Danilo Peron Meireles

O Valor prognóstico da espessura médio-intimal da artéria carótida na mortalidade de curto e longo prazo na estratégia de registro de síndrome coronariana aguda (*ERICO*)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2018**

Danilo Peron Meireles

O Valor prognóstico da espessura médio-intimal da artéria carótida na mortalidade de curto e longo prazo na estratégia de registro de síndrome coronariana aguda (*ERICO*)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Meireles, Danilo Peron

Valor prognóstico da espessura médio-intimal da artéria carótida na mortalidade de curto e longo prazo na estratégia de registro de síndrome coronariana aguda (ERICO) / Danilo Peron Meireles. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1.Espessura íntima-média carotídea 2.Doença da artéria coronária
3.Doenças cardiovasculares 4.Prognóstico 5.Sobrevida

USP/FM/DBD-511/17

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Geraldo e Margarida, que apesar da carência do ensino formal em suas vidas, estabeleceram a educação e o conhecimento como prioridades na criação e consolidação da família.

Ao meu irmão, Geraldo, pelo companheirismo.

À minha esposa, Diane, que se abdicou de alguns sonhos para que esse trabalho se tornasse realidade e principalmente ao meu filho, Lorenzo, que sempre foi minha maior fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por me guiar e dar forças nas horas mais difíceis.

À minha orientadora **Prof^a. Dr^a. Alessandra Carvalho Goulart**, por me aceitar como seu aluno, pela demasiada paciência e ensinamentos durante esse período, além de tempo a mim concedido e ressaltar que sem sua participação, todo esse trabalho não teria sido concluído.

Aos professores e amigos **Nelson Bergman Sanchez Muñoz** e **Amaury de Castro Júnior** que juntamente com a **Prof^a Dr^a Ilka Regina Souza de Oliveira** se incumbiram e me concederam a oportunidade de ingressar na área da pesquisa e a todos os ensinamentos, especialmente sobre a minha inserção no método de ultrassonografia, além dos ensinamentos em âmbito profissional e pessoal que carregarei ao longo de minha vida.

Aos médicos radiologistas que me auxiliaram em todo o processo de aprendizado, **Dr^a Brenda Margatho Ramos Martines**, **Dr^o João Augusto Martines** e **Dra^a Márcia Etsuko Kuroishi** pelos conhecimentos a mim repassados durante longas e divertidas jornadas de análises de imagens ultrassonográficas.

Aos Professores Drs **Paulo Andrade Lotufo** e **Isabela Judith Martins Benseñor** que permitiram a minha participação em todos os estudos realizados no Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário da USP, além da confiança em meu trabalho especificamente no Centro de Leitura de Ultrassonografia do Projeto ELSA- Brasil.

Ao **Prof^o Dr^o Itamar de Souza Santos** pelo acompanhamento e desenvolvimento dos estudos sobre espessura médio-intimal, além das aulas de bioestatística juntamente com a **Prof^a Dr^a Alessandra Carvalho Goulart**.

A banca examinadora da minha qualificação, professores doutores **Airlane Alencar**, **Itamar Santos** e **Paulo Lotufo**, pelas contribuições, sugestões e melhoria para essa dissertação.

A todos os amigos do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e da Universidade Nove de Julho, que contribuíram durante a minha trajetória nessa empreitada.

Aos 1085 participantes de Projeto ERICO, cuja contribuição permitiu o desenvolvimento desse trabalho e tem permitido a expansão das fronteiras da pesquisa clínica no Brasil.

E a todos os familiares e amigos que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de “*International Committee of Medical Journals Editors*” (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Identificação do problema	3
1.2 Fisiopatologia da síndrome coronariana aguda.....	5
1.3 Espessamento médio-intimal e doença cardiovascular.....	6
1.4 Espessamento médio-intimal e doença arterial coronariana.....	7
1.5 Evolução do espessamento médio-intimal.....	9
1.6 Métodos de imagem na avaliação da espessura médio-intimal carotídea.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. OBJETIVOS.....	21
4. MÉTODOS.....	25
4.1 População e desenho do estudo	27
4.2 Estudo da Estratégia de Registro de Síndrome Coronariana Aguda – ERICO.....	27
4.3 Coleta de dados no sub-estudo da EMIC no estudo ERICO.....	28
4.4 Definição da Síndrome Coronariana Aguda.....	28
4.5 Instrumentos para avaliação dos participantes.....	29
4.5.1 Questionário ERICO – inicial.....	29

4.5.2 Questionário ERICO –30 dias.....	30
4.5.3 Questionário ERICO – 6 meses.....	30
4.5.4 Questionário ERICO – anual.....	30
4.5.5 Exames Laboratoriais.....	30
4.6 Instrumentos para avaliação da espessura médio-intimal carotídea.....	30
4.6.1 Anatomia do complexo das artérias carótidas.....	31
4.6.2 Anatomia de interesse.....	32
4.6.3 Posição do indivíduo participante para aquisição das imagens.....	32
4.6.4 Exame inicial (clipe).....	33
4.6.5 Protocolo de documentação de imagens.....	33
4.6.6 Critérios de imagens satisfatórias.....	34
4.6.7 Análise das imagens.....	36
4.6.8 Classificação da qualidade das imagens (“Score”).....	38
4.7 Definição das mortalidades.....	39
4.8 Ética.....	40
4.9 Análise estatística.....	40
5. RESULTADOS.....	43
5.1 Casuística.....	45
5.2 Características sociodemográficas, fatores de risco cardiovasculares e subtipos de SCA.	45
5.3 Taxas globais de letalidade.....	50
5.4 Sobrevida por todas as causas, DCV e DAC.....	52
6. DISCUSSÃO.....	73
6.1 Principais achados.....	75
6.2 EMIC como fator preditor de risco cardiovascular.....	75

6.3 EMIC e a SCA.....	80
6.4 O valor prognóstico da EMIC na SCA.....	81
6.5 Forças do estudo.....	83
6.6 Limitações do estudo.....	84
7. CONCLUSÃO.....	85
8.PERSPECTIVAS.....	89
9. ANEXOS.....	93
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	95
ANEXO 2 - Questionário ERICO-inicial.....	97
ANEXO 3 Questionário ERICO-30 dias.....	101
ANEXO 4 Questionário ERICO -180 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos.....	105
ANEXO 5.....	108
10. REFERÊNCIAS.....	109
11. APÊNDICES.....	127

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACA – “*American College of Cardiology*”

ACC – Artéria Carótida Comum

ACI – Artéria Carótida Interna

ACTP - Angioplastia Coronária Percutânea Transluminal

AE – Angina Estável

AHA – “*American Heart Association*”

AI – Angina Instável

ARIC - “*Atherosclerosis Risk In Communities*”

ASC – Aterosclerose Carotídea

AVE - Acidente Vascular Encefálico

BC – Bulbo Carotídeo

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID – Classificação Internacional de Doenças

CPCE – Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCC – Doença Cardíaca Coronariana

DCV – Doença Cardiovascular

ECG – Eletrocardiograma

EEM – Espessura Extra-Media

EGE – Espessura de Gordura Epicárdica

EGIA – Espessura da Gordura Intra Abdominal

EMI – Espessura médio-Intimal

EMIC – Espessura Médio-intimal carotídea

ERICO – Estratégia de Registro de Síndrome Coronariana Aguda

FRCV – Fator de Risco Cardiovascular

FRS – Escore de Risco de Framingham – “*Framingham Risk Score*”.

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HR – “*Hazard Ratio*”

HU-USP - Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IAMCSST – Infarto Agudo do Miocárdio Com Supra-Desnívelamento ST

IAMSSST – Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supra-Desnívelamento ST

IC – Intervalo de Confiança

IMT – “*Intimal Media Thickness*”

INCOR – Instituto do Coração

IPD – Índice de Pulsatilidade Doppler
IQR – Intervalo Interquartil
MESA – “*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*”
MIA – “*Medical Imaging Analyzer*”
OR – “*Odds Ratio*”
PATIMA – “*Periarterial Adipose Tissue Intima Media Adventitia*”
PCR - proteína C-reativa
RR – Razão de Risco
SCA – Síndrome Coronariana Aguda
SD – Desvio Padrão
TC – Tomografia Computadorizada
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
US – Ultrassom
USG – Ultrassonografia
VOP – Velocidade de Onda de Pulso

%	Porcentagem
<	Menor que
≤	Menor ou igual a que
>	Maior que
≥	Maior igual a que
>	Maior que
±	Desvio padrão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Local de mensuração da medida da EMIC no software <i>Carotid Analyzer for Research – Medical Imaging Analyzer, MIA™</i>	38
Figura 2. Linhas esquemáticas que representam as interfaces da artéria carótida na ultrassonografia.....	39
Figura 3. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.....	53
Figura 4. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.....	54
Figura 5. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.....	55
Figura 6. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.....	60
Figura 7. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.....	61
Figura 8. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença	

arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA coorte ERICO,2009-2013..... 62

Figura 9. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013..... 63

Figura 10. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013..... 64

Figura 11. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA coorte ERICO,2009-2013..... 65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da linha de base dos 644 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.....	46
Tabela 2. Perfil lipídico da coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.....	49
Tabela 3. Taxas de mortalidades em 180 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos na coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.....	51
Tabela 4. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC,2009-2013.....	57
Tabela 5. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	58
Tabela 6. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	59
Tabela 7. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	67

Tabela 8. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	68
--	----

Tabela 9. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	69
---	----

Tabela 10. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	70
--	----

Tabela 11. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	71
---	----

Tabela 12. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.....	72
--	----

RESUMO

Meireles DP. *Valor prognóstico da espessura média-intimal da artéria carótida na mortalidade de curto e longo prazo na estratégia de registro de síndrome coronariana aguda (ERICO)* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A aterosclerose nas artérias carótidas pode determinar um prognóstico ruim em indivíduos após a ocorrência da síndrome coronariana aguda (SCA). Assim, buscamos avaliar a mortalidade associada à espessura médio-intimal carotídea (EMIC) nos participantes do estudo da Estratégia de Registro de síndrome coronariana aguda (ERICO). **MÉTODOS:** A EMIC foi avaliada por ultrassonografia modo B para avaliação do risco de mortalidade em 180 dias, 1, 2 e 3 anos. Realizamos as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e os modelos de regressão logística de Cox para avaliar a mortalidade de todas as causas, doença cardiovascular (DCV) e doença arterial coronariana (DAC) por tercis da EMIC em modelos brutos, ajustados por idade e sexo e ajustes multivariados. **RESULTADOS:** Entre 644 indivíduos com SCA (idade média de 61 anos), observamos uma EMIC mediana de 0,74 mm (0,40-1,90). Além do envelhecimento, menor escolaridade, hipertensão, diabetes e dislipidemia foram associadas aos maiores valores de EMIC (3º tercil: 0,81-1,90 mm). Durante 3 anos de acompanhamento, observamos 65 mortes (10,1%), as taxas brutas de mortalidade por causas foram progressivamente maiores nos tercis EMIC em todos os períodos, sendo as taxas mais altas observadas em participantes com maior EMIC (3º tercil) (180 dias: 6,6% vs. 1 ano: 9,0% vs. 2 anos: 12,3% vs. 3 anos: 16,0%, $P < 0,05$). Nas análises brutas, as taxas de sobrevivência mais baixas (todas as causas, DCV e DAC, p log-rank valores $< 0,005$) e maiores razões de risco de morte para todas as causas e DCV (de 1 a 3 anos) e

para DAC (2 e 3 anos) foram observados. No entanto, não mantivemos resultados significativos após ajuste para a idade. **CONCLUSÃO:** A EMIC foi influenciada principalmente pelo envelhecimento. A EMIC não foi um bom preditor de mortalidade por todas as causas, DCV ou DAC no estudo ERICO.

Descritores: espessura íntima-média carotídea; doença da artéria coronária; doenças cardiovasculares; prognóstico; sobrevida.

ABSTRACT

Meireles DP. *Prognostic value of carotid intima-media in the short and long-term mortality in the strategy of registry of acute coronary syndrome (ERICO) study* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

BACKGROUND: Atherosclerotic in carotids can determinate a poor prognosis in individuals after acute coronary syndrome (ACS). Thus, we aimed to evaluate mortality associated to carotid intima media thickness (CIMT) in the participants from in the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) study. **METHODS:** CIMT was evaluated by B-mode ultrasound for mortality risk assessment in 180 days, 1-3 years. We performed Kaplan-Meier survival curves and Cox logistic regression models to evaluate all-cause, cardiovascular (CVD) and coronary heart disease (CHD) mortality by CIMT tertiles in crude, age and sex- and multivariate models. **RESULTS:** Among 644 ACS individuals (median age 61y-old), we observed a median CIMT of 0.74 mm (0.40-1.90). Besides ageing, low education, hypertension, diabetes and dyslipidemia were associated with the highest values of CIMT (3rd tertile: 0.81-1.90 mm). During 3 years of follow-up, we observed 65 deaths (10.1 %), crude case-fatality rates were progressively higher across the CIMT tertiles in all periods, being the highest rates observed in participants with the highest CIMT (3rd tertile) (180-d: 6.6% vs. 1-y: 9.0% vs. 2-y:12.3% vs. 3-y:16.0%, P<0.05). In crude analyses, lowest survival rates (all- cause, CVD and CHD, p log-rank values <0.005) and higher hazard ratios of dying for all-cause and CVD (from 1 to 3 years) and for CHD (2 and 3 years) were observed. However, we kept no significant results after adjusting for age. **CONCLUSION:** CIMT was mainly influenced by ageing. CIMT was not a good predictor of all-cause, CVD or CHD mortality in the ERICO study. **Descriptors:** carotid intima-media thickness, coronary heart disease, cardiovascular disease, prognosis, survival.

1.1 Identificação do problema

O grupo das doenças cardiovasculares (DCV) é responsável pela maior causa de mortalidade no mundo. Particularmente, a doença isquêmica do coração ainda é a principal causa de mortalidade para ambos os sexos, apresentando um aumento de 19%, passando de 7,9 milhões de mortes em 2006 para 9,4 milhões de mortes em 2016 (GBD, 2016). Estima-se que em 2030, ocorra mais que o dobro de mortes por DCV e os mais afetados continuarão sendo os países em desenvolvimento, incluindo o Brasil (OMS, 2011; Yusuf et al, 2014; Vos et al, 2015; OMS, 2016).

De acordo com dados recentes do Ministério da Saúde, 31% de todas as mortes que ocorreram em 2011 foram por DCV, e dessas mortes, 31,1% foram devido a doença arterial coronariana (DAC) (Ribeiro et al, 2016). Estatísticas nacionais demonstram que as taxas de mortalidade ajustadas por idade descritas para DCV diminuíram 24% entre os anos 2000 e 2011, sendo demonstrado um declínio mais lento nas taxas de mortalidade de homens em relação às mulheres (Ribeiro et al, 2016; Lotufo et al, 2013).

