



## **AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESCORES DE RISCO**

\* Walesca C Petterle

\* Carisi Anne Polanczyk

\* *Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Faculdade de Medicina e Programa de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia da UFRGS; Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, IATS/CNPq*

### **Endereço para contato:**

Carisi Anne Polanczyk  
Serviço de Cardiologia/ Instituto para Avaliação de Tecnologia em Saúde  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060  
90 035-003, RS  
Fone:(051) 21018671  
FAX:(051) 21018001

### **INTRODUÇÃO**

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte nos Estados Unidos; custa para o sistema de saúde cerca de US \$ 531.000 milhões em custos diretos e indiretos. Da mesma forma, as doenças circulatórias são responsáveis por número expressivo de mortes na população brasileira, correspondendo a 31% dos óbitos, em 2009, o equivalente a 320.074 mortes [1]. As doenças do aparelho circulatório compreendem um espectro amplo de síndromes clínicas, mas têm nas doenças relacionadas à aterosclerose a sua principal contribuição, manifesta por doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e de vasos periféricos, incluindo patologias da aorta, dos rins e de membros, com expressiva morbidade e impacto na qualidade de vida e produtividade da população adulta [2].

Nos últimos anos, consolidamos o conhecimento sobre os principais fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares (CV). Entre eles, destacam-se a idade, > 45 anos em homens e > 55 anos em mulheres, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabete mérito, história familiar de DAC prematura, obesidade central, sedentarismo, dieta rica em colesterol e gorduras, estresse psicossocial. A presença de nove destes fatores

explica quase 90% do risco atribuível de doença na população ao redor do mundo [3].

Com base nas evidências disponíveis, podemos lançar mão de inúmeras ações, efetivas na prevenção da doença cardiovascular. O que por um lado é ótimo, por outro, tem gerado complexidade nas orientações para a prática clínica. Por causa da alta incidência e os custos desta doença clínica, a prática preventiva é alvo de orientações e recomendação aos profissionais de saúde para avaliarem os pacientes com risco cardíaco maior, quando intensificarem ações justificadas.

### **Definição de Risco Cardiovascular Global**

Sabemos hoje que mais importante do que simplesmente identificar um indivíduo como portador de diabetes, hipertensão ou dislipidemia, é caracterizá-lo em termos de seu risco cardiovascular global.

Prevenção baseada no conceito de risco cardiovascular global significa orientar esforços preventivos não pelos riscos atribuíveis à elevação de fatores isolados, como a pressão arterial ou o colesterol sérico, mas pelo somatório de riscos decorrentes de múltiplos fatores, estimada pelo risco absoluto global em cada indivíduo [4]. Sob esse enfoque, quanto maior o risco, maior o

potencial benefício de uma intervenção terapêutica ou preventiva. Não é possível nem conveniente prescrever tudo para todos. A orientação hoje é maximizar benefícios e minimizar riscos e custos, por meio de estratégias específicas para diferentes perfis de risco. Nem todos os indivíduos são iguais ou devem receber o mesmo tipo de conduta preventiva.

No entanto, estudos anteriores mostraram que clínicos não estimam, com precisão, o risco de eventos cardiovasculares, por conta própria. Ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidas inúmeras e multivariadas equações preditivas de risco, derivadas a partir de grandes estudos de coorte prospectivos ou estudos randomizados, para estimar risco cardiovascular em intervalos de tempo variando entre 4 a 12 anos. A fim de torná-los mais úteis para os médicos, na prática clínica atribuída, muitos desses modelos de risco precisam só de informações da história médica do paciente e exames laboratoriais facilmente disponíveis e adaptados para interpretação por intermédio de gráficos simplificados ou tabelas impressas ou em computadores com aplicativos automáticos.

