



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

João Pedro Barros Tavares

Avaliação do risco cardiovascular: Impacto das modalidades actuais
de imagem

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João Pedro Barros Tavares

Avaliação do risco cardiovascular: Impacto das modalidades
actuais de imagem

Mestrado Integrado em Medicina

Área: **Cardiologia**

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professor Doutor Filipe Macedo

Revista: Arquivos de Medicina

Abril, 2011

FMUP

Nome: João Pedro Barros Tavares

Endereço electrónico: med04038@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Avaliação do risco cardiovascular: Impacto das modalidades actuais de imagem

Nome completo do Orientador:

Luís Filipe Pereira Vilela Macedo

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto de opção:

Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: _____

JOÃO PEDRO BARROS TAVARES

Eu, João Pedro Barros Tavares, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801038, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura:

JOÃO PEDRO BARROS TAVARES

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Filipe Macedo, pela possibilidade de realizar a monografia na área da Cardiologia e orientação.

À Dra. Marta Andrade, por toda a ajuda, carinho e compreensão, sem a qual este trabalho não seria o mesmo.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao meu irmão, pela hipótese de encarar a vida de uma perspectiva diferente.

À Marta, pela compreensão nos momentos de decisões difíceis.

Índice

Página do Título.....	2
Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Estratificação e cálculo do risco cardiovascular global	8
Novos factores de risco cardiovascular	11
Risco cardiovascular nos Diabéticos	14
Risco cardiovascular nas mulheres	15
Utilidade dos novos métodos imagiológicos	16
Conclusão	21
Bibliografia.....	23

Avaliação do risco cardiovascular: Impacto das modalidades actuais de imagem

Tavares J, Macedo F

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

João Pedro Barros Tavares

Quinta da Ortiga, lote 27

3720-090 Oliveira de Azemeís

Oliveira de Azemeís

918403260

med04038@med.up.pt

Resumo: 237 palavras

Abstract: 222 palavras

Texto principal: 4508 palavras

Lista de abreviaturas

RCG - Risco cardiovascular global

HTA – Hipertensão arterial

DM – Diabetes *Mellitus*

DAC - Doença arterial coronária

PCR - Proteína C-reativa

Lp a - Lipoproteína a

ITB – Índice tornozelo-braço

EIMC – Espessura da íntima-média carotídea

CAC – Cálcio arterial coronário

EPAC – Espessura da parede arterial coronária

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

SCORE - *Systematic Coronary Risk Evaluation*

AVC - Acidente vascular cerebral

HDL – *High density lipoprotein*

TC – Tomografia computadorizada

RM – Ressonância magnética

DM1- Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

IRC – Insuficiência Renal Crónica

DECODE – *Diabetes Epidemiology Collaboration Analysis of Diagnostic criteria in Europe*

ASCI – *Asian Society of Cardiovascular Imaging*

EIMF – Espessura da íntima-média femoral

MESA – The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Resumo

O risco cardiovascular global, calculado com base em factores de risco cardiovasculares, permite estratificar os indivíduos face à hipótese de sofrerem eventos coronários ou cérebro-vasculares num dado período de tempo. O objectivo deste trabalho foi rever a literatura referente à avaliação do risco cardiovascular em pacientes assintomáticos, dando particular ênfase ao papel dos métodos imagiológicos.

Os *scores* de risco cardiovascular são uma ferramenta importante no estabelecimento de prioridades a nível de prevenção primária, destacando-se a escala de *Framingham* e a escala SCORE. Estes *scores* baseiam-se em factores de risco tradicionais, não incluindo os marcadores de risco cardiovascular emergentes, do foro analítico e clínico ou ainda parâmetros imagiológicos avaliáveis por ressonância magnética, tomografia computadorizada ou eco-doppler.

Sabe-se que a maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos sem doença arterial coronária conhecida, com risco cardiovascular global baixo ou intermédio e de sub-grupos com características particulares como as mulheres e os diabéticos, o que sublinha a importância de uma avaliação precoce, regular e dinâmica com recurso a métodos imagiológicos não-invasivos, sempre que necessário. Entre os vários métodos imagiológicos existentes, a avaliação do cálcio arterial coronário através da tomografia computadorizada e da espessura intima-média carotídea com o eco-doppler são as medidas imagiológicas mais extensamente avaliadas e comprovadas na literatura.

A utilização de novas estratégias de prevenção primária para a doença cardiovascular permitirá um acompanhamento precoce e ideal do indivíduo em risco, através da educação para a saúde, terapêutica farmacológica e programas multidisciplinares.

Palavras-chave: Risco cardiovascular global, factores de risco, métodos imagiológicos, prevenção primária

Abstract

The global cardiovascular risk calculated based on cardiovascular risk factors, allows stratification of subjects according to the chance of undergoing coronary or cerebrovascular events in a given period of time. The purpose of this study was to review the literature concerning the assessment of cardiovascular risk in asymptomatic patients, giving particular emphasis to the role of imaging methods.

Cardiovascular risk scores are important tools in setting priorities concerning primary prevention, mainly with the Framingham and SCORE scales. These scores are based on traditional risk factors, excluding the emerging cardiovascular risk markers, such as analytical and clinical measurements or imagiologic parameters assessable by magnetic resonance imaging, computerized tomography or doppler.