A identificação precoce dos fatores de risco cardiovasculares, inclusive da aterosclerose carotídea é extremamente importante, pois permitirá que tratamentos sejam direcionados e aplicados antecipadamente à ocorrência de um evento reincidente ou óbito na população de risco cardiovascular aumentado como em indivíduos com síndrome coronariana aguda (SCA).

A fisiopatologia subjacente da DAC é o processo aterosclerótico crônico e progressivo, o que corrobora para uma inflamação sistêmica e afeta todas as paredes arteriais, por isso, o risco estimado da EMIC obtida pela artéria carótida pode prever a ocorrência da DAC (Toth, 2008).

O desenvolvimento do espessamento médio-intimal na artéria está

diretamente relacionado ao envelhecimento e à presença de fatores de risco cardiovasculares (FRCV) tendo início, anos antes de eventos clínicos em desenvolvimento em um estágio chamado de aterosclerose subclínica (Koskinen et al, 2009; Toth, 2008). As placas ateroscleróticas são lentamente progressivas, começando com o transporte de lipoproteínas de baixa densidade através do endotélio para o espaço subendotelial. A disfunção endotelial é caracterizada por um aumento da permeabilidade do endotélio para lipoproteínas e pode iniciar o processo de formação da placa aterosclerótica. A oxidação de LDL-colesterol seria o próximo passo na formação da placa provocando uma reação inflamatória local. O grau de proliferação de fibroblastos e a migração de células do músculo liso da camada medial para o espaço subendotelial, o qual é uma parte do processo aterosclerótico, pode ser inferida pela espessura médio-intimal da artéria carótida (EMIC).

A EMIC, que é uma medida obtida por um método não invasivo, o ultrassom modo B, que permite visualizar as alterações desde as primeiras fases da aterosclerose (Koskinen et al, 2009; Howard et al, 1993) e, assim, pode ser um bom marcador substituto da aterosclerose subclínica (O’Leary et al, 1996). O valor prognóstico da EMIC para prever DCV, incluindo DAC e acidente vascular cerebral em indivíduos com elevada taxa de FRCV e aterosclerose subclínica presumível foi descrito em alguns estudos anteriores. (Bots et al, 1997; Andreas et al, 2003; Chambles et al, 1997; Lorenz et al, 2006; Peters et al, 2012; Polak et al, 2011).

Neste contexto, EMIC é um marcador substituto bem descrito na doença cardiovascular e o aumento do mesmo tem sido associado com incidência e recorrência de eventos coronarianos. Particularmente, o valor prognóstico da EMIC em relação aos eventos não fatais e fatais cardiovasculares foi avaliado na coorte *Framingham Offspring Study* em um longo prazo (média de acompanhamento de 7,2

anos) e ambas EMIC, da artéria carótida comum (ACC) e da artéria carótida interna (ACI), foram bons preditores de desfechos cardiovasculares (Polak et al, 2011).

Assim, decidiu-se avaliar o valor prognóstico da EMIC na mortalidade por todas as causas, DCV e DAC durante três anos de seguimento dentre os participantes sobreviventes após 30 dias da ocorrência de um evento coronariano agudo e foram submetidos a avaliação de EMIC da Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO), uma corte prospectiva de pacientes atendidos no Pronto-Socorro do Hospital Universitário-USP (HU-USP), numa área de baixo nível socioeconômico na região Oeste da cidade de São Paulo, Brasil (Goulart et al, 2013; Santos et al, 2015), mortalidade precoce não foi estudada.

1.2 Fisiopatologia da síndrome coronariana aguda

Os pacientes com doenças cardíacas isquêmicas são divididos em dois grandes grupos de pacientes: (1) doença coronariana crônica que apresentam maior presença de angina crônica estável (AE) e (2) aqueles com síndrome coronariana aguda (SCA). O último grupo possui três subtipos de angina instável, infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento (Longo et al, 2012).

A SCA principalmente de ruptura da placa vulnerável ou de erosão superficial do endotélio. A crescente exposição ao tratamento com estatinas tem diminuído o conteúdo lipídico e inflamatório das placas, resultando em progressiva redução dos infartos com oclusão completa do vaso e mesmo de recorrência de eventos coronarianos. Por outro lado, com a maior longevidade e crescente prevalência de obesidade e diabetes, a erosão endotelial tem se tornado mais presente, notadamente nas apresentações com oclusões transitórias ou parciais das coronárias, sugeridas pela

maior incidência de infartos sem supra-desnívelamento de segmento ST (IAMSSST) e angina instável (AI). O avanço da compreensão do papel do colesterol e da inflamação tem proporcionado uma nova visão terapêutica das síndromes coronarianas agudas, que incluem melhora da microcirculação, diminuição de massa infartada e melhor remodelamento ventricular (Fonseca e Izar, 2016).

Ambos os mecanismos, lipídicos e inflamatórios parecem associados com complicações da placa vulnerável e erosão endotelial e a magnitude da resposta inflamatória que se segue após a oclusão vascular constituem tema de grande interesse atual devido ao seu papel na recuperação do miocárdio isquêmico e recorrência de desfechos, sobretudo ao longo do primeiro ano após uma SCA (Fonseca e Izar, 2016).

1.3 Espessamento médio-intimal e doença cardiovascular

O espessamento da parede arterial faz parte do processo de da aterosclerose. Assim, tem sido teorizado que as medidas de EMIC poderiam auxiliar na predição de DCV e, além dos fatores de risco tradicionais. No entanto, as recomendações sobre o uso da EMIC para predição de risco de DCV são conflitantes.

Em estudos recentes, a EMIC foi introduzida como ponto final de substituição para avaliar a progressão da aterosclerose (Komorovsky et al, 2005) mas ainda não descobriu se há associação forte com eventos cardiovasculares em pacientes com DAC (Park et al, 2013).

Já há alguns anos, vários estudos clínicos de grande porte, como o estudo Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) (Chambles et al, 1997), o estudo de saúde cardiovascular (O’Leary et al, 1992), o Estudo de Rotterdam (Bots et al, 1997), o Estudo sobre dieta e câncer de Malmö (Rosval et al, 2005), e o estudo de progressão da aterosclerose da carótida (Lorenz et al, 2010) produziram resultados semelhantes.

No entanto, pouco ou nenhum valor prognóstico adicional foi encontrado pela adição da EMIC a uma pontuação tradicional do fator de risco, como o *Framingham Risk Score* (FRS) (Lau et al, 2008; Yeboah et al, 2012; Simon et al, 2010).

Os resultados contraditórios sobre o valor da EMIC carotídea na predição de risco de DCV é retratado pelos resultados conflitantes de duas meta-análises. Lorenz et al descobriram que os riscos relativos dos eventos de DCV aumentaram em 1,15 por cada aumento de 0,1 mm na EMIC (Lorenz et al, 2007), enquanto que Den Ruijter et al (2012) não encontraram adição significativa à predição do evento de DCV quando a EMIC foi adicionada aos modelos convencionais de predição de risco.

1.4 Espessamento médio-intimal e doença arterial coronariana

Vários estudos mostraram associação entre EMIC e doença arterial coronariana. O estudo Kuopio Ischemic Heart Disease, por exemplo, mostrou aumento de 11% no risco de IAM com aumento incremental de 0,1 mm da EMIC (Salonen e Salonen, 1991).

Yuk et al (2015) mostraram que EMIC e o escore da placa foi importante preditor de morte e maior eventos cardiovasculares, mesmo após ajustes para outros fatores de risco cardiovascular, especialmente em pacientes com doença arterial coronariana.

Nos países ocidentais, a EMI no bulbo da artéria carótida ou na artéria carótida interna está associada ao IAM e a EMI na artéria carótida comum está associada ao acidente vascular encefálico (AVE) (Johnsen e Mathiesen, 2009).

Apesar dessa inconsistência, EMIC seria um poderoso marcador substituto para avaliação de gravidade e previsão de prognóstico da doença da artéria coronária.

Cicorella et al. (2009) investigaram a utilidade da avaliação da ultrassonografia de carótidas nos estudos para verificação de EMI, placas carotídeas instáveis e estenose grave para prever a presença e a extensão da DAC em uma série consecutiva de 1337 pacientes. Avaliaram retrospectivamente a angiografia coronária e ultrassonografia carotídea dos pacientes. EMI superior a 0,90 mm, placa instável e estenose grave ($\geq 70\%$) foram consideráveis. Eles descobriram que EMI maior que 0,90 mm, placa instável e estenose carotídea grave foram associadas com DAC (*odds ratio* 2,28 [1,8- 2,9] ($P < 0,0001$), 3,6 [2,3-5,7] ($P < 0,001$) e 4,2 [2,0-8,7] ($P = 0,0001$), respectivamente.

De acordo com esses resultados, confirmaram a utilidade da avaliação ultrassonográfica da artéria carótida para prever a presença e extensão da DAC.

O estudo ARIC (“*Atherosclerosis risk in communities*”) (Chambless et al, 1997), e o Estudo “Rotterdam” (Bots et al, 1997), dois grandes estudos observacionais utilizaram a medida da EIMC para investigar os fatores determinantes da doença aterosclerótica na população geral.

O estudo ARIC avaliou 7.289 homens e 5.552 mulheres com idade entre 45 e 64 anos, moradores de quatro comunidades dos EUA, acompanhadas por um tempo de seguimento de quatro a sete anos (1987-1993). Utilizando-se a US modo B, foram realizadas medidas na ACI, ACC e no bulbo carotídeo (BC). O principal resultado desse estudo foi o resultado de “*hazard ratios*” (HR) de 1,13 (homens) e 1,29 (mulheres) nas incidências de infarto agudo do miocárdio (IAM), para cada 0,1 mm a mais no valor da EIMC (Chambless et al, 1997).

Resultados similares foram encontrados posteriormente no Estudo “Rotterdam”, realizado entre 1990 e 1993, que incluiu 7.983 indivíduos com idades acima de 55 anos e seguimento por aproximadamente três anos (Bots et al, 1997). O

risco de IAM e acidente vascular encefálico (AVE) aumentou proporcionalmente ao aumento da EIMC. Para IAM houve um aumento de 43% para cada desvio-padrão (SD) da EIMC, razão de chances (OR)= 1,43 (Intervalo de confiança 95% - IC 95% 1,16 a 1,78); para AVE, OR= 1,41 (IC 95% 1,25 a 1,82) foi observado (Bots et al, 1997). Em 2007, Lorenz et al. publicaram uma metanálise que incluiu oito estudos observacionais, totalizando 37.197 indivíduos acompanhados por quase 6 anos (Lorenz et al, 2007). O objetivo foi avaliar a habilidade da medida da EIMC em prever IAM ou AVE. Os autores encontraram que, para cada 0.1mm de aumento na EIMC, o risco futuro de IAM aumentou de 10% a 15%, e o risco de AVE aumentou de 13% a 18%, demonstrando consistentemente a medida da EIMC como preditor independente de eventos cardiovasculares (Bots et al, 1997).

1.5 Evolução do espessamento médio-intimal

O espessamento médio-intimal é uma das características da aterosclerose, que é uma doença crônica, progressiva, inflamatória e sistêmica, que acomete o leito arterial, podendo induzir à isquemia coronária e cerebral, caracterizando-se, portanto, como uma das principais causas de morbidade, mortalidade e invalidez em países industrializados. O envolvimento da artéria começa anos antes de desenvolver eventos clínicos, num estágio chamado de aterosclerose subclínica (ASC), e é um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos (Toth, 2008).

O processo aterosclerótico está relacionado com a idade, tendo uma fase assintomática longa e lenta. Dados recentes mostram que a mesma começa a se desenvolver no início da vida, desde a infância e adolescência até a fase adulta e manifesta-se clinicamente em muitos pacientes numa fase relativamente avançada (Koskinen et al, 2009) e é responsável pela maioria dos grandes eventos

cardiovasculares. A maioria das estratégias de prevenção atual está focada na identificação precoce e gestão dos fatores de risco estabelecidos para a doença (Wang e Beydoun, 2007).

A aterosclerose é uma doença que afeta todas as artérias e pode levar à isquemia do coração, cérebro ou extremidades (Lusis, 2000). Este é o resultado de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais que induzem a parede arterial a responder estímulos através da ação do endotélio, das células musculares lisas, das células inflamatórias e das plaquetas levando à formação de placas. As fases iniciais podem ocorrer entre as crianças e os jovens e são silenciosos e sua evolução se dá lentamente e manifestações clínicas geralmente aparecem quando os indivíduos alcançam a meia idade (Blaha et al, 2011). No entanto, o primeiro evento provocado pela aterosclerose pode ser fatal. Recentemente, tem aumentado o reconhecimento da importância da aterosclerose subclínica, por isso, muitos estudos com este tema estão sendo realizados, avaliando em conjunto, EMIC e placas ateroscleróticas já desenvolvidas.

A identificação precoce de aterosclerose foi inquestionavelmente reconhecida como um processo da doença inflamatória. Graças ao avanço das técnicas de imagiologia, a caracterização e medição desses processos biológicos *in vivo* tornaram-se possíveis por diversos métodos, desde a simples ultrassonografia (US) modo B até a sofisticada ressonância magnética (Wang e Beydoun, 2000).

A medida da progressão aterosclerótica é um marcador substituto ideal e preditivo de futuros eventos cardiovasculares. Salonen e Salonen (1991) relataram que a cada 0,1 milímetro de aumento da EMI, aumentou-se o risco de DAC em 11%, e EMI máxima permaneceu um preditor significativo de infarto agudo do miocárdio (IAM).

O "padrão ouro" para a detecção e definição da gravidade, da extensão e da taxa de progressão de aterosclerose é a angiografia coronária quantitativa. Entretanto, esta técnica tem limitações fundamentais e importantes, que apenas para triagem, não seria indicado por ser um método mais complexo, invasivo e arriscado, por conta de diversos fatores, como exposição do paciente a radiação ionizante, injeção de um meio de contraste podendo causar reações adversas, sem contar com o risco do procedimento de cateterismo que está atrelado a esta técnica.

Mais recentemente, a medição da EMI carotídea tem sido realizada com o modo B do ultrassom que emergiu como técnica mais precisa, de baixo custo e não invasiva para detectar a progressão aterosclerótica. A técnica tem utilidade potencial como parâmetro de substituição do padrão ouro, que é a angiografia coronária e em segunda opção, a ressonância magnética, em desfechos cardiovasculares estudados em ensaios clínicos, pois além das características já citadas, a ultrassonografia não impossibilita nenhum tipo de paciente a realiza-la, como a angiografia exclui os pacientes com hipersensibilidade ao meio de contraste iodado e a ressonância magnética exclui os pacientes com próteses metálicas ou qualquer outro implante metálico ferromagnético. A utilização da ultrassonografia pode facilitar o desenvolvimento mais ágil, atual, seguro e econômico de terapias eficazes (Xu et al, 2010).

Para reforçarmos nossa ideia, citamos In *et al*, que comparou os métodos de angiotomografia cardíaca, ultrassonografia com Doppler e medida da EMIC pela US modo B e comprovou que todos têm excelente correlação na detecção da aterosclerose, sendo o último método o mais simples e mais barato, por esse motivo, é o mais utilizado em pesquisas na atualidade e pode ser aplicado na prática clínica cotidiana sem exposição de risco ao paciente (In et al, 2012).

