárdio, dor definitivamente anginosa sem revascularização, e dor provavelmente anginosa seguida de revascularização ou seguida de outros eventos coronarianos.

Após exclusões, restaram 6.772 participantes, 162 dos quais sofreram eventos coronarianos. As curvas de eventos acumulados (Kaplan-Meier), tanto para eventos maiores (IAM e morte súbita) quanto para todos os eventos em conjunto, mostrou diferença estatisticamente significativa entre as curvas ( $p < 0,001$ ). Cada uma dessas curvas de eventos acumulados foi calculada por intervalo de escore CAC (0,1 a 100, 101 a 300 e maiores que 300).

As análises por grupo étnico mostraram que, para cada grupo, o risco para qualquer dos desfechos aumenta de 15 % a 35%, ao se duplicar o escore CAC. Para os eventos maiores (IAM e morte súbita), o risco aumenta de 18 % a 39% ao se duplicar CAC, com todas as razões de risco (*hazard ratio*) estatisticamente significativas ( $p < 0,02$ ), exceto para os grandes eventos no grupo de etnia chinesa, que possuíam apenas seis casos de grandes eventos. Concluem os autores que a medida do CAC melhora o valor preditivo de DAC para os quatro grupos étnicos.

## **2.9 Espessamento médio-intimal e placa aterosclerótica nas artérias carotídeas.**

A espessura médio-intimal (IMT) é estimada pela ultrassonografia de alta resolução das artérias carótidas. A IMT é definida como a distância entre duas interfaces anatômicas: a interface entre o lúmen da artéria e a camada íntima, e a interface entre a camada média e a adventícia do vaso. A progressão da IMT é de cerca de  $0,016 \pm 0,002$  mm ao ano e é acelerada pela presença de fatores de risco cardiovasculares<sup>(45)</sup>.

Ebrahim e colaboradores<sup>(46)</sup> procuraram esclarecer, no ano de 1999, as associações entre fatores de risco de DCV, suas manifestações clínicas, a espessura médio-intimal de artérias, ou *intima-media thickness (IMT)*, e a presença de placas ateroscleróticas, uma vez que até aquele momento tais associações ainda eram inconsistentes.

O *British Regional Heart Study* é uma coorte nacional aberta desde o ano de 1978, que no ano de 1999 já registrava 7.735 homens. De acordo com os dados disponíveis, duas cidades britânicas, Dewsbury e Maidstone, no ano de 1996, tinham uma diferença entre si de aproximadamente duas vezes o risco de DAC. As duas cidades foram selecionadas para o estudo.

Foram incluídos 425 homens e 375 mulheres, com idade de 56 a 77 anos e foram medidas, nas duas cidades: IMT das carótidas comuns, da bifurcação e 1,5 cm acima e abaixo da bifurcação. Também foram registrados dados sócio-econômicos, estilo de vida, sintomas de DCV e diagnósticos já realizados.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas cidades nas medidas da IMT de carótida comum e de bifurcação. Placas carotídeas foram mais comuns em homens de Dewsbury (79%) do que em homens de Maidstone (34%). Contudo, em mulheres a situação foi inversa: Dewsbury, 53% e Maidstone, 62%.

Numa análise geral, a IMT das carótidas comuns foi 0,1 milímetro maior naqueles portadores de placas ateroscleróticas carotídeas. E entre aqueles sem evidência de placas, 25% dos homens e 6,25% das mulheres possuíam

espessamento médio-intimal, com IMT de carótidas comuns, maior ou igual a um milímetro.

IMT da bifurcação (OR=1,86 com  $p<0,01$  para homens e OR=1,72 com  $p<0,01$  para mulheres) e presença de placas (OR=2,4 com  $p<0,01$  para homens e OR=3,7 com  $p<0,01$  para mulheres) foram associados com tabagismo.

Espessura médio-intimal de carótidas comuns não foi associada ao colesterol total, HDL-C ou fibrinogênio. Mas estes fatores de risco tiveram associação com IMT da bifurcação. Espessamento médio-intimal neste ponto também foi associado à angina, com diagnóstico de provável a definitivo (OR=1,96 com  $p<0,01$  para homens e OR=1,69 com  $p<0,01$  para mulheres).

