

Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular

Intima-media thickness measurement for cardiovascular risk assessment

Felipe Soares Torres¹, Carolina Medaglia Moreira², Fernanda Farias Vianna², Miguel Gus⁴

RESUMO

A medida ultra-sonográfica da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (EIMC) tem surgido como um teste de grande potencial para a avaliação não invasiva da doença aterosclerótica. Diversos estudos têm demonstrado a associação independente entre EIMC e incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, tornando a medida uma ferramenta valiosa na avaliação da aterosclerose e também do risco cardiovascular. Além de se correlacionar com dano em órgão-alvo em pacientes hipertensos, a medida da EIMC auxilia na estratificação de risco cardiovascular, com valor aditivo aos métodos tradicionais, como o Escore de Framingham. Entretanto, apesar de ser um teste rápido, de baixo custo e com boa reprodutibilidade, não existe padronização da técnica nem limites de normalidade bem estabelecidos, o que dificulta a utilização do método na rotina clínica diária. Dentro de pouco tempo, novos estudos deverão estabelecer com maior precisão o definitivo papel da medida da EIMC na rotina da avaliação do risco cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE

Artérias carótidas, ultra-sonografia, espessura das camadas íntima e média, estratificação de risco, hipertensão.

ABSTRACT

Ultrasound measurement of intima-media thickness (IMT) has emerged as a non invasive test with great potential for the evaluation of atherosclerotic disease. Several studies have demonstrated the independent association between IMT and coronary and cerebrovascular disease incidence, making IMT measurement a valuable tool for the evaluation of atherosclerosis and cardiovascular risk assessment. IMT is correlated with target organ damage in patients with hypertension, and also helps to assess the cardiovascular risk, with additive value to traditional methods, such as the Framingham Risk Score. Despite being an easy, reproducible and low cost test, there is still a lack of methodological standardization and definition of normality, a barrier to routine use in clinical practice. In the next few years, newer studies will point out the precise role of ultrasound measurement of IMT for cardiovascular risk assessment.

KEY WORDS

Carotid arteries, ultrasonography, intima-media thickness, risk assessment, hypertension.

Recebido: 9/5/2007 Aceito: 5/6/2007

1 Médico radiologista, mestrando do curso de pós-graduação de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2 Estagiária do Ambulatório de Hipertensão Arterial Sistêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4 Doutor em Cardiologia, médico do Ambulatório de Hipertensão Arterial Sistêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência para: Miguel Gus. Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 3316-8420. E-mail: mgus@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O exame por ultra-som das artérias carótidas tem sido utilizado na avaliação da doença cerebrovascular, em que a quantificação da velocidade de fluxo pelo estudo Doppler permite estratificar o risco de acidente vascular cerebral (AVC)¹⁻⁴. Mais recentemente, a mensuração ultra-sonográfica da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (EIMC) tem surgido como uma ferramenta na monitorização da aterosclerose e é utilizada como desfecho substituto de eventos cardiovasculares, ante a associação com fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e com eventos cardiovasculares (CVs) incidentes⁵⁻¹⁰.

O objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão da metodologia e da aplicabilidade da medida da EIMC na avaliação do risco cardiovascular, com destaque para o paciente hipertenso.

METODOLOGIA DA MEDIDA

Nas artérias carótidas, o ultra-som (US) permite a visualização de duas linhas ecogênicas (brilhantes) criadas pela interface entre a luz arterial e a camada íntima e entre a camada média e a adventícia¹¹⁻¹⁵. O espaço compreendido entre essas duas linhas corresponde à soma das camadas íntima e média¹² e pode ser identificado tanto na parede anterior (mais próxima ao transdutor) quanto na posterior (mais afastada do transdutor) do vaso examinado (Figura 1).

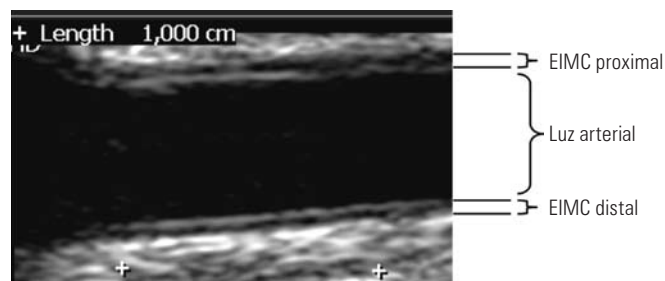


Figura 1. Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum.