Além disso, podemos citar que apesar dos avanços nas intervenções farmacêuticas, o número de indivíduos que sofrem com a síndrome metabólica, morbidade cardiovascular e as taxas de mortalidade das gerações futuras pode continuar a subir, o rompimento da parede endotelial é multifatorial, complexo e precede clinicamente aparente doença coronária e cerebrovascular. Assim, a avaliação de reprodutibilidade de técnicas não invasivas para a avaliação da função endotelial deve permitir triagem de grandes populações e pode orientar as intervenções concebidas especificamente para reduzir o risco cardiovascular do indivíduo (Xu et al, 2010).

Muitos estudos tentaram desenvolver uma forma relativamente simples e fácil de realizar as medições não invasivas da aterosclerose e cada um avalia diferentes propriedades ateroscleróticas, como placas calcificadas, não calcificadas, medidas na artéria carótida interna, bulbo carotídeo ou artéria carótida comum. Neste estudo, investigamos a EMIC, como marcador de aterosclerose subclínica em carótida, e seu valor prognóstico (desfechos fatais e não fatais a curto e longo prazo) em pacientes pós- SCA.

1.6 Métodos de imagem na avaliação da espessura médio-intimal carotídea

Atualmente, diversas técnicas de imagem não invasivas são utilizadas para identificar aterosclerose subclínica em leitos vasculares, como, por exemplo, a ultrassonografia (USG), o escore de cálcio pela tomografia computadorizada (TC), a angiotomografia com contraste e a ressonância magnética (Shah, 2010).

Especificamente em relação à USG, em 1986, pesquisadores italianos demonstraram os interessantes resultados obtidos por estudo *in vitro*, onde 18 artérias (aortas e carótidas comuns) foram avaliadas por exame microscópico e comparadas à

USG modo B, em tempo real (Pignoli et al, 1986). Esses pesquisadores descreveram que a imagem característica da parede arterial, pela USG modo B, consistia em duas linhas ecogênicas paralelas, separadas por um espaço hipoecogênico (Pignoli et al, 1986). A distância entre estas duas linhas não diferiu significativamente da espessura íntima média carotídea (EIMC), mais conhecida popularmente pelo termo em inglês: “*intimal medial thickness*” (IMT), mensurada por exame anatomopatológico (Pignoli et al, 1986; O’Leary e Bots, 2010). De fato, a USG modo B poderia ser útil na medida da EIMC, in vivo. Quase 25 anos após essa descrição inicial, a medida da EIMC é a técnica não invasiva de avaliação da aterosclerose mais utilizada pela comunidade científica, com a finalidade de quantificar a extensão da doença subclínica e monitorizar as mudanças da mesma ao longo do tempo (O’Leary e Bots, 2010).

No entanto, a USG de carótidas permite a detecção de placas ateroscleróticas, além da medida EIMC e ambas são utilizadas como marcadores de aterosclerose. Enquanto a EIMC é apenas uma medida quantitativa, as placas ateroscleróticas podem ser avaliadas qualitativamente (ecogenicidade, heterogeneidade – análise bastante subjetiva) e quantitativamente (número, área e volume) (Johnsen e, Mathiesen, 2009). O estudo ARIC (Chambless et al, 1997), e outros estudos de bases populacionais, enfatizaram basicamente a medida da EIMC (Hunt et al, 2001). Nesses estudos, observam-se menor atenção na quantificação e caracterização de placas ateroscleróticas, mas ambas, EIMC e placas, foram sistematicamente medidas com a finalidade de identificar os fatores de riscos associados (Hunt et al, 2001). Nesse sentido, Bonithon- Kopp et al. (1996) demonstraram excelente correlação entre EIMC aumentada e presença de placas, e suas associações a fatores de risco cardiovasculares. Duncan et al. (1997) avaliaram os participantes do estudo ARIC e descreveram que fatores de risco clássicos como colesterol total, LDL-colesterol,

tabagismo e hipertensão arterial, estavam associados à presença de placas de carótidas. Resultados semelhantes foram encontrados por Ebrahim et al. (1999), no “*The British Regional Heart Study*”, que incluiu 425 homens e 375 mulheres, de 55 a 76 anos de idade, em duas cidades britânicas. Os autores concluíram que EIMC aumentada e placas carotídeas correlacionavam-se entre si, porém, apresentavam padrões diferentes de associação com os fatores de risco cardiovascular: a EIMC medida na parede posterior da artéria carótida comum foi associada a fatores de risco para AVE ou AVE prévio, por outro lado, a EIMC medida na origem do bulbo (como realizadas neste estudo) e a presença de placas foram associadas a fatores de risco para doença isquêmica do coração ou diagnóstico prévio da mesma (Ebrahim et al, 1999). Esses achados sugerem que os processos patológicos que levam à formação da placa e ao aumento da EIMC talvez não sejam semelhantes e, portanto, podem refletir diferentes aspectos da aterogênese e manifestações clínicas distintas (Jhonsen e Mathiesen, 2009).

A ultrassonografia modo B foi utilizada como método de avaliação neste estudo por poder ser facilmente utilizada para aferir a rigidez arterial, mas seu uso se limita às artérias maiores e mais acessíveis. Assim, esta técnica tem sido utilizada principalmente na artéria braquial, femoral carótida e aorta abdominal. Podem ser obtidos vários cliques e imagens das paredes do vaso por ciclo cardíaco, e os valores máximos, médios e mínimos são calculados por um *software* específico em uma *workstation*.

O impacto da EMIC sobre a incidência de eventos cardiovasculares no estudo Rotterdam, por exemplo, que utilizou análise de EMIC por ultrassom modo B, indica que o risco de infarto do miocárdio aumenta 43% (Mancini et al, 2004). As principais conclusões resultantes deste estudo foram apoiadas por outras investigações

independentes que revelam que a EMIC superior a 0,9-1,0 mm indica uma potencial doença aterosclerótica, que se traduz num aumento de riscos cardiovasculares (Blaha et al, 2011).

Os problemas com a utilização do ultrassom para avaliar rigidez arterial incluem a resolução limitada, o que pode tornar difícil à detecção de alterações muito pequenas no diâmetro dos vasos, a técnica também depende fortemente da habilidade do operador, pois a imagem das paredes do vaso deve ser estudada com precisão, por isso, há preocupações sobre a reprodutibilidade da técnica, que ainda não foi muito bem elucidada, embora com um operador experiente, esta pode ser melhorada.

Apesar de o ultrassom ter a vantagem de não ser invasivo, quando comparado com um angiógrafo, o equipamento é caro, assim, o uso deste para determinar a rigidez arterial tem sido largamente confinada ao ambiente de pesquisa até o momento (Toth, 2008), mas quando comparado com o valor do equipamento de ressonância magnética, o custo-benefício vale muito a pena, mesmo a ressonância magnética apresentando resolução espacial muito superior.

2. JUSTIFICATIVA

Poucos dados estão disponíveis na literatura médica para embasar e descrever o valor do prognóstico da EMIC em pacientes sobreviventes de um evento coronariano agudo em curto e longo prazo.

Há alguns anos, o Projeto Internacional de Aterosclerose (Robertson, 1967) já indicou que o processo de aterosclerose subclínica ocorre ao mesmo tempo nos leitos carotídeos, coronarianos e cerebrais, isso justifica o nosso interesse em pesquisar nesses pacientes os seus respectivos desfechos, além de que evidências tenham revelado que a aterosclerose generalizada é refletida também pela aterosclerose carotídea, que é detectada com precisão pela ultrassonografia, mesmo no modo B, que é viável e tem um elevado grau de reprodutibilidade na estimativa da EMIC.

Através do estudo ERICO teremos a oportunidade de inserir a possibilidade de um diagnóstico precoce da doença aterosclerótica subclínica de carótidas em pacientes que já apresentaram algum evento agudo coronariano.

Por isso, avaliamos o valor prognóstico em curto e longo prazo (de após 30 dias do evento até três anos de seguimento) em indivíduos com e sem espessamento médio-intimal através do marcador da EMIC em indivíduos pós-síndrome coronariana aguda.

3. OBJETIVOS

Primário

Avaliar o valor prognóstico da EMIc em pacientes sobreviventes 30 dias após evento de síndrome coronariana aguda, como preditor de mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana em curto e longo prazo (180 dias, 1, 2 e 3 anos) no estudo ERICO.

Secundário

Avaliar o valor prognóstico da EMIc em pacientes sobreviventes 30 dias após evento de síndrome coronariana aguda, como preditor de mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana em curto e longo prazo (180 dias, 1, 2 e 3 anos) estratificado por idade (<65 anos e $\geq$ 65 anos) no estudo ERICO.

4.1 População e desenho do estudo

Trata-se de um sub-estudo aninhado ao estudo prospectivo de coorte ERICO que tem como objetivo avaliar o valor prognóstico da aterosclerose nas artérias carótidas utilizando EMIC em indivíduos sobreviventes 30 dias pós-SCA.

Foram incluídos neste estudo, todos os participantes do projeto ERICO, e foram submetidos aos seguintes procedimentos 30 dias após o evento agudo: coleta dos exames laboratoriais, aferição da pressão arterial, e exames de imagem, como a ultrassonografia das artérias carótidas para verificação do EMI.

4.2 Estudo da Estratégia de Registro de Síndrome Coronariana Aguda- ERICO

O estudo ERICO é um estudo prospectivo de coorte em curso que envolveu todos os casos consecutivos de SCA atendidos no HU-USP de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013. O HU-USP é um hospital que se caracteriza por ser uma unidade de ensino e pesquisa com características de média complexidade, contendo 260 leitos situados no bairro do Butantã, no oeste da cidade de São Paulo e é o único hospital público com atendimento universal da área. Em sua órbita encontra-se um pronto-socorro municipal, uma maternidade, 14 unidades básicas de saúde e 4 programas de saúde da família.

No bairro do Butantã tinha uma população de 428.000 habitantes em 2010 e um índice de desenvolvimento humano de 0,716 (IBGE, 2010). Indivíduos que vivem na área de referência do HU-USP que procuram o hospital devido a SCA são tratados no departamento de emergência, na enfermaria de clínica médica ou em uma unidade de terapia intensiva geral. Pacientes que necessitam de um procedimento intervencionista são na sua maioria encaminhados ao Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(HCFMUSP).

4.3 Coleta de dados no sub-estudo da EMIC no estudo ERICO

Na admissão hospitalar, todos os dados foram coletados por entrevistadores treinados com formação na área da saúde utilizando questionários padronizados que obtiveram dados sociodemográficos sobre história prévia de FRCV, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, história prévia de doença coronária e história familiar de doença coronariana. Além disso, foram coletados dados sobre medicamentos utilizados. Durante a internação, todos os pacientes foram tratados a critério da equipe do hospital. Os indivíduos foram reavaliados por um médico do estudo ERICO 30 dias após o evento agudo, com nova avaliação clínica de aferição da pressão arterial, peso, medidas antropométricas, eletrocardiograma, bem como, avaliações laboratoriais que incluíam a dosagem do colesterol total e as suas frações, triglicerídeos, glicose em jejum, hemoglobina A1C, proteína C-reativa e um tecnólogo em radiologia treinado e experiente realizou a ultrassonografia das artérias carótidas para verificar o EMIC.

Após 180 dias, e depois anualmente, todos os indivíduos foram contatados por telefone para atualizar a sua informação clínica, incluindo eventos fatais e não fatais durante o acompanhamento.

4.4 Definição da síndrome coronariana aguda

A SCA é um termo abrangente que engloba a AI, IAMSSST e IAMCSST. O IAM foi definido como a presença de sintomas consistentes com isquemia cardíaca dentro de 24 horas de apresentação do hospital e troponina I acima do percentil 99, com um coeficiente específico do teste de variação <10% (Luepker et al, 2003;

Thygesen et al, 2007). IAMCSST foi definido pela presença de critérios para IAM mais um dos seguintes: (a) elevação do segmento ST persistente de ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas, ou (b) a presença de um novo (ou presume-se que novo) bloqueio de ramo. IAMSSST foi definido como a presença de critérios para a IAM, mas não para IAMCSST. Um diagnóstico de AI requeria a presença de sintomas consistentes com isquemia cardíaca 24 horas antes da admissão hospitalar, a ausência de critérios de IAM e, pelo menos, um do seguintes eventos: (a) história de doença arterial coronariana (DAC); (B) teste positivo na estratificação de doença coronária (invasiva ou não- invasiva); (C) mudança do segmento ST transiente ≥ 0.5 mm em dois eletrodos contíguas, nova inversão da onda T ≥ 1 mm e / ou pseudonormalização de ondas T invertidas anteriormente; (D) a troponina I $> 0,4$ ng / ml (o que garante um troponina I nível acima do percentil 99, independentemente do kit utilizado); ou (e) de diagnóstico concordante de dois médicos independentes(Goulart et al, 2013).

4.5 Instrumentos para avaliação dos participantes

4.5.1 Questionário ERICO - inicial

Formulário (Anexo 2) de identificação do paciente no qual consta: informações sociodemográficas, antecedentes pessoais e familiares de fatores de risco e doenças cardiovasculares, informações sobre eletrocardiograma e dados laboratoriais de entrada, medicação, história do quadro clínico atual, exame físico de entrada, diagnóstico após avaliação inicial e diagnóstico final (infarto com supra de ST, infarto sem supra de ST, angina de baixo a alto risco e outros diagnósticos não relacionados a SCA).

4.5.2 Questionário ERICO – 30 dias

Formulário (Anexo 3) de identificação do paciente no qual consta: dados pessoais, status vital, informações sobre recorrência de SCA, AVC, procedimentos hemodinâmicos e de revascularização miocárdica, informações sobre o evento agudo, medicamento durante o evento agudo, estratificação de risco do evento agudo, medicações-alta, medicamento em uso, exame físico de 30 dias.

4.5.3 Questionário ERICO – 6 meses

Formulário (Anexo 4) de identificação do paciente no qual consta: dados pessoais, status vital, informações sobre recorrência de SCA, AVE, medicações em uso em um seguimento de 180 dias.

4.5.4 Questionário ERICO – anual.

Formulário (Anexo 4) de identificação do paciente no qual consta: dados pessoais, status vital, informações sobre recorrência de SCA, AVE, medicações em uso em um seguimento de 360 dias.

4.5.5 Exames laboratoriais

Os participantes do projeto ERICO coletaram amostras de sangue e urina, dos quais utilizaremos para a nossa pesquisa, sendo as amostras: ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, creatinina, uréia, curva glicêmica (jejum e 120 minutos), hemoglobina glicada e microalbumúria – urina amostra isolada.

4.6 Instrumentos para avaliação da espessura médio-intimal carotídea

A EMIC pode ser medida por ultrassom, onde a distância entre um padrão de

reflexão de linha dupla que representa as interfaces lumen-íntima e média-adventícia m às medidas da EMIC em padrões histológicos (Pignoli et al, 1986).