De modo geral, concluem os autores, IMT de carótidas comuns estariam mais associadas aos fatores de risco de acidentes vasculares encefálicos, enquanto IMT de bifurcação e presença de placas estariam mais associados a fatores de risco para outras DCV.

Até mesmo a IMT aórtica é marcador de aterosclerose subclínica. Foi o que Järvisalo e colaboradores<sup>(47)</sup> demonstraram no ano de 2001, quando concluíram que crianças com hipercolesterolemia e diabetes tinham IMT aórtica mais aumentada que a própria espessura médio-intimal carotídea (cIMT), uma vez que a aterosclerose se inicia, primeiramente, na camada íntima da aorta, conforme necropsias realizadas em crianças. A limitação desse estudo é a necessidade de equipamentos de melhor resolução e o fato de que os exames são examinador-dependente.

Também se pensou que o diâmetro luminal pudesse estar associado ao risco de IAM, então Bots e colaboradores<sup>(48)</sup> utilizaram dados do *Rotterdam*

*Study*, uma coorte prospectiva para idosos com idade maior que 55 anos, contando com 7.983 pacientes, para testar essa idéia.

Encontraram que o risco de IAM aumenta, para cada desvio padrão de aumento da cIMT (0,177 mm) numa razão de risco de 1,28 (IC=95%, de 1,19 a 1,37), e que associar medidas de diâmetro luminal não alterou significativamente o risco estimado pela cIMT. Por outro lado, os dados do estudo apontaram um caminho novo, que pode ser explorado futuramente, em que a razão entre cIMT e diâmetro luminal parece refletir o remodelamento arterial.

Mas em qual velocidade progride a cIMT? Há diferença quanto ao gênero? Foi o que Johnson e colaboradores<sup>(45)</sup> também testaram no *Bogalusa Heart Study*, considerado um estudo longitudinal da história natural da aterosclerose, que já havia mostrado que fatores de risco na infância estava associado a cIMT no adulto.

Embora os fatores de risco de progressão da aterosclerose estejam identificados, seus efeitos diferenciais entre gêneros é pouco conhecido, especialmente entre adultos jovens.

A progressão de cIMT (carótida comum) foi de  $0,016 \pm 0,002$  mm/ano, e não houve diferença estatisticamente significativa entre mulheres e homens ( $0,014 \pm 0,018$  contra  $0,019 \pm 0,020$  mm/ano, com  $p=0,103$ ). Também não se observou diferença quanto à etnia.

E, embora não se tenha diferença na taxa de progressão da cIMT entre homens e mulheres, foi encontrada diferença em como os fatores de risco interferem nessa progressão.

Em mulheres e homens, tabagismo foi um importante fator de risco ( $p=0,039$ ) de progressão da cIMT. Em mulheres não foi encontrado fator independente de risco de progressão. Em homens, a pressão arterial sistólica, história familiar e ingestão de glicose foram identificados como fatores de risco independente para progressão da cIMT.

O seguimento desse estudo foi de dois anos, por isso os autores concluem que o tabagismo é um consistente fator de risco na progressão da cIMT no curto prazo, para homens e mulheres. Enquanto os fatores pressão arterial sistólica, ingestão de glicose e história familiar o são apenas para homens jovens.

Passando dos fatores de risco para ocorrência de eventos, Lorenz e colaboradores<sup>(49)</sup> realizaram meta-análise para investigar a capacidade dos dados de cIMT para estimar corretamente eventos cardiovasculares.

Dentre os estudos obtidos na base de dados *Medline*, selecionaram doze publicações de oito considerados relevantes (população geral, não apenas populações em risco, medida efetiva da cIMT, seguimento efetivo para desfechos clínicos vasculares, fornecimento pelos autores dos estudos de dados complementares, quando necessário).

Foram calculados as taxas dos eventos, para cada estudo, em 1.000 pessoas-ano e o cIMT absoluto de cada estudo (carótida comum). Na meta-análise, os riscos foram calculados para aumento de cada desvio padrão da cIMT, ajustados para idade e gênero.

