

THIAGO AUGUSTO SILVA NASCIMENTO

**RECLASSIFICAÇÃO DO RISCO
CARDIOVASCULAR ESTIMADO PELO ESCORE
DE FRAMINGHAM UTILIZANDO O CONCEITO
DOS CRITÉRIOS AGRAVANTES**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto-Filho

**ARACAJU
2009**

THIAGO AUGUSTO SILVA NASCIMENTO

RECLASSIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR ESTIMADO PELO ESCORE DE FRAMINGHAM UTILIZANDO O CONCEITO DOS CRITÉRIOS AGRAVANTES

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto-Filho

1º Examinador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Karla Freire Rezende

PARECER

*“O melhor médico é aquele que
cuida antes da doença aparecer”*

Medicina Chinesa

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de morte no mundo e o Escore de Risco de Framingham (ERF) é uma das ferramentas mais utilizada para identificar indivíduos assintomáticos predispostos a essa patologia. Entretanto, ele subestima o risco cardiovascular (CDV) em determinados pacientes. Para contornar esse problema, a Sociedade Brasileira de Cardiologia preconiza a pesquisa de algumas variáveis clínicas e laboratoriais - conhecidas como critérios agravantes de risco – que, quando presentes, reclassificam os pacientes numa categoria de risco superior aquela inicialmente estimada pelo ERF. Não se sabe quais dos critérios agravantes propostos têm maior influência nessa reclassificação, a frequência de cada faixa de risco CDV nem o custo financeiro após a utilização desses agravantes. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, foram avaliados 66 indivíduos com idade média de 54,8 $\pm$ 13,9 anos, atendidos em um serviço privado de Aracaju, Sergipe, para check-up cardiológico rotineiro. Eram 43 (65,2%) pacientes de baixo e 23 (34,8%) de médio risco pelo ERF, sendo 33 homens e 33 mulheres. Todos foram submetidos à pesquisa dos seguintes critérios agravantes: história familiar de DAC precoce (HFDAC), síndrome metabólica (SM), hipertrofia ventricular esquerda (HVE), proteína C reativa de alta sensibilidade elevada (PCRas), insuficiência renal crônica (IRC) e aterosclerose subclínica de carótidas (ATCL). Cinquenta e sete indivíduos (86,4%) apresentaram algum agravante de risco, sendo a SM o mais frequente (68,2%), seguida pela HVE (34,9%), PCRas elevada (27,3%), ATCL (25,8%), HFDAC (16,7%) e IRC (15,2%). Após a reclassificação, oito pacientes (12,1%) eram de baixo risco, 36 (54,6%) de médio risco e 22 (33,3%) de alto risco

CDV. A pesquisa combinada de SM e HFDAC foi a estratégia mais barata de reestratificação, mudando o risco de 48 pacientes (72,2%) a um custo de US\$ 4,60 por indivíduo reclassificado. A mais cara (US\$ 327,52 por paciente) foi a investigação isolada de ATCL, que mudou a categoria do risco em apenas 17 pessoas (25,8%). Em suma, o ERF subestimou o risco CDV na maioria dos pacientes estudados devido à elevada frequência de critérios agravantes. Todavia, a solicitação de exames deve ser criteriosa para que não haja gastos desnecessários. A pesquisa combinada de SM e HFDAC foi a estratégia com melhor relação custo benefício.

Palavras-chave: doença arterial coronariana; escore de risco de Framingham; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of death in the world and Framingham Risk Score (FRS) is the most used tool to assess the risk of CHD in asymptomatic patients. However, it underestimates the cardiovascular (CDV) risk in some individuals. To address this problem, Brazilian Society of Cardiology proposes further risk stratification tests, using emerging risk factors - known as aggravating risk factors - that, when present, reclassify the risk category to a higher one than that initially estimated by the FRS. One does not know which of these aggravating risk factors have more influence in this reclassification, nor the frequency of each CDV risk category after their use and its financial cost. In an observational, descriptive study, 66 patients ($54,8 \pm 13,9$ years, 33 men and 33 women) from a private clinic at Aracaju, Sergipe, had been evaluated during their routine medical exams. Forty three (65.2%) patients were at low-risk category and 23 (34.8%) at the intermediate risk. All of them had been submitted to the screening of the following aggravating risk factors: familiar history of premature CHD (FHCHD), metabolic syndrome (MS), left ventricular hypertrophy (LVH), high sensitivity C reactive protein (CPRus), chronic renal failure (CHF) and subclinical carotid atherosclerosis (SCA). Fifty seven individuals (86.4%) had presented some aggravating risk factors, and MS was the most frequent (68.2%), followed by LVH (34.9%), high CPRus (27.3%), SCA (25.8%), FHCHD (16.7%) and CHF (15.2%). After the reclassification, eight patients (12.1%) were of low risk, 36 (54.6%) of intermediate risk and 22 (33.3%) of high CDV risk. The combined diagnosis of MS and FHCHD was the less expensive strategy of reclassification, changing the risk of 48 patients (72.2%) with a cost of US\$ 4,60

per each reclassified individual. The most expensive (US\$ 327,52 each patient) was the isolated diagnostic of SCA, that changed the risk of only 17 patients (25.8%). Therefore, FRS underestimated CDV risk in the majority of the evaluated patients, because the frequency of risk enhancers was high, especially metabolic syndrome. Combined screening of the aggravating risk factors seems to be the better strategy. However, this screening must be individualized so as not to have unnecessary expenses.

Key-words: coronary heart disease; Framingham risk score; metabolic syndrome.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 - Frequência dos critérios que definiram aterosclerose subclínica de carótidas nos dentre os pacientes que apresentaram esse critério agravante de risco.....	32
FIGURA 2 - Algoritmo da reestratificação de risco do estudo. Distribuição dos pacientes nos grupos de risco do ERF antes e após a pesquisa dos critérios agravantes.....	33
TABELA 1 - Características clínicas e antropométricas da amostra estudada (N=66).....	29
TABELA 2 - Características da amostra em relação aos exames complementares realizados no estudo.....	30
TABELA 3 - Frequência simples e relativa dos fatores de risco cardiovasculares pacientes estudados.....	30
TABELA 4 - Frequência simples e relativa dos critérios agravantes de risco cardiovascular estudados na amostra.....	31
TABELA 5 - Frequência simples e relativa das combinações de fatores que, associados a circunferência abdominal aumentada, definiram a presença da síndrome metabólica.....	32
TABELA 6 - Frequência simples e relativa da forma de apresentação dos critérios agravantes nos pacientes estudados.....	34
TABELA 7 - Frequência de pacientes reclassificados de acordo com diferentes combinações de critérios agravantes e análise de custo financeiro.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ATSC: aterosclerose subclínica de carótida

CDV: cardiovascular

DAC: doença arterial coronariana

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica de membros inferiores

ERF: escore de risco de Framingham

HDL: high density lipoprotein

HFDAC: história familiar de doença coronariana precoce

HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo

EMI: espessamento médio-intimal

IMVe: índice de massa de ventrículo esquerdo

IRC: insuficiência renal crônica

ITB: índice tornozelo braquial

PCRas: proteína C reativa de alta sensibilidade

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

SM: síndrome metabólica

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (CDV) é a principal causa de morte no mundo¹. Em todos os países, a mortalidade relacionada à doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral representa 40 a 60% dessa causa de óbito. Nos Estados Unidos, somente a doença arterial coronária (DAC) foi responsável por 52% dos casos². No Brasil isso não é diferente, pois 34,8% das mortes no biênio 1999-2000 foram decorrentes da doença CDV, sendo 62,5% desses óbitos causados pela aterosclerose³.

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos. Considerando que 50% dos eventos são fatais e que nos Estados Unidos 50% dos homens e 64% das mulheres vítimas de morte súbita não apresentavam sintomas da doença², a identificação dos indivíduos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva dessas mortes⁴.

Os indivíduos com mais chances de apresentar doença cardíaca coronariana são aqueles que possuem os chamados fatores de risco cardiovascular. O termo “fator de risco” foi primeiramente usado por Kannel *et al*⁵ em um relato sobre o estudo de Framingham abordando a presença de determinados fatores e o aparecimento de cardiopatia isquêmica. Esse termo geralmente aplica-se a um parâmetro que pode prever um evento cardiovascular futuro. O importante a respeito de um fator de risco é a sua capacidade preditiva, a facilidade para mensurá-lo e o seu custo⁶.

Pesquisas epidemiológicas já estabeleceram tabagismo, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e a idade avançada como fatores de risco independentes para desenvolvimento de DAC⁷⁻¹¹. Devido à força das evidências demonstradas por esses fatores na patogênese da DAC e a redução expressiva do risco CDV quando tratados, eles são conhecidos como fatores de risco convencionais.

Outros fatores são reconhecidos como condicionais ou predisponentes, em decorrência do fato de não terem sua causalidade, independência ou magnitude

(quantitativa) de contribuição para o desenvolvimento da doença coronariana bem estabelecidas¹². Embora não sejam considerados “fatores de risco maiores”, eles são indiscutivelmente relacionados ao desenvolvimento de DAC. Dessa forma, sua detecção e abordagem terapêutica são apropriadas em determinados pacientes. Os fatores condicionais ou predisponentes são: obesidade, sedentarismo, história familiar de DAC precoce (HFDAC), fatores étnicos e psicossociais, triglicérides, partículas pequenas e densas de LDL colesterol, homocisteína, lipoproteína (a), marcadores protrombóticos e inflamatórios.

A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco cardiovascular mais a potencialização causada por sinergismos entre alguns desses fatores¹¹. Diante da complexidade dessas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta erro, com subestimação do risco em alguns casos e superestimação em outros. Para contornar essa dificuldade e considerando que o método escolhido para estratificar risco deve ser simples, ter acurácia e sensibilidade elevadas, e ser validado na população examinada, diversos algoritmos foram criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais^{11,13-17}.

Cada algoritmo tem o seu próprio grupo de fatores de risco. A presença (e em alguns casos, a gravidade) de cada um dos fatores atribui uma pontuação. Ao final, a soma desses pontos é convertida em risco de desenvolver eventos cardíacos. Esse sistema aprimorou a estratificação, tornando-a prática e objetiva para ser utilizada no dia-a-dia.

Um dos modelos de estratificação de risco mais conhecidos e utilizados é o Escore de Risco de Framingham (ERF). Descrito por Wilson *et al*¹¹, em 1998, utilizando variáveis de fácil acesso clínico como idade, gênero, presença de tabagismo, diabetes, níveis de pressão arterial sistólica, de colesterol total e de HDL colesterol, o escore estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária nos dez anos seguintes, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica, classificando-os em indivíduos de baixo risco (inferior a 10%), intermediário (entre 10 e 20%) ou elevado (risco superior a 20%).