Os modelos de risco mais conhecidos e usados são aqueles provenientes da coorte norte-americana de Framingham. Após estes, inúmeros outros escores de risco foram construídos, com variações metodológicas importantes e resultados também não totalmente sobreponíveis. As diretrizes de prevenção cardiovascular de sociedades internacionais não são uniformes na indicação de qual modelo é mais adequado [5-7]. Os modelos foram validados para populações distintas e existem muitas controvérsias sobre quais variáveis são as mais importantes, se os desfechos são generalizáveis entre as populações e se os quesitos de calibração e remodelagem precisam ser aplicados a outras populações, para terem maior validade. Estes aspectos são discutidos ao longo deste artigo.

#### **CLASSIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR**

A intensidade das intervenções preventivas deve ser determinada pela classificação de risco cardiovascular estimada para cada paciente. Em termos práticos, os indivíduos costumam ser classificados em três níveis estimados de risco total, ou absoluto, para eventos cardiovasculares: baixo, moderado e alto. Risco cardiovascular global é definido como a probabilidade de um indivíduo ter um evento (por exemplo, angina, infarto do miocárdio, AVC ou morte) durante um período de tempo, por exemplo, 10 anos.

Para fornecer essas informações, tradicionalmente os modelos incluem dados da história clínica, exame físico e exames laboratoriais bioquímicos. Em pacientes sem doença cardiovascular

estabelecida o risco é bastante heterogêneo, sendo então recomendada a aplicação de escores de predição de risco, tabelas de estimativas de risco e calculadoras clínicas [4]. Embora existam diferentes escores de risco cardiovascular, a maioria deles considerada informações como idade, sexo, valor da pressão arterial, presença de tabagismo ou diabetes e perfil lipídico do paciente mediante coleta dos exames de colesterol total e colesterol HDL.

#### **Crítérios metodológicos para análise de escores de predição**

Na análise crítica dos escores ou modelos de predição de risco é importante reconhecer que existem fatores determinantes de acurácia, desempenho e potencial generalizável para outras populações. Entre estes, se destacam características da população original do modelo, subgrupos de pacientes ou critérios de exclusões aplicados, variáveis capturadas e analisadas nos modelos e desfechos escolhidos.

As populações originais ou chamadas de coortes de derivação, provenientes de estudos populacionais grandes, na sua maioria, viveram nos Estados Unidos, países da Europa e Ásia. Entre esses, as coortes de Framingham, *Atherosclerosis Risk in Communities ARIC*, *Women's Health Study (WHI)*, nos Estados Unidos; *Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)* e *Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)*, na Europa. Muitas dessas populações foram usadas posteriormente para reanalisar e validar os resultados das coortes originais. Importante destacar que, na análise crítica dessas populações, analisaram-se suas características de base e as restrições aplicadas [8]. Por exemplo, as coortes originais de seguimento datam de mais de 40 anos, a maioria indivíduos sem controle algum de fatores de risco, com diferentes perfis de risco. É conhecido que o risco cardiovascular do primeiro grupo em estudo da coorte de Framingham apresentou incidência de eventos cardíacos maior do que as populações mais recentes, europeias e asiáticas. Alguns estudos foram restritos a homens e/ou mulheres, extremos de faixas etárias e/ou grupos étnicos.

As variáveis analisadas, de modo geral, incluíram dados demográficos, perfil lipídico, história prévia e fatores de risco (Tabela 1). Além desses, outras variáveis não tradicionais foram muito testadas, em comparação aos modelos convencionais, ou para avaliar seu poder incremental. Entre esses, dados bioquímicos (proteína C-reativa, hemoglobina glicada, apolipoproteína), do teste ergométrico ou exames de imagem (ultrassonografia de carótidas, escore de cálcio). Uma revisão recente destes fatores de risco não tradicionais concluiu que os mesmos apresentam uma relação de risco benefício insuficiente para justificar a sua incorporação de

rotina [9-10]. Por exemplo, em uma coorte com 5067 pacientes, acompanhados por 13 anos, avaliou a utilidade dos biomarcadores proteína C-reativa ultrasensível, fosfolipase dois associada à lipoproteína, cistatina C e peptídeo natriurético tipo-B na predição de risco cardiovascular. A proporção de pacientes reclassificados foi de apenas 8% para risco de DCV e 5% para risco coronariano [9]. Os resultados sugerem que a simples adição dos novos elementos aos atualmente conhecidos pode onerar o processo de classificação de risco, sem relevantes melhorias na capacidade preditiva.