As imagens das artérias carótidas foram adquiridas e analisadas por um tecnólogo em radiologia experiente de acordo com o protocolo previamente definido no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (Trichopoulos et al, 2003; Willett et al, 1995) e os dados foram registrados numa tabela individual para cada participante (Anexo 5). O EMIC foi avaliado em todos os sujeitos que participaram a entrevista pessoal em 30 dias após o evento agudo, de uma maneira normatizada, utilizando um equipamento de ultrassonografia modo B (Aplio XG™, Toshiba). As imagens da artéria carótida bilateral foram realizadas utilizando um transdutor de ultrassom linear tipo SSA-770A (Toshiba, Tóquio, Japão) com uma frequência média de 7,5 MHz (variando de 5-11 MHz de frequência).

4.6.1 Anatomia do complexo das artérias carótidas

As artérias carótidas cervicais são as artérias de maior calibre da região cervical. A ACC direita se origina na artéria inominada e a ACC esquerda se origina diretamente no arco aórtico. As carótidas cervicais têm trajeto ascendente, lateral e posterior à traquéia. No plano da cartilagem tireóide, discretamente abaixo do ângulo da mandíbula, a carótida comum se bifurca em carótidas externa e interna. Proximal à bifurcação, a carótida comum direita se dilata para formar o bulbo carotídeo. A origem do bulbo pode ser reconhecida na maior parte dos indivíduos. É definida como o local de início da dilatação da carótida e de curvatura das paredes do vaso no sentido lateral, deixando de ser paralelas à superfície cutânea. O bulbo apresenta morfologia elíptica e geometria complexa no eixo longitudinal. O seu limite cranial é definido como ponto de divisão do fluxo. A ponta do divisor de fluxo também é referência

anatômica da origem das carótidas interna e externa. A carótida externa tem trajeto anterior e discretamente medial ao da carótida interna em 90% dos indivíduos. Os 10% restantes apresentam orientação inversa. A carótida externa geralmente tem calibre menor do que a interna e possui ramos que suprem o pescoço e a face. A carótida interna não possui ramos cervicais e tem trajeto ascendente para o cérebro (Oliveira et al, 2008).

4.6.2 Anatomia de interesse

As carótidas extracranianas foram avaliadas bilateralmente, no segmento distal da carótida comum, não foram realizadas imagens das artérias carótidas externa e interna, pois as associações não têm os mesmos padrões para a artéria carótida comum e a artéria carótida interna, porque a reprodutibilidade do estudo da carótida interna é baixa, na experiência local e internacional.

Definições anatômicas: carótida comum distal é o segmento da carótida comum imediatamente proximal à origem do bulbo carotídeo, local em que as paredes proximal e distal são paralelas entre si. O final da carótida comum é demarcado pela dilatação das paredes do vaso, formando o bulbo carotídeo.

4.6.3 Posição do indivíduo participante para aquisição das imagens

O indivíduo foi posicionado pelo tecnólogo em radiologia em decúbito dorsal durante o exame das carótidas, de modo a possibilitar movimentos de rotação da sua cabeça para os lados. A seguir, o tecnólogo em radiologia fixou três presilhas de ECG, para aquisição simultânea dos ciclos de imagem e cardíacas, de acordo com a seguinte sequência:

1. presilha verde – no tornozelo de um dos membros inferiores;

2. presilha vermelha – no punho do membro superior direito;
3. presilha amarela – no punho do membro superior esquerdo.

A seguir, o examinador se colocou sentado ou em pé ao lado do divã, próximo à cabeça do indivíduo. A mesma é colocada a 45° na direção oposta ao lado examinado. Os indivíduos foram orientados a não virar a cabeça para olhar a tela do monitor do equipamento. O posicionamento da cabeça do indivíduo foi feito pelo sonografista no início do estudo, enquanto solicita ao mesmo que não degluta e não se movimenta no decorrer do exame.

Protocolarmente, iniciou-se o estudo pelo lado esquerdo.

O transdutor foi posicionado longitudinalmente entre o trígono anterior e posterior do pescoço, para que possivelmente, a posição do transdutor fique acima do músculo esternocleidomastóideo, ajustando a janela acústica de modo que o interior do vaso apresente apenas alguns ecos esparsos.

4.6.4 Exame inicial (clipe)

O sonografista fez a varredura no eixo transversal, iniciando no plano da bifurcação carotídea (no plano do ângulo da mandíbula), incluindo o bulbo carotídeo e terminando no segmento distal da carótida comum. O objetivo do exame inicial foi orientar o sonografista em relação ao trajeto anatômico dos segmentos de interesse do território carotídeo do indivíduo.

4.6.5 Protocolo de documentação de imagens

Uma sequência de varreduras no eixo transversal foi gravada, com a duração de 8 segundos. Em seguida a imagem da carótida comum distal foi realizada no eixo longitudinal, com extensão de 10-mm, medidos a partir do início do bulbo, sendo

gravada de modo dinâmico, simultaneamente ao espectro de ECG. Esta gravação foi realizada com duração de 3 ciclos de batimentos cardíacos,

A imagem da carótida comum distal foi obtida com profundidade de 4 cm, pré-estabelecida no “*pre-set*” do equipamento, devendo ser mantida constante no decorrer do exame, de ambos os lados. Em resumo, o sonografista gravou:

1. Clipe da varredura transversal da carótida comum, no eixo transversal, a partir da bifurcação carotídea até a carótida comum distal, incluindo o bulbo, com a duração de 8 segundos.
2. Clipe da imagem da carótida comum distal (10-mm distal), no eixo longitudinal, acoplado ao traçado espectral do ECG, com duração de 3 ciclos cardíacos.

Neste clipe, o bulbo carotídeo deve estar à esquerda do monitor. Se o bulbo não foi identificado, a ponta do divisor de fluxo pode ser utilizada como reparo anatômico. Após localizar a ponta do divisor de fluxo e centralizar a sua imagem na tela, o transdutor deve ser deslocado para o plano lateral do pescoço e movido caudalmente. Em seguida, o transdutor é centrado no segmento distal da carótida comum, justa- bulbar, a 10mm do bulbo. O transdutor deve ser angulado cerca de 45 graus para que a melhor imagem da camada média-íntima da carótida comum, na parede posterior, seja obtida, pois, em geral, este é o melhor ângulo de incidência para a obtenção de uma imagem ótima da carótida comum (Oliveira et al, 2008).

4.6.6 Critérios de imagens satisfatórias

O critério para imagens satisfatórias de ultrassonografia em modo-B das carótidas é definido como a visualização nítida das interfaces das paredes arteriais no eixo longitudinal e dos reparos anatômicos arteriais.

Parede distal – parede arterial mais afastada do transdutor interface lúmen - íntima e

interface média – adventícia.

A área de interesse foi posicionada no centro da imagem. O transdutor foi alinhado para mostrar o máximo possível do vaso no eixo crânio-caudal. O sonografista deve otimizar a visualização das interfaces arteriais por meio do ajuste do ganho geral ou acionando a tecla *Quick Scan* (ajuste de ganho automático), da direção do feixe sonoro e do posicionamento do transdutor.

Com o objetivo de obter uma imagem nítida da camada íntima da carótida comum, o ajuste de ganho precisa ser alto, em relação aos estudos clínicos convencionais. Assim, espera-se que uma imagem ultrassonográfica satisfatória do lúmen das carótidas contenha uma quantidade mínima de artefatos.

Imagens satisfatórias foram obtidas em profundidade padronizada, devendo, em princípio, ser mantida inalterada em todas as tomadas longitudinais.

As camadas das paredes carotídeas devem ser demonstradas por meio das imagens de ultrassonografia de alta resolução. Nos cortes longitudinais das carótidas, estas camadas são visualizadas como duas linhas ecogênicas paralelas, separadas por uma camada hipoecogênica. As paredes arteriais são melhor observadas na carótida comum, onde o vaso tem trajeto paralelo à superfície cutânea, representando assim uma área situada em ângulo reto (90°) em relação ao feixe de insonação.

O primeiro eco ao longo da parede distal da carótida comum é derivado da interface lúmen-íntima e o segundo eco, normalmente mais brilhante, origina-se da interface média-adventícia. Entre estas interfaces localiza-se a camada média, a qual aparece como uma zona hipoecogênica. A distância entre as duas primeiras linhas corresponde à soma da espessura da íntima e da média. Devido ao conteúdo de colágeno, a adventícia é hiperecogênica e aparece como uma zona brilhante realçada nasua margem interna pela camada média. Por sua vez, a periadventícia, dependendo

de sua localização, é composta por tecido areolar frouxo e na maior parte dos casos é hipoecogênica.

O espessamento da camada média-íntima é a primeira anormalidade que pode ser identificada ao US modo-B de modo categórico. A progressão da doença aterosclerótica é associada ao aumento das limitações técnicas no processo de avaliação morfológica das lesões vasculares, em decorrência da sombra acústica posterior presente nas lesões maiores.

A documentação da parede posterior da carótida comum, em seu segmento distal, deve ser priorizada. Quando lesões ateroscleróticas forem identificadas no segmento distal e/ou no bulbo carotídeo (Oliveira et al, 2008).

4.6.7 Análise das imagens

Após aquisição, as imagens do EMIC foram enviadas para uma estação de trabalho para a leitura em um software específico (*Carotid Analyzer for Research – Medical Imaging Analyzer, MIA™*), sendo realizadas as medidas previstas no protocolo do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O sistema de *workstation* possibilita a análise das imagens por meio dos “*softwares*” específicos.

O primeiro passo na análise das imagens da carótida é a calibração. O equipamento está presetado para que o estudo seja realizado com calibração fixa. O leitor assume que o nível de magnificação não se altera no exame de avaliação do EMIC.

As medidas realizadas nas imagens dos exames das carótidas foram realizadas por meio das linhas demarcadas pelo “*software*” nas paredes proximal e distal. As linhas foram demarcadas na carótida comum, com extensão de cerca de 10-mm, proximal ao bulbo carotídeo. A medida do EMIC será feita apenas na imagem da

parede posterior do segmento distal da carótida comum. Para um leitor de imagens experiente, a tarefa de traçar as linhas em uma imagem de boa qualidade, em uma artéria normal, é relativamente simples. Foram obtidas medidas do calibre do vaso, do lúmen vascular e do EMIC na parede distal durante 3 ciclos cardíacos. O algoritmo de medidas do *software* calcula a distância entre as linhas que delimitam as estruturas anatômicas dos vasos e emite o relatório dos valores mínimo, máximo e a média (com desvio padrão). As estruturas anatômicas da parede vascular são definidas por pares de linhas (Oliveira et al, 2008).

EMIC foi medido na artéria carótida comum nos lados direito e esquerdo. EMIC foi definido como os valores médios obtidos nas artérias carótidas comuns direita e esquerda (EMIC avg-avg). Observamos EMIC na parede proximal e na parede distal, mas por fatores ultrassonográficos físicos, decidimos utilizar apenas o valor da parede distal. Imagens das artérias carótidas comuns foram adquiridas ao longo de um comprimento de 4 cm, incluindo a bifurcação carotídea (no lado esquerdo da tela) e terço distal da artéria carótida comum. Assumiu-se um ponto de medição de 1 cm abaixo da bifurcação carótida, analisando o terço distal da artéria carótida comum, antes da bifurcação carótida, independente da presença de placas.

Figura 1. Local de mensuração da medida da EMIC no software *Carotid Analyzer for Research – Medical Imaging Analyzer, MIA™*.

4.6.8 Classificação da qualidade das imagens (“Score”)

O critério de qualidade de imagens satisfatórias foi definido de acordo com o protocolo estabelecido na coorte ELSA (Oliveira, 2008).

Embora o “score” seja subjetivo, a seguir serão elencadas algumas normas para nortear a classificação da qualidade das imagens, tanto das artérias saudáveis como das doentes.

- Inaceitável: 0 ou 1 linha demarcada.
- Pobre: 2 linhas, um par, desenhadas, resultando na medida do lúmen ou do calibre do vaso.
- Aceitável: 2 ou 3 linhas com duas medidas das três esperadas (EMI e lúmen).
- Muito Bom: todas as 6 linhas demarcadas, as três medidas feitas.
- Excelente: as seis linhas visualizadas claramente e demarcadas, com qualidade boa da imagem e posicionamento (Oliveira et al, 2008).

Esta análise dependeu do número de linhas que foram apresentadas, as linhas que definem as interfaces da parede proximal (adventícia-média, íntima-média, íntima- sangue) e distal (íntima-sangue, íntima-média e média-adventícia). Este processo de aquisição de imagem e medição da EMIC foi realizada por um tecnólogo em radiologia experiente treinado especificamente para esta função e analisados por médicos radiologistas no Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica (CPCE) que está centralizado no centro de leitura de ultrassonografia da coorte ELSA-Brasil, localizada em São Paulo, Brasil.

Figura 2. Linhas esquemáticas que representam as interfaces da artéria carótida na ultrassonografia.

4.7 Definição de mortalidade geral e específica

Neste estudo, mortalidade foi analisada por todas as causas, por doença cardiovascular e por doença arterial coronariana. Os participantes foram definidos como tendo causa básica da morte cardiovascular quando se identificou uma causa de morte classificados na versão 10 da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) Capítulo IX “Doenças do aparelho circulatório” ou se identificaram uma causa de morte classificadas com código CID-10 R57.0 “O choque cardiogênico.” (OMS, 2010). Assim como, a causa básica foi classificada como DAC se os códigos de CID-

10 I21-25 foram identificados no atestado de óbito.

O *Status vital* foi investigado periodicamente por uma estratégia ativa que envolveu busca via telefônica e prontuários médicos do HU-USP durante o seguimento. Informações de dados de mortalidade foram confirmadas por atestados de óbito oficiais com a colaboração do Município (Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade sem Município de São Paulo, PRO-AIM), do Estado (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados-SEADE) e também do Ministério da Saúde.

4.8 Ética

O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido por todos os participantes com potenciais sinais e sintomas de SCA ou responsável legal na admissão hospitalar, assim que os mesmos concordassem em participar do estudo (Anexo 1).

O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP sob o registro CEP HU-USP 1565/16 (APÊNDICE 1).

4.9 Análise estatística

As características de linha de base, FRCV e subtipos de SCA foram comparados de acordo com os tercís EMIC, que foi apresentado como uma medida combinada do valor médio entre as médias geradas da artéria carótida comum direita e esquerda (med- med).

As variáveis contínuas foram testadas para a distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e apresentamos como mediana com respectivo intervalo interquartil. Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas

avaliadas. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas testadas pelo teste do qui-quadrado.

As taxas de casos fatais em 180 dias, 1, 2 e 3 anos foram também comparados de acordo com os tercis EMIC. Além disso, foram realizadas análises de sobrevida de até 1, 2 e 3 anos de acompanhamento, considerando-se mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV e mortalidade por DAC, utilizando a análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com o teste de *log-rank* e modelos de riscos proporcionais de Cox para o cálculo das razões de risco (RR) com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as RR foram calculadas de maneira bruta, ajustadas por idade, por idade-sexo e por fim foi realizado o ajuste multivariado que incluiu adicionalmente escolaridade (nenhuma educação formal, ensino fundamental, ensino médio e faculdade), hipertensão (sim ou não), diabetes (sim ou não) e dislipidemia (sim ou não) e tabagismo (atual, passado e nunca). Ajustes adicionais por raça e o subtipo de SCA também foram testados nos modelos multivariados.