Ao longo dos anos o ERF sofreu algumas modificações, deixando de contemplar o diabetes, pois essa doença passou a ser considerada um equivalente de doença aterosclerótica¹⁸ (sendo, portanto, o diabético um paciente de alto risco

CDV), e acrescentando pontos extras para os pacientes que fazem tratamento antihipertensivo (em função do risco residual que eles apresentam)¹⁹. Hoje, dentre todos os algoritmos existentes, o ERF é o indicado pelas principais diretrizes assistenciais em cardiologia no mundo, inclusive a brasileira¹⁹⁻²¹.

Entretanto, o ERF tem algumas limitações, pois os fatores de risco cardiovascular convencionais predizem adequadamente o risco de eventos na maioria dos pacientes com futuras manifestações clínicas aterotrombóticas, embora muitos desenvolvam DAC sem ter fatores de risco estabelecidos^{22,23}. Além disso, ele também é menos preciso na avaliação de risco cardiovascular de curto prazo, nas mulheres e nos jovens^{12,23,24}. Outro dado relevante foi publicado por Ford *et al*²⁵: metade dos homens com idade entre 50 e 59 anos e 80% dos homens com 60 a 69 anos são considerados de médio risco pelo ERF. Em relação às mulheres, 92% daquelas com menos de 70 anos são consideradas como de baixo risco.

Sabendo que a maioria dos eventos CDV ocorre nos grupos de baixo e médio risco²⁶ e que 75% da população norte americana é classificada dessa maneira, percebe-se que o ERF tem acurácia limitada, tendendo a subestimar risco na maioria dos pacientes.

Para atender a esse contingente, a incorporação de outros marcadores de risco como a síndrome metabólica²⁷, a proteína C reativa de alta sensibilidade^{28,29} e os indicadores subclínicos de aterosclerose como o escore de cálcio coronariano, o espessamento médio-intimal da carótida e o índice tornozelo braquial têm sido utilizados, com algum sucesso, objetivando melhorar a predição de risco proposta pelo ERF^{23,30}.

Baseando-se nestas informações, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) adotou os chamados critérios agravantes que, quando presentes em indivíduos de baixo e médio risco, reclassificam-nos numa categoria de risco imediatamente acima daquela estimada inicialmente pelo ERF²¹.

Essa reclassificação é importante, pois a prevenção primária de um evento cardiovascular é obtida com o controle adequado dos fatores de risco. Quanto maior for o risco de o paciente desenvolver doença coronariana, mais agressiva deve ser a abordagem terapêutica preventiva.

Os critérios agravantes de risco propostos pela SBC são:

- História familiar de doença coronária prematura (HFDAC).

- Síndrome metabólica.
- Micro ou macroalbuminúria.
- Hipertrofia ventricular esquerda (HVE).
- Insuficiência renal crônica (IRC).
- Proteína-C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) >3 mg/L.
- Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica
 - Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou gênero.
 - Espessamento médio-intimal (EIM) de carótida máximo > 1 mm.
 - Índice tornozelo braquial < 0,9.

A história familiar da doença coronariana precoce não faz parte do cálculo de risco pelo ERF, pois alguns dados não estavam disponíveis na coorte que originou a equação. Outro motivo importante é que o grau de independência dos outros fatores de risco, assim como a magnitude absoluta de aumento do risco ainda é incerta^{11,12}. Entretanto, ela é um indiscutível fator de risco cardiovascular, sendo mais importante quanto mais jovem era o parente quando sofreu o evento coronariano^{31,32}. Por esse motivo, a diretriz americana e a européia de prevenção de risco cardiovascular indicam que aqueles pacientes com HFDAC têm um grau de risco maior que o estabelecido pelo ERF, e devem ser tratados de acordo esse perfil mais grave^{33,34}.

Há alguns anos, o Departamento de Saúde dos Estados Unidos percebeu a reversão no declínio do risco de doença coronariana que vinha sendo observado na população americana nas três décadas anteriores^{35,36}. Isso tem sido explicado pelo aumento concomitante na prevalência de síndrome metabólica (SM), estimada em 20 a 25% da população geral^{37,38}. Esta síndrome é caracterizada pela associação de fatores de risco em um mesmo indivíduo (hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e alterações glicêmicas), todos relacionados à deposição central de gordura e a resistência insulínica³⁹, o que aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes^{40,41}. Mais recentemente, em um estudo longitudinal realizado por Isomaa *et al*⁴² com 4.483 pacientes de ambos os sexos, sugere-se, após análise de regressão multilogística, que a presença de SM foi

associada a risco relativo aumentado de doença coronária, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, e esse risco foi maior que o risco associado aos componentes individuais da síndrome (obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, microalbuminúria e resistência à insulina). Esses dados justificam o agravamento de risco determinado pela SM.

Dados obtidos de estudos observacionais com pacientes de alto risco CDV, especialmente diabéticos, mostram que a excreção aumentada de albumina pela urina está associada à maior mortalidade CDV^{43,44}. Entretanto, a interpretação dessas alterações urinárias como marcador de risco na população geral foi controversa até a publicação do estudo PREVEND⁴⁵, em 2002. Nessa coorte, 40.586 pacientes foram acompanhados por cerca de três anos e a albuminúria foi relacionada a um risco 29% maior de morte CDV, independente da presença de outros fatores de risco. O principal elo entre esse marcador de risco e a DAC parece ser a disfunção endotelial. No caso do rim, uma vasculopatia mediada pela aterosclerose no capilar glomerular permite a perda urinária de albumina, sinalizando a doença⁴⁶.

Outro critério agravante indicado pela SBC é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Ela está diretamente relacionada aos níveis de pressão arterial, embora outros fatores como gênero, raça, obesidade, diabetes, consumo de sal, hiperestimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático também possam desempenhar um papel importante na sua gênese⁴⁷. A prevalência de HVE varia de acordo com o método utilizado para sua detecção, um dos fatores que impediu sua utilização no cálculo do ERF¹². Os primeiros dados de prevalência foram baseados nos estudos de Framingham, utilizando o eletrocardiograma, e indicam acometer aproximadamente 3% da população geral e 5% de hipertensos^{48,49}. O ecocardiograma, exame mais sensível e específico, mostrou prevalência de HVE de 16% em homens e 19% em mulheres. Esses valores aumentam progressivamente com a idade, chegando a 49% após os 70 anos⁵⁰. O significado clínico da presença de HVE, detectada por diferentes métodos, reside no fato de ela ser um importante marcador independente de risco de eventos cardiovasculares. Dados de Framingham em população de hipertensos, acompanhada de 1950 a 1990 (estudo de coorte nas décadas de 50, 60 e 70), mostraram que a incidência de eventos cardiovasculares durante os primeiros dez anos de seguimento

das três coortes foi de 29% entre homens e 26% entre as mulheres⁵¹. A incidência de infarto agudo do miocárdio em pacientes com HVE aumenta de seis a oito vezes⁵².

Insuficiência renal crônica é definida como um dano renal persistente - taxa de filtração glomerular menor que 60ml/min/1,73m² de superfície corpórea - por pelo menos três meses⁵³. O Estudo de Framingham foi um dos primeiros a demonstrar relação entre IRC e morte cardiovascular na população geral, mas devido ao pequeno número de pacientes incluídos na análise, seus dados não foram definitivos⁵⁴. Hoje se tem a certeza de que o risco de eventos cardiovasculares é maior entre pessoas com IRC do que em pessoas com função renal normal^{55,56}. Go *et al*⁵⁷ mostraram inclusive que o risco é maior quanto pior for o grau de disfunção renal, e que ele é independente de outros fatores de risco, de idade, gênero, raça, comorbidades e nível socioeconômico. Dentre os nefropatas, o risco de morte por doença cardíaca é maior que a chance de desenvolver falência renal⁵⁸, e dentre aqueles que iniciam tratamento dialítico, 40% têm evidências de doença arterial coronariana e 85% têm alterações na função cardíaca⁵⁹, demonstrando o alto risco cardiovascular dessa população.

Originalmente considerada uma doença do metabolismo lipídico, a aterosclerose é conhecida na atualidade como uma doença inflamatória, cujos imunomoduladores liberados a partir de uma lesão endotelial interagem com fatores de risco metabólicos e desencadeiam a formação de placas de gordura nas artérias⁶⁰. É plausível então imaginar que proteínas liberadas na resposta inflamatória sejam potenciais marcadoras de doença aterosclerótica e preditoras de risco cardiovascular. De fato, antes se acreditava que a proteína C reativa era produzida apenas no fígado a partir do estímulo inflamatório de citocinas, entretanto outros locais de origem foram descobertos, como células musculares lisas de artérias coronárias e lesões ateroscleróticas, que promovem elevações crônicas e persistentes dos níveis séricos dessa proteína, que podem ser detectados por testes de alta sensibilidade, tornando-se então ferramenta útil na predição de risco cardiovascular^{61,62}. Já existe uma série de evidências epidemiológicas indicando que níveis elevados de PCRas estão associados à maior incidência de eventos coronarianos e cardiovasculares em homens e mulheres sem doença cardiovascular prévia, e essa associação se mantém mesmo após ajuste para fatores de risco tradicionais^{28, 63-67}. Existem ainda evidências que demonstram que nas três categorias do ERF, níveis mais elevados de PCRas

estão também associados não só com aumento na incidência de doença coronariana e cardiovascular, mas também com percentuais mais altos de risco calculado pelo escore, sugerindo que ela reflete um espectro de risco não identificado pelas variáveis adotadas pelo ERF⁶⁸⁻⁷⁰.

Está bem documentado que a presença dos fatores de risco convencionais relaciona-se com a doença aterosclerótica. Sabe-se também que, para cada nível de exposição a um fator de risco, há uma enorme variação na extensão e severidade da aterosclerose apresentada. Essa variabilidade se deve a diferenças na suscetibilidade genética, interação com o ambiente, duração da exposição ao fator de risco e variações biológicas e laboratoriais. Entretanto, a aterosclerose é uma doença sistêmica^{71,72} e diversos estudos epidemiológicos já demonstraram que indivíduos com acometimento em um determinado território vascular (carótidas, por exemplo), tem altas chances de desenvolver eventos aterotrombóticos em outros sítios^{73,74}. Assim, a pesquisa de sinais de aterosclerose subclínica vem sendo ferramenta útil na predição de risco cardiovascular⁷⁵.