EIMC: espessura das camadas íntima e média.

Para fins de avaliação do risco cardiovascular, a questão envolvendo qual parede do vaso deve ser medida, a próxima ao transdutor ou a mais distal, ainda é motivo de debate¹⁶, tendo variado amplamente em diversos estudos^{6-10,17-20}. A medida da parede proximal é, na melhor das hipóteses, uma aproximação da real EIMC¹³ e muito dependente da qualidade e dos ajustes técnicos do aparelho de US¹⁶⁻²¹. Por outro lado, tem-se demonstrado que a medida da EIMC da parede proximal pode ser obtida em uma considerável proporção dos indivíduos com boa reprodutibilidade, não devendo ser, portanto, menosprezada,

embora alguns autores sugiram que seja analisada separadamente^{22,23}. Parece, no entanto, que a medida da EIMC da parede distal é a preferida²³⁻²⁵, uma vez que estudos que compararam os achados de US com a histologia indicam que as medidas da parede distal são mais indicativas da real espessura da parede do vaso¹²⁻¹⁵, além de serem mais reprodutíveis²².

Estudam-se diferentes segmentos das artérias carótidas, incluindo a carótida comum, a bifurcação carotídea, o bulbo e a carótida interna. Sabe-se que a doença aterosclerótica tem maior manifestação no bulbo e bifurcação carotídeos, mas são nesses setores onde se encontram as maiores dificuldades ao examinador^{21,22,26,27}. No Atherosclerotic Risk in Communities Study, a medida da EIMC na carótida comum foi obtida em 91,4% dos pacientes, comparativamente a somente 48,6% na carótida interna²⁸. Em uma tentativa de padronizar as medidas, o Mannheim Intima-Media Thickness Consensus sugeriu que a medida da carótida comum é a ideal²³. Com relação à capacidade de predição de eventos futuros, parece que todos os segmentos apresentam capacidade semelhante²⁵⁻²⁸, embora alguns autores considerem que a adição dos valores encontrados no bulbo e na carótida interna aumenta a força da associação com aterosclerose coronariana^{7,29,30}.

A reprodutibilidade das medidas da EIMC depende do segmento avaliado²², da espessura total medida²² e do tipo de aferição realizada, automática ou manual³¹. Tem-se sugerido que a variabilidade da medida é menor quando se determina a espessura média do segmento distal da artéria carótida comum em mais de uma direção²¹. Além disso, grande parte da variabilidade na medida é causada por diferenças entre observadores, enquanto a intra-observador parece ser menor^{21,22}. Estudos que utilizaram detectores automáticos por meio de softwares específicos também parecem demonstrar menor variabilidade na medida^{31,32}.

A EIMC aumenta com a idade, é maior nos homens^{6,7} e apresenta pequenas diferenças entre grupos étnicos diversos^{27,33}. A pressão arterial sistólica (PAS) encontra-se associada de forma importante com a EIMC³⁴⁻³⁶ e alguns autores sugerem que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) seja o principal fator de risco para o aumento da EIMC³⁶. Mesmo em pacientes hipertensos, diferentes pontos de corte resultam em grande variação na prevalência de elevação da EIMC³⁷. Dessa forma, a utilização de um ponto de corte único para a normalidade não levaria em conta esses fatores e certamente não refletiria corretamente o risco cardiovascular em determinado indivíduo. Idealmente, valores ajustados para sexo, idade e etnia derivados de grandes estudos populacionais²⁷, preferencialmente nacionais, devem ser utilizados²⁵.

Outro fator importante a ser considerado na mensuração da EIMC é a presença de placa aterosclerótica (PA_t) no segmento

avaliado, uma vez que é um achado freqüente na população dentro da faixa etária de maior risco cardiovascular³⁸. A definição de PAT e sua inclusão na medida têm variado nos diferentes estudos^{19-23,39-41}, e alguns autores recomendam considerar a presença de PAT de forma separada da EIMC^{23,25,42}, já que poderiam representar indivíduos com perfil de risco cardiovascular diferentes^{23,42}. No British Regional Heart Study, a elevação da EIMC teve maior associação com idade e HAS, e a presença de PAT, com aterosclerose³⁹. Assim, o Mannheim Intima-Media Thickness Consensus definiu PAT como uma alteração focal que protrui para a luz arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor adjacente da EIMC, ou uma medida da EIMC > 1,5 mm²³.