**Tabela 1. Variáveis analisadas pelos modelos para construção dos escores de risco**

|                               |                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Demográficas                  | Idade                                 |
|                               | Gênero                                |
|                               | Etnia                                 |
| Perfil lipídico               | Colesterol total                      |
|                               | Colesterol HDL e LDL                  |
|                               | Triglicerídeos                        |
|                               | Uso de medicação hipolipemiante       |
| Dados de hipertensão arterial | Pressão arterial sistólica (mmHg)     |
|                               | Pressão arterial diastólica (mmHg)    |
|                               | Uso de medicação anti-hipertensiva    |
| Dados de diabetes mellitus    | Diagnóstico autorrelatado             |
|                               | Diagnóstico por médico                |
|                               | Tempo de doença                       |
|                               | Controle do DM – glicemia             |
|                               | Hemoglobina glicada                   |
|                               | Uso de medicação                      |
| Tabagismo                     | Passado e atual                       |
|                               | Índice tabácico                       |
| Eletrocardiograma             | Presença de hipertrofia de VE         |
|                               | Fibrilação atrial                     |
| História familiar             | Doença arterial coronariana prematura |
|                               | História de infarto do miocárdio      |
| Outras variáveis              | Função renal: creatinina, micro e     |

|  |   |
|--|---|
|  | macroalbuminúria  |
|  | Doenças crônicas: artrite reumatoide, obesidade central |

Os escores clínicos desenvolvidos apresentaram também uma heterogeneidade importante na definição dos seus desfechos de interesse cardiovasculares. Por exemplo, desfecho duro cardiovascular (*Hard CHD*) tem pelo menos duas definições: morte súbita coronariana e IAM, com ou sem procedimentos de revascularização; doença coronariana total (*CHD*) apresenta três definições, acrescentando a combinação com ou sem angina instável e estável. Além desses, acidente vascular cerebral também possui mais de seis definições: AVC hemorrágico, isquêmico e acidente transitório. Este fato torna bastante difícil validar e comparar entre os modelos em populações diferentes ou entre os mesmos modelos. Igualmente se torna crítica a quantificação de risco absoluto para estimativa de ocorrência dos desfechos. A avaliação da capacidade de um modelo predizer de maneira adequada o risco absoluto inclui várias limitações quando o desfecho da coorte de validação é diferente da população onde será empregado [8]. Em outras palavras, risco de 10% de evento duro de morte cardíaca e infarto do miocárdio em 10 anos não apresenta a mesma conotação que risco de 10% de eventos combinados de morte, angina, AVC e procedimentos de revascularização. Além disso, pode ocorrer super ou subestimativa do risco absoluto se a definição do desfecho foi mais restrita ou liberar na coorte de derivação.

Na análise crítica dos escores de predição é fundamental o entendimento de dois conceitos de acurácia: discriminatória e calibração dos modelos. A **acurácia discriminatória** refere-se à capacidade do modelo em diferenciar quem vai ter ou não o evento de interesse ou identificar corretamente quem é de alto ou baixo risco. As medidas mais comuns empregadas para expressar a acurácia dos escores são área sob a curva ROC (AROC) ou estatística C. Quando o desfecho é binário, ambos os valores se aproximam. Os valores variam de um, quando o modelo consegue diferenciar plenamente quem terá ou não o desfecho; a 0,5, que reflete um desempenho que não é melhor ao caso. Para estimativas de risco em curto período de tempo ou imediatas, uma estatística C de 0,90 é considerada muito boa, mas, para desfechos em longo prazo e mais complexos de estimar, medida de 0,60-0,70 é considerada aceitável.