A potencial contribuição do escore de cálcio para determinar a faixa de risco dos pacientes avaliados tem sido sugerida há mais de uma década⁷⁶. Pesquisas nesse sentido foram realizadas a partir do conhecimento da relação clara que existe entre a presença de aterosclerose e a existência de cálcio^{76,77}. Sabe-se que a presença de placas de ateroma na parede arterial é acompanhada da presença de diferentes graus de calcificação, que são facilmente identificáveis pela tomografia computadorizada. Assim, estabeleceu-se desde logo a associação entre o grau de cálcio na parede das artérias coronárias e a maior possibilidade de existir doença coronária e evolução para eventos. Diversos estudos já demonstraram que pessoas com alto escore de cálcio coronariano têm risco quatro a dez vezes maior de sofrer eventos CDV⁷⁸⁻⁸⁰.

O espessamento médio-intimal (EIM) das carótidas é um dos marcadores precoces de aterosclerose. Sua identificação, associada ou não à presença de placas, tem sido largamente usada na prática clínica por ser facilmente obtida, de maneira não invasiva, com boa correlação com fatores de risco cardiovasculares e com a presença de doença aterosclerótica importante em território coronariano, aumentando o risco relativo de infarto em cerca de 25%⁸¹⁻⁸⁴. Para cada 0,1 mm de aumento na espessura médio-intimal, aumenta-se em 10% o risco de infarto agudo do miocárdio

e em 15% o risco relativo de acidente vascular encefálico⁸⁵. A mesma ultrassonografia de carótida que identifica o EIM também define a presença de placas ateroscleróticas. A presença de uma placa carotídea, de qualquer tamanho, está associada a aumento do risco CDV^{86,87} e aqueles pacientes com estenoses superiores a 50% da luz do vaso, sejam eles sintomáticos ou não, têm risco absoluto maior que 2% ao ano e já são considerados, portanto, indivíduos de alto risco cardiovascular^{88,89}.

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) de membros inferiores é uma das manifestações da aterosclerose. Sua presença está associada a um risco absoluto de eventos que varia de 2,4 a 3,8% ao ano, de acordo com alguns estudos^{90,91}. O índice tornozelo braquial (ITB) é um teste relativamente simples, barato e não invasivo, com capacidade de diagnosticar a DAOP (ITB < 0,9), inclusive em pacientes assintomáticos. Sua utilização como ferramenta adicional à estratificação de risco CDV tradicional é útil para identificar indivíduos de alto risco cardiovascular.

Os dados apresentados acima indicam que a pesquisa de critérios agravantes proposta pela SBC, quando realizada de maneira apropriada, pode ser de grande importância em identificar pessoas cujo risco de desenvolver eventos cardiovasculares foi subestimado pelo ERF. Entretanto, a própria diretriz não estabelece quais critérios agravantes devem ser solicitados em cada paciente. Ademais, faltam dados a respeito da frequência desses critérios em nosso meio, informação essa que certamente ajudaria na escolha do método.

2. OBJETIVOS

- Definir, na amostra estudada, quais dos critérios agravantes de risco propostos pela SBC têm maior influência na reclassificação de pacientes avaliados pelo ERF.
- Avaliar a distribuição das faixas de risco cardiovascular na população avaliada após a reclassificação do risco utilizando os critérios agravantes selecionados.
- Avaliar o custo financeiro necessário para reclassificar um paciente com os critérios agravantes de risco estudados, de acordo com a frequência de critérios agravantes encontrada na amostra.

3. MÉTODOS

3.1. População

Foram avaliados pacientes atendidos por demanda espontânea, por um mesmo profissional médico, em um serviço privado de cardiologia clínica de Aracaju, Sergipe, entre agosto de 2008 e junho de 2009. Eram pessoas de ambos os gêneros, adultos, representantes de uma parcela da classe média da cidade, em sua maioria portadores de seguro de saúde.

3.2. Critérios de exclusão

Na seleção, foram excluídos:

- Pacientes com idade inferior a 20 anos;
- Pacientes que fizeram uso de estatinas nos últimos trinta dias;
- Pacientes com critérios clínicos de alto risco de eventos coronarianos²¹, a saber: doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica), doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório), doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos, doença arterial periférica, doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%) e diabetes melito tipo 1 ou 2.
- Portadores de doenças inflamatórias ou PCRas maior ou igual a 10mg/L;
- Indivíduos com ERF superior a 20%.

3.3. Amostra

A amostra foi selecionada por conveniência e era composta por 66 pacientes (33 homens e 33 mulheres), com idade média $\pm$ desvio padrão de $54,8 \pm 13,9$ anos, a mínima 27 e a máxima 81 anos.

Todos assinaram termo de consentimento pós-informado autorizando a inclusão de seus dados na pesquisa e o estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE - 0043.0.107.000-08).

3.4. Métodos

Tratou-se de um estudo observacional, descritivo, que utilizou dados colhidos durante a estratificação de risco cardiovascular rotineira preconizada pela SBC e realizada por profissional médico.

3.4.1. A consulta médica

Em uma primeira etapa, era realizada a anamnese em busca de dados clínicos que indicassem algum critério de exclusão e de informações necessárias para o cálculo do ERF, como:

- Idade: deveria ser igual ou maior que 20 anos para o cálculo do ERF. Foi considerada fator de risco cardiovascular quando era maior ou igual a 45 anos nos homens ou maior ou igual a 55 anos nas mulheres.
- Tabagismo: considerado tabagista aquele paciente que tenha fumado pelo menos um cigarro nos últimos trinta dias¹².
- Hipertenso em tratamento: considerado hipertenso em tratamento aquele paciente com história de hipertensão arterial sistêmica e em uso regular de anti-hipertensivo para controle dos níveis tensionais.

Em seguida, os pacientes eram submetidos ao exame físico para obtenção da pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca por minuto, circunferência abdominal e o índice de massa corpórea, dados esses colhidos da seguinte maneira:

- Pressão arterial sistêmica: em milímetros de mercúrio, média de três medidas, aferidas no braço direito, após cinco minutos de repouso, com o paciente sentado, utilizando esfigmomanômetro aneróide (Becton Dickinson®), devidamente calibrado pelo INMETRO (20090), com manguito adequado a circunferência do braço. A técnica de aferição seguiu as recomendações das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁹², definindo a pressão arterial sistólica pela

ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff) e a diastólica pelo desaparecimento do som (V fase de Korotkoff). Foi considerado hipertenso todo indivíduo com pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou diastólica maior ou igual a 90 mmHg.

- Frequência cardíaca por minuto: número de batimentos cardíacos em um minuto, obtidos após cinco minutos de repouso, com o paciente sentado, utilizando o pulso radial.
- Circunferência abdominal: em centímetros, medida com o paciente em ortostase, com os braços estendidos ao longo do tronco, no ponto médio da distância entre a crista ilíaca superior e o rebordo costal inferior, segundo a I Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁹³.
- Índice de massa corpórea (IMC): calculado pela fórmula $IMC = P \times H^2$, onde P é igual a peso (em quilos) e H é igual à altura (em metros). O peso foi obtido utilizando balança SOCRAM®, com uma carga máxima de 150 Kg e uma precisão de 50 g. A altura foi obtida utilizando régua vertical graduada em centímetros. Os indivíduos foram pesados e medidos em pé, descalços e com roupas leves. Foram considerados obesos aqueles pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m² e portador de sobrepeso aqueles com ICM maior ou igual a 25 e menor que 30 kg/m².

Após o exame físico, para os indivíduos que não apresentavam critérios clínicos de alto risco cardiovascular ou que não possuíam doenças inflamatórias, os exames laboratoriais eram solicitados e a consulta de retorno agendada.

3.4.2. Os exames laboratoriais

Todas as amostras de sangue foram colhidas após jejum de 12 horas, em um dos dois centros reconhecidos como referência no atendimento ao cardiopata na cidade, o Hospital São Lucas e o Hospital do Coração. Foram dosados os níveis de glicemia, colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL), triglicérides e creatinina pelo método de química seca com o aparelho VITROS 250®. Na ocasião, também foi

dosada a proteína C reativa de alta sensibilidade pelo método da nefelometria, com *kit* Boeringher Mannheim®.

Com os resultados dos exames, os pacientes retornavam ao consultório médico. Foi definido se havia alguma dislipidemia ou glicemia de jejum alterada, utilizando-se os seguintes critérios:

- Hipercolesterolemia – quando o nível de LDL colesterol foi maior ou igual a 160 mg/dl. O LDL colesterol foi calculado utilizando a fórmula de Friedwald⁹⁴: $LDL\text{ colesterol} = CT - HDL - \text{Triglicérides}/5$.
- Hipertrigliceridemia – quando o nível de triglicérides foi maior ou igual a 150 mg/dl.
- HDL baixo - considerado quando HDL colesterol foi inferior a 40 mg/dl no homem e menor que 50 mg/dl na mulher.
- Glicemia de jejum alterada – considerado quando glicose sérica foi maior ou igual a 100 mg/dl. Os pacientes com níveis maiores que 125 mg/dl eram considerados diabéticos (critério de exclusão).

3.4.3. O cálculo do ERF

Em seguida foi realizado o cálculo do risco absoluto de desenvolver eventos cardiovasculares em 10 anos pelo ERF, com base na idade, pressão arterial sistêmica, tabagismo, níveis de colesterol total e HDL colesterol. Para tal, foi utilizada uma calculadora virtual, disponibilizada pelo governo norte-americano⁹⁵.

De acordo com o resultado do ERF, os indivíduos foram divididos em três grupos de risco: baixo (inferior a 10%), risco intermediário (entre 10 e 20%) ou alto risco (superior a 20%).

3.4.4. A pesquisa dos critérios agravantes

Somente os grupos de risco baixo e intermediário eram submetidos à pesquisa dos critérios agravantes de risco.