It is known that most cardiovascular events occur in individuals without known coronary artery disease, with low or intermediate cardiovascular risk and sub-groups with particular characteristics such as women and diabetics, which underscores the importance of an early, regular and dynamic assessment, using noninvasive imaging methods when necessary. Among the various imaging methods available, the assessment of coronary artery calcium by computed tomography and carotid intima-media thickness with the Doppler imaging measures are more thoroughly evaluated and documented in the literature.

The use of new primary prevention strategies for cardiovascular disease will enable early and ideal monitoring of the individual at risk and taking measures through health education, drug therapy and multidisciplinary programs.

Key-words: Global cardiovascular risk, risk factors, imagiologic methods, primary prevention

Introdução

A doença aterosclerótica tem início precoce, é de evolução longa e progressiva e está associada a doenças cérebro e cardiovasculares, constituindo uma causa *major* de morbi-mortalidade. A sua fisiopatologia é multifactorial, com envolvimento de factores genéticos, ambientais, hemodinâmicos, dietéticos, metabólicos e inflamatórios, entre outros. (1-3)

O risco cardiovascular global (RCG) resulta da interacção da totalidade de factores de risco presentes num indivíduo, permitindo identificar pacientes em alto risco de sofrerem eventos cérebro ou cardiovasculares. Pode ser calculado recorrendo a algoritmos matemáticos obtidos através de grandes estudos epidemiológicos e representa uma forma simples e objectiva de determinar a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular nos dez anos subsequentes. (4)

Existem factores de risco cardiovascular tradicionais, reconhecidos e há muito aplicados na prática clínica, como sexo, idade, hipertensão arterial (HTA), Diabetes *Mellitus* (DM), dislipidemia, tabagismo, obesidade e factores genéticos, que têm uma interacção sinérgica e multiplicativa entre si. Indivíduos que atingem os 50 anos de idade com todos os factores de risco cardiovascular modificáveis tradicionais em valores óptimos, têm uma baixa probabilidade de vir a desenvolver doença cardiovascular nos restantes anos de vida, ao passo que, a presença concomitante de vários factores de risco e um pior controlo dos mesmos, aumenta acentuadamente o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. (1, 3, 5, 6) Porém, por si só, o uso de factores de risco cardiovascular tradicionais é impreciso, predizendo menos de metade dos eventos cardiovasculares futuros e não identifica de forma satisfatória os indivíduos, sintomáticos ou assintomáticos, com doença arterial coronária (DAC). (2, 5)

Em termos de prevenção primária, a detecção de pacientes assintomáticos com risco cardiovascular elevado é um ponto de crucial importância com vista à diminuição da morbidade e mortalidade de causa vascular. A relação custo-benefício de medidas preventivas e de intervenção precoce pode vir a revelar-se bastante frutífera, na medida em que a disponibilidade de opções de tratamento e acompanhamento optimizado na doença precoce se tem tornado uma realidade nos últimos anos.

É reconhecido que as intervenções em prevenção primária são mais eficazes, em termos de número absoluto de mortes, do que intervenções populacionais secundárias. (7) Assim sendo, urge reorganizar e generalizar a prevenção das doenças cardiovasculares, nomeadamente através da utilização de novas ferramentas para o cálculo do risco cardiovascular individual, da forma mais eficaz possível. Estas serão, em breve, a maior causa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo (8, 9). Neste contexto, surgem os factores de risco cardiovascular emergentes, como a proteína C-reativa (PCR), resistência à insulina, hiper-homocisteinemia, lipoproteína a (Lp a), micro ou macroalbuminúria, índice tornozelo-braço (ITB), oftalmoscopia para avaliação directa da aterosclerose, espessura da íntima-média carotídea (EIMC), cálcio arterial coronário (CAC), espessura da parede arterial coronária (EPAC), teste de isquemia miocárdica ou outros exames imagiológicos.

O objectivo deste trabalho foi rever a literatura referente à avaliação do risco cardiovascular em pacientes assintomáticos, dando particular ênfase ao papel dos métodos imagiológicos. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MedLine, utilizando os termos Mesh: “*Cardiovascular risk*”, “*Risk factors*”, “*Cardiac Imagiology*”, “*Asymptomatic*” e consultadas fontes documentais de referência nas áreas de Cardiologia, Medicina Geral e Familiar e Medicina Interna, incluindo recomendações de várias organizações internacionais relativas à avaliação do risco cardiovascular. De referir que foram consultados estudos não incluídos na pesquisa inicial, citados nos artigos da mesma.

Estratificação e cálculo do risco cardiovascular global

Os *scores* de risco cardiovascular são ferramentas de elevada utilidade na definição de prioridades para o tratamento preventivo. A sua simplicidade é um dos principais critérios de utilidade, tendo em vista o reforço positivo ao trabalho de prevenção. (10)

A sua realização implica a recolha de dados através de estudos de coorte seguidos por um período de vários anos, relacionando os factores de risco presentes no início do estudo com a subsequente morbidade e mortalidade do foro cardiovascular. A projecção destes dados numa população assintomática ajuda a prever a incidência de doença cardiovascular. (10, 11)