Análises de sobrevida estratificadas por idade (<65 anos e $\geq$ 65 anos) também foram realizadas.

Foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo indivíduos com EMIC maior do que 1,5 mm (78 indivíduos), que pode corresponder placa de carótida (Touboul et al, 2007; Touboul et al, 2011).

Para todas as análises, valores de P inferiores a 0,05 foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 24.0 e o programa estatístico R.

5. RESULTADOS

5.1 Casuística

De 1085 participantes incluídos no estudo ERICO, um total de 718 (66,17%) participantes tinham dados completos de EMIC adquiridos 30 dias após evento agudo. Desses 718 participantes, 653 (90,9%) tinham dados completos e com boa qualidade sobre EMIC adquiridos 30 dias após o evento de SCA. Foram excluídos nove (1,25%) indivíduos que relataram ser de origem asiática ou indígena, totalizando 644 (89,7%) participantes do estudo. Embora esta abordagem poderia ajustar efeitos de raça/etnia, não foi possível estudar cada um destes grupos étnicos minoritários devido ao menor número de participantes em cada estrato no estudo ERICO.

5.2 Características sociodemográficas, fatores de risco cardiovasculares e subtipos de SCA.

Dentre os 644 casos de EMIC avaliados nesta amostra com idade mediana de 61 anos (intervalo interquartil (IQR): 52-71 anos de idade), 400 participantes tinham menos do que 65 anos de idade. A mediana do EMIC foi de $0,74 \text{ mm} \pm 0,20$ (IQR: 0,40- 1,90 milímetros). A maioria dos participantes analisados era do sexo masculino (61,7%), brancos (66,9%), casados (62,9%) e com baixo nível de escolaridade (61,8%). Os fatores de risco cardiovasculares mais comuns encontrados foram obesidade (75,6%) seguida pela hipertensão (75,2%), sedentarismo (67,7%), dislipidemia (45%), diabetes (36%), tabagismo (31,3%), história anterior de DCC (25,0%). A proporção de subtipos de SCA foi 29.7% de angina, 39.9% de IAMSSST e 30.4% de IAMCSST. Idade, hipertensão, diabetes e dislipidemia, além de um menor nível educacional foram todos associados a maiores valores de EMIC . Outros FRCV ou

subtipos de SCA não foram estatisticamente associados ao EMIC (Tabela 1).

Tabela 1. Características da linha de base dos 644 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.

EMIC tercis					
Características sociodemográficas	1° (n= 212)	2° (n= 220)	3° (n= 212)	Total	P-valor
Homem (%)	124 (58.5)	144 (65.5)	129 (60.8)	397 (61.65)	0.32
Mediana de idade, anos (IQR)	54 (47-62)	63 (55-71)	66 (59-75)		<0.001
Raça (%)					
Branco	138 (65.1)	149 (67.7)	144 (67.9)	431 (66.92)	0.66
Pardo	59 (27.8)	60 (27.3)	60 (28.3)	179 (27.80)	
Negro	15 (7.1)	11 (5.0)	8 (3,8)	34 (5.28)	
Estado civil					
(%) Solteiro	33 (15.6)	33 (15.0)	26 (12.3)	92 (14.29)	0.10
Casado	137 (64.6)	141 (64.1)	127 (60.2)	405 (62.89)	
Divorciado	20 (9.4)	16 (7.3)	14 (6.6)	50 (7.76)	
Viúvo	22 (10.4)	30 (13.6)	44 (20.9)	96 (14.90)	
Escolaridade (%)					
Sem educação formal	19 (9.0)	24(10.9)	31 (14.6)	74 (11.49)	0.04
Ensino fundamental	123 (58.0)	134 (60.9)	141 (66.5)	398 (61.80)	
Ensino médio	45 (21.2)	40 (18.2)	29 (13.7)	114 (17.70)	
Ensino superior	25 (11.8)	22 (10.0)	11 (5.2)	58 (9.01)	
Fatores de risco cardiovasculares					
Tabagismo (%)					
Atual	73 (35.1)	68 (31.8)	55 (26.8)	196 (31.26)	0.35
Passado	70 (33.7)	82 (38.3)	87 (42.4)	239 (38.12)	
Nunca	65 (31.3)	64 (29.9)	63 (30.7)	192 (30.62)	
Mediana IMC, kg/m² (IQR)	27.10 (24.3-30.0)	26.05 (23.7-29.6)	26.6 (24.1-30.1)		0.22
Obesidade (%)	158 (74.5)	170 (77.3)	159 (75.0)	487 (75.62)	0.78
Hipertensão (%)	142 (67.9)	161 (75.2)	173 (82.4)	476 (73.91)	0.003

Continuação...

Diabetes (%)	61(28.9)	74 (34.7)	97 (46.6)	232 (36.02)	0.001
Dislipidemia (%)	96 (48.2)	84 (44.4)	110 (59.1)	290 (45.03)	0.01
Insuficiência cardíaca (%)	33 (16.9)	32 (16.4)	35 (19.4)	100 (15.53)	0.71
AVE (%)	15 (7.4)	20 (9.8)	23 (11.9)	58 (9.01)	0.30
Sedentarismo (%)	148 (72.2)	146 (69.5)	142 (70.6)	436 (67.70)	0.84
História prévia de DCC (%)	55 (27.5)	47 (22.6)	49 (25.0)	151 (23.45)	0.52
Subtipos de SCA					
Angina instável	66 (31.1)	64 (29.1)	61 (28.8)	191 (29.66)	0.74
IAMSSST	80 (37.7)	85 (38.6)	92 (43.4)	257 (39.91)	
IAMCSST	66 (31.1)	71 (32.3)	59 (27.8)	196 (30.43)	

Valores EMIC: 1ºtercil (0.40-0.70 mm), 2º tercil (0.71-0.80mm) e 3º tercil (0.81-1.90mm).

Algumas proporções podem não somar até 100% devido arredondamento ou valores faltantes (no máximo 8,85% em insuficiência cardíaca). Os valores de P foram obtidos a partir do teste Qui-quadrado para variáveis categóricas e de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

IQR: intervalo interquartil, IMC: índice de massa corporal. AVE: acidente vascular encefálico. DCC: doença cardíaca coronariana. SCA: Síndrome coronariana aguda. IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supra-desnívelamento de segmento ST. IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supra-desnívelamento de segmento ST.

Em relação à associação do EMIC com lipídeos, encontramos um ligeiro aumento nos níveis de HDL após a fase aguda do evento coronariano no 3º tercil do EMIC (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil lipídico da coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.

Características	EMIC med-med			P Valor
Fase aguda (24-48 horas após SCA)	1º tercíl	2º tercíl	3º tercíl	
<i>Variáveis lipídicas</i>				
Colesterol total, mg/dl	180 (146-209)	173 (143-204)	170 (143-215)	0,83
LDL-colesterol, mg/dl	103 (79-133)	107 (81-133)	101 (79-138)	0.92
HDL-colesterol, mg/dl	37 (30-43)	37 (32-46)	38 (32-46)	0.41
HDL-colesterol ratio	4.72 (3.77-5.66)	4.44 (3.67-5.45)	4.73 (3.88-5.66)	0.41
TC:HDL colesterol ratio	4.74 (3.80-5.68)	4.49 (3.67-5.50)	4.71 (3.88-5.66)	0.50
Triglicérides, mg/dl	130 (97-190)	133 (100-175)	135.50 (102.5-194.5)	0.62
Fase subaguda (30-45 dias após SCA)				
Colesterol total, mg/dl	145 (124-168)	144 (122-175)	150 (127-185)	0.30
LDL-colesterol, mg/dl	77 (61.5-93.5)	81.5 (58-98.25)	83 (66-103)	0.18
HDL-colesterol, mg/dl	37 (32-44)	39.5 (31.75-48)	41 (35-48)**	0.008
TC:HDL ratio	3.85 (3.28-4.5)	3.70 (3.15-4.31)	3.78 (3.07-4.40)	0.25
Triglicérides, mg/dl	129 (96-188)	123.5 (94,75-162.5)	124 (93-165)	0.35

Os lipídeos estão apresentados em intervalos medianos e interquartis (IQR). Os valores de P foram obtidos de Kruskal-Wallis.

* P-valor <0,001 comparando participantes mortos e vivos.

** P-valor <0,05 comparando participantes mortos e vivos. SCA: síndrome coronariana aguda.

5.3 Taxas globais de letalidade

Durante três anos de seguimento, observou-se 65 mortes (10,1%), as taxas de letalidade foram progressivamente maiores entre os tercís EMIC em todos os períodos, sendo observadas as taxas mais elevadas nos participantes com maior EMIC (3º tercíl) (180 dias: 6,6% vs. 1 ano: 9,0% vs. 2 anos: 12,3% vs. 3 anos: 16,0%, $P < 0,05$) (Tabela 3). Quando realizada a análise estratificada por idade, < 65 anos e ≥ 65 anos, verificamos $P < 0,05$ apenas no seguimento de 180 dias (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas de letalidade em 180 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos na coorte ERICO de acordo com os tercís da EMIC, 2009-2013.

	180 dias	1 ano	2 ano	3 ano
Geral (n=644)				
<i>EMIC</i>				
1° (0.40-0.70 mm)	4/212 (1.9)**	5/212 (2.4)**	8/212 (3.8)**	11/212 (5.2)**
2° (0.71-0.80 mm)	4/220 (1.8)**	9/220 (4.1)**	13/220 (5.9)**	20/220 (9.1)**
3° (0.81-1.9 mm)	14/212 (6.6)**	19/212 (9.0)**	26/212 (12.3)**	34/212 (16.0)**
< 65 anos (n=400)				
<i>EMIC</i>				
1° (0.40-0.70 mm)	1/122 (0.8)**	2/122 (1.6)	3/122 (2.5)	4/122 (3.6)
2° (0.71-0.80 mm)	0/143 (0.0)**	1/143 (0.7)	3/143 (2.1)	6/143 (4.2)
3° (0.81-1.9 mm)	5/135(3.7)**	6/135 (4.4)	8/135 (5.9)	10/135 (7.4)
≥ 65 anos (n=244)				
<i>EMIC</i>				
1° (0.40-0.70 mm)	5/84 (6.0)	9/84 (10.7)	12/84 (14.3)	17/84 (20.2)
2° (0.71-0.80 mm)	2/82 (2.4)	4/82 (4.9)	9/82 (11.0)	13/82 (15.9)
3° (0.81-1.9 mm)	9/78 (11.5)	11/78 (14.1)	12/78 (15.4)	15/78 (19.2)

As taxas de letalidade são a proporção de população morta / total de doentes) (%) Os valores de P foram obtidos a partir do teste Qui-quadrado.

* P-valor <0,001 comparando participantes mortos e tercís.

** P-valor <0,05 comparando participantes mortos e tercís.

5.4 Sobrevida por todas as causas, DCV e DAC

Observaram-se menores taxas de sobrevida para mortalidade por todas as causas, por DCV e por DAC de acordo com tercís EMIC.

Para mortalidade por todas as causas, as estimativas de sobrevida em dias foram inversamente associadas com tercís da EMIC (2.182 dias para o 1º vs. 2.051 dias para o 2º vs. 1.817 dias para o 3º, *p-Log Rank* <0,001), conforme mostra a figura 3.

Figura 3. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.

Tempo médio de sobrevivência (IC 95%) de acordo com a mortalidade por todas as causas por tercís da EMIC

Tercis IMT	Eventos/Indivíduos	Casos censurados	Média tempo		
			Média(dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
1° (0.40-0.70 mm)	212/13	199 (93.9%)	2.182	2.118	2.246
2° (0.71-0.80 mm)	220/26	194 (88.2%)	2.051	1.969	2.133
3° (0.81-1.9 mm)	212/42	170 (80.2%)	1.817	1.719	1.915
Total	644/81	563 (87.4%)	2.052	2.001	2.104

Para mortalidade por DCV, as estimativas de sobrevida em dias também foram inversamente associadas aos tercís da EMIC (2.246 dias para 1º tercíl vs 2.140 dias para 2º tercíl vs. 1.962 dias para o 3º, $p\text{-Log Rank} = 0,003$), conforme mostra a figura 4.

Figura 4. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.

Para mortalidade por DAC, encontramos maiores diferenças na sobrevida média em dias entre o 1º tercil: 2.293 dias comparado com os outros dois tercís (2º tercil: 2,181 dias e 3º tercil: 2.075 dias, $p\text{-Log Rank} = 0,015$), conforme mostra a figura 5.

Figura 5. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.

Dentre os 65 óbitos ocorridos na amostra, 45 (69,2%) foi devido à doença cardiovascular e 22 (33,8%) tiveram com principal causa de morte a doença arterial coronariana durante o acompanhamento de 3 anos.

Na análise geral de COX, encontramos razões de risco (RR) maiores para morte por todas as causas e DCV de 1 a 3 anos e de DAC apenas em 2 e 3 anos foram observados. No entanto, não mantivemos nenhum resultado significativo após ajuste para idade e outros fatores de confusão tais como sexo, escolaridade e FRCV (Tabelas 4, 5 e 6).

Os ajustes por raça e subtipo de SCA não modificaram os resultados encontrados.

Tabela 4. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Todas as causas	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	2 anos Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.96 (0.67-5.74)	1.61 (0.66-3.87)	1.78 (0.85-3.72)
3º tercil	3.97 (1.48-10.64)	3.42 (1.55-7.55)	3.25 (1.65-6.41)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.15 (0.38-3.48)	0.96 (0.39-2.38)	1.09 (0.51-2.34)
3º tercil	1.92 (0.67-5.49)	1.71 (0.73-4.00)	1.70 (0.82-3.50)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.14 (0.38-3.46)	0.96 (0.38-2.39)	1.10 (0.51-2.37)
3º tercil	1.91 (0.68-5.46)	1.71 (0.73-4.00)	1.71 (0.82-3.54)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.91 (0.28-2.91)	3.06 (0.31-29.74)	1.10 (0.35-3.50)
3º tercil	1.54 (0.53-4.44)	3.37 (0.36-31.70)	1.58 (0.54-4.63)

1º tercil :0.40-0.70 mm, 2º tercil :0.71-0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 5. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doenças Cardiovasculares	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.63 (0.39-6.84)	1.78 (.060-5.31)	2.13 (0.81-5.59)
3º tercil	4.18 (1.18-14.81)	3.16 (1.15-8.70)	3.68 (1.49-9.12)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.04 (0.24-4.53)	1.15 (0.37-3.56)	1.35 (0.50-3.65)
3º tercil	2.26 (0.59-8.70)	1.75 (0.59-5.18)	2.00 (0.76-5.24)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	1.05 (0.24-4.62)	1.15 (0.37-3.56)	1.36 (0.50-3.69)
3º tercil	2.28 (0.59-8.81)	1.75 (0.59-5.18)	2.01 (0.77-5.29)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.91 (0.19-4.28)	0.93 (0.37-2.35)	1.43 (0.52-3.95)
3º tercil	1.87 (0.49-7.15)	1.46 (0.62-3.44)	2.83 (0.69-4.85)

1º tercil :0.40-0.70 mm, 2º tercil :0.71-0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 6. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doença Arterial Coronariana	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	4.90 (0.57-41.93)	6.92 (0.85-56.23)	7.87 (0.98-62.93)
3º tercil	6.26 (0.75-51.99)	8.41 (1.05-67.24)	10.50 (1.34-82.02)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	3.75 (0.42-33.57)	5.12 (0.61-43.11)	6.16 (0.75-50.80)
3º tercil	4.34 (0.48-39.28)	5.60 (0.65-47.78)	7.56 (0.92-62.37)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	3.62 (0.40-32.57)	4.87 (0.58-41.26)	6.09 (0.74-50.34)
3º tercil	4.22 (0.46-38.29)	5.38 (0.63-46.06)	7.48 (0.90-61.86)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	3.06 (0.31-29.74)	4.80 (0.55-41.94)	6.80 (0.80-54.56)
3º tercil	3.37 (0.36-31.70)	5.15 (0.59-44.76)	7.17 (0.84-60.83)

1º tercil :0.40-0.70 mm, 2º tercil :0.71-0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Na análise estratificada por idade, no grupo com <65 anos, não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas, nas estimativas de sobrevida em dias ($p\text{-Log Rank} = 0.457$), conforme mostra a figura 6.