Os critérios agravantes de risco cardiovascular avaliados na amostra (presença de HFDAC, de SM, de insuficiência renal crônica, de PCRs elevada, de HVE e de aterosclerose subclínica de carótidas) foram obtidos da seguinte maneira:

- História familiar de doença arterial coronária precoce - considerado portador de HFDAC aquele que possua algum parente de primeiro grau do gênero masculino tenha manifestado doença arterial coronariana antes dos 55 anos ou do gênero feminino antes dos 65 anos²¹.
- Síndrome metabólica – seguindo o preconizado pela SBC²¹, que adotou os critérios da *International Diabetes Federation*⁹⁶, foi considerado portador aquele indivíduo que tivesse circunferência abdominal aumentada (≥ 90 cm no homem e ≥ 80 cm na mulher) e pelo menos dois dos seguintes fatores: hipertensão arterial sistêmica, glicemia de jejum aumentada, triglicérides elevado ou HDL colesterol baixo.
- Hipertrofia ventricular esquerda – considerado portador aquele paciente cujo índice da massa ventricular esquerda por metro quadrado de superfície corpórea (IMVe) fosse superior a 95 g/m² no gênero feminino ou 115 g/m² no masculino. A superfície corpórea foi calculada usando a fórmula de Dubois⁹⁷: $SC = 0,007184 \times (H)^{0,725} \times (P)^{0,425}$, onde SC é igual à superfície corpórea em metros quadrados, H é igual à altura em centímetros e P é igual a peso em quilos. A massa ventricular foi calculada usando a fórmula de Devereux *et al*⁹⁸: $MVE = 0,8 \times \{1,04 \times [(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVID)^3]\} + 0,6$, onde MVE é igual à massa de ventrículo esquerdo em gramas, e LVIDd, PWTd e SWTd equivalem ao diâmetro interno, a espessura da parede posterior e a espessura do septo de ventrículo esquerdo no final da diástole em milímetros, respectivamente. As medidas foram obtidas por profissional médico especializado, segundo os critérios da *American Society of Echocardiography*⁹⁹, durante ecocardiograma transtorácico de repouso, no modo M, realizado com aparelho

Vivid®3 (General Eletric) ou SONOS®5500 (Philips). O IMVe foi calculado automaticamente pelo software do aparelho.

- Insuficiência renal crônica – considerado portador aquele indivíduo cuja creatinina sérica fosse maior ou igual a 1,5 mg/dL ou cujo *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft&Gault¹⁰⁰ fosse menor que 60 ml/min.
- Proteína-C-reativa de alta sensibilidade – considerado elevada quando resultado foi superior a 3 mg/L²¹. De acordo com critérios internacionais⁶², os resultados superiores a 10 mg/L não devem ser incluídos na avaliação cardiovascular.
- Aterosclerose subclínica de carótidas – definida pela presença de EMI e/ou placa aterosclerótica. Considerado espessamento médio-intimal aumentado quando a soma da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum foi superior a um milímetro, em pelo menos um dos lados (carótida direita e/ou esquerda). A medida foi obtida durante exame ultrassonográfico (*duplex scan*), realizado por profissional médico treinado (dois examinadores) usando transdutores lineares de 10.0 MHz, com aparelho Vivid®3 (General Eletric) ou Intelligent Ultrasound®22 (Philips). O paciente foi examinado em posição supina, com o pescoço em leve hiperextensão. A parede arterial foi avaliada em cortes longitudinais. Com essa técnica, as camadas da parede arterial são representadas por linhas ecogênicas paralelas, separadas por um espaço hipoecóico (luz do vaso). A distância entre o início da primeira linha ecogênica e o fim da segunda linha foi definida como a medida da espessura das camadas íntima e média. Essas medidas foram realizadas em ambas as carótidas, um centímetro abaixo da bifurcação. Adicionalmente, as carótidas comuns, internas e externas, direita e esquerda, foram examinadas em múltiplas projeções a fim de detectar a presença de placas ateroscleróticas. Placa era definida quando houvesse espessamento médio-intimal focal, maior ou igual a 1,3 mm, com ou sem comprometimento de fluxo^{101,102}.

Dessa forma, após constatação de que o ERF era menor que 20%, os exames que faltavam para completar a pesquisa dos critérios agravantes aqui estudados (ecocardiograma transtorácico e ultrassonografia de carótidas) foram solicitados. Em seguida, nova consulta de retorno foi agendada e os pacientes encaminhados ao Hospital São Lucas ou ao Hospital do Coração para realização dos exames.

Por dificuldades logísticas, não foram pesquisados os seguintes agravantes: microalbuminúria, escore de cálcio coronário e índice tornozelo braquial.

3.4.5. A reestratificação do risco cardiovascular

No segundo retorno, os pacientes que apresentavam algum critério agravante eram reclassificados de acordo com as orientações da SBC²¹:

- Aqueles que tinham sido estratificados como de baixo risco para eventos cardiovasculares pelo ERF e apresentavam um ou mais critérios agravantes eram reclassificados como de médio risco ou alto risco. O indivíduo de baixo risco só passaria para a categoria de alto risco se apresentasse placa ateromatosa de carótida superior a 50%.
- Os pacientes inicialmente de médio risco pelo escore e que tinham algum critério agravante eram reclassificados como de alto risco cardiovascular.

Aqueles pacientes de baixo ou médio risco cuja investigação complementar não detectou qualquer um dos critérios agravantes pesquisados mantiveram-se na categoria de risco proposta inicialmente pelo ERF.

3.4.6. A análise do custo financeiro da reclassificação

A análise de custo direto foi realizada da seguinte maneira:

- Primeiro

Foi estabelecido o preço (em Real, R\$) de cada exame, de acordo com a 4ª Edição da Classificação Brasileira Hierarquizada de

Procedimentos Médicos¹⁰³. O valor de cada um foi convertido em dólar americano (US\$), ao câmbio de US\$ 1,00 igual a R\$ 2,00. Veja a seguir os valores selecionados para cada critério:

- Pesquisa de síndrome metabólica: R\$ 6,70 ou US\$ 3,35. Custo necessário para dosagem de triglicérides, único dos critérios necessários para definir a síndrome que não é dosado para o cálculo do ERF.
- Pesquisa de HVE: R\$ 217,68 ou US\$ 108,84. Valor do ecocardiograma transtorácico.
- Pesquisa de PCRas: R\$ 22,33 ou US\$ 11,17.
- Pesquisa de ATCL: R\$ 169,00 ou US\$ 84,50. Valor da ultrassonografia de carótidas.
- Pesquisa de IRC: R\$ 4,70 ou US\$ 2,35. Valor da dosagem de creatinina. O *clearance* de creatinina é calculado, não há custos adicionais.
- Pesquisa de HFDAC: custo zero. Informação obtida na anamnese.
- Segundo

A partir da frequência do critério agravante ou combinação de critérios encontrada na amostra, definiu-se quantos exames eram necessários para que um paciente fosse reclassificado (utilizando aquele critério ou a combinação).

- Terceiro

Multiplicou-se o preço de cada exame pelo número de testes necessários. Assim obteve-se o valor gasto para cada paciente reclassificado. Exemplo: supondo que a dosagem da PCRas custe US\$ 10,00 e considerando que numa determinada amostra a frequência de PCRas elevada dentre os pacientes reclassificados seja de 25%, para cada indivíduo reclassificado teriam que ser feitos quatro testes, a um custo total de US\$ 40,00. Esse é o valor gasto por indivíduo reclassificado usando a PCRas na amostra.

3.5. Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS®15.0. As variáveis contínuas foram descritas em médias e desvios padrão, após terem assumido a distribuição gaussiana pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências simples e relativas.

4. RESULTADOS

4.1. Características da amostra estudada

Foram avaliados 66 pacientes, 33 homens e 33 mulheres, com idade média de $54,8 \pm 13,9$ anos, a mínima 27 e a máxima 81 anos (Tabela 1). Quatro pacientes (6,1%) eram tabagistas (Tabela 3).

O IMC médio na população foi de $27,4 \pm 5$ kg/m², sendo que 24 indivíduos tinham sobrepeso (36,4%) e 19 eram obesos (28,8%). A maioria apresentava circunferência abdominal aumentada (93,9%), com medida média no homem de $100,7 \pm 10,6$ cm e na mulher de $97,7 \pm 12,6$ cm (Tabelas 1 e 3).

TABELA 1. Características clínicas e antropométricas da amostra estudada (N=66). Aracaju, 2009.

CARACTERÍSTICA	MÉDIA $\pm$ DESVIO PADRÃO
Idade (anos)	$54,8 \pm 13,9$
IMC (kg/m ²)	$27,4 \pm 5$
Circunferência abdominal (cm)	
Homem	$100,7 \pm 10,6$
Mulher	$97,7 \pm 12,6$
Frequência cardíaca (bpm)	$78,3 \pm 10,8$
PA sistólica (mmHg)	$137,6 \pm 18,3$
PA diastólica (mmHg)	$85,5 \pm 10,7$

(IMC = índice de massa corpórea; PA = pressão arterial; BPM = batimentos por minuto).

A pressão arterial sistólica média foi $137,6 \pm 18,3$ mmHg e diastólica $85,5 \pm 10,7$ mmHg, sendo que 59,1% dos pacientes eram hipertensos (n=39) e 39,4% (n=26) faziam tratamento antihipertensivo (Tabelas 1 e 3).

A avaliação laboratorial demonstrou níveis médios de HDL colesterol no homem de $49,3 \pm 9,1$ mg/dl, na mulher de $43,1 \pm 11,1$ mg/dl e níveis médios de LDL colesterol, de triglicérides e glicemia de $130,9 \pm 33,8$ mg/dl, $166,8 \pm 113$ e 96 ± 13 mg/dl, respectivamente. Trinta e três indivíduos tinham HDL baixo (50%), 24 tinham hipercolesterolemia (36,4%), 30 hipertrigliceridemia (45,5%) e 53 (80,3%) glicemia de jeum alterada. O nível médio de PCRas na amostra estudada foi $1,43 \pm 0,45$ mg/L, de creatinina foi $0,92 \pm 0,23$ mg/dl e o *clearance* de creatinina médio foi $94,6 \pm 37,3$ ml/min (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2. Características da amostra em relação aos exames complementares realizados no estudo (N=66). Aracaju, 2009.

VARIÁVEL	MÉDIA ± DESVIO PADRÃO
Colesterol total (mg/dl)	210,5 ± 39,3
HDL colesterol (mg/dl)	
Homem	49,3 ± 9,1
Mulher	43,1 ± 11,1
LDL colesterol (mg/dl)	130,9 ± 33,8
Triglicérides (mg/dl)	166,8 ± 113
Glicemia (mg/dl)	96 ± 13
PCR as (mg/L)	1,43 ± 0,45
Creatinina (mg/dl)	0,92 ± 0,23
Clearance creatinina (ml/min)	94,6 ± 37,3
IMVe (g/m ²)	
Homem	105,9 ± 26,4
Mulher	97,3 ± 27,5
IMT (mm)	0,8 ± 0,2

(HDL= *high density lipoprotein*; LDL= *low density lipoprotein*; PCRas = proteína c alta sensibilidade; IMVe = índice de massa ventricular esquerda; IMT = espessamento médio intimal de carótidas).

TABELA 3. Frequência simples e relativa dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes estudados (N=66). Aracaju, 2009.

FATOR DE RISCO	FREQUÊNCIA N (%)
Idade	45 (68,2%)
Tabagismo	4 (6,1%)
Hipertensão arterial	39 (59,1%)
Hipercolesterolemia	24 (36,4%)
HDL baixo	33 (50%)
Hipertrigliceridemia	30 (45,5%)
Glicemia de jeum alterada	53 (80,3%)
Obesidade/sobrepeso	43 (65,2%)

(HDL = *high density lipoprotein*).