Para IAM foi calculada uma razão de risco (*hazard ratio*) de 1,26 (IC=95%, de 1,21 a 1,30, com população total de 30.126). Para acidente vascular

encefálico foi calculada uma razão de risco de 1,32 (IC=95%, de 1,27 a 1,38, com população total de 34.335).

Ao invés de se utilizar aumento de um desvio padrão da cIMT, o acompanhamento da progressão da placa pode utilizar de 0,10 mm de aumento em relação à medida anterior, modelo que pode ser mais útil na análise isolada de cada paciente.

Nesse caso, para IAM foi calculada uma razão de risco (*hazard ratio*) de 1,15 (IC=95%, de 1,12 a 1,17, com população total de 30.126). Para acidente vascular encefálico foi calculada uma razão de risco de 1,18 (IC=95%, de 1,16 a 1,21, com população total de 34.335).

Diante das crescentes evidências e uso desse recurso, a *American Society of Echocardiography* e a *Society for Vascular Medicine*, numa força-tarefa liderada por Stein<sup>(2)</sup>, publicaram, no ano de 2008, o consenso que trata do uso de cIMT na identificação de DCV subclínica e na avaliação de risco de DCV.

### **3. OBJETIVO.**

O objetivo do presente estudo foi avaliar com que frequência indivíduos que manifestam IAM, portanto de alto risco, não são corretamente identificados pelos algoritmos clínicos de risco cardiovascular, pela medida da atividade inflamatória sistêmica por meio da dosagem da PCR plasmática e pela avaliação da aterosclerose subclínica por meio da ultrassonografia carotídea e da tomografia computadorizada cardíaca.

### **4. MÉTODOS.**

#### **4.1 Casuística.**

A população estudada é composta de participantes da Coorte Brasília. Nesta coorte, pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) desde o mês de maio de 2005 são incluídos no estudo. São critérios de inclusão: (i) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (ii) supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm (plano frontal) ou 2 mm (plano horizontal) em duas derivações contíguas, (iii) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da CK-MB e troponina, e (iv) competência cognitiva que possibilite a resposta verbal aos questionários médicos. A razão da escolha desse tipo de IAM está relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e todos os pacientes arrolados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando a realização do estudo, conforme normas

vigentes. Excluindo pacientes diabéticos e com eventos coronarianos prévios, foram considerados para este trabalho 355 pacientes.

O estudo foi idealizado e realizado como uma coorte prospectiva no qual a avaliação de risco de DCV, estimada pelos diferentes escores e exames de imagem, foram delineados *a priori*.

#### **4.2 Avaliação clínica e laboratorial.**

Na avaliação admissional foram realizados: (i) antropometria, (ii) avaliação clínica e (iii) coletas de sangue para análises bioquímicas. Na admissão foram dosados: hemoglobina glicada, glicemia (glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), HDL colesterol (HDL-cholesterol without sample pre-treatment, Roche, Diagnostics, Mannheim, Germany), PCR foi determinada por método de alta sensibilidade, a imunonefelometria (high-sensitivity CRP, Cardiophase, Dade Behring, Marburg, Germany). LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald.

O risco de DCV foi estimado pelos diferentes escores, utilizando-se para isso as calculadoras virtuais disponíveis nos sítios oficiais da internet de cada um dos escores avaliados:

(a) *FRS - Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events;*

(b) *PROCAM - Prospective Cardiovascular Münster Study;*

(c) *RRS - Reynolds Risk Score;*

(d) *ASSIGN - Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment;*

(e) *QRISK - QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm;*

(f) *SCORE project - Systematic Coronary Risk Evaluation.*

Cada um desses escores foi aplicado a cada paciente do estudo, de modo que, em consonância com suas orientações, os pacientes foram classificados em 3 grupos de risco de eventos coronarianos agudos nos próximos dez anos: baixo risco (quando estimado em menos de 10% pelo respectivo escore), risco moderado (quando estimado de 10% até 20%) e alto risco (quando estimado em mais de 20% pelo respectivo escore).