Figura 6. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.

Na análise estratificada por idade, no grupo com <65 anos, para mortalidade por DCV, as estimativas de sobrevida em dias foram inversamente associadas aos tercís da EMIC (2.271 dias para 1º tercíl vs 2.206 dias para 2º tercíl vs. 2.095 dias para o 3º, p -Log Rank = 0.047), conforme mostra a figura 7.

Figura 7. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009- 2013.

Tempo médio de sobrevivência (IC 95%) de acordo com a mortalidade cardiovascular tercís da EMIC em indivíduos com menos de 65 anos

Tercís IMT (< 65 anos)	Eventos/Indivíduos	Casos censurados	Media (tempo)		
			Media (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
1º (0.40-0.60 mm)	122/2	120 (98.4%)	2.271	2.228	2.315
2º (0.61-0.80 mm)	143/3	140 (97.9%)	2.206	2.160	2.252
3º (0.81-1.50 mm)	135/9	126 (93.3%)	2.095	2.012	2.178
Total	400/14	386 (96.5%)	2.232	2.195	2.268

Na análise estratificada por idade, no grupo com <65 anos, para mortalidade por DAC, não encontramos diferenças entre as curvas de sobrevivência pelos tercís de EMIC (*Log Rank* = 0,097), conforme mostra a figura 8.

Figura 8. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com menos de 65 anos acometidos por SCA coorte ERICO,2009-2013.

Na análise estratificada por idade, no grupo com ≥ 65 anos, não foi encontrada nenhuma diferença entre as curvas de sobrevivência por tercís de EMIC para mortalidade por todas as causas, por DCV e doença coronariana conforme demonstrado nas figuras 9-11.

Figura 9. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por todas as causas pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009-2013.

Figura 10. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença cardiovascular pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA da coorte ERICO, 2009- 2013.

Figura 11. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em até três anos de seguimento entre os indivíduos com 65 anos ou mais acometidos por SCA coorte ERICO,2009- 2013.

Tempo médio de sobrevivência (IC 95%) de acordo com a mortalidade por doença arterial coronariana pelos tercís da EMIC em indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Tercis IMT (≥ 65 anos)	Eventos /Indivíduos	Casos censurados	Média (tempo)		
			Média (dias)	IC95%	
				Limite inferior	Limite superior
1º (0.50-0.80 mm)	84/3	81 (96.4%)	2.204	2.121	2.286
2º (0.81-0.90 mm)	82/6	76 (92.7%)	1.983	1.869	2.097
3º (0.91-1.90 mm)	78/4	74 (94.6%)	2.058	1.954	2.162
Total	244/13	231 (94.7%)	2.153	2.085	2.221

A análise estratificada por idade (< 65 anos e ≥ 65 anos) não representou significância depois de aplicado ajuste multivariado (grupo <65 anos apresentado nas tabelas 7, 8 e 9 – Grupo ≥ 65 anos apresentado nas tabelas 10, 11 e 12).

Afim de melhorar pelo rigor, reproduzimos a análise de sensibilidade excluindo os casos com $EMIC \geq 1,5$, que caracteriza placa aterosclerótica, porém, após análise de sensibilidade nossos resultados não se modificaram.

Tabela 7. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

	1 ano	2 anos	3 anos
Todas as causas	Razão de Risco IC_{95%}	Razão de Risco IC_{95%}	Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.86 (0.12-6.13)	0.86 (0.17-4.27)	1.28 (0.36-4.52)
3º tercil	2.81 (0.57-13.91)	2.53 (0.67-9.52)	2.30 (0.72-7.32)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.55 (0.76-4.05)	0.58 (0.11-2.95)	1.00 (0.27-3.66)
3º tercil	1.65 (0.32-8.53)	1.56 (0.40-6.14)	1.70 (0.51-5.70)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.53 (0.07-3.92)	0.57 (0.11-2.91)	1.00 (0.27-3.67)
3º tercil	1.58 (0.30-8.19)	1.53 (0.39-6.03)	1.70 (0.51-5.72)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.26 (0.02-3.12)	0.46 (0.08-2.52)	0.87 (0.23-3.34)
3º tercil	1.53 (0.27-8.75)	1.44 (0.34-6.08)	1.63 (0.46-5.81)

1º tercil :0.40-0.60 mm, 2º tercil :0.61 -0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 8. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doenças Cardiovasculares	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.87 (0.05-13.82)	0.86 (0.12-6.12)	1.28 (0.21-7.68)
3º tercil	5.61 (0.68-46.60)	3.30 (0.69-15.91)	4.16 (0.90-19.28)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.48 (0.03-7.77)	0.57 (0.08-4.14)	1.00 (0.16-6.17)
3º tercil	2.79 (0.33-23.76)	1.99 (0.40-10.02)	3.04 (0.62-14.90)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.46 (0.03-7.55)	0.56 (0.08-4.07)	1.00 (0.16-6.20)
3º tercil	2.71 (0.32-23.10)	1.94 (0.39-9.81)	3.06 (0.62-15.01)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.41 (0.02-7.17)	0.42 (0.05-3.38)	0.80 (0.12-5.29)
3º tercil	2.33 (0.25-21.60)	1.67 (0.31-9.14)	2.57 (0.50-13.35)

1º tercil :0.40-0.60 mm, 2º tercil :0.61 -0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 9. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes com idade < 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doença Arterial Coronariana	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.87 (0.05-13.82)	0.86 (0.05-13.80)	1.72 (0.16-18.95)
3º tercil	3.74 (0.42-33.46)	4.73 (0.55-40.47)	5.59 (0.67-46.44)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.53 (0.03-8.69)	0.52 (0.03-8.57)	1.31 (0.11-15.10)
3º tercil	2.07 (0.22-19.40)	2.60 (0.29-23.18)	4.02 (0.45-35.61)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.52 (0.03-8.66)	0.51 (0.03-8.43)	1.35 (0.12-15.47)
3º tercil	2.06 (0.22-19.33)	2.55 (0.29-22.76)	4.14 (0.47-36.79)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.47 (0.03-8.39)	0.40 (0.02-7.25)	1.05 (0.08-13.36)
3º tercil	1.74 (0.16-18.81)	2.41 (0.25-23.62)	3.66 (0.38-35.76)

1º tercil :0.40-0.60 mm, 2º tercil :0.61 -0.80 mm e 3º tercil ≥0.81 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 10. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por todas as causas nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Todos os casos	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	2 anos Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.45 (0.14-1.45)	0.75 (0.32-1.78)	0.76 (0.37-1.56)
3º tercil	1.37 (0.57-3.32)	1.12 (0.50-2.48)	0.99 (0.50-1.98)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.44 (0.14-1.44)	0.75 (0.31-1.77)	0.76 (0.37-1.56)
3º tercil	1.30 (0.56-3.13)	1.06 (0.48-2.37)	0.94 (0.47-1.89)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.45 (0.14-1.46)	0.75 (0.32-1.79)	0.76 (0.37-1.57)
3º tercil	1.30 (0.54-3.16)	1.07 (0.78-2.39)	0.94 (0.47-1.89)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.34 (0.09-1.32)	0.70 (0.27-1.78)	0.61 (0.27-1.38)
3º tercil	1.14 (0.43-3.03)	0.88 (0.37-2.13)	0.77 (0.35-1.66)

1º tercil :0.50-0.80 mm, 2º tercil :0.81 -0.90 mm e 3º tercil ≥ 0.91 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 11. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doenças cardiovasculares nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doenças Cardiovascular	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.50 (0.09-2.74)	0.71 (0.23-2.25)	0.79 (0.31-2.01)
3º tercil	1.69 (0.48-5.97)	0.96 (0.32-2.84)	0.90 (0.35-2.28)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.50 (0.09-2.72)	0.71 (0.23-2.24)	0.79 (0.31-2.00)
3º tercil	1.57 (0.44-5.59)	0.90 (0.30-2.70)	0.84 (0.33-2.14)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.53 (0.10-2.88)	0.72 (0.23-2.29)	0.79 (0.31-2.01)
3º tercil	1.62 (0.45-5.79)	0.91 (0.31-2.73)	0.84 (0.33-2.14)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.53 (0.08-3.28)	0.74 (0.22-2.52)	0.76 (0.27-2.08)
3º tercil	1.45 (0.33-6.48)	0.84 (0.25-2.80)	0.74 (0.26-2.07)

1º tercil :0.50-0.80 mm, 2º tercil :0.81 -0.90 mm e 3º tercil ≥ 0.91 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Tabela 12. Razão de Risco (RR) [Intervalo de Confiança (CI95%)] de mortalidade por doença arterial coronariana nos participantes com idade ≥ 65 anos da Coorte ERICO de acordo com os tercís do EMIC, 2009-2013.

Doença Arterial Coronariana	1 ano Razão de Risco IC_{95%}	2 anos Razão de Risco IC_{95%}	3 anos Razão de Risco IC_{95%}
Sem ajuste			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.00 (0.00-0.00)	0.67 (0.11-3.99)	1.00 (0.20-4.94)
3º tercil	2.21 (0.40-12.06)	1.47 (0.33-6.55)	1.47 (0.33-6.58)
Ajuste por idade			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.00 (0.00-0.00)	0.67 (0.11-3.98)	0.99 (0.20-4.89)
3º tercil	2.09 (0.38-11.44)	1.41 (0.31-6.31)	1.37 (0.31-6.15)
Ajuste por idade e sexo			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.00 (0.00-0.00)	0.62 (0.10-3.73)	0.90 (0.18-4.48)
3º tercil	1.99 (0.36-10.90)	1.34 (0.30-6.00)	1.32 (0.29-5.89)
Ajuste multivariado			
1º tercil	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
2º tercil	0.00 (0.00-0.00)	1.12 (0.15-8.16)	1.12 (0.15-8.16)
3º tercil	3.24 (0.34-31.06)	2.09 (0.37-11.81)	2.09 (0.37-11.81)

1º tercil :0.50-0.80 mm, 2º tercil :0.81 -0.90 mm e 3º tercil ≥ 0.91 mm.

Ajuste multivariado: idade, sexo, escolaridade, HAS, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

6. DISCUSSÃO

6.1 Principais achados

Nesse estudo, verificou-se associação positiva entre fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como a hipertensão, a diabetes e dislipidemia com o maior tercil da EMIC ($\geq 0,81\text{mm}$) na amostra toda. Além disso, observou-se o efeito progressivo do envelhecimento na EMIC acima de 0,71 mm (acima do 2º tercil). Baixa escolaridade também foi associada à maior EMIC. Embora notamos quase 61% dos homens no tercil de maior EMIC, a associação com o gênero não foi significativa. Outras comorbidades clínicas, incluindo o tabagismo e os subtipos de SCA, não tiveram qualquer relação com EMIC nesta amostra. Embora as nossas taxas de mortalidade em geral foram associadas a valores elevados de EMIC, após o ajuste, principalmente, para a idade, este efeito não foi mais significativo. Os ajustes para raça e subtipos de SCA também não alteraram nossos resultados.

6.2 EMIC como fator preditor de risco cardiovascular

Assim como em nosso estudo, estudos prévios também descreveram que o aumento da EMIC está associado ao envelhecimento (O'Leary et al, 1996; Stein et al, 2008; IBGE, 2010), bem como com FRCV tradicionais (Andreas et al, 2003; Lorenz et al, 2006). Uma vez que a aterosclerose é uma doença sistêmica, a aterosclerose carotídea também pode refletir o desenvolvimento deste processo em artérias coronárias e vice-versa e a EMIC pode ser mais associada com a gravidade da SCA do que com a mortalidade (Demircan et al, 2005; Ciccone et al, 2013; Rosa et al, 2003). No entanto, não encontramos nenhuma associação entre valores elevados da EMIC de acordo com os subtipos de SCA.

Aumentos da EMIC foram observados em pacientes com DAC em

comparação com aqueles sem doença coronariana prévia. No entanto, diferenças dentre os estudos que avaliaram EMIC, incluindo populações com doença cardíaca coronariana, podem ser explicadas pela falta de definição precisa do segmento carotídeo estudado, protocolo de medição da EMIC e pela heterogeneidade dos estudos sobre a distribuição da idade, (Lorenz et al, 2007). Provavelmente à escassez de padronização dos protocolos, pois alguns preferem estudar artéria carótida interna, outros a artéria carótida comum e alguns até o bulbo carotídeo, acaba por influenciar na associação entre EMIC e DAC.

Haja vista que os resultados conflitantes de padronização, também são refletidos em divergentes recomendações de algumas diretrizes aceitas internacionalmente, como por exemplo, as diretrizes do *American Heart Association / American College of Cardiology* (AHA / ACC) de 2010 recomendaram medidas de EMIC carotídea para avaliação de risco de DCV em adultos com sintomas de risco intermediário (Greenland et al, 2010). A Sociedade Européia de Hipertensão / Sociedade Européia de Cardiologia recomenda ultrassonografia das artérias carótidas para detectar hipertrofia vascular ou aterosclerose como recomendação da classe IIa com nível de evidência B (Mancia et al, 2014). Uma atualização do Consenso de Placas e Espessura Íntima-Média de Carótida de Mannheim afirmou que as medidas de EMIC carotídea e presença de placa são recomendados para a detecção inicial do risco de DCV em pacientes assintomáticos ou de risco intermediário (Touboul et al, 2011). No entanto, em 2013, as diretrizes da AHA / ACC fizeram recomendações contra o uso de EMIC carotídea para previsão de risco individual na prática clínica (Goff et al, 2014).