Na ecocardiografia, os valores médios do IMVE no homem e na mulher foram 105,9 ± 26,4 g/m² e 97,3 ± 27,5 g/m², respectivamente. A ultrassonografia das carótidas mostrou IMT médio de 0,8 ± 0,2 mm e nove pacientes apresentavam placas ateroscleróticas (13,6%), sendo que dois indivíduos (de risco intermediário) com placa de tamanho superior a 50% da luz do vaso (Tabela 2).

O ERF médio no grupo de baixo risco (n=43) foi $3,1 \pm 2,3\%$ e no grupo de risco intermediário (n=23) foi $14 \pm 2,9\%$. Quarenta e três (65,2%) pacientes eram de baixo risco e 23 (34,8%) eram de médio risco pelo ERF.

4.2. A presença dos critérios agravantes

Pelo menos um critério agravante de risco foi encontrado em 86,4% dos pacientes (n=57). A SM foi o mais freqüente, com 45 casos (68,2%). As combinações mais comuns de fatores que definiam SM (além da circunferência abdominal aumentada) foram: hipertensão arterial e hipertrigliceridemia, com oito casos; hipertensão e HDL baixo, com seis casos; hipertensão, hiperglicemia e HDL baixo, com outros seis casos; e hipertensão, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e HDL baixo, também com seis casos (Tabelas 4 e 5).

TABELA 4. Freqüência simples e relativa dos critérios agravantes de risco cardiovascular estudados na amostra (N=66). Aracaju, 2009.

CRITÉRIO AGRAVANTE	FREQUÊNCIA N (%)
SM	45 (68,2%)
HVE	23 (34,9%)
PCRas	18 (27,3%)
ATCL	17 (25,8%)
HFDAC	11 (16,7%)
IRC	10 (15,2%)

(SM= síndrome metabólica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PCRas = proteína C reativa de alta sensibilidade elevada; ATCL = aterosclerose subclínica de carótidas; HDAC = história familiar de doença coronariana precoce; IRC = insuficiência renal crônica).

Os outros critérios agravantes pesquisados também estiveram presentes, sendo a hipertrofia de ventrículo esquerdo o segundo mais frequente, com 23 casos (34,9%), seguida pela PCRas elevada com 18 pacientes (27,3%), aterosclerose subclínica de carótidas com 17 casos (25,8%), HFDAC com 11 (16,7%) e IRC com dez (15,2%) pacientes (Tabela 4).

Em relação à presença de aterosclerose subclínica, 47% apresentaram esse critérios pelo apenas pelo aumento do EMI, 35% pela associação de IMT e placa carotídea e somente três pacientes (18%) tinham placa sem aumento difuso da espessura médio intimal (Figura 1). Duas pacientes com ERF intermediário apresentavam, além do EMI, placa de carótida superior a 50%.

TABELA 5. Frequência simples e relativa das combinações de fatores que, associados a circunferência abdominal aumentada, definiram a presença da síndrome metabólica (N=45). Aracaju, 2009.

COMBINAÇÃO DE FATORES	FREQUÊNCIA N (%)
HAS + Hipetri	8 (17,8%)
HAS + HDL baixo	6 (13,3%)
HAS + HDL baixo + Hipergli	6 (13,3%)
HAS + HDL baixo + Hipetri + Hipergli	6 (13,3%)
HAS + HDL baixo + Hipetri	5 (11,1%)
HAS + Hipetri + Hipergli	5 (11,1%)
Hipetri + HDL baixo	5 (11,1%)
HAS + Hipergli	4 (8,9%)

(HAS = hipertensão arterial; Hipetri = hipertrigliceridemia; HDL = *high density lipoprotein*; Hipergli = glicemia de jejum alterada).

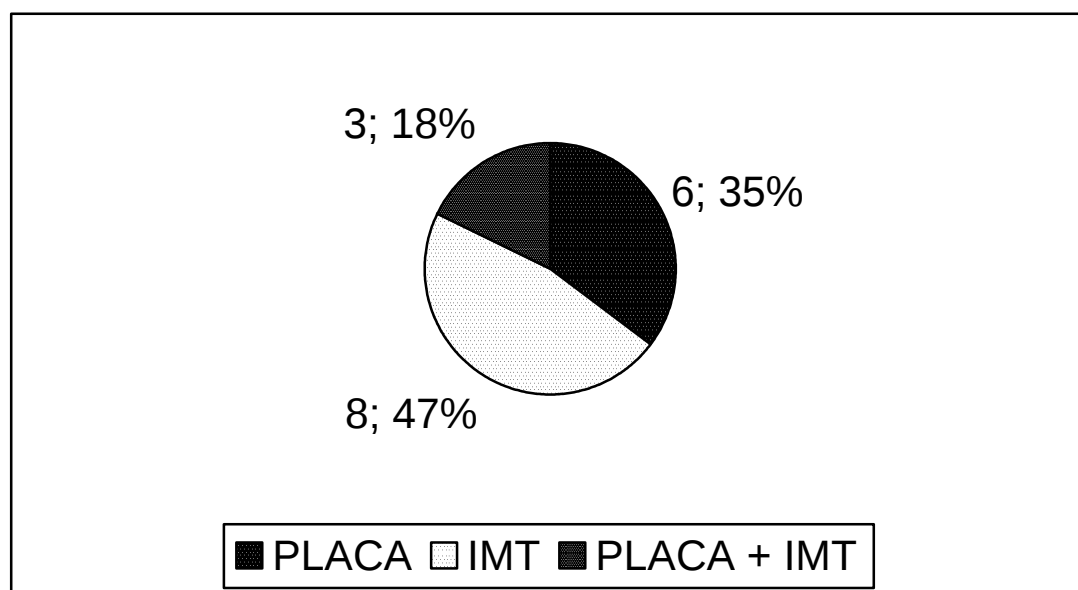


FIGURA 1. Frequência dos critérios que definiram aterosclerose subclínica de carótidas nos dentre os pacientes que apresentaram esse critério agravante de risco (N=17). Aracaju, 2009. (PLACA = presença de placa aterosclerótica; EMI = presença de espessamento médio intimal).

4.2.1. As combinações de critérios agravantes encontradas

A maioria dos 57 indivíduos que mudaram de risco apresentava critérios agravantes associados (Tabela 6). Em 18 pacientes os critérios agravantes

mostraram-se isolados, sendo dez com SM, quatro com HVE, três com PCRas aumentada e um paciente com HFDAC isolada. Nenhum paciente apresentou-se com IRC ou aterosclerose subclínica de carótida isoladas. As combinações mais comuns foram: SM e PCRas elevada, com cinco pacientes; SM e HVE, com quatro casos; SM, HVE e aterosclerose carotídea, com outros quatro casos; SM e HFDAC, com três pacientes; e SM, HVE e PCRas elevada, com outros três pacientes.

4.3. A reclassificação

Após a aplicação dos critérios agravantes, dos 43 pacientes inicialmente de risco baixo, 35 (81,4%) foram reclassificados e oito (18,6%) não mudaram de grupo. Dentre os 23 indivíduos de risco intermediário, 22 (95,7%) mudaram para alto risco e um permaneceu no grupo. Ao final, oito (12,1%) pacientes eram de baixo risco, 36 (54,6%) eram de risco médio e 22 (33,3%) de alto risco cardiovascular (Figura 2).

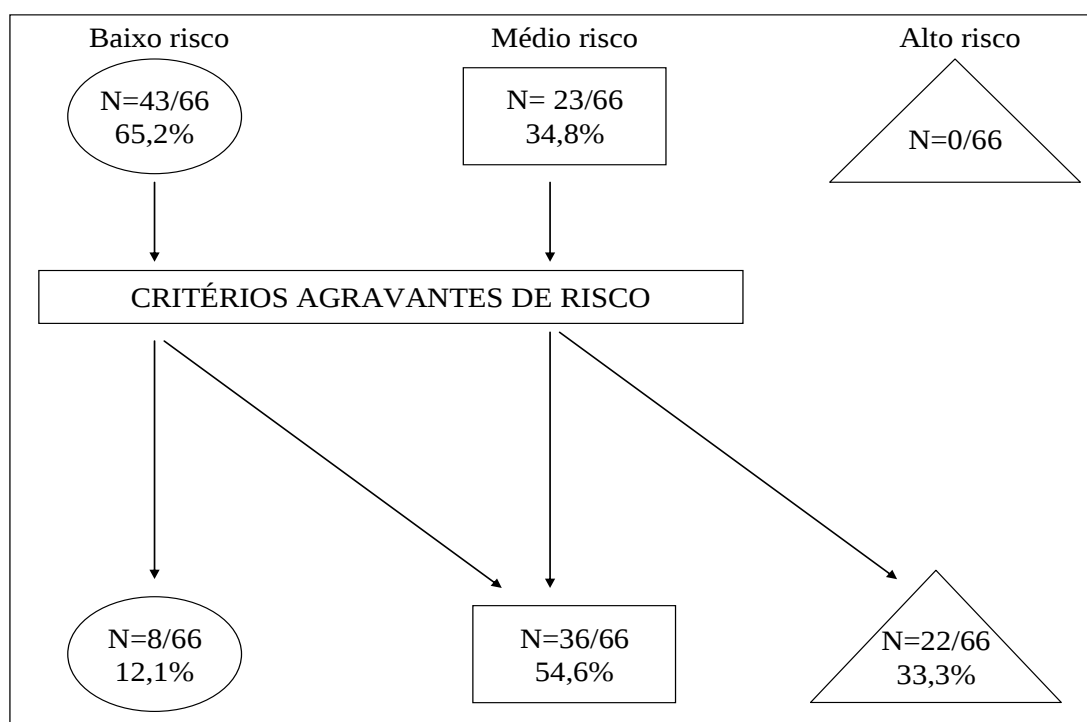


Figura 2. Algoritmo da reestratificação de risco do estudo. Distribuição dos pacientes nos grupos de risco do ERF antes e após a pesquisa dos critérios agravantes (N=66). Aracaju, 2009.

TABELA 6. Frequência simples e relativa da forma de apresentação dos critérios agravantes nos pacientes estudados (N=57). Aracaju, 2009.