Portanto, parece que a medida da espessura das camadas íntima e média da parede posterior da porção distal da carótida comum é a mais fácil e mais reprodutível entre todas as opções²³. Além disso, apresenta associação definida com maior incidência de doenças cerebrovasculares e coronariana^{6,8,10,43,44}. Quando for realizada a mensuração no bulbo e carótida interna, os valores deverão ser avaliados separadamente, não incluindo na medida placas ateroscleróticas, as quais também devem ser descritas de forma distinta²³. O controle de qualidade da medida, incluindo reprodutibilidades intra e interobservador e calibração dos aparelhos de US, deve ser rigoroso e bem documentado, principalmente naqueles estudos em que se pretende avaliar modificações ao longo do tempo na EIMC.

MEDIDA DA EIMC NA AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A EIMC é uma fotografia da situação da doença aterosclerótica do indivíduo. Os resultados de diversos estudos longitudinais apontam para a consistente associação com eventos cardiovasculares e tornam a medida uma alternativa válida que pode ser utilizada para avaliar o risco CV.

Atualmente, estratifica-se o risco cardiovascular a partir de escores preditores, como o de Framingham (FRS)^{45,46}. Uma grande parte da população, estimada em cerca de 40% nos Estados Unidos pelo estudo NHANES III⁴⁷, se encontraria na faixa de risco intermediária e poderia beneficiar-se de re-estratificação por algum método adicional.

O estudo GENIC comparou o Escore de Framingham com a EIMC e ocorrência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas comuns de 510 indivíduos com AVC com os de 510 controles⁴⁸. Houve significativa correlação entre as variáveis medidas, e o uso da medida da EIMC e da presença de placas nas artérias carótidas comuns complementou a avaliação de risco cardiovascular oferecida pelo Escore de Framingham⁴⁸.

O estudo observacional PARC-AALA, com 2.634 indivíduos, demonstrou significativa correlação entre o Escore de Framingham e a EIMC em uma população que incluía pessoas

de diversas regiões geográficas do mundo, incluindo 692 indivíduos da América Latina⁴⁹. Entretanto, houve uma grande dispersão da distribuição do escore individual de acordo com a medida da EIMC, indicando que o FRS e a medida da EIMC podem não refletir exatamente o mesmo componente de risco cardiovascular. Isto vai ao encontro dos estudos previamente mencionados que demonstraram que a EIMC é um marcador de risco cardiovascular, independentemente de fatores de risco cardiovasculares modificáveis e não modificáveis⁴⁹.

Baldassarre *et al.* acompanharam 248 pacientes com FRS < 20% (baixo ou intermediário) por mais de 5 anos²⁰. A utilização da medida máxima da EIMC melhorou significativamente o valor preditivo do Escore de Framingham. Pacientes com escore estimado entre 10% e 20% (tradicionalmente considerados como de risco intermediário) e que apresentavam EIMC acima do percentil 60 para homens e 80 para mulheres passaram a fazer parte da mesma categoria de risco de pacientes com Escore de Framingham entre 20% e 30%, o que claramente implica uma mudança na estratégia terapêutica desses indivíduos²⁰.

Bard *et al.* estudaram o efeito da mensuração da EIMC na estratificação de risco de 95 pacientes com risco cardiovascular intermediário estimado pelo FRS⁵⁰. Utilizando um ponto de corte de > 1 mm para anormalidade, mais de 65% dos pacientes tiveram seu risco cardiovascular reajustado. Ou seja, a avaliação da aterosclerose carotídea por meio do exame de US teria um valor adicional na estratificação de risco além daquele fornecido pelas variáveis tradicionalmente utilizadas, como o Escore de Framingham⁵⁰.