O modelo do *Framingham Heart Study*, que tem sido actualizado ao longo dos anos, foi construído com base num estudo que avaliou durante 60 anos, a pressão arterial, o tabagismo e os níveis séricos de colesterol, relacionando-os com a idade e sexo. (10, 12) Permitiu a classificação dos pacientes em três categorias de risco: baixo, intermédio e alto, que correspondem a diferentes riscos percentuais de doença arterial coronária em dez anos. Neste estudo, um risco de ocorrência de evento coronário aos dez anos igual ou superior a 20%, foi definido como o valor *cut-off* a partir do qual deverá haver acompanhamento médico intensivo, no sentido de intervir na alteração dos factores de risco, por meios comportamentais, farmacológicos e/ou cirúrgicos. Contudo, este valor de *cut-off* tem sido fonte de contestação, na medida em que parece subestimar o risco de indivíduos jovens com factores de risco elevados. (13) Refira-se que a maioria dos participantes no estudo que serviu de base à construção da escala eram caucasianos, o que pode implicar falta de precisão na extrapolação para outras raças e apenas reflecte a realidade duma pequena população do nordeste americano, com estilos de vida peculiares e não objectiváveis pelos factores tidos em conta. (11) A definição de eventos não fatais usada neste estudo difere daquelas usadas na maioria dos estudos (inclui enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal, angina de novo e angina instável), o que diminui a reprodutibilidade. (11, 13) A introdução de algumas características genéticas não permitiu melhorar as predições realizadas recorrendo à escala de *Framingham*. (14)

A escala SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), criada em 2003 pelo *European Score Group* com o objectivo de suplementar as lacunas e substituir a escala de *Framingham* no continente europeu, é o instrumento utilizado para estratificação de risco cardiovascular na Europa e, mais concretamente em Portugal, de acordo com a circular normativa da Direcção-Geral de Saúde, publicada em Abril de 2007. (15) Esta escala avalia a mortalidade por doença cardiovascular total, incluindo doença coronária fatal e doença não coronária fatal, isto é, acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica fatais e excluindo os eventos não fatais. A exclusão destes eventos foi uma medida tomada com vista ao aumento da reprodutibilidade dos dados. De referir que este algoritmo de cálculo de risco cardiovascular baseado nos factores de risco tradicionais para doença arterial coronária, frequentemente subestima a probabilidade de eventos coronários, especialmente em mulheres e indivíduos jovens. (1, 16, 17) Observações recentes demonstraram a necessidade desta escala ser recalibrada para as diferentes populações europeias, nomeadamente para diferenciar mais eficazmente as regiões europeias de alto e baixo risco cardiovascular. (10)

Em Itália, o “*Progetto Cuore*”, com início em 2004, propôs-se a criar uma tabela de risco para prever a possibilidade de eventos cardiovasculares na população italiana, com base em estudos longitudinais realizados nessa mesma população nas décadas de 80 e 90. (4, 18) Nesta escala de risco foram analisadas oito variáveis de risco: idade, sexo, história de DM, hábitos tabágicos, pressão arterial sistólica, colesterolemia total, colesterol HDL (*high-density lipoprotein*) e uso de terapêutica anti-hipertensiva. Note-se que a Itália foi, tal como Portugal, um dos oito países europeus definidos pelo *European Score Group* como região de baixo risco cardiovascular, recorrendo por isso a folhas de cálculo diferentes das utilizadas nos países previamente definidos como de alto risco cardiovascular. (13)

Para além dos *scores* de risco já referidos, vários outros foram criados, tais como o ASSIGN, o QRISK ou o REGICOR, por exemplo. (19-21)

Note-se que o cálculo de risco realizado através destes instrumentos revela-se pouco preciso em determinadas sub-populações com características particulares, tais como os pacientes com DM e mulheres. (13)

Uma grande proporção dos pacientes com morte súbita cardíaca ou EAM não fatal não têm qualquer tipo de sintomatologia prévia, nomeadamente dor torácica, o que sublinha a importância da detecção precoce de indivíduos em risco. Realça-se o acompanhamento médico de todos os que possuam doença aterosclerótica subclínica. Apesar deste facto, o maior marcador de risco cardiovascular é a doença cardiovascular pré-existente, exigindo-se nestes casos prevenção secundária.

Como já foi referido, a maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos sem doença arterial coronária conhecida e com risco cardiovascular global baixo ou intermédio. A utilização destas ferramentas tem revelado inconsistências, com muitos falsos positivos e indivíduos de alto risco indevidamente classificados. Para adoptar um *score* em toda a acção preventiva numa população, é importante ter em conta a noção de justiça social, nomeadamente não negligenciando secções da população em risco por razões não identificadas pelos factores de risco tradicionais. (10) Assim, o desenvolvimento de novas estratégias preventivas pode beneficiar a identificação de, entre os indivíduos classificados com risco intermédio, aqueles que tenham uma maior probabilidade de vir a desenvolver eventos cardiovasculares. (7) Estas estratégias podem incluir medições clínicas (ITB, oftalmoscopia), parâmetros analíticos (PCR, microalbuminúria, níveis de homocisteína) e medidas imagiológicas (tomografia computadorizada (TC), eco-doppler carotídeo, ressonância magnética (RM)).