CRITÉRIOS AGRAVANTES	FREQUÊNCIA N (%)
SM	10 (17,5%)
SM + PCRas	5 (8,7%)
HVE	4 (7%)
SM + HVE	4 (7%)
SM + HVE + ATCL	4 (7%)
PCRas	3 (5,2%)
SM + HFDAC	3 (5,2%)
SM + HVE + PCRas	3 (5,2%)
SM + HVE + ATCL + IRC	3 (5,2%)
SM + ATCL	2 (3,5%)
HFDAC + SM + PCRas	2 (3,5%)
HFDAC	1 (1,8%)
HFDAC + ATCL	1 (1,8%)
PCRas + ATCL	1 (1,8%)
HVE + IRC	1 (1,8%)
SM + IRC	1 (1,8%)
HFDAC + PCRas	1 (1,8%)
HFDAC + SM + ATCL	1 (1,8%)
HVE + SM + IRC	1 (1,8%)
SM + IRC + ATCL	1 (1,8%)
SM + PCRas + ATCL	1 (1,8%)
SM + IRC + PCRas	1 (1,8%)
HFDAC + HVE + SM + IRC	1 (1,8%)
HVE + SM + PCRas + ATCL	1 (1,8%)
HFDAC + ATCL	1 (1,8%)
IRC	0
ATCL	0

(SM= síndrome metabólica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PCRas = proteína C reativa de alta sensibilidade elevada; ATCL = aterosclerose subclínica de carótidas; HFDAC = história familiar de doença coronariana precoce; IRC = insuficiência renal crônica).

4.4. Análise de custo de reclassificação

Análise de custo de reclassificação mostrou que a SM foi o critério agravante isolado com melhor relação custo benefício (Tabela 7). Pesquisando a SM isoladamente, que teve frequência de 68,2% nos pacientes da amostra, o custo para cada indivíduo reclassificado foi de US\$ 4,91. Essa análise apresenta também o custo

da utilização de 15 combinações de agravantes, sempre incluído a SM, com resultados favoráveis. Ao combinar a SM com a HFDAC, por exemplo, o custo caiu para US\$ 4,60, pois mais pacientes foram reclassificados (72,7%). Outras combinações mostraram os seguintes resultados: SM e PCRas elevada, com 75,8% de pacientes reclassificados e custo de US\$ 19,15 por paciente; SM e HVE, com 75,8% e custo de US\$ 148,00 por indivíduo; SM, HFDAC, PCRas elevada e IRC, com 80,3% de reclassificados e custo de US\$ 21,00 por paciente.

TABELA 7. Frequência de pacientes reclassificados de acordo com diferentes combinações de critérios agravantes e análise de custo financeiro (N=66). Aracaju, 2009. Continua.

CRITÉRIO AGRAVANTE	PACIENTES	CUSTO POR
	RECLASSIFICADOS	PACIENTE
	N (%)	RECLASSIFICADO
IRC	10 (15,2%)	US\$ 15,46
HFDAC	11 (16,7%)	US\$ 0,00
ATCL	17 (25,8%)	US\$ 327,52
PCRas	18 (27,3%)	US\$ 40,92
HVE	23 (34,9%)	US\$ 311,86
SM	45 (68,2%)	US\$ 4,91
SM + IRC	46 (69,7%)	US\$ 8,18
SM + ATCL	47 (71,2%)	US\$ 123,38
SM + HFDAC	48 (72,7%)	US\$ 4,60
SM + HFDAC + IRC	49 (74,2%)	US\$ 7,68
SM + HFDAC + ATCL	49 (74,2%)	US\$ 118,39
SM + PCRas	50 (75,8%)	US\$ 19,15
SM + HVE	50 (75,8%)	US\$ 148,00
SM + PCRas + ATCL	51 (77,3%)	US\$ 128,10
SM + HFDAC + PCRas	52 (78,8%)	US\$ 18,43
SM + HVE + ATCL	52 (78,8%)	US\$ 249,60
SM + HFDAC + HVE	53 (80,3%)	US\$ 139,71
SM + HFDAC + PCRas + IRC	53 (80,3%)	US\$ 21,00
SM + HVE + PCRas	55 (83,3%)	US\$ 148,10
SM + HVE + PCRas + HFDAC	57 (86,4%)	US\$ 142,78

(SM= síndrome metabólica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PCRas = proteína C reativa de alta sensibilidade elevada; ATCL = aterosclerose subclínica de carótidas; HFDAC = história familiar de doença coronariana precoce; IRC = insuficiência renal crônica).

TABELA 7. Continuação. Frequência de pacientes reclassificados de acordo com diferentes combinações de critérios agravantes e análise de custo financeiro (N=66). Aracaju, 2009.

CRITÉRIO AGRAVANTE	PACIENTES	CUSTO POR
	RECLASSIFICADOS	PACIENTE
	N (%)	RECLASSIFICADO
SM + HVE + PCRas + HFDAC + IRC + ATCL	57 (86,4%)	US\$ 243,30

(SM= síndrome metabólica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PCRas = proteína C reativa de alta sensibilidade elevada; ATCL = aterosclerose subclínica de carótidas; HFDAC = história familiar de doença coronariana precoce; IRC = insuficiência renal crônica).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro que tentou demonstrar a prática da estratificação de risco CDV proposta pela SBC ao definir quais dos critérios agravantes aqui estudados têm maior influência na reclassificação de pacientes avaliados pelo ERF. Estabeleceu ainda a distribuição de cada faixa de risco cardiovascular na população estudada após a pesquisa desses agravantes e o custo financeiro necessário para reclassificar um paciente de acordo com os resultados encontrados na amostra. Os principais achados foram: 86,4% dos pacientes mudaram de risco e a síndrome metabólica foi o critério agravante mais frequente e com melhor relação custo benefício.

5.1. Influência dos critérios agravantes na estratificação de risco

Na amostra aqui estudada, 86,4% dos pacientes tiveram seu risco de eventos coronarianos subestimado pelo ERF, de acordo com a presença de alguns dos critérios agravantes propostos pela SBC. Isso ratifica a idéia de que estimar a real probabilidade de ocorrer infarto agudo do miocárdio ou morte por doença coronária tem sido difícil quando a estratificação é baseada unicamente em fatores de risco tradicionais e escores como o ERF. Em um trabalho publicado por Akosah *et al*²² com 222 infartados sem DAC prévia ou equivalente, esse escore foi calculado no momento da hospitalização pelo evento e somente 10% dos pacientes foram considerados como de alto risco, e a maioria (72%) foi estratificada como de baixo risco CDV pelo ERF.

5.1.1 A síndrome metabólica

Dentro de uma amostra composta em sua maioria (65,2%) por pacientes obesos ou com sobrepeso e com circunferência abdominal aumentada (93,9%), a síndrome metabólica foi o critério agravante mais frequente, encontrada em 45 indivíduos (68,2%) da amostra ou 79% dos que foram reclassificados. Ela esteve presente em 58% e em 91% dos pacientes de baixo e médio risco, respectivamente.

Alguns estudos questionam a importância clínica da síndrome metabólica¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Os investigadores de Framingham, inclusive, não encontraram aumento no poder de predição de risco ao adicionar a obesidade abdominal, os níveis

de triglicérides e a glicemia de jejum ao seu algoritmo¹⁰⁷. Isoladamente, o ERF tem maior sensibilidade para identificar pacientes com chances de desenvolver DAC que a SM¹⁰⁸. Contudo, diversos outros trabalhos^{40, 42, 109-112} mostram que a SM agrega alto risco de doença aterosclerótica em longo prazo (*lifetime risk*), mesmo quando o risco em 10 anos é considerado baixo. Um desses estudos mostrou que 62% dos pacientes com infarto e SM eram considerados de baixo risco pelo ERF¹¹². Em outro trabalho, publicado por Santos *et al*¹¹³ considerando a presença de cálcio coronariano como desfecho, a SM foi significativamente associada à aterosclerose subclínica em pacientes de baixo risco.

5.1.2. A hipertrofia de ventrículo esquerdo

A HVE foi o segundo critério agravante de risco mais frequente, presente em 23 pacientes, o que equivale a 40% dos indivíduos que mudaram de risco. Todos eram hipertensos e 52% estavam em tratamento medicamentoso. A prevalência de HVE nessa população de doentes, utilizando critérios eletrocardiográficos¹¹⁴, varia de 30 a 60% (dependendo dos níveis pressóricos) e chega a 75% com critérios ecocardiográficos¹¹⁵. Na amostra aqui estudada, 58% dos hipertensos (PAS média $139,4 \pm 18,2$ e PAD $86,5 \pm 10,6$ mmHg) tinham HVE. Trabalho recentemente publicado fez análise ecocardiográfica em indivíduos com pressão arterial elevada e mostrou que a HVE continua sendo um critério de mais alto risco CDV mesmo após análise multivariada ajustando para tratamento, raça pressão arterial sistólica e ERF¹¹⁶.

5.1.3. A proteína c reativa de alta sensibilidade

O terceiro critério mais encontrado foi a PCRas. Ela estava aumentada em 18 pacientes, o que corresponde a 32% dos reclassificados. Apesar de alguns trabalhos apontarem que ela não tem poder aditivo em relação ao ERF, conforme demonstrado por Lloyd-Jone *et al*¹¹⁷, outros trabalhos mostram exatamente o contrário^{62-70,118}. Um algoritmo foi criado (Escore de Reynolds), há cerca de dois anos, acrescentando duas variáveis ao ERF: a PCRas e HFDAC. Cerca de 11 mil homens e 25 mil mulheres já foram avaliados com esse novo escore, que demonstrou um poder de reclassificar 40% das mulheres e 20% dos homens inicialmente considerados de baixo e médio risco pelo ERF^{17,119}. Utilizando apenas esses dois

critérios na nossa amostra, 26 (40%) pacientes seriam reclassificados, sendo 11 homens (33,3% do total de homens) e 15 mulheres (45,5% do total de mulheres).

5.1.4. A história familiar de DAC precoce

A HFDAC não foi o fator agravante mais frequente nesse estudo: foram 11 pacientes, 16% da amostra e 19% dos reclassificados. Entretanto, além de acrescentar poder de predição ao ERF¹²⁰, ela apresenta a grande vantagem de ser um marcador barato, pois é obtido pelo próprio médico, durante a anamnese. Logo, sua associação com outros agravantes aumenta o poder de reclassificação sem acarretar custo adicional. Na Tabela 7 observa-se isso, com queda no custo de reclassificação de um paciente quando a pesquisa da HFDAC é associada à SM em relação ao custo da pesquisa isolada dessa síndrome.

5.1.5. A insuficiência renal crônica

Assim como presença a de HFDAC, a IRC não foi um critério sensível de reclassificação no grupo estudado. Contudo, ela é um marcador específico, pois a prevalência de doença CDV chega a atingir 85% dos pacientes nefropatas⁵⁹. Isso certamente tem relação com o fato da IRC ser um estágio avançado da doença aterosclerótica no *continuum* cardiovascular¹²¹. De fato, não foi encontrado nenhum caso de IRC como critério agravante isolado na amostra. Dos dez pacientes com esse marcador, todos apresentavam SM, 70% tinham HVE e 50% aterosclerose subclínica de carótidas.