Assim, em pacientes classificados como de risco cardiovascular baixo ou intermediário pelo FRS, a medida da EIMC pode ser clinicamente útil como um suplemento ao Escore de Framingham nas decisões de modificação de risco cardiovascular²⁴, fato já recomendado pela Associação Americana de Cardiologia⁵¹. Além disso, a identificação de indivíduos assintomáticos com doença arterial subclínica (por exemplo, por meio da medida da EIMC) pode ser considerada um bom teste de rastreamento para prever a ocorrência de eventos coronarianos e para que se possa oferecer tratamento agressivo de redução de risco⁵².

CONSIDERAÇÕES NO PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A avaliação da doença arterial subclínica e do dano em órgão-alvo (DAO) é elemento fundamental no manejo de pacientes hipertensos⁵³. A mensuração da EIMC por meio do exame ultra-sonográfico tem se mostrado um excelente método tanto para avaliar o risco cardiovascular quanto para determinar DOA nesses pacientes⁵⁴.

Diversos estudos avaliaram a associação entre EIMC e outras medidas de DAO em pacientes hipertensos⁵⁴⁻⁶⁰. Apesar de alguns resultados negativos^{61,62}, muitos trabalhos apontam para uma

significativa associação entre EIMC e microalbuminúria⁵⁴⁻⁵⁶, bem como entre EIMC e hipertrofia ventricular esquerda (HVE)^{35,55,58,61}. O mecanismo pelo qual alterações em artérias de médio porte, como as carótidas, estariam relacionadas à microangiopatia, traduzida por microalbuminúria e alterações nas artérias da retina, ainda não está determinado, mas abre a perspectiva para um amplo campo de pesquisa.

Viazi *et al.* estudaram o impacto da avaliação de DAO na estratificação de risco CV em 380 pacientes hipertensos não diabéticos por meio da medida de microalbuminúria, HVE e EIMC⁶². Sessenta e um por cento dos pacientes apresentaram resultados positivos nesses exames, e a utilização dos três métodos reclassificou o risco cardiovascular de baixo/médio para alto/muito alto em 22% dos casos⁶².

Cuspidi *et al.* estudaram o papel da ecocardiografia e da medida da EIMC por US na avaliação de risco cardiovascular de pacientes hipertensos e verificaram resultados semelhantes⁶³. Uma grande proporção de pacientes classificados como de risco moderado passou para a categoria de alto risco após a realização dos exames ultra-sonográficos, sugerindo que a não-utilização desses métodos subestimaria o risco CV de uma parcela significativa de hipertensos⁶³.

Esses resultados indicam que a medida da EIMC, quando acrescida na avaliação de DAO dos pacientes com HAS, pode ter efeito aditivo aos métodos de estratificação atualmente utilizados. Estudos prospectivos ainda são necessários para determinar qual o melhor momento de empregar o ultra-som na rotina da avaliação do hipertenso.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A medida da EIMC pela ultra-sonografia é um método de baixo custo, disponível, reprodutível e sem riscos associados. A grande variabilidade na metodologia da medida entre os diversos estudos existentes dificulta a definição do real valor do método na avaliação do risco CV. A medida seriada depara-se com a complexidade e o rigor metodológicos, com reflexos indesejáveis na reprodutibilidade, que muitas vezes inviabilizam a utilização na prática clínica diária. Mesmo assim, a consistente associação com doença cardiovascular torna a medida da EIMC uma ferramenta interessante para avaliação da aterosclerose, com valor potencialmente aditivo aos escores de risco tradicionalmente utilizados. Dados adicionais sobre a relação entre EIMC e eventos cardiovasculares futuros devem estar disponíveis em breve e permitirão definir com maior precisão a força dessa associação e o definitivo papel da medida na predição de risco CV.