A exceção foi o SCORE, utilizado em quase toda a Europa, que estima o risco em dez anos para o primeiro evento fatal, IAM, acidente vascular encefálico e aneurisma de aorta. Para este escore, foram considerados pacientes de baixo risco aqueles com valor estimado em até 5%. Os demais (> 5%) foram considerados pacientes de alto risco, não havendo risco intermediário.

#### **4.3 Tomografia computadorizada cardíaca e ultrassonografia carotídea.**

A tomografia computadorizada (TC) cardíaca e a ultrassonografia carotídea foram executados em até duas semanas após alta hospitalar. Um tomógrafo multidetector de 16 canais (espessura do corte em 1,5 mm; Brilliance CT, Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA) foi usado para calcular o escore do cálcio da artéria coronária (CAC).

A espessura da camada íntima-média carotídea (cIMT) e a presença de placas ateroscleróticas foram avaliadas por meio de um ultrassonógrafo em alta resolução, modo B (Philips, model IE 33, 3–9MHz linear transducer, Philips, Andover, Massachusetts, USA) e um programa de computador auxiliar na detecção das imagens (QLAB, Advanced Ultrasound Quantification Software, Release 7.1, Philips, Bothell, WA), de acordo com a diretriz da sociedade americana de ecocardiografia.

A placa aterosclerótica carotídea foi definida como a presença de espessamento focal de segmento da carótida, pelo menos 50% maior do que a espessura da parede circunvizinha, ou como um espessamento focal com o cIMT maior do que 1,5 mm.

#### **4.4 Análise estatística.**

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão para dados com distribuição normal ou como mediana (percentis de 25 a 75) para dados gaussianos. Um valor de p bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS para Windows versão 15.0. Os autores tiveram o acesso total aos dados e se responsabilizam pela sua integridade. Todos os autores leram e concordaram com o conteúdo e formato final do manuscrito.

## 5. RESULTADOS.

A Tabela 1 a seguir mostra os dados clínicos dos pacientes incluídos nesse estudo:

**Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes.**

N, pacientes	355
Homens, %	75
Idade, anos	61 ± 11
Hipertensos, %	58
Tabagistas, %	37
Sedentários, %	56
História familiar de coronariopatia, %	36
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	26 (24–30)
Circunferência abdominal, cm	96 (91–103)
PCR, mg/L	0.5 (0.3–1.2)
LDL-C, mg/dL	126 ± 46
HDL-C, mg/dL	39 ± 11
Triglicerídeos, mg/dL	160 ± 122

Conforme mostra a Tabela 2, menos de 50 % dos pacientes admitidos no Hospital de Base do Distrito Federal, desde o ano de 2005, incluídos no estudo, manifestando IAMcSST, seriam identificados antes do evento como sendo de alto risco cardiovascular.

A concordância entre os algoritmos para identificar pacientes de alto risco foi fraca (Kappa de 0,11 a 0,50), sugerindo que os parâmetros utilizados por estes escores podem ser complementados entre si. Por outro lado, 72% dos pacientes seriam classificados no alto risco de DCV em pelo menos um dos escores.

Enquanto o FRS falhou menos na classificação de baixo risco (9% dos pacientes manifestando IAM), outros algoritmos falharam mais nessa faixa, classificando, em baixo risco, os pacientes manifestando IAM em até 72% (RRS).

O tempo entre o início dos sintomas do IAM e admissão na emergência do Hospital de Base do Distrito Federal foi de  $211 \pm 253$  minutos. Dessa forma, a maioria das amostras de sangue foi coletada antes do aumento da PCR que ocorre normalmente após seis horas do IAM.

**Tabela 2 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com diferentes algoritmos clínicos.**

Escore	Risco calculado de DCV		
	Baixo	Intermediário	Alto
FRS, %	9	85	6
RRS, %	52	32	16
PROCAM, %	45	30	25
ASSIGN, %	72	21	8
QRISK, %	41	31	28
SCORE*, %	59	-	41
SCORE**, %	59	-	41

FRS - Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events; RRS - Reynolds Risk Score; PROCAM - Prospective Cardiovascular Münster Study; ASSIGN - Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment; QRISK - QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm; SCORE project - Systematic Coronary Risk Evaluation.

\* Cartela para regiões geográficas de baixo risco.