Em nossa análise, por exemplo, a EMIC de todos os indivíduos foi realizada exatamente no mesmo local da artéria carótida comum (exatos 10 mm anteriores ao

bulbo carotídeo), independente da presença de placa ou não naquele local, o que aumenta a nossa padronização. Outra dificuldade encontrada para o desenvolvimento desse estudo é que particularmente em SCA, poucos estudos têm investigado a associação com EMIC (Rosa et al, 2003; Demircan et al, 2005; Ciccone et al, 2013), talvez pela obviedade dessa associação, mas o que nos chamou a atenção é que essas associações, se comprovadas, podem auxiliar na terapêutica e no prognóstico do indivíduo pós-ocorrência de um evento de SCA, aumentando a sobrevida do mesmo.

Outro obstáculo ao eleger EMIC para predição de risco é a grande influência da idade na EMIC, como verificamos em nossos próprios resultados. Numa edição recente do *Journal of the American Heart Association*, Polak et al (2017) descrevem uma abordagem interessante para superar esse problema. Eles descobriram que uma abordagem semelhante, criando valores normativos para EMIC, era muito adequada para compensar a distribuição geralmente distorcida das medidas EMIC e permitia a geração de valores normativos específicos da idade. Com base nos dados dos participantes no Estudo Multi-Étnico da Aterosclerose (MESA), eles geraram valores normativos específicos de idade, sexo e raça para EMIC e, portanto, conseguiram comparar a medida de um indivíduo como um valor percentil, enquanto levando em consideração a idade, o sexo e as diferenças étnicas. A principal hipótese foi que uma abordagem que utilizasse um escore de percentil normativo combinado a partir de medições de EMI da artéria carótida comum e interna combinadas, poderia melhorar a previsão de eventos de DCV além da obtida por uma pontuação tradicional do fator de risco, como o escore de cálcio, que é um marcador clínico de aterosclerose obtido a partir de tomografia computadorizada das artérias coronárias, além disso, se a predição melhorasse independentemente do

escore de cálcio, esse poderia ser menos utilizado, diminuindo a invasão aos pacientes.

A população investigada no MESA, que inclui homens e mulheres com idades entre 45 e 84 anos de origem étnica variável em seis locais nos Estados Unidos. Dos 6.814 participantes do MESA, 314 foram excluídos devido ao fator de risco incompleto ou ao exame de ultra-sonografia. Nos 6.500 participantes resultantes, 429 eventos coronarianos foram registrados durante um seguimento médio de 10,2 anos. Eles descobriram que o escore EMIC melhorou significativamente a previsão de eventos.

Haberka et al (2017) desenvolveram uma estratégia utilizando EMIC combinado com alguns outros fatores, citados brevemente, em 215 pacientes, sendo 80 homens e 135 mulheres com idade média de $61,8 \pm 7,9$ anos. As características clínicas detalhadas, incluindo vários parâmetros de obesidade e os seguintes índices de ultrassom foram obtidos: espessura da íntima-mídia carotídea (EIMC) e espessura extra- média (EEM), espessura da gordura epicárdica (EGE) e espessura de gordura intra- abdominal. Todos esses índices descritos, foram obtidos e utilizados na análise como valores médios separados. Com eles, desenvolveram o índice “*Periarterial Adipose Tissue Intima Media Adventitia*” (PATIMA) que foi descrito pela primeira vez no estudo de Haberka e Gasior (2015) e atualmente é calculado de acordo com a seguinte fórmula: $PATIMA [u] = (EEM/IMC \times 35) + EIMC + (EGE \times 60)$. Todas as medidas únicas de ultrassom representam diferentes componentes teciduais da parede arterial e fornecem diferentes informações do risco cardiovascular do paciente. Com esse estudo, Haberka et al (2017) foram os primeiros a apresentar um estudo onde mostram que uma combinação de índices de ultrassom relacionados à gordura periarterial e à parede vascular (índice PATIMA)

está associada a DAC mais complexa em pacientes de alto e muito alto risco. O índicePATIMA revelou um valor preditivo melhorado em comparação com outros índices únicos de ultrassom e avaliação de risco clínico.

No modelo multivariado de regressão de riscos proporcionais de Cox, o escore de EMIC combinado com idade, sexo e raça mostrou ser melhor, ao aumentar a estatística modelo-base de 0.7276 a 0.7457 ($P < 0.001$). Da mesma forma, o modelo de regressão logística teve uma área sob a curva de 0,7210 que aumentou para 0,7396 ($P < 0,001$) quando o resultado de EMIC combinado foi adicionado ao modelo. A melhoria na previsão alcançada pela inclusão de EMIC ainda foi significativa, embora ligeiramente atenuada, quando o índice de cálcio da artéria coronária foi incluído nos modelos estatísticos.

A tomada do problema da EMIC como fator de risco que muda com a idade apresentada por Polak et al na questão atual é intrigante (Folsom et al, 2008). Esta abordagem aumentou significativamente a previsão de eventos de DCC além dos tradicionais FRCV, mesmo quando o escore de cálcio da artéria coronária foi incluído no modelo. Isso poderia potencialmente revitalizar a discussão sobre as medidas de EMIC como um método viável para melhorar a previsão de DAC. Melhorar as ferramentas para identificar indivíduos com maior risco é importante, especialmente no que se refere à DC, porque o tratamento preventivo efetivo está disponível. Melhorar a precisão da previsão de risco pode, portanto, ajudar a atingir os mais propensos a beneficiar do tratamento preventivo. Por outro lado, a identificação correta de indivíduos de baixo risco que não precisam de tratamento preventivo primário é de grande interesse - tanto para o indivíduo que pode ser poupado do tratamento preventivo como seus possíveis efeitos colaterais e para a comunidade, para assegurar os recursos colocados nos cuidados de saúde são gastos

o mais eficientemente possível. Os achados apresentados por Polak et al são um passo em direção à refinação das medidas de EMIC como ferramenta apropriada (Folsom et al, 2008) - tanto pelo uso de pontuações normativas de EMIC quanto na obtenção de maior benefício com uma pontuação combinada das EMIC de artérias carótidas comuns e internas. Como já citado anteriormente, medir EMIC é seguro, não invasivo e, embora exija alguma experiência, tem uma reprodutibilidade bastante alta.

Além disso, os valores normativos calculados a partir da coorte MESA não são universais, e os esforços para gerar valores normativos apropriados em outras populações devem ser encorajados. Outros esforços também devem incluir indivíduos com menos de 45 anos, onde o potencial de prevenção primária pode ser ainda maior. E, embora a predição melhorada de DAC obtida por medições de EMIC neste estudo seja promissora, esses achados precisam ser replicados para validação.

6.3 EMIC e a SCA

Demircan et al avaliaram a EMIC em pacientes com angina estável e doentes com subtipos de SCA. Neste estudo foi reportado que placas ateroscleróticas da artéria carótida e o aumento da EMIC foram mais frequentes em pacientes que tiveram DAC de início precoce em comparação com sujeitos angina (40% vs 11%, $P < 0,001$, e $0,73 \pm 0,10$ vs $0,60 \pm 0,10$ mm, $P < 0,001$, respectivamente). Pacientes com SCA tinham aumento significativo da EMIC em comparação com pacientes com angina estável ($0,76 \pm 0,10$ vs $0,70 \pm 0,10$ mm, $P < 0,05$). Os valores de EIMC relatados neste estudo (Demircan et al, 2005) foram semelhantes aos encontrados em nosso estudo (valor

médio de 0,74 mm).

Ciccone et al avaliaram EMIC em DAC aguda e crônica numa pequena amostra de 133 pacientes consecutivos (idade média de 65 ± 9 anos). De acordo com os resultados deste estudo, foram reportados valores mais elevados de EMIC na SCA comparativamente ao grupo com DAC crônica ($0,94 \pm 0,22$ vs. $0,86 \pm 0,15$ mm, $P = 0,027$) (Ciccone et al, 2013).

Finalmente, um pequeno estudo caso-controle nacional (Rosa et al, 2003) avaliou EMIC em 29 pacientes com doença cardíaca coronariana (DCC) em comparação com 29 controles e novamente encontraram valores mais elevados de EMIC em casos de DCC em comparação com os controles ($0,81 \pm 0,25$ milímetros e $0,62 \pm 0,18$ milímetros, $p = 0,001$, respectivamente).

6.4 O valor prognóstico da EMIC na SCA

No que diz respeito ao valor prognóstico da EMIC e SCA, dois estudos anteriores avaliaram a mortalidade (Held et al, 2001; Tello-Montoliu et al, 2007).

O “Angina Prognosis Study in Stockholm” (APSIS) avaliou prospectivamente 809 pacientes com angina estável durante o tratamento duplo cego com verapamil ou metoprolol. EMIC, diâmetro do vaso, lúmen do vaso e placas nas artérias carótidas e

femorais foram avaliadas num subgrupo de 558 pacientes (67% do sexo masculino; idade média: 60 anos de idade) em relação ao risco de morte cardiovascular ($n = 18$), infarto agudo do miocárdio não fatal ($n = 26$) ou revascularização miocárdica ($n = 70$) durante três anos de seguimento. Semelhante aos nossos resultados, as análises de regressão de Cox na análise geral, mostrou que EMIC, como variável

contínua e as placas, foi associado ao risco de morte por DCV, bem como, DAC não fatal. Porém após ajuste para a idade, sexo, tabagismo, DCV anterior e dislipidemia, EMIC foi um fraco preditor de eventos de DCV em indivíduos com angina estável ($p = 0,056$) (Held et al, 2001), assim como os nossos resultados após ajustes.

Montoliu et al também estudaram uma pequena amostra de 126 indivíduos (63,5% do sexo masculino; idade média: 67 anos de idade) admitidos no pronto socorro com SCA sem elevação do segmento ST. A avaliação da artéria carótida foi realizada com ultrassom modo B, medindo o EMIC na parede posterior da artéria carótida comum, assim como nosso estudo. Após realizarem essas avaliações verificaram os desfechos principais (morte por DCV, SCA recorrente ou revascularização) em seis meses de seguimento. Na amostra total, 46% tinha uma EMIC igual ou superior a 0,80 e este valor foi correlacionado com a pontuação de risco TIMI (Pearson r : 0,26; $p=0,004$). Semelhante aos nossos resultados, EMIC elevada foi associada com o envelhecimento (65 anos de idade ou mais) e diabetes, no entanto, não foi encontrada relação da EMIC com mortalidade neste estudo (Tello-Montoliu et al, 2007). Independentemente de diferenças na metodologia e características da amostra comparando estes estudos prévios (Held et al, 2001; Tello-Montoliu et al, 2007) com o nosso, sugere-se que não há nenhuma relação entre EMIC e mortalidade em pacientes pós-SCA. Algumas hipóteses que talvez justifiquem estes resultados nulos, incluindo aqueles apresentados no nosso estudo, deve ser devido a EMIC ser um melhor marcador de aterosclerose subclínica em estágios iniciais da doença coronariana e, portanto, é um preditor fraco de mortalidade neste grupo de pacientes, mesmo nos valores mais elevados em comparação com indivíduos com DAC mais estável (Demircan

et al, 2005, Ciccone et al, 2013, Rosa et al, 2003).

6.5 Forças

Apesar de muitos estudos anteriores descreverem EMIC relacionada com FRCV e o valor da EMIC para prever o risco cardiovascular em indivíduos com risco assintomático intermediário, o papel da EMIC ainda não está claramente definido na mortalidade em SCA (Held et al, 2001; Tello-Montoliu et al, 2007). Do nosso melhor conhecimento, este é o primeiro estudo para avaliar o valor prognóstico da EMIC em uma população de SCA com baixo nível socioeconômico na América Latina. Estudos prévios que avaliaram o valor prognóstico da EMIC entre os indivíduos com SCA foram realizados em países desenvolvidos, com diferentes hábitos de vida e frequências de FRCV, além de nível socioeconômico (Held et al, 2001; Tello-Montoliu et al, 2007).

Métodos com base na observação e de intervenção para a detecção de aterosclerose dos vasos são amplamente utilizados na prática clínica, e medição do EMIC é recomendado pela AHA como o método mais fácil e útil para identificar aterosclerose por diversos fatores como já citados anteriormente (Smith et al, 2000). EMIC pode ser medida por ultrassonografia modo-B, que é um método não invasivo, simples e de baixo custo que pode ser realizado a qualquer momento para investigar em tempo real a EMIC de todo o complexo carotídeo como indicadores de aterosclerose, inclusive nas artérias femorais, que também são de fácil acesso, do mesmo modo como fizemos com a artéria carótida comum.

Em nossa análise, seguimos um rigoroso protocolo de mensuração da EMIC de todos os indivíduos, as mesmas foram analisadas exatamente no mesmo local (10mm distais - anteriores ao bulbo carotídeo - da parede posterior da artéria

carótida comum), independente da presença de placa aterosclerótica ou não naquele local, o que aumenta a padronização de nossas análises.

6.6 Limitações

Análises incluindo outros resultados cardiovasculares, particularmente eventos não fatais, tais como a recorrência de um novo IAM não-fatal, revascularização do miocárdio ou angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), não foram considerados na presente análise.

Embora a definição de um segmento carotídeo melhore a padronização da avaliação, alguns dos valores elevados de EMIC podem ser devidos à presença de placa. No entanto, quando excluímos os valores de $EMIC \geq 1,5$ mm, nossos achados não mudaram. De fato, a inclusão no 3º tercil de indivíduos com provável placa estabelecida poderia ter favorecido uma associação positiva entre EMIC e pior sobrevida pós-SCA. Portanto, nosso resultado nulo sugere ser verdadeiro.

Outra limitação deste estudo é que não incluímos outras medidas, como a análise de placas carotídeas que poderiam ter maior poder preditivo em termos de mortalidade em pacientes com SCA. Na verdade, há uma escassez de publicações que avaliam o valor prognóstico da EMIC de carótida e mortalidade pós-SCA (Held et al, 2001; Tello- Montoliu et al, 2007).

Embora EMIC seja o marcador substituto mais comumente utilizado para a aterosclerose na população em geral sem DAC prévia, a presença da placa de carótida adicionada à avaliação da EMIC, pode ser útil para a estratificação do risco em pacientes com DAC no campo da prevenção secundária, incluindo em SCA.

Dados prospectivos da coorte ERICO devem adicionar informações valiosas sobre EMIC e placas de carótida e seu valor prognóstico com outros desfechos

cardiovasculares, como a recorrência de um IAM não-fatal, revascularização miocárdica ou angioplastia.

7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a EMIC foi principalmente associada com o envelhecimento. Como esperado, os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como hipertensão, diabetes e dislipidemia também foram mais frequentes entre os participantes pós-SCA com os maiores valores da EMIC (3º tercil), a despeito do subtipo da SCA. No entanto, EMIC não demonstrou ser um bom preditor para mortalidade por todas as causas, DCV e DAC em curto e em longo prazo.

1. Realizar análise de placas na artéria carótida comum e bulbo nos exames de ultrassonografia dos indivíduos participantes do estudo ERICO para verificar se a presença de placa carotídea teria maior associação com mortalidade nos indivíduos pós- SCA.