Outro parâmetro é a **calibração**, ou quanto o modelo identifica o risco de maneira correta em termos de risco absoluto. Este é avaliado pela relação entre eventos previstos *versus* observados, sendo um o resultado ideal. Do ponto de vista

estatístico, é empregado o teste de *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit*, que separa a coorte em 10 estratos e compara o número de desfechos observados e esperados em cada estrato. Cada grupo é comparado com teste qui-quadrado, sendo considerado modelo calibrado aquele que não mostra diferença significativa ( $P > 0,05$ ) entre os eventos esperados pelo modelo e os observados.

Um escore (ou modelo de predição) ideal é aquele simples e fácil de obter, que não oferece riscos adicionais ao paciente, seja de baixo custo para o sistema de saúde e apresente bom desempenho discriminatório e calibração perfeita, com uma estimativa absoluta de risco próxima do real.

### Escore de predição de risco cardiovascular

Em uma revisão sistemática sobre os modelos de risco desenvolvida em 2011, foram identificados 102 modelos de predição em 84 artigos originais, em 73 coortes [8, 11]. Os modelos (escores) de risco validados externamente e mais conhecidos são:

- Framingham Heart Study (modelo 1991, 1998, ATP-III)
- Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)
- Qrisk (Inglaterra)
- PROCAM (homens, Alemanha)
- AHA Women's Health Study
- ASSIGN
- World Health Organization CV assessment
- Reynolds (homens e mulheres)

### Métodos de predição baseados no Framingham

O Escore Geral de Risco Cardiovascular de Framingham, baseado na coorte norte-americana da cidade que deu origem ao nome, em 1948, foi desenvolvido há alguns anos e sofreu adaptações e validações. Os modelos mais conhecidos e estudados foram aqueles propostos por Anderson e col e Wilson e col [11, 12]. O modelo de Anderson usou dados da coorte original de 1948 e dos descendentes de, 1968 a 1975, com 5574 homens e mulheres, entre 30 a 74 anos. Foram construídas seis equações para os diferentes desfechos: Infarto do miocárdio, morte por doença coronariana, doença coronariana (infarto, morte, angina e isquemia), AVC, doença cardiovascular (incluía doença coronariana, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica) e morte cardiovascular. A versão de Wilson, de 1998, foi avaliada em cinco diferentes populações dos EUA e usou dados de 5345 indivíduos com seguimento de 12 anos. A estatística *c* foi de 0,74 para homens e 0,77, para mulheres. Este escore foi subsequentemente incorporado ao V Joint de Hipertensão e NCEP ATP-II. Mais tarde, vários autores testaram e modificaram versões de Anderson e Wilson, a outra mais conhecida usando como

desfecho apenas morte coronariana e infarto do miocárdio (*CHD hard*). Esta versão foi então incorporada no ATP-III, com separação da versão com e sem diabetes mellitus.

O Escore de Framingham foi o mais testado em relação a sua acurácia e calibração em outras coortes americanas e ao redor do mundo. Nas mais diversas populações retestadas, os modelos baseados no Framingham apresentaram boa capacidade discriminatória, estatística *c* de 0,63 a 0,88. O gráfico de calibração (Figura 1) mostra variações de sub e superestimativa do risco absoluto para ocorrência de doença coronariana. De um modo geral, escore de Framingham aumentou risco de eventos combinados em 30-40% e de morte cardiovascular ou coronariana em 16-18%. A calibração dos modelos de Framingham parece ser mais acurada quando o risco basal, em 10 anos, é entre 8% e 16%. [13] Estimativa de risco maior do que a observada foi identificada em cenários de baixo a moderado risco em atenção primária, em populações na Alemanha, França, Irlanda e Inglaterra. Subestimativas de risco foram identificadas quando populações mais graves foram testadas, como só em diabéticos, com história de doença familiar prematura e pós-angiografia coronariana. As diferenças regionais dos métodos de Framingham parecem, na sua maioria, serem ocasionadas pela variação de risco cardiovascular de cada população.