\*\* Cartela para regiões geográficas de alto risco.

Tal fato se torna importante porque o aumento da PCR após o infarto poderia aumentar o risco calculado pelos escores que utilizam PCR. Ainda assim, tomando essa medida isoladamente, e considerando concentração plasmática de PCR < 1 mg/L um perfil de baixo risco e PCR  $\geq$  2 mg/L de alto risco, 70 % dos pacientes já infartados seriam classificados em baixo risco logo antes do IAM

(conforme mostrado na Tabela 3), com apenas 14 % deles no alto risco e, portanto, poucos, dentre muitos, que deveriam ter indicação para terapia hipolipemiante intensiva antes do evento coronariano.

Registrou-se também que não houve correlação entre PCR, cIMT e CAC. A cIMT média foi de  $0,8 \pm 0,2$  mm e em apenas 24 % dos pacientes a cIMT ultrapassou 1,0 mm (lembrando que o ponto de corte é 1,5 mm). Nenhum paciente, tampouco, teve cIMT maior que o percentil 75 para seu gênero e idade.

Entretanto, caso os algoritmos incorporassem a presença de placa carotídea, a condição de alto risco seria identificada em até 88 % dos pacientes que sofreram IAM. A Tabela 4 ilustra essa hipotética associação.

O escore CAC classificou os representou 5 % dos pacientes infartados em baixo risco ( $<100$ ), 66 % deles em risco intermediário ( $\geq 100$  e  $<400$ ) e 29 % em alto risco ( $\geq 400$ ). Entretanto, em 17 % desses pacientes, o tratamento de reperfusão foi feito com angioplastia primária com colocação de *stent*. Em tais casos, o cálculo do escore CAC desprezou da análise a região coronariana afetada por artefatos de imagem provocados pelo *stent*.

Mas como em 34 % das lesões "culpadas", ou seja, aquelas que originaram a obstrução, foi observado calcificação durante a angiografia antes da inserção do *stent*, e porque tais calcificações foram posteriormente desprezadas pelo efeito de artefatos de imagem provocados justamente pelo *stent*, o escore CAC foi subestimado em 20 casos (5,6 %).

Caso os algoritmos incorporassem o escore CAC, a condição de alto risco seria identificada em até 88 % dos pacientes que sofreram IAM. A Tabela 4 ilustra essa hipotética associação.

**Tabela 3 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com PCR, cIMT, placas ateroscleróticas carotídeas e CAC.**

Escore	Risco calculado de DCV		
	Baixo	Intermediário	Alto
PCR, %	70	16	14
cIMT, %	76	24	0
Placas, %	26	-	74
CAC, %	5	66	29

PCR – Proteína C-Reativa ( < 1 mg/L= baixo risco; ≥ 2 mg/L = alto risco); cIMT – *carotid intima-media thickness* (< 1,0 mm = baixo risco; ≥ 1,5 mm ou maior que percentil 75 para gênero e idade = alto risco); Placas ateroscleróticas carotídeas (presença indica alto risco, ausência indica baixo risco); CAC - *coronary artery calcification* ( < 100 = baixo risco; ≥ 400 = alto risco).

**Tabela 4 – Risco de DCV em pacientes manifestando IAM de acordo com diferentes algoritmos clínicos, hipoteticamente associados ao critério de presença de placa aterosclerótica carotídea, ao escore CAC>100, ou a ambos simultaneamente.**

Escore	Alto Risco calculado de DCV			
	Alto risco, escore original	Alto risco, incorporando Placa	Alto risco, incorporando CAC>100	Alto risco, incorporando Placa e CAC>100
FRS, %	6	75	66	100
RRS, %	16	77	68	100
PROCAM, %	25	81	74	100
ASSIGN, %	8	88	92	100
QRISK, %	28	80	76	100
SCORE*, %	41	74	66	100
SCORE**, %	41	74	66	100

FRS - *Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events*; RRS - *Reynolds Risk Score*; PROCAM - *Prospective Cardiovascular Münster Study*; ASSIGN - *Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment*; QRISK - *QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm*; SCORE project - *Systematic Coronary Risk Evaluation*. \* Cartela para regiões geográficas de baixo risco. \*\* Cartela para regiões geográficas de alto risco.