Novos factores de risco cardiovascular

Os factores de risco tradicionais para a aterosclerose são muito prevalentes na população geral, diminuindo a precisão dos algoritmos de predição do risco cardiovascular. (22) Recentemente, uma melhor compreensão do papel da inflamação na etiopatogénese da aterosclerose permitiu a utilização de marcadores inflamatórios de modo a melhor identificar os indivíduos em maior risco. Assim, tem-se verificado uma importância crescente dos novos marcadores analíticos, que poderão prever eventos cardiovasculares futuros. (2)

Elevações ligeiras na PCR predizem EAM, AVC e outras mortes de causa vascular numa variedade de contextos clínicos. (2) Indivíduos sem patologia com valores de PCR no quartil superior (os 25% superiores) têm um risco duas a quatro vezes superior de desenvolverem doença aterosclerótica comparativamente aos que se encontram nos quartis inferiores. De modo a utilizar a PCR para avaliar o risco de doença cardiovascular ou vascular periférica, devem ser considerados resultados basais obtidos em pelo menos duas ocasiões distintas, separadas por um período de pelo menos duas semanas. (23)

A resistência à insulina tem sido observada na HTA essencial, DM não insulino-dependente com hiper-trigliceridemia e tabagismo. Está associada a rigidez da parede arterial e pensa-se que esta resistência e a hiper-insulinemia consequente, contribuam para o início do estadio precoce de aterosclerose. Estudos demonstram que a alteração do metabolismo da glicose e acção da insulina modificam substancialmente a estrutura e função da parede arterial e estimulam a proliferação de células de músculo liso arterial, com iniciação e progressão da aterosclerose, contribuindo para um estado de inflamação sistémica. (2, 24)

Evidência crescente aponta a hiper-homocisteínemia como um factor de risco modificável e independente para doença cardiovascular na população geral, sendo a sua importância comparável à dos hábitos tabágicos ou hiper-lipidemia. (25, 26) Níveis elevados de homocisteína são tóxicos para o endotélio vascular, causando disfunção endotelial e contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose, com tendência trombótica e aterogénica.

Níveis elevados de lipoproteína a têm sido reconhecidos como factor de risco hereditário para aterosclerose precoce e avançada em diferentes territórios vasculares, estando associados a níveis mais altos no *score* de *Framingham*. (2)

A hiper-homocisteinemia e níveis elevados de Lp a são factores de risco emergentes potencialmente úteis para predizer futuros eventos cardíacos.

A microalbuminúria, definida como a excreção urinária diária de 30 a 300 mg de albumina, pode representar um dano vascular num território mais extenso do que a microvasculatura renal. Apesar do limite inferior ter sido escolhido pelo facto de 95% dos indivíduos “normais” terem taxas de excreção abaixo desse mesmo valor, foi reconhecido um risco aumentado de progressão para nefropatia em indivíduos com taxas de excreção entre os valores mais altos dos parâmetros “normais”. Num estudo observacional internacional com 21050 participantes de 26 países diferentes, foi demonstrada uma elevada prevalência (58,4%) de microalbuminúria em pacientes com alto risco cardiovascular. (27)

Existe uma associação entre a taxa de excreção urinária de albumina e DM, HTA, dislipidemia, hiper-homocisteinemia e tabagismo, sendo que uma meta-análise que envolvia 26 estudos de coorte, definiu uma relação com resposta dependente da dose. Indivíduos com microalbuminúria tinham o seu risco de DAC aumentado em 50%, ao passo que os pacientes com macroalbuminúria (excreção urinária de albumina superior a 300 mg/dia) tinham duplicado o seu risco de DAC. (8, 28)

O conteúdo de colesterol da pele é um medidor não-invasivo, de obtenção fácil, que pode ser útil na identificação de aterosclerose subclínica em adultos assintomáticos, mesmo após controlo dos factores de risco e do RCG calculado através do modelo de *Framingham*. Tzou et al foram os primeiros a comprovar uma associação independente entre o conteúdo de colesterol da pele e aterosclerose subclínica, demonstrando que um aumento de dez unidades no conteúdo de colesterol da pele estaria associado a um aumento de risco de 1,5 na probabilidade de estarem situados no quartil mais alto de EIMC. (29)

O recurso a medições clínicas tem sido uma realidade crescente, permitindo a reclassificação de uma porção substancial de pacientes para a categoria de alto risco. O ITB é um teste diagnóstico simples e não-invasivo que foi validado na detecção de estenoses em mais de 50% das artérias dos membros

inferiores. (30, 31) Valores de ITB inferiores a 0,9 permitem o diagnóstico de doença arterial periférica em doentes assintomáticos com sensibilidade de 95% e especificidade de 99%, quando comparados com a referência padrão, a angiografia. (32) Note-se que a reclassificação de pacientes recorrendo a este índice tem sido mais marcada em indivíduos do sexo feminino. (31)

A doença coronária tem um componente genético marcado, como foi demonstrado por estudos em gémeos monozigóticos e familiares. As famílias de alto risco cardiovascular representam uma proporção significativa dos casos da população geral. (33) Crê-se que, com o advento de novas técnicas de genética e pesquisa molecular, seja possível, no futuro, a identificação de novos factores de risco com efeito baixo a moderado na patologia aterosclerótica. (22) Neste âmbito, a existência de um polimorfismo no gene 9p21.3, foi investigada como factor de risco na melhoria dos algoritmos de cálculo de risco cardiovascular, porém os resultados dos estudos foram inconclusivos. (33, 34)

Risco cardiovascular nos diabéticos

Segundo recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, os doentes com DM tipo 1 (DM1) ou DM tipo 2 (DM2) devem, tal como os doentes com microalbuminúria, insuficiência renal crónica (IRC) ou aneurisma da aorta abdominal, ser considerados em termos de RCG de forma equivalente aos pacientes com doença cardiovascular estabelecida. (24) Este aumento do risco, que é paralelo ao aumento nos níveis de Hemoglobina A1c, reflecte-se na mortalidade, sendo a doença coronária a principal causa de morte no diabético em território europeu. (35)