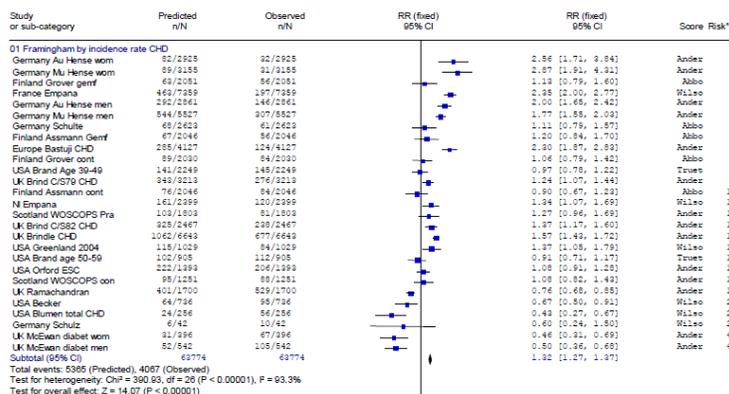


Figura 1. Estudos de validação dos escores de Framingham com informações sobre risco predito e observado de doença coronariana em populações testadas. [13]

### Systematic Coronary Risk Evaluation project: SCORE

O SCORE é baseado em dados combinados de 12 países europeus, sendo escolhido pelas Sociedades desses países para uso clínico, pois buscou contemplar preocupações relacionadas com a baixa validade do escore de Framingham para países da Europa com menor incidência de doença cardiovascular, emprego de definições não fatais e uso de dados locais dos indivíduos de

etnia européia. Foram mais de 205.00 homens e mulheres que participaram, no período de 1967-1991. Os fatores de risco considerados foram os mesmos do Framingham. O modelo *SCORE* foi construído para prever apenas eventos fatais cardiovasculares, ao contrário das equações de Framingham. [14] Os limiares para alto risco são definidos como risco de morte de 5% ou mais, ao contrário do desfecho composto de eventos coronarianos fatais e não fatais de 20%.

Poucos estudos validaram externamente o *SCORE*, sendo que um deles mostrou que o *SCORE* prediz morte com intervalo estreito de confiança (taxa entre esperado e observado de 1,09 (95%CI 1,07,1,11). A estatística c foi superior ao escore de Framingham para esta população (AROC curve 0,73 versus 0,53, respectivamente).

#### **WHO/ISH Risk Prediction Charts**

Os escores de risco da Organização Mundial da Saúde foram construídos por um grupo de especialistas com base em inúmeros estudos de coorte disponíveis na literatura. Este projeto envolveu coleta padronizada e análise da prevalência dos fatores de risco em cada região do mundo e o risco relativo para doença associado. Em cima destas informações, coortes hipotéticas foram criadas para cada sub-região [15]. As planilhas de risco construídas têm a vantagem de incluírem como desfecho doença coronariana e AVC, serem aplicáveis para inúmeras populações e cenários de saúde (por exemplo, se perfil lipídico está disponível ou não). Por outro lado, sua principal limitação é não validação externa em populações reais.

#### **Classificação de Risco em Pacientes com Diabetes**

A calibração dos escores de Framingham foi pobre para indivíduos com diabetes. Dados da Inglaterra sugerem subestimativa de 33% a 44% do risco em indivíduos com diagnóstico recente. A capacidade discriminatória também foi regular, com  $c$ , de 0,64 para homens e 0,66, para mulheres. Nos pacientes com diabetes, pode-se também lançar mão de modelos específicos como *UKPDS Risk Engine*. Essa calculadora clínica, baseada no acompanhamento dos participantes do estudo *UKPDS*, leva em conta, além dos fatores mencionados, a duração do diabetes, o valor da hemoglobina glicada, a presença de fibrilação atrial e etnia.