Entretanto, caso os algoritmos incorporassem o critério combinado presença de placa carotídea e CAC>100 (observe-se que sequer necessita que seja CAC>400, alto risco, basta que seja CAC>100, risco intermediário), a condição de alto risco seria identificada em 100 % dos pacientes que sofreram IAM. A Tabela 4 ilustra essa hipotética associação.

## 6. DISCUSSÃO.

Este estudo não foi delineado para validar métodos de detecção de risco de DCV, mas para identificar a frequência com que indivíduos de muito alto risco que atualmente, erroneamente, e perigosamente, deixam de ter tal condição identificada. Isso impossibilita sua indicação para terapia hipolipemiante preventiva mais agressiva, que poderia beneficiá-lo, segundo as evidências atuais.

Nesse contexto, nós observamos que mais da metade dos pacientes manifestando IAMcSST não são identificados pelos melhores e mais estabelecidos algoritmos clínicos. Mais grave ainda, com exceção do FRS, cerca de metade desses pacientes seriam classificados como baixo risco de DCV em todos os algoritmos.

Outro fato notável é que, incorporando-se os critérios de presença de placa carotídea e  $CAC \geq 100$  (nem precisando ser  $\geq 400$ ), todos os algoritmos clínicos melhoram substancialmente a estratificação de risco.

É incontável o número de fatores modificáveis, conhecidos ou ainda por serem descobertos, que podem acentuar ou atenuar o risco de CVD. Consequentemente, não é surpresa que os algoritmos variem seu valor preditivo em diferentes populações.

Até mesmo dentro da população original em que se construiu o algoritmo, o tempo e as mudanças de hábito devem modificar sua eficácia em estimar o risco. Por exemplo, algoritmos desenvolvidos nas décadas de 1970 e 1980 não estimam corretamente o impacto da síndrome metabólica, considerada uma epidemia nos dias de hoje. Em poucos anos, ainda exemplificando, a

poluição atmosférica deverá se tornar um elemento importante nos algoritmos futuros, de acordo com os estudos de Brook e colaboradores<sup>(50)</sup>.

Em outras palavras, o conjunto de causas que promovem aterogênese varia dinamicamente e, dessa forma, o risco real dificilmente será estimado pelo mesmo algoritmo ou equação em diferentes circunstâncias, locais e épocas.

Neste estudo, foram testados os algoritmos mais utilizados em todo o mundo, e observou-se que nenhum deles logrou êxito em identificar ao menos metade dos pacientes de alto risco, admitidos em serviço de emergência já manifestando infarto agudo do miocárdio.

A baixa concordância e complementaridade entre os escores sugere a possibilidade de melhoramento na sua eficácia e representatividade para torná-los mais úteis a maior número de indivíduos.

De fato, novos elementos têm sido incorporados aos escores, tais como as condições sócio-econômicas, história familiar de antecedentes de DCV e índice de massa corpórea, que compõem os escores QRISK<sup>(33-35)</sup> e ASSIGN<sup>(30, 32)</sup>, e parecem ter reduzido a subestimação do alto risco neste trabalho.

Conforme observado, baixas concentrações plasmáticas de PCR e baixos valores de cIMT foram encontrados em 75 % dos pacientes admitidos na pesquisa. Este achado enfatiza a fragilidade de se fornecer indicadores de baixo risco num campo cuja rede causal é tão complexa, como é o caso da DCV.

Por outro lado, a presença de placas ateroscleróticas em carótidas e em coronárias, essas estimadas por meio do escore CAC, foi o achado mais frequente entre os 355 pacientes. Naturalmente, de acordo com outros estudos, por exemplo, em Nambi e colaboradores<sup>(51)</sup> e em Munir e colaboradores<sup>(52)</sup>, o

diagnóstico da doença não se restringe ao desafio de se encontrar componentes da cadeia causal da DCV.

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação destes achados. Por exemplo, 26% dos pacientes chegaram ao serviço de emergência com mais de 6 horas do início dos sintomas. Ainda assim a PCR mediana foi de 0,5 mg/dL. É possível que pacientes, antes do IAM, tivessem concentração plasmática de PCR até mesmo menor que 1,0 mg/L.