No estudo DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaboration Analysis of Diagnostic criteria in Europe*) foi demonstrado que tanto a glicemia em jejum como a glicemia pós-prandial são factores de risco independentes para morbi-mortalidade cardiovascular e de outras causas, mesmo em indivíduos sem diagnóstico de DM. (35)

O estudo *Framingham* incluiu um número reduzido de indivíduos com DM e usou a sua própria definição de evento coronário não fatal e fatal, com tendência para subvalorizar o risco nos indivíduos diabéticos. (11, 13)

A escala SCORE, apesar de não possuir folhas de cálculo distintas para os diabéticos, multiplica o risco obtido por dois nos homens e por quatro nas mulheres, com DM. (11, 36)

Em 2007, um estudo publicado pela revista *Diabetes Care* revelou que o cálculo da estimativa de risco cardiovascular pela escala de *Framingham*, SCORE e estudo DECODE não era fiável, o que sublinha a necessidade de considerar a utilização de medições clínicas e analíticas, assim como de medidas imagiológicas na elaboração de algoritmos matemáticos de atribuição de risco para este sub-grupo de pacientes. (37)

Risco cardiovascular nas mulheres

Os estudos que serviram de base às ferramentas para cálculo de risco hoje existentes incluíram sistematicamente um número reduzido de mulheres, especialmente com idade superior a 80 anos. Este facto revela-se de particular importância perante a maior esperança média de vida das mulheres. (36)

A protecção face à doença cardiovascular durante a idade fértil, conferida pelos estrogénios diminui progressivamente a partir da menopausa. Há diversas diferenças entre sexos no que diz respeito a doença cardiovascular: a síndrome metabólica é mais prevalente nas mulheres, a obesidade em indivíduos com mais de 45 anos tem predomínio feminino e há uma maior percentagem de EAM não reconhecidos em mulheres. (13)

A nível de prognóstico, tem-se verificado que a mortalidade por doença cardiovascular tem diminuído nos últimos anos nos países ocidentais, porém, essa diminuição ajustada ao sexo é menor nas mulheres. Vários estudos confirmaram a ineficácia da terapêutica hormonal de substituição na protecção cardiovascular pós-menopáusia. (38, 39) A existência de um número significativo de diferenças clínicas, epidemiológicas e metabólicas entre sexos alerta para a necessidade de realização de ensaios clínicos que atribuam maior representatividade aos indivíduos do sexo feminino. (39)

Utilidade dos novos métodos imagiológicos

As técnicas de imagem terão provavelmente um papel muito relevante na avaliação do risco individual, já que contribuem para a clarificação da existência de placas ateroscleróticas nos territórios vasculares da população, nomeadamente nos indivíduos cujo risco é intermédio ou alto. Assim sendo, permite a identificação de indivíduos assintomáticos com alto risco cardiovascular que poderiam beneficiar de medidas de prevenção mais agressivas. Isto poderá ser aplicado de uma forma directa, especialmente se algumas condições forem cumpridas: radiação baixa ou nula, capacidade da técnica imagiológica para discernir entre placa estável ou instável, com ou sem remodelação e a presença de calcificações coronárias. A avaliação do custo-benefício deste tipo de métodos é um dos pontos a avaliar futuramente.

A utilização de métodos imagiológicos de avaliação arterial não-invasivos tornou-se uma realidade nos últimos anos, com a passagem do campo experimental para a aplicação em contexto clínico e na prevenção cardiovascular. (40)

Tomografia Computorizada cardíaca

Avanços recentes na tecnologia da Tomografia Computorizada têm permitido um aumento significativo nas aplicações da mesma, nomeadamente em patologia do foro cardíaco.

A TC cardíaca permite a aquisição de imagens seccionais das artérias coronárias sem limitações de campo ou plano de corte e providencia imagens de alta qualidade das estruturas circundantes. Assim, possibilita o diagnóstico diferencial de outras patologias torácicas que podem mimetizar a doença cardíaca, como a doença de refluxo gastro-esofágico, entre outras. A TC cardíaca demonstrou ter alta precisão diagnóstica para DAC, com valores de sensibilidade e especificidade de 97% a 99% e 81 a 93%, respectivamente. Além disso, o valor preditivo negativo da TC cardíaca aproxima-se dos 100%, permitindo virtualmente a exclusão de doença coronária.

A identificação e quantificação do cálcio arterial coronário, um marcador de aterosclerose subclínica, fornece informação prognóstica acrescida ao cálculo do RCG, sendo que a estratificação do risco por

este método, se correlaciona fortemente com a ocorrência de eventos coronários e morte de causa cardíaca a longo prazo. (41, 42) De forma a quantificar o CAC, são medidas a área e densidade dos depósitos de cálcio. Até à data, o *Agatson Score*, tem sido a classificação mais utilizada dada a grande referência de dados já existentes. Apesar de ser universalmente utilizada, as categorias desta escala são puramente empíricas e sabe-se que a prevalência e extensão do CAC aumenta com a idade, sendo mais acentuada em homens do que em mulheres. (43) Em indivíduos assintomáticos, a ausência de CAC está associada com um risco muito baixo (inferior a 1% por ano) de eventos cardiovasculares *major* nos três a cinco anos subsequentes, ao passo que um risco até 11 vezes superior de eventos cardiovasculares foi observado nos pacientes com extensa calcificação coronária extensa (*Agatson Score*>1000).