O uso das tabelas da calculadora do *UKPDS* demonstra que a maioria dos pacientes com diabetes, mas nem todos, se enquadra na categoria de alto risco, mas a predição é melhor com escores específicos. [16] Por outro lado, a *American Diabetes Association* (ADA) e *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam que pacientes com diabetes acima

de 40 anos devem ser considerados como alto risco cardiovascular e os demais pacientes devem ter o risco avaliado a partir escores de risco para DCV. [17,18]

#### **Escore de predição para o Brasil**

Infelizmente, até o momento nenhum desses instrumentos foi desenvolvido ou adaptado para o contexto brasileiro. Supõe-se, contudo, que a fisiopatologia da doença cardiovascular seja semelhante em diferentes contextos, de forma que o principal determinante da aplicabilidade de escores desenvolvidos em uma sociedade para outra é a semelhança do risco cardiovascular basal entre as duas populações [4]. Assim, considerando que as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil são semelhantes às dos países de onde as regras em uso atual provêm, as Sociedades brasileiras médicas, livros, textos para uso em prevenção primária e próprias orientações dos gestores do SUS têm referendado o uso dos modelos baseados na coorte de Framingham para maioria das situações. [4,19] Como visto, a calibração não é perfeita para muitas populações, portanto é esperado que novas regras e até talvez novas estratégias de predição vão surgir nos próximos anos, com base em dados brasileiros. Para uso na prática, temos que verificar, quando da aplicação do escore de Framingham, qual o desfecho usado para aquele modelo (duro vs. combinados) e as limitações do escore em extremos de risco – superestimativa em grupos acima de 16-20% de probabilidade de eventos, em 10 anos. Além desses, para indivíduos com diabetes, escolher outros escores de predição específicos.

#### **Referências**

1. World Health Organization. World Health Statistics 2009 [Internet]. Geneva: WHO; 2009. Disponível em: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WH\\_S09\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WH_S09_Full.pdf)
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease [Internet]. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA94>
4. Duncan BB, Giugliani E, Schmidt MI. Medicina Ambulatorial. Condutas em atenção primária. 3. Ed. Art Med 2008

5. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010 Dec 21;122(25):2748–2764.
6. [Gorenoi V](#), [Schönermark MP](#), [Hagen A](#). Assessments tools for risk prediction of cardiovascular diseases. [GMS Health Technol Assess](#) 2009 Aug 3;5:Doc11.
7. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2007. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
8. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, Walden R, McKoy JN, Pritchett J, Tsai C. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
9. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009 Oct 6;151(7):496–507.
10. Ferket BS, Genders TSS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Steyerberg EW, et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011 Apr 12;57(15):1591–1600.
11. Beswick AD, Brindle P, Fahey T, Ebrahim S. A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (Supplement) [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2008 May.
12. [Murphy TP](#), [Dhangana R](#), [Pencina MJ](#), [Zafar AM](#), [D'Agostino RB](#). Performance of current guidelines for coronary heart disease prevention: optimal use of the Framingham-based risk assessment. [Atherosclerosis](#). 2011 Jun;216(2):452-7
13. **Beswick AD**, Brindle P, Fahey T, Ebrahim S. A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (Supplement) [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2008 May
14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003 Jun;24(11):987–1003.
15. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk [Internet]. Geneva: WHO; 2007. Disponível em: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/Full%20text.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf)
16. University of Oxford. UKPDS Risk Engine [Internet]. ; 2009; Disponível em: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11–61.
18. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic Syndrome [Internet]. ; 2004 [capturado em 2010 Mar 5]; Disponível em: <http://www.pitt.edu/~super1/Metabolic/IDF1.pdf>
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2007;88(Supl 1).