5.1.6. A aterosclerose subclínica de carótidas

Aterosclerose subclínica de carótida foi identificada em 17 pacientes da amostra, o que equivale a cerca de 30% dos indivíduos que mudaram de risco. Em recente estudo longitudinal com 1969 pacientes dislipidêmicos de baixo e médio risco acompanhados por 16 anos, o EMI foi um marcador independente e adicional ao ERF na predição de eventos coronarianos¹²². Outros trabalhos^{123,124} já tinham mostrado a independência do EMI em relação aos fatores de risco convencionais, entretanto cada vez mais publicações associam sua dependência à síndrome metabólica¹²⁵⁻¹²⁷. Na amostra avaliada, nenhum caso de ATCL se apresentou como critério agravante isolado e 88% deles (15 casos) estavam associados à SM.

5.2. A distribuição do risco cardiovascular após a pesquisa dos critérios agravantes

Este trabalho teve como amostra pacientes de um consultório cardiológico, com alta frequência de fatores de risco CDV. Seguindo o “racional” da SBC e usando apenas parte dos critérios agravantes por ela propostos, 86,4% dos indivíduos foram reclassificados, mostrando ao final que 12% eram de baixo risco, 55% eram de risco intermediário e 33% de risco alto. Não há dados nacionais que possam ser comparados com os nossos. A literatura internacional traz dados de reclassificação utilizando os critérios isoladamente, no máximo em duplas, avaliados numa população geral. Em metanálise publicada recentemente³⁰, 19% dos homens e 38% das mulheres mudariam de para alto risco CDV ao se acrescentar a pesquisa do ITB ao ERF. Usando o escore de Reynolds^{17,119}(ERF + HFDAC + PCRas), 5,5% dos pacientes foram reclassificados para alto risco.

5.3. O custo financeiro da reclassificação

A diretriz da SBC não determina quais agravantes devem ser solicitados para cada paciente. Entretanto, a combinação de critérios pesquisados influencia diretamente na chance de reclassificar os indivíduos que vão mudar de risco e no custo da reclassificação de cada um. De acordo com a amostra estudada, gasta-se US\$ 243,30 por paciente reclassificado se todos os agravantes aqui estudados forem pesquisados ou US\$ 142,78, com a mesma taxa de reclassificação, se a pesquisa de ATCL e IRC não for realizada. Pode-se gastar US\$ 18,43 se SM, HFDAC e PCRas forem pesquisados ou US\$ 249,60 se a opção for por pesquisar SM, HVE e ATCL, com a mesma chance de reclassificação. Dessa maneira, observa-se que os exames de imagem (ecocardiograma transtorácico e *scan duplex* de carótidas) encarecem a reestratificação e podem acrescentar pouco em termos de sensibilidade.

5.4. Considerações finais

5.4.1. Implicações do estudo

O presente trabalho indica a necessidade da pesquisa sistemática dos critérios agravantes de risco cardiovascular em pacientes de baixo e médio risco

cardiovascular pelo ERF. Acrescenta ainda que a investigação desses agravantes não pode ser realizada indiscriminadamente, devido ao alto custo para obtenção de alguns deles, especialmente quando comparados com a síndrome metabólica. Esse último dado demonstra ainda a importância da obesidade abdominal como marcador potencial de risco cardiovascular na prática clínica.

5.4.2. Limitações do estudo

Existem algumas considerações que limitam a interpretação dos dados aqui apresentados: (a) a amostra foi pequena, selecionada por conveniência, dentro de um grupo de pacientes de classe média atendidos num único serviço privado de cardiologia e isso certamente impede a extensão dos dados obtidos para a população geral; (b) nem todos os critérios agravantes de risco propostos pela SBC foram estudados e acrescentá-los poderia mudar as taxas de reclassificação e a análise de custo; (c) apesar de a SBC nivelar o peso relativo de cada fator agravante na reclassificação do risco CDV, não há evidências definitivas de que esse fato ocorre na prática. Portanto, novos estudos devem avaliar qual o melhor fator agravante considerando o valor preditivo e o custo de sua pesquisa.

6. CONCLUSÕES

1. Na amostra avaliada, a frequência de alguns dos critérios agravantes propostos pela SBC foi elevada. Os critérios que tiveram maior influência na reclassificação do risco estimado pelo ERF foram a presença de SM, seguida da hipertrofia ventricular esquerda e da presença de PCRs elevada.
2. O ERF subestimou o risco cardiovascular na maioria dos pacientes estudados, pois mais da metade dos indivíduos eram classificados pelo escore como de baixo risco, no início do estudo. A pesquisa sistemática dos critérios agravantes aqui estudados reclassificou 86,4% dos pacientes. Antes, a amostra era composta por 65,2% de indivíduos de baixo risco e 34,8% de médio risco; após a pesquisa dos agravantes, 12,1% dos pacientes eram de risco baixo, 54,6% de risco intermediário e 33,3% de alto risco cardiovascular.
3. A análise de custo realizada nos indivíduos avaliados mostrou que a pesquisa combinada dos critérios agravantes parece ser a melhor maneira de reestratificação de risco. Entretanto, a solicitação dos exames deve ser feita de maneira individualizada e criteriosa, pois dependendo da população examinada, determinados exames podem ser caros e/ou desnecessários.

7. REFERÊNCIAS

1. YUSUF S, REDDY S, OUNPUU S, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases, I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. **Circulation**, 104: 2746–2753, 2001.
2. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics_2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, 119: 480-486, 2009
3. LAURENTI R. **Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil**. In: NOBRE F, SERRANO JUNIOR CV. Tratado de Cardiologia – SOCESP. São Paulo: Manole, 2005, 16-21.
4. MYERBURG RJ, INTERIAN A JR, MITRANI RM, *et al.* Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. **Am J Cardiol**, 80:10F–19F, 1997.
5. KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease – six years follow-up experience: The Framingham Study. **Ann Intern Med**, 55:33-50, 1961.
6. HERRMANN JLV e SOUZA JAM. Check-up cardiológico: avaliação clínica e fatores de risco. **Rev Socesp**. 3:127-37, 2006.
7. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The Health Benefits Of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General**. Rockville, Md: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 90 pages, 1990.
8. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD *et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, 16:434-444, 1993.
9. VERSCHUREN WM, JACOBS DR, BLOEMBERG BP, *et al.* Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five year follow-up of the Seven Countries Study. **JAMA**, 274:131-136, 1995.
10. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **Lancet**, 335:765-774, 1990.
11. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, 97: 1837–1847, 1998.

12. GRUNDY SM, PASTERNAK R, GREENLAND P, *et al.* AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of cardiology. **J Am Coll Cardiol**, 34: 1348 – 1359, 1999.
13. 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 Münster (PROCAM) Study. **Circulation**, 105;310-315, 2002.
14. TUNSTALL-PEDOE, H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. **BMJ**, 303:744-7, 1991.
15. POCOCK SJ, MCCORMACK V, GUEYFFIER F *et al.* A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised from blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. **BMJ**, 323;75-81, 2001.
16. NAGHAVI M, FALK E, HECHT HS, *et al.* From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient—Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. **Am J Cardiol**, 98[suppl]:2H–15H, 2006.
17. RIDKER PM, BURING JE, RIFA N, *et al.* Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women The Reynolds Risk Score. **JAMA**, 297:611-619, 2007.
18. HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **N Engl J Med**, 339:229 –234, 1998.
19. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, 106:3143–21, 2002.
20. WOOD D, DE BACKER G, FAEGERMAN O, *et al.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and others societies on coronary prevention. **Eur Heart J**, 19: 1434-503, 1998.
21. IV DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE DO DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arq Bras Cardiol**, 88 (Suppl I): 1-19, 2007.

22. AKOSAH MD, KWAME O, SCHAPER A, *et al.* Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? **J Am Coll Cardiol**, 41:1475–9, 2003.
23. GREENLAND P, SMITH SC, GRUNDY SM. Improving Coronary Heart Disease Risk assessment in Asymptomatic People. Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. **Circulation**, 104:1863-1867, 2001.
24. BRINDLE P, BESWICK AD, FAHEY T, *et al.* Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **Heart**, 92(12):1752-1759, 2006.
25. FORD ES, GILES WH, MOKDAD AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **J Am Coll Cardiol**, 43:1791-1796, 2004
26. JACOBSON TA, GRIFFITHS GG, VARAS C, *et al.* Impact of evidence-based “clinical judgment” on the number of American adults requiring lipid lowering therapy based on updated NHANES III data. National Health and Nutrition Examination Survey. **Arch Intern Med**, 160:1361–9, 2000.
27. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, LENNON L, *et al.* Metabolic syndrome vs. Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. **Arch Intern Med**, 165(22):2644-2650, 2005.
28. CUSHMAN M, ARNOLD AM, PSATY BM, *et al.* C reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, 112 (1):25-31, 2005.
29. TSIMIKAS S, WILLERSON JT, RIDKER PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. **J Am Coll Cardiol**, 47(8)(suppl):C19-C31, 2006.
30. ANKLE BRACHIAL INDEX COLABORATION. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality. **JAMA**, 300(2):197-208, 2008.
31. MYERS RH, KIELY DK, CUPPLES LA, *et al.* Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. **Am Heart J**, 120:963–969, 1990.
32. SESSO HD, LEE IM, GRAZIANO JM *et al.* Maternal and Paternal History of Myocardial Infarction and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women. **Circulation**, 104:393-398, 2001.
33. DE BACKER G, AMBROSIONI E, BORCH-JOHNSEN K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. **Eur Heart J**, 24:1601–1610, 2003.

34. GRUNDY SM, BALADY GJ, CRIQUI MH, *et al.* Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. **Circulation**, 97: 1876–1887, 1998.
35. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Physical activity and health: a Report of the Surgeon General**. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 278 pages, 1996.
36. ECKEL RH, KRAUSS RM. AHA Nutrition Committee. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. **Circulation**, 97:2099-100, 1998.
37. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, 287:356-, 2002.
38. HAFFNER S, TAEGTMEYER H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. **Circulation**, 108:1541–1545, 2003.
39. REAVEN GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. **Physiol Rev**, 75:473-86, 1995.
40. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, 288: 2709–2716, 2002.
41. GANG H, QIAO Q, TUOMILEHTO J, *et al.* The DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Arch Intern Med**, 164:1066–1076, 2004.
42. ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, 24:683-9, 2001.
43. ROSSING P, HOUGAARD P, BORCH-JOHNSEN K, *et al.* Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. **BMJ**, 313:779–784, 1996.
44. GERSTEIN HC, MANN JF, POGUE J, *et al.* Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study: the HOPE Study Investigators. **Diabetes Care**, 23(suppl 2):B35–B39, 2000.
45. HILLEGE HL, FIDLER V, DIERCKS, GFH, *et al.* Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. **Circulation**, 106:1777-178, 2002.