Anexo 1

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
Av. Lineu Prestes 2565 | 3º andar | Cidade Universitária
Butantã, São Paulo, Brasil 05508-000
Fone: 55 11 3091 9300 | Fax: 55 11 3091 9241

PROJETO INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto ERICO (Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana) é uma pesquisa sobre a doença coronariana que acomete a população adulta, como o infarto (ataque do coração). É um estudo que será realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de infarto que cheguem ao hospital para avaliação das condições de saúde nos pacientes com essa coronariana.

Participação no estudo:

O/A Sr/a é convidado/a a participar do estudo que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos dois anos, com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP ao final do primeiro mês depois do infarto, dos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Inicialmente, o/a Sr/a fará a primeira parte da entrevista logo após a chegada ao hospital. Enquanto o Sr(a) estiver internado será coletado sangue para realização de exames. Junto com a realização desses exames serão colhidos mais 30 ml de sangue, 10 ml de saliva, 10 ml de urina que ficarão guardados para exames a serem realizados no futuro, incluindo extração de DNA e RNA, em ocasiões distintas (durante internação e pós 30 dias do infarto). O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária. Todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Todos os resultados dos exames realizados serão entregues ao Sr(a).

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar o Professor Paulo Andrade Lotufo, Professora Isabela Benseñor ou Dra Alessandra Carvalho Goulart no Hospital Universitário – USP na Av. Lineu Prestes 2565, telefone (11) 3091-9271 coordenadores do projeto no CI-SP. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do estudo a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Assinatura: _____

Anexo 2

FICHA SEGUIMENTO INICIAL
<div style="font-size: 0.8em; margin-top: 5px;"> Hospital Universitário e Centro de Pesquisa Clínica Av. Lima Duarte, 2700 - 17 andar - Cidade Universitária Belo Horizonte, Minas Gerais 31285-9000 Fone: (51) 31 3000-5000 / Fax: 31 31 3000-5000 </div>		Nome: _____ Registro ERICO: _____ Data questionário: _____ Entrevistadora: _____			
NOME: _____			ID ERICO <input style="width: 50px;" type="text"/>		
DATA DE NASC _____		SEXO ☐ Masculino ☐ Feminino		RG HU: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Unidade de Ocorrência: ☐ PA ☐ UTI/SEMI ☐ Enfermaria		Data de Entrada PS-HU: _____ Hora de Entrada PS-HU: _____		Procedência ☐ CASA ☐ SAMU ☐ UBS	
				Data: _____ Hora: _____	
Cor ou raça? ☐ Branco ☐ Mulato ou Pardo ☐ Negro ☐ Asiático		Estado civil ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado/Separado ☐ Viúvo ☐ Amigado ☐ Ignorado/Não consta		Nível de escolaridade ☐ Sem estudo formal ☐ Fundamental incompleto ☐ Fundamental completo ☐ Médio incompleto ☐ Médio completo ☐ Superior incompleto ☐ Superior completo ☐ Pós graduação	

ANTECEDENTES DE RISCO:					
TABAGISMO ☐ Tabagista atual ☐ Ex-Tabagista ☐ Nunca fumou ☐ Não sabe ☐ DI (dados insuficientes)		Se tabagista atual, quantos cigarros por dia? _____ Se ex-tabagista, por _____		Fuma há quantos anos? _____ Há quanto tempo parou? _____	
Uso de cocaína ou crack? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI		HAS ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI		DM ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	
		DISLIPIDEMIA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI		SEDENTARISMO ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	
INSUFICIÊNCIA RENAL ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI		MENOPAUSA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI ☐ Não se aplica		MENOPAUSA HÁ QUANTOS ANOS <input style="width: 50px;" type="text"/>	
		OUTROS ANTECEDENTES? <input style="width: 100px;" type="text"/>			
ICO PREVIA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ Sem inf		TIPO DE ICO PREVIA ☐ IAM Previo ☐ ATC Previo ☐ RM Previo ☐ Outros _____		SE OUTROS QUAL? _____	
		1º EVENTO HÁ QUANTOS ANOS ? IAM Previo <input style="width: 50px;" type="text"/> ATC Previo <input style="width: 50px;" type="text"/> RM Previo <input style="width: 50px;" type="text"/>		CONTRACEPÇÃO OU TRH? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe	
				SE SIM, HÁ QUANTOS ANOS ? <input style="width: 50px;" type="text"/>	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ICO PRECOCE ☐ FAMILIAR MASCULINO < 55 ANOS ☐ FAMILIAR FEMININO < 65 ANOS ☐ NÃO ☐ NÃO SABE ☐ DI		ICC: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI		AVC: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	
		APRESENTOU 2 OU MAIS EPISÓDIOS DE DOR PRECORDIAL NAS ÚLTIMAS 24H? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI			

Consome café? ☐ Sim, com cafeína ☐ Sim, sem cafeína ☐ Não ☐ DI	Quantidade consumida por vez (xícaras)? _____
Frequência com que consome café? ☐ Mais de 3 vezes ao dia. ☐ 2 a 3 vezes ao dia ☐ 1 vez ao dia ☐ 5 a 6 vezes na semana ☐ 2 a 4 vezes na semana ☐ 1 vez na semana ☐ 1 a 3 vezes ao mês ☐ Nunca/quase nunca	Qual o tipo de café que o senhor usualmente consome? ☐ Passado em filtro ou coador ☐ Expresso ☐ Cafeteira italiana ☐ Solúvel (instantâneo) ☐ Dados Insuficientes ☐ Outro, especifique: _____

ELETROCARDIOGRAMA

DATA DO ECG (DD.MM.AAAA)	_____		HORA DO ECG (HH.MM)	_____	
AINDA COM DOR NO ECG ☐ SIM ☐ NÃO ☐ DI			RITMO SINUSAL? ☐ SIM ☐ NÃO		
SE NÃO, QUAL RITMO? _____					
ALTERAÇÕES DE ST-T: ☐ SUPRA ☐ INFRA ☐ BRE ☐ INVERSÃO DE ONDA T ☐ ECG NORMAL					
INFRA ST > 0.05 MM ☐ SIM ☐ NÃO		ALTERAÇÃO COM NITRATO ☐ SIM ☐ NÃO ☐ Não se aplica		SUPRA > 1MM 2 DERIVAÇÕES ☐ SIM ☐ NÃO	
PAREDE(S) SEGMENTO ST ☐ SEPTAL (V1-V2) ☐ ANTERIOR (V3-V4) ☐ LATERAL (V5, V6) ☐ VD (V3R, V4R) ☐ INFERIOR (II, III, AVF) ☐ DORSAL (V7, V8) ☐ LAT ALTA (I, AVL) ☐ ALT DINÂMICA					
ONDA Q? ☐ SIM ☐ NÃO		AMPLITUDE DO MAIOR SUPRA: _____ OU INFRA NO ECG: _____			
PAREDE(S) ONDA Q ☐ SEPTAL (V1-V2) ☐ ANTERIOR (V3-V4) ☐ LATERAL (V5, V6) ☐ VD (V3R, V4R) ☐ INFERIOR (II, III, AVF) ☐ DORSAL (V7, V8) ☐ LAT ALTA (I, AVL) ☐ ALT DINÂMICA					
OUTRAS ALTERAÇÕES NO ELETRO? _____					

DADOS LABORATORIAIS DE ENTRADA

VALORES DE ENTRADA:		TROPONINA	
UREIA	<input type="text"/>	1º VALOR	<input type="text"/>
CREATININA	<input type="text"/>	HORA (1º)	<input type="text"/>
POTASSIO	<input type="text"/>	MAIOR	<input type="text"/>
HB	<input type="text"/>	HORA(>)	<input type="text"/>
HT	<input type="text"/>	CKMB	
LEUCOCITOS	<input type="text"/>	1º VALOR	<input type="text"/>
EOSINOFILOS(%)	<input type="text"/>	HORA(1º)	<input type="text"/>
PLAQUETAS	<input type="text"/>	MAIOR	<input type="text"/>
GLICEMIA	<input type="text"/>	HORA(>)	<input type="text"/>
HDL	<input type="text"/>	CT	<input type="text"/>
LDL	<input type="text"/>	TG	<input type="text"/>

MEDICAÇÃO

MEDICAÇÕES PRÉVIAS (CASA)	
☐ AAS	☐ WARFARINA
☐ CLOPIDOGREL	☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE
☐ BETA-BLOQUEADOR	☐ FIBRATO
☐ BLOQUEADOR CALCIO	☐ NITRATO
☐ I-ECA	☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL
☐ BRA	☐ INSULINA
☐ DIURETICO	☐ BLOQ BOMBA
☐ ALDACTONE	☐ BLOQ H2

OUTRAS MEDICAÇÕES ? ☐ SIM ☐ NÃO	QUAL(IS)? <input type="text"/>
--	--------------------------------

HISTÓRIA QUADRO ATUAL:

EQUIVALENTE ISQUÊMICO ☐ SIM ☐ NÃO		CARACTERÍSTICA DA DOR ATUAL ☐ TÍPICA ☐ SUGESTIVA ☐ ATÍPICA	
AINDA COM DOR NA ENTRADA ☐ SIM ☐ NÃO	HORA DE INÍCIO DA DOR <input type="text"/>	DATA DE INÍCIO DA DOR <input type="text"/>	

EXAME FÍSICO DE ENTRADA

DADOS VITAIS:		SATURAÇÃO DE O ₂ (mm)
PRESSÃO SISTÓLICA (MMHG)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PRESSÃO DIASTÓLICA (MMHG)	<input type="text"/>	
FC (BPM)	<input type="text"/>	KILLIP:
ALTURA (CM)	<input type="text"/>	☐ I
PESO (KG)	<input type="text"/>	☐ II
		☐ III
		☐ IV
DIAGNOSTICO INICIAL (DE ENTRADA)		
☐ IAM CSST ☐ AI RISCO MÉDIO ☐ IAM SSST ☐ AI ALTO RISCO ☐ AI BAIXO RISCO ☐ DOR NÃO CORONARIANA		

DIAGNÓSTICO DE SAÍDA

IAM sem supra:	IAM com supra:	Angina instável:	Risco AI:	OUTROS, QUAL?
☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Baixo ☐ Médio ☐ Alto	<input type="text"/>

Anexo 3

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
Av. Lineu Prestes 2565 | 3º andar | Cidade Universitária
Butantã, São Paulo, Brasil 05508-000
Fone: 55 11 3091 9300 | Fax: 55 11 3091 9241

NOME: _____

REGISTRO ERICO: _____

DATA QUESTIONÁRIO: _____

ENTREVISTADOR: _____

Patient Health Questionnaire: PHQ-9- 30 dias				
Nas últimas duas semanas com que frequência você se sentiu incomodado por algum dos problemas abaixo?	Nunca (0)	Várias Vezes (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todo dia (3)
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as atividades do dia a dia				
2. Sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperança				
3. problemas para pegar no sono, continuar dormindo ou por dormir demais				
4. Sentindo-se cansado ou com pouca energia				
5. Com pouco apetite ou comendo demais				
6. Sentido mal com você mesmo ou que você é um fracasso ou que você põe você mesmo ou sua família para baixo				
7. Problemas de concentração, como para ler jornal ou assistir televisão				
8. Está se movimentando ou falando tão devagar que outras pessoas notaram? Ou ao contrário que você está tão agitado ou inquieto que você acaba se movimentando mais do que o habitual				
9. Pensamentos que seria melhor você morrer ou se ferir de alguma maneira				
Escore total =				

Se você apresentou algum problema, o quanto esses problemas atrapalharam você no trabalho, a cuidar das coisas em casa ou na sua relação com outras pessoas

- () Não atrapalhou
() Atrapalhou um pouco
() Atrapalhou muito
() Atrapalhou demais

Gravidade da depressão de acordo com PHQ-9 score (preenchimento médico):

Minima (0 - 4) _____
Leve (5 - 9) _____
Moderada (10 - 14) _____
Moderadamente grave (15 - 19) _____
Grave (20 - 27) _____

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
Av. Lineu Prestes 2565 | 3º andar | Cidade Universitária
Butantã, São Paulo, Brasil 05508-000
Fone: 55 11 3091 9300 | Fax: 55 11 3091 9241

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR (QFA)-30 DIAS

NOME: _____ REGISTRO ERICO: _____

DATA QUESTIONÁRIO: _____

ENTREVISTADOR: _____

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR										Nº do Quest
<p>Gostaríamos que você respondesse com que frequência tem comido alguns alimentos, agora que está grávida, e também a quantidade de alimento que como a cada vez.</p> <p><u>Primeiro pergunte: Com que frequência você tem comido "nome do alimento"?</u> <u>Caso ela refira consumir o alimento, perguntar: Quantas "ler a medida caseira"?</u> <u>A cada 4 ou 5 alimentos lembrar a gestante que o questionário se refere alimentação durante a gestação.</u></p>										
Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/Quase nunca	
Arroz Branco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Arroz Integral	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Falção	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> concha med	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Macarrão	<input type="text"/> <input type="text"/> Escumadeira cheia / pegador	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Macarrão Integral	<input type="text"/> <input type="text"/> Escumadeira cheia / pegador	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Farinha de Mandioca	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> colher sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pão caixinha ou folado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> tranças/ 2 fatias pão for	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pão integral / centeio	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pão caseiro	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Biscoito doce	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Bolos/bucas	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatias	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Biscoito Salgado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Polenta	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Batata Frita ou chips	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> porção peq	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Batata cozida	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Mandioca apim	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Milho verde	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 espiga 4 col sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pipoca	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> xícara	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Lentilha/ Ervilha/Grão de Bico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> colher sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Alface	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> folha	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Couve	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Repolho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Laranja/ Bergamota	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Banana	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	

										Nº do Quest
										<input type="text"/>
Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/ Quase nunca	
Mamão/Papala	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fat/1/2 papala	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Maçã	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Melancia/ Melão	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Abacaxi	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Abacate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1/2 unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Manga	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Limão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Maracujá	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Uva	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cacho médio	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Goiaba	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pêra	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Chicória	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Tomate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Chuchu	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Abóbora	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Abobrinha	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pepino	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Vagem	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Cebola	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Alho	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Pimentão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Cenoura	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Beterraba	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Couve Flor	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ramo ou flor	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Ovos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Leite Integral	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Leite Semidesnatado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Leite Desnatado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Iogurte Normal	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Iogurte Light	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Queijo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia média	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Requeijão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Manteiga	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Margarina	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	
Visceras: fígado, coração, bucho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐	

Nº do Quest

Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/ Quase nunca
Carne de boi s/osso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 bife médio = 4 col sopa moída ou 2 pedaços	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Carne de boi c/osso/mocotó/rabo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Carne porco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Frango	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Salsicha/lingüiça	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unid ou gomo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Peixe fresco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> file ou posta	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Peixe enlatado (atum, sardinha)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> latas	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Hambúrguer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pizza	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Camarão	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Bacon/toucinho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Maionese	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> colher chá	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
salgados: Kibe, pastel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Salgadinhos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