Por outro lado, o valor de PCR para classificar o paciente com alto risco para DCV foi de 2,0 mg/L (conforme se vem utilizando em grandes estudos, por exemplo o JUPITER<sup>(13)</sup>), e não 3,0 mg/L (conforme determinou a meta-análise mais citada a respeito da PCR<sup>(3)</sup>). Assim, no contexto deste trabalho, essa classificação foi mais rigorosa, tendendo a classificar mais pacientes em alto risco. Mesmo assim, apenas 14% dos pacientes foram classificados em alto risco pelo critério isolado PCR.

Também, conforme mencionado anteriormente, 17 % dos pacientes foi tratado com angioplastia primária com colocação de *stent*, de modo que, na imagem formada, a região circundante foi desconsiderada, devido aos artefatos do metal à TC. Tal fato, a retirada sistemática da análise do CAC de uma região coronariana calcificada, pode ter subestimado esse escore. Assim, é provável que mais de 66 % dos pacientes tenham CAC  $\geq$  100.

Com relação ao uso de estatinas, apenas 5 % dos pacientes admitidos na pesquisa estavam em uso prévio desse medicamento, e isso pode fazer diferença. Por exemplo, o escore CAC não se altera significativamente com o uso de estatinas<sup>(43)</sup>, embora sua ação sobre a aterogenicidade, sobre o fenótipo do LDL-C e HDL-C e sobre o risco de DCV seja bem conhecida. Devido a todas

essas considerações, qualquer extrapolação desses achados deve ser analisada com cautela.

Com relação à aquisição das imagens para o cálculo do escore CAC e da cIMT, eles ocorreram duas semanas após a alta hospitalar. Embora improvável, não se pode assegurar ausência de progressão da carga aterosclerótica em carótidas e coronárias, medidas por estes métodos, dentro desse período do IAM até a aquisição das imagens.

A implementação de tais métodos de imagem, na estratégia de identificação de risco, certamente elevará custos. É possível também que produza resultados falsos positivos de alto risco. O delineamento do presente estudo não permitiu a investigação dessas repercussões.

Para tanto, seria necessário um estudo prospectivo de indivíduos em prevenção primária com avaliação simultânea dos escores, ultrassonografia de carótidas e CAC. Esse estudo inexistente e é desejável.

Finalmente, conforme mencionado acima, este estudo não deve ser considerado uma validação de métodos diagnósticos para o risco de DCV. Talvez sirva para chamar a atenção ao dramático número de indivíduos atualmente classificados em baixo ou intermediário risco de DCV e que, em consequência disso, são privados de uma estratégia de tratamento preventivo intensivo. Para os pacientes admitidos nessa pesquisa, isso poderia ter feito diferença.

## **7. CONCLUSÃO.**

Em conclusão, o presente estudo mostrou que, baseado nas estratégias vigentes para identificar o risco de DCV, mais da metade dos pacientes admitidos com IAMcSST não seriam considerados candidatos para a terapia preventiva intensiva antes do evento. Além disso, consistentemente com os estudos anteriores, este estudo sugere que a complementação aos algoritmos clínicos de parâmetros anatômicos, tais como CAC e a presença de placas ateroscleróticas carotídeas, pode reduzir substancialmente a subestimação do risco de DCV.

## REFERÊNCIAS

1. Sposito AC, Alvarenga BF, Alexandre AS, Araújo AL, Santos SN, Andrade JM, et al. Most of the patients presenting myocardial infarction would not be eligible for intensive lipid-lowering based on clinical algorithms or plasma C-reactive protein. *Atherosclerosis* (2010), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.034.
2. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111.
3. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):483-95.
4. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):496-507.
5. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
6. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368(9536):679-86.
7. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation*. 2005;112(23):3547-53.
8. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries. *Current Problems in Cardiology*. 2010;35(2):72-115.
9. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhao MFD, Achutti AC. Economic Burden of Severe Cardiovascular Diseases in Brazil: an Estimate Based on Secondary Data. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2008;91(3):163-71.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
11. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009 Jul 7;120(1):28-34.
12. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Am J Epidemiol*. 1996 Sep 15;144(6):537-47.
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9.
14. Ridker PM, Grp JS. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein - Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108(19):2292-7.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195-207.

16. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1169-77.
17. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular-Disease Risk Profiles. *American Heart Journal*. 1991;121(1):293-8.
18. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Grp CHDRP. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease prediction scores - Results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2001;286(2):180-7.
19. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92(12):1752-9.
20. Asselbergs FW, Hillege HL, van Gilst WH. Framingham score and micro albuminuria: Combined future targets for primary prevention? *Kidney International*. 2004;66:S111-S4.
21. Assmann G, Schulte H. THE PROSPECTIVE CARDIOVASCULAR MUNSTER (PROCAM) STUDY - PREVALENCE OF HYPERLIPIDEMIA IN PERSONS WITH HYPERTENSION AND OR DIABETES-MELLITUS AND THE RELATIONSHIP TO CORONARY HEART-DISEASE. *American Heart Journal*. 1988;116(6):1713-24.
22. Assmann G, Schulte H. RELATION OF HIGH-DENSITY-LIPOPOTEIN CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDES TO INCIDENCE OF ATHEROSCLEROTIC CORONARY-ARTERY DISEASE (THE PROCAM EXPERIENCE). *American Journal of Cardiology*. 1992;70(7):733-7.
23. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
24. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European Heart Journal*. 2003;24(10):937-45.
25. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *European Heart Journal*. 2003;24(21):1903-11.
26. Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):93-100.
27. Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Vekic J, Bujisic N. Association of oxidative stress and paraoxonase status with PROCAM risk score. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(7-8):617-23.
28. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women - The Reynolds Risk Score. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2007;297(6):611-9.
29. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-4.
30. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, Estimation SGR. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.
31. SCOTLAND.Government. Scottish Index of Multiple Deprivation: 2009 General Report. Edinburgh, Scotland, 2009, Relatório Oficial do Governo Escocês. 2009;Disponível em: <<http://www.scotland.gov.uk/Publications/2009/10/28104046/21>>. (Acesso em novembro de 2010.):106 páginas.
32. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Rumley A, Lowe GDO. Does fibrinogen add to prediction of cardiovascular disease? Results from the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *British Journal of Haematology*. 2009;146(4):442-6.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *British Medical Journal*. 2007;335(7611):136-41.

34. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 2008;94(1):34-9.
35. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *British Medical Journal*. 2008;336(7659):1475-+.
36. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987-1003.
37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal*. 2007;28:2375-414.
38. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population. *Revista Espanola De Cardiologia*. 2007;60:1042-50.
39. De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *International Journal of Cardiology*. 2010;143(3):385-90.
40. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. QUANTIFICATION OF CORONARY-ARTERY CALCIUM USING ULTRAFast COMPUTED-TOMOGRAPHY. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
41. Pohle K, Ropers D, Geitner P, Regenfus M, Daniel WG, Achenbach S. Analysis of coronary calcifications versus Framingham and PROCAM risk assessment in patients with a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2006;110(2):231-6.
42. Nasir K, Vasamreddy C, Blumenthal RS, Rumberger JA. Comprehensive coronary risk determination in primary prevention: An imaging and clinical based definition combining computed tomographic coronary artery calcium score and national cholesterol education program risk score. *International Journal of Cardiology*. 2006;110(2):129-36.
43. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, Reid J, Burton J, Northridge DB, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart*. 2006;92(9):1207-12.
44. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(13):1336-45.
45. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li SX, et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults - The Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2007;38(3):900-5.
46. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women - The British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
47. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness - A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943-7.
48. Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction - The role of lumen diameter. *Stroke*. 2005;36(4):762-7.
49. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness - A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
50. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.

51. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu YJ, Mosley T, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *Journal of the American College of Cardiology*.55(15):1600-7.
52. Munir JA, Wu HY, Bauer K, Bindeman J, Byrd C, O'Malley P, et al. Impact of coronary calcium on arterial age and coronary heart disease risk estimation using the MESA arterial age calculator. *Atherosclerosis*.211(2):467-70.