REFERÊNCIAS

- Johnston SC. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2002;347(21):1687-92.
- Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577-617.
- Albuquerque LC, Narvaes LB, Hoefel Filho Jr., *et al.* Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: do laboratório à sala de cirurgia – Parte I. *Braz J Cardiovasc Surg* 2006;21(2):127-35.
- Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-633.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-49.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, *et al.* 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* 1997;146:483-94.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.
- 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* 2006;37:87-92.
- Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, *et al.* Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart Journal* 2006;27:1971-8.
- Selzer RH, Hodis HN, Kwong-Fu H, *et al.* Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis* 1994;111:1-11.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, *et al.* Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
- Wong M, Edelstein J, Wollman J, *et al.* Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
- Persson J, Formgren J, Israelsson B, *et al.* Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:261-4.
- Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, *et al.* Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analyzing system. *Clin Physiol* 1991;11:565-77.
- Bots ML, Evans GW, Riley WA, *et al.* Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003;34:2985-94.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl):II55-II65.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, *et al.* The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128(4):262-9.
- Kitamura A, Iso H, Imano H, *et al.* Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
- Baldassarre D, Amato M, Pustina L, *et al.* Measurement of carotid intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007;191(2):403-8.
- Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen M, *et al.* Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28:665-71.
- Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromsø Study. *Stroke* 1997;28:1972-80.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, *et al.* Mannheim Intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
- Devine PJ, Carlson DW, Taylor AJ. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J Nucl Cardiol* 2006;13:710-8.
- Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, *et al.* American Society of Echocardiography Report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* 2006;11:201-11.
- O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):18L-21L.
- del Sol AI, Bots ML, Grobbee DE, *et al.* Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-40.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, *et al.* Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-304.
- Crouse Jr III, Craven TE, Hagaman AP, *et al.* Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-7.

30. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996;27:224-31.
31. Graf S, Garipey J, Massonneau M, *et al.* Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intima media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999;25(9):1353-63.
32. Selzer HR, Hodis HN, Kwong-Fu H, *et al.* Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis* 1994;111:1-11.
33. D'Agostino RB, Burke G, O'Leary D, *et al.* Ethnic differences in carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 1996; 7:1744-9.
34. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, *et al.* Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease. *Am J Hypertens* 2006;19:1110-7.
35. Cuspidi C, Mancia G, Ambrosini E, *et al.* Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens* 2004;18:891-6.
36. Su TC, Jeng JS, Chien KL, *et al.* Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis. A community-based study in Taiwan. *Stroke* 2001;32:2265-71.
37. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, *et al.* Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in a large selected hypertensive population: impact of different echocardiographic and ultrasonographic criteria. *Blood Press* 2001;10(3):142-9.
38. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, *et al.* B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1994;25(12):2377-83.
39. Spence DJ. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89 (Suppl):10B-16B.
40. 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* 1999; 30:841-50.
41. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, *et al.* Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 1998;208:649-54.
42. Mancini GBJ, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease. Structural markers. *Circulation* 2004;109 (suppl IV):IV22-IV30.
43. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, *et al.* Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430-7.
44. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, *et al.* Incidence of stroke is related to IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005;179:325-31.
45. 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* 1999;34:1348-59.
46. 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* 2002;106:3143-421.
47. 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* 2000;160:1361-9.
48. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, *et al.* Carotid intima-media thickness, plaques, and framingham risk score as independent determinants of stroke Risk. *Stroke* 2005;36:1741-5.
49. Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Küçükoglu S, *et al.* Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham Cardiovascular Score in Asia, Africa/Middle East and Latin América: the PARC-AALA Study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006. [E-pub ahead of print]
50. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, *et al.* Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol* 2004;93:1030 -2.
51. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, *et al.* Prevention Conference V: Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden [AHA Conference Proceedings]. *Circulation* 2000;101:e16-e22.
52. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006;48:392-6.
53. Kakar P, Lip GHY. Towards improving the clinical assessment and management of human hypertension: an overview from this Journal. *J Hum Hypertens* 2006;20:913-6.
54. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, *et al.* Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;12:399-404.
55. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, *et al.* Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004;18:17-23.
56. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, *et al.* Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995;9:827-33.
57. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, *et al.* Left ventricular concentric remodeling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1441-6.
58. Vaudo G, Schillati G, Evangelista F, *et al.* Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:324-31.
59. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, *et al.* Dissociation between microalbuminuria and common carotid thickness in essential hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2000;14:831-5.
60. Kramer H, Jacobs Dr, Bild Jr D, *et al.* Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. *Hypertension* 2005;46:38-43.
61. Roman MJ, Saba PS, Pini R, *et al.* Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992;86:1909-18.
62. Viazi S, Leoncini G, Parodi D, *et al.* Impact of target organ damage assessment in the evaluation of global risk in patients with essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:S89-S91.
63. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, *et al.* Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001;19(3):375-80.