Evidência aponta que a ausência de cálcio coronário na TC e isquemia induzível na cintigrafia de perfusão miocárdica estão associadas a uma baixa taxa de eventos cardiovasculares *major* a três a cinco anos. (7)

Até à data, existe défice de informação face à prevalência de doença coronária em indivíduos assintomáticos e a possibilidade do uso da TC cardíaca no rastreio dos indivíduos com doença aterosclerótica subclínica. No entanto, são vários os dados que apontam que a TC coronária poderá ter um papel de relevo como método imagiológico de primeira linha em pacientes com suspeita de doença coronária.

Nas decisões clínicas, o risco adicional de eventos cardiovasculares associado com a medição do cálcio arterial coronário, pode revelar-se importante para a reclassificação de indivíduos. Num estudo publicado em 2010, a *ASCI (Asian Society of Cardiovascular Imaging)* considerou, com elevado grau de concordância entre os seus membros, como altamente inapropriada a indicação do uso de TC cardíaca e do *score* de CAC em pacientes assintomáticos de populações asiáticas com baixo risco de doença arterial coronária calculado com base no modelo de *Framingham*. O mesmo estudo refere o uso do *score* de CAC como apropriado para os pacientes classificados com risco intermédio e altamente apropriado para os que possuam risco alto. (44)

Um estudo analítico populacional prospectivo de 1461 indivíduos, demonstrou que a taxa de eventos cardíacos aumentava com o aumento dos *scores* de cálcio arterial coronário em todas as categorias de risco de *Framingham*, isto é, risco baixo, intermédio e alto. (45)

Na ausência de protocolos estandardizados baseados em evidência, há frequentemente uma utilização de altos níveis de radiação de forma a maximizar a qualidade de imagem. Ao contrário de outras partes do corpo, não existiam até há pouco tempo *guidelines* quando à dose exacta a utilizar na TC cardíaca. (46) O facto da TC ser um meio auxiliar de diagnóstico com recurso a radiação constitui uma desvantagem a considerar, particularmente em indivíduos assintomáticos. Recentemente, têm surgido protocolos que usam doses de radiação mais baixas.. É ainda importante salientar que o score de CAC não detecta adquadamente placas não calcificadas, consideradas vulneráveis e na origem de eventos cardiovasculares, subestimando assim a gravidade da doença aterosclerótica no que diz respeito a placas não calcificadas ou mistas. A resolução deste problema envolveria o recurso a contraste, tornando esta medição invasiva e questionável. (3, 6)

Eco-doppler carotídeo

A espessura da intima-média carotídea é medida por ultrassonografia e constitui um teste não-invasivo, seguro e barato que permite determinar a presença de aterosclerose coronária. Esta é uma variável contínua que aumenta com a idade sendo maior nos indivíduos do sexo masculino e diferindo com a raça. (47, 48) Os factores de risco cardiovascular apresentam uma boa correlação com o aumento de EIMC e os pacientes com este aumento, têm valores médios mais altos de factores de risco cardiovascular que aqueles com maior EIMC. (47) Refira-se que a EIMC foi identificada como um factor preditivo independente de futuros eventos cardiovasculares. (49, 50)

A medição da EIMC pode modificar a predição de risco cardiovascular realizada pela escala de *Framingham*, sendo particularmente importante na reclassificação dos pacientes risco intermédio, permitindo um acompanhamento clínico precoce e apropriado.

Foi demonstrado um risco 2,1 vezes superior para EAM em pacientes com EIMC aumentado em mais do que 1mm em comparação com indivíduos sem lesões ateroscleróticas, e um risco aumentado de 11% para EAM em cada aumento de 0,1mm na EIMC. (47)

Note-se que nenhum parâmetro ultrassonográfico de um vaso sanguíneo periférico deve ser utilizado como marcador inequívoco de aterosclerose coronária.

Vários estudos revelaram que a medição da espessura intima-média femoral (EIMF) é um melhor indicador da extensão e gravidade da aterosclerose coronária que a EIMC, sugerindo-se que a avaliação de ambos os segmentos arteriais seria capazes de fornecer informação mais exacta acerca da lesão aterosclerótica. (31)

As limitações desta medição prendem-se com a dependência técnica, uma vez que a variabilidade de medições de EIMC relaciona-se maioritariamente com a variabilidade inter-observador, e a falta de valores de referência (percentis para idade, sexo e raça). As dificuldades técnicas na avaliação de pessoas obesas e com excesso de peso, situação muito prevalente na população com maior risco, é outro dos problemas frequentemente apontados a esta técnica. Lester et al realizaram um estudo que sugeria que a EIMC seria mais sensível que o *score* de cálcio arterial coronário para a determinação do risco cardiovascular em pacientes dos 36 aos 59 anos. (51)

Ressonância Magnética

Apesar de não ser utilizada correntemente na prática clínica, a ressonância magnética é uma técnica imagiológica não-invasiva da parede arterial, precisa e altamente reprodutível.