46. PEDRINELLI R, PENNO G, DELL'OMO G, *et al.* Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. **Hypertension**, 34:491–495, 1999.
47. NADRUZ WJR, FRANCHINI KG. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamentos cardíacos na hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, 8: 424-24, 2001.
48. KANNEL WB, GORDON T, OFFUTT D. Left ventricular hypertrophy by eletrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. **Ann Int Med**, 71: 89-105, 1969.
49. HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP. Five years finding of de Hypertension detection and follow-up program. Reduction of mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. **JAMA**, 242: 2562-2571, 1979.
50. LEVY D, ANDERSON KM, SAVAGE DD *et al.* Ecocardiographically detected left ventricular hypertrophy. Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. **Ann Intern Med**, 108: 7-16, 1988.
51. SYTKOWSKI PA, D'AGOSTINHO RB, BELANGER AJ, *et al.* Secular trends in long-term sustained hypertension, long- treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950–1990. **Circulation**, 93:697–703, 1996.
52. TOYOSHIMA H, PARK YD, YSHIKAWA Y. Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. **Am J Cardiol**, 49(8): 1938-45, 1982.
53. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, 39: Suppl 1:S1-S266, 2002.
54. CULLETON BF, LARSON MG, WILSON PWF, *et al.* Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. **Kidney Int**, 56:2214 –2219, 1999.
55. WRIGHT RS, REEDER GS, HERZOG CA, *et al.* Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. **Ann Intern Med**, 137:563-70, 2002.
56. AL SUWAIDI J, REDDAN DN, WILLIAMS K, *et al.* Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. **Circulation**, 106: 974-80, 2002.
57. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **N Engl J Med**, 351:1296 –1305, 2004.
58. SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American

Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Hypertension**, 42:1050–1065, 2003.

59. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. **Kidney Int**, 47:186–193, 1995.

60. ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med**, 340:115–126, 1999.

61. CALABRÓ P, WILLERSON JT, YEH ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. **Circulation**, 108:1930–1932, 2003.

62. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, 107:499–511, 2003.

63. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, 336:973–979, 1997.

64. RIDKER PM, RIFAI N, COOK NR, *et al.* Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. **JAMA**, 294:326–333, 2005.

65. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFIELD GM, *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Engl J Med**, 350:1387–1397, 2004.

66. MORA S, RIFAI N, BURING JE *et al.* Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. **Circulation**, 114:381–387, 2006.

67. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FAH *et al.* Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. **N Engl J Med**, 359:2195–2207, 2008.

68. RIDKER PM, RIFAI N, ROSE L, *et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med**, 347: 1557–1565, 2002.

69. KOENIG W, LÖWEL H, BAUMERT J, *et al.* C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score. Implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. **Circulation**, 109:1349–1353, 2004.

70. ALBERT MA, GLYNN RJ, RIDKER PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. **Circulation**, 108:161–165, 2003.
71. CRAVEN TE, RYU JE, ESPELAND MA *et al.* Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. **Circulation**, 82:1230-1242, 1990.
72. KULLER LH. AHA Symposium/Epidemiology Meeting: atherosclerosis. Discussion: why measure atherosclerosis? **Circulation**, 87(suppl II):II-34-II-37, 1993.
73. SALONEN JT, SALONEN R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. **Arterioscler Thromb**, 11:1245-1249, 1991.
74. AUTRET A, SAUDEAU D, BERTAND PH, *et al.* Stroke risk in patients with carotid stenosis. **Lancet**, 1:888-890, 1987.
75. GREENLAND P, ABRAMS J, AURIGEMMA GP, *et al.* Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention. Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden. **Circulation**, 101:e16–e22, 2000.
76. AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER FJ, *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **J Am Coll Cardiol**, 15(4):827-32, 1990.
77. WEXLER L, BRUNDAGE B, CROUSE J, *et al.* Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association: writing group. **Circulation**, 94:1175–1192, 1996.
78. WONG ND, KOUWABUNPAT D, VO AN, *et al.* Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. **Am Heart J**, 127(2):422-30, 1994.
79. RAGGI P, CALLISTER TQ, COOIL B, *et al.* Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. **Circulation**, 101:850-5, 2000.
80. ARAD Y, SPADARO LA, GOODMAN K, *et al.* Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. **J Am Coll Cardiol**, 36:1253-60, 2000.
81. LORENZ MW, MARKUS HS, BOTS ML, *et al.* Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation**, 115(4): 459 – 467, 2007.
82. PIGNOLI P, TREMOLI E, POLI A, *et al.* Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, 74:1399 – 1406, 1986.

83. ROSVALL M, JANZON L, BERGLUND G, *et al.* Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. **Atherosclerosis**, 179:325–331, 2005.
84. LORENZ MW, VON KEGLER S, STEINMETZ H, *et al.* Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). **Stroke**, 37:87–92, 2006.
85. LORENZ MW, MARKUS HS, BOTS ML, *et al.* Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. **Circulation**, 115:459-467, 2007.
86. BARNETT HJ, TAYLOR DW, ELIASZIW M, *et al.* The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. **N Engl J Med**, 339:1415-25, 1998.
87. NORRIS JW, ZHU CZ, BORNSTEIN NM, *et al.* Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. **Stroke**, 22:1485-90, 1991.
88. HOBSON RW II, WEISS DG, FIELDS WS, *et al.* The Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. **N Engl J Med**, 328:221-7, 1993.
89. CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. **Stroke**, 22:1229-35, 1991.
90. LENG GC, FOWKES FGR, LEE AJ, *et al.* Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. **BMJ**, 313:1440-3, 1996.
91. VOGT MT, CAULEY JA, NEWMAN AB, *et al.* Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. **JAMA**, 270:465-9, 1993.
92. Internet: www.sbh.org.br/documetos/index.asp - Download em 16/11/2006.
93. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Rev SBH**, 7(4): 122-162, 2005.
94. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDERICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, 18:499-502, 1972.
95. Internet: <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiiii/calculator.asp?usertype=prof>.
96. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, 23(5): 469-80, 2006.
97. DUBOIS D, DUBOIS E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch Intern Med**, 17:862, 1916.

98. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, 57:450-8, 1986.
99. LANG RM, BIERING M, DEVEREUX RB, *et al.* Recommendations for Chamber Quantification: a report from the American Society of Echocardiography's, guidelines and standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, 18: 1440-63, 2005.
100. COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, 16:31-41, 1976.
101. EBRAHIM S, PAPACOSTA O, WHINCUP P *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. **Stroke**, 30:841-850, 1999.
102. NORMATIZAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS E DAS TÉCNICAS PARA REALIZAÇÃO DE EXAMES DE ULTRA-SONOGRAFIA VASCULAR. **Arq Bras Cardiol**, 82(supl VI): 1-11, 2004.
103. Internet: http://www.ramb.org.br/CBHPM_4_Edicao.pdf
104. DE ZEEUW D, BAKKER SJ. Does the metabolic syndrome add to the diagnosis and treatment of cardiovascular disease? **Nat Clin Pract Cardiovasc Med**, Jul. 5, Suppl 1:S10-4, 2008.
105. RICHARD KAHN, JOHN BUSE, ELE FERRANNINI, MICHAEL STERN. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. **Diabetes Care** 28:2289-2304, 2005.
106. GERALD M REAVEN. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **Am J Clin Nutr**, 83:1237- 47, 2006.
107. WILSON PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 33:467- 481, 2004.
108. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, LENNON L, *et al.* Metabolic Syndrome vs. Framingham Risk Score for Prediction of Coronary Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes Mellitus. **Arch Intern Med**, 165:2644-2650, 2005.
109. MALIK S, WONG ND, FRANKLIN SS, *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. **Circulation**, 110:1245-1250, 2004.
110. MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, *et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes Care**, 28:385-390, 2005.

111. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, 112:2735-2752, 2005.
112. ZARICH S, LUCIANO C, HULFORD J *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? **Diabetes Vasc Dis Res**, 3:103–07, 2006.
113. SANTOS RD, NASIR K, TUFAIL K, *et al.* Metabolic syndrome is associated with coronary artery calcium in asymptomatic white Brazilian men considered low-risk by Framingham risk score. **Prev Cardiol**, 10(3):141-6, 2007.
114. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, JULIUS S *et al.* Characteristics of 9194 Patients With Left Ventricular Hypertrophy The LIFE Study. **Hypertension**, 32:989-997, 1998.
115. GABRIEL RCA. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in Essentials hypertension: the VITAE study. **J Hypertens**, 17: 1471-1480, 1999.
116. GERDTS E, CRAMARIUC D, DE SIMONE G, *et al.* Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). **Eur J Echocardiogr**, 9(6):809-15, 2008.
117. LLOYD-JONES DM, LIU K, TIAN L *et al.* Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease. **Ann Intern Med**, 145:35-42, 2006.
118. RIDKER PM, WILSON PWF, GRUNDY SM. Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? **Circulation**, 109:2818-2825, 2006.
119. RIDKER PM, PAYNTER NP, RIFAI N, *et al.* C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. **Circulation**, 118(22):2243-51, 2008.
120. NASIR K, BUDOFF MJ, WONG ND, *et al.* Family History of Premature Coronary Heart Disease and Coronary Artery Calcification Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Circulation**, 116:619-626, 2007.
121. DZAU VJ, ANTMAN EM, BLACK HR *et al.* The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). **Circulation**, 114:2850-2870, 2006.
122. BALDASSARRE D, AMATO M, PUSTINA L, *et al.* Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. **Atherosclerosis**, 191(2):403-8, 2007.

123. O'LEARY DH, POLAK JF, KRONMAL RA, *et al.* The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. **N Engl J Med**, 340:14-22, 1999.
124. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L, *et al.* The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. **Ann Intern Med**, 128:262-9, 1998.
125. KAWAMOTO R, TOMITA H, OHTSUKA N, *et al.* Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotida intima-media thickness. **J Atheroscle Thromb**, 14:78-85, 2007.
126. DAWSON JD, SONKA M, BLECHA MB, *et al.* Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring study. **J Am Coll Cardiol**, 53:2273-9, 2009.
127. ALAIN G. BERTONI, NATHAN D. WONG, STEVEN SHEA, *et al.* Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Subclinical Atherosclerosis. **Diabetes Care** 30:2951-2956, 2007.