A RM de alta resolução revelou-se capaz de identificar os constituintes da placa, como o centro necrótico e hemorragia intraplaca, em placas ateroscleróticas carotídeas. (52)

Os achados imagiológicos da RM têm sido extensamente validados através de estudos com necrópsias dos territórios carotídeos, aórticos e coronários; recorrendo-se a modelos experimentais de aterosclerose. (53)

A RM oferece vantagens únicas na avaliação da aterosclerose das artérias carótidas e aorta torácica, e permite a obtenção de medições altamente reprodutíveis da anatomia e aterosclerose, sem a

desvantagem da radiação ionizante. Ainda assim, a maioria dos estudos limita-se a focar apenas um leito vascular. Estudos longitudinais serão necessários para verificar a possibilidade dos parâmetros avaliados por RM serem utilizados como marcadores profícuos e prospectivos de futuros eventos cardiovasculares.

O estudo *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) propôs-se a averiguar a utilidade de determinar a espessura da parede das artérias coronárias como marcador de risco aterosclerótico na população assintomática, concluindo-se que era possível detectar um aumento na EPAC em indivíduos com marcadores de risco subclínicos e baixo *score* de CAC. (54)

Apesar de ser um método directo e não-invasivo, a RM tem disponibilidade limitada por falta de meios físicos, e custos elevados, o que impede a sua utilização generalizada como método imagiológico aplicável em prevenção primária.

Conclusão

As escalas de risco cardiovascular são ferramentas essenciais na prática clínica. Contudo, o cálculo deste risco deve ser regular e dinâmico, sujeito a revisões frequentes, nomeadamente após alteração de factores de risco ou aquisição de novos dados e sujeito ao senso clínico do médico.

Frequentemente o primeiro sinal de aterosclerose coronária é o EAM ou a morte súbita cardíaca e, como tal, a detecção da DAC antes da sua manifestação inequívoca tem impacto benéfico no curso natural da doença.

O papel dos métodos de imagem não-invasivos na estratificação do risco cardiovascular em prevenção primária tem evoluído consideravelmente, verificando-se uma transição do campo experimental para a aplicação clínica ao longo das últimas décadas. Forte evidência indica que a calcificação coronária fornece uma estratificação independente, efectiva e superior em pacientes de risco intermédio, sem doença cardiovascular conhecida. A medição da EIMC poderá ser de utilização preferencial em pacientes jovens, uma vez que o cálcio arterial coronário tem baixa prevalência nesta população.

Apesar disto, ainda não existem dados que sustentem a utilização destes métodos, face à ausência de impacto positivo na evolução clínica.

A exposição à radiação é uma das preocupações no recurso a estes métodos em prevenção primária e, como tal, esta exposição deve ser evitada ou reduzida ao mínimo possível.

São necessários novos estudos que considerem o uso de imagiologia na estratificação do risco cardiovascular global e que permitam avaliação dos efeitos clínicos e relação custo-benefício de algoritmos com base em métodos imagiológicos ou que tomem estes em consideração. Um ponto de interesse seria a possibilidade de analisar a existência de uma maior disponibilidade e motivação para medidas comportamentais e/ou farmacológicas por parte dos pacientes pós-rastreio imagiológico. Neste âmbito, destaque-se a utilização de programas multidisciplinares com recurso à telemedicina que obtiveram resultados positivos a nível psicossocial e comportamental.

Um teste imagiológico capaz de rapidamente identificar ou excluir DAC iria diminuir a necessidade de testes invasivos, prevenir diagnósticos incorrectos, permitindo justificar o uso a longo prazo de terapia

farmacológica com inibidores da síntese do colesterol ou anti-agregantes plaquetários, por exemplo em casos cujos riscos e benefícios não sejam claros.

Bibliografia

1. Marrugat J, Sala J, Elosua R, Ramos R, Baena-Diez JM. [Cardiovascular prevention: current progress and the long road to travel]. *Rev Esp Cardiol*2010 Jun;63 Suppl 2:49-54.
2. El-Gendi SS, Bakeet MY, El-Hamed EA, Ibrahim FK, Ahmed R. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients. *J Cardiol*2008 Dec;52(3):202-11.
3. Bachar GN, Atar E, Fuchs S, Dror D, Kornowski R. Prevalence and clinical predictors of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients undergoing coronary multidetector computed tomography. *Coron Artery Dis*2007 Aug;18(5):353-60.
4. Novo S, Visconti CL, Amoroso GR, Corrado E, Fazio G, Muratori I, Tantillo R, Lunetta M, D'Angelo L, Novo G. Asymptomatic carotid lesions add to cardiovascular risk prediction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*2010 Oct;17(5):514-8.
5. Waldron CA, Gallacher J, van der Weijden T, Newcombe R, Elwyn G. The effect of different cardiovascular risk presentation formats on intentions, understanding and emotional affect: a randomised controlled trial using a web-based risk formatter (protocol). *BMC Med Inform Decis Mak*2010;10:41.
6. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Prevalence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with low-to-intermediate risk by 64-slice computed tomography. *Coron Artery Dis*2011 Jan;22(1):18-25.
7. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*2010 Jul 14.
8. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't

Review]. 2008 Oct 21;5(10):e207.

9. Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JA. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 May;2(3):191-8.

10. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular Risk and Risk Scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart*. [Comment Editorial]. 2011 Mar;97(6):442-4.

11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jun;24(11):987-1003.

12. Wolf PA, Kannel WB, Dawber TR. Prospective investigations: the Framingham study and the epidemiology of stroke. *Adv Neurol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1978;19:107-20.

13. Mafra FO, H. Avaliação do risco cardiovascular - metodologias e suas implicações na prática clínica. *Rev Port Clin Geral*2008(24):391-400.

14. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, Pankow JS, Devlin JJ, Willerson JT, Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2007 Jul 1;166(1):28-35.

15. Saúde D-Gd. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2007 [cited 2011 20/03/2011]; Available from: www.dgs.pt/default.aspx?cr=11179.

16. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol*2005 Nov 15;46(10):1931-6.

17. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. 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*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 May 7;41(9):1475-9.

18. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, Cesana G, Giampaoli S. [Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score]. *Ann Ist Super Sanita*. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004;40(4):393-9.

19. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QRisk database. *Bmj*. [Evaluation Studies Multicenter Study Validation Studies]. 2010;341:c6624.

20. ASSIGN Score. [cited 2011 08/03/2011]; Available from: <http://www.assign-score.com>.

21. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R, Marrugat J. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep;33(9):2004-9.

22. Kullo IJ, Cooper LT. Early identification of cardiovascular risk using genomics and proteomics. *Nat Rev Cardiol* 2010 Jun;7(6):309-17.

23. al. PTe. 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* 2003;107:499-511.

24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. [Practice Guideline]. 2007 Oct;28(19):2375-414.

25. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1995 Feb 2;332(5):286-91.
26. Asfar S, Safar HA. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. [Review]. 2007 Oct;48(5):601-5.
27. Leoncini G, Viazzi F, Rosei EA, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Trimarco B, Volpe M, Deferrari G, Pontremoli R. Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: the I-DEMAND study. *J Hypertens*. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jan;28(1):156-62.
28. Cerasola G, Cottone S, Mule G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;28(12):2357-69.
29. Tzou WS, Mays ME, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Stein JH. Skin cholesterol content identifies increased carotid intima-media thickness in asymptomatic adults. *Am Heart J* 2005 Dec;150(6):1135-9.
30. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969 Sep;56(9):676-9.
31. Baena-Diez JM, Alzamora MT, Fores R, Pera G, Toran P, Sorribes M. Ankle-Brachial Index Improves the Classification of Cardiovascular Risk: PERART/ARTPER Study. *Rev Esp Cardiol* 2011 Mar;64(3):186-92.
32. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, Hu D. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Apr;72(4):605-10.
33. Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, Nambi V, Chambless L, Folsom AR, Willerson JT, Boerwinkle E. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the

Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Genet*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Jun;2(3):279-85.

34. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan 20;150(2):65-72.

35. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. [Practice Guideline]. 2007 Jan;28(1):88-136.

36. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12;117(6):743-53.

37. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. [Multicenter Study]. 2007 May;30(5):1292-3.

38. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC, Jr., Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. [Guideline

Practice Guideline

Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Feb 10;109(5):672-93.

39. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Apr;27(8):994-1005.

40. Forcada PJ. Non invasive vascular evaluation and subclinical atherosclerosis: a new perspective to evaluate cardiovascular risk. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*2010;1:3583.

41. Russo V, Zavalloni A, Bacchi Reggiani ML, Buttazzi K, Gostoli V, Bartolini S, Fattori R. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*2010 Jul 1;3(4):351-9.

42. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*2008 Jul 29;52(5):357-65.

43. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. [Consensus Development Conference]. 2007 Jan 23;49(3):378-402.

44. Jinzaki M, Kitagawa K, Tsai IC, Chan C, Yu W, Yong HS, Choi BW. ASCI 2010 contrast media guideline for cardiac imaging: a report of the Asian Society of Cardiovascular Imaging cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging guideline working group. *Int J Cardiovasc Imaging*2010 Dec;26(Suppl 2):203-12.

45. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Jan 14;291(2):210-5.
46. Mayo JR, Leipsic JA. Radiation dose in cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*2009 Mar;192(3):646-53.
47. Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol*2009 Nov 15;104(10):1383-8.
48. Mark DB, Shaw LJ, Lauer MS, O'Malley PG, Heidenreich P. 34th Bethesda Conference: Task force #5--Is atherosclerosis imaging cost effective? *J Am Coll Cardiol*. [Review]. 2003 Jun 4;41(11):1906-17.
49. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1993 Mar;87(3 Suppl):II56-65.
50. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Sep 15;146(6):483-94.
51. Lester SJ EM, Khandheria BF, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clinic Proc*2009;84:229-33.
52. Mani V, Muntner P, Gidding SS, Aguiar SH, El Aidi H, Weinshelbaum KB, Taniguchi H, van der Geest R, Reiber JH, Bansilal S, Farkouh M, Fuster V, Postley JE, Woodward M, Fayad ZA. Cardiovascular magnetic resonance parameters of atherosclerotic plaque burden improve discrimination of prior major adverse cardiovascular events. *J Cardiovasc Magn Reson*2009;11:10.
53. Mohler ER, 3rd, Sarov-Blat L, Shi Y, Hamamdzic D, Zalewski A, Macphee C, Llano R, Pelchovitz D, Mainigi SK, Osman H, Hallman T, Steplewski K, Gertz Z, Lu MM, Wilensky RL. Site-specific atherogenic gene expression correlates with subsequent variable lesion development in

coronary and peripheral vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May;28(5):850-5.

54. Macedo R, Chen S, Lai S, Shea S, Malayeri AA, Szklo M, Lima JA, Bluemke DA. MRI detects increased coronary wall thickness in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Magn Reson Imaging* 2008 Nov;28(5):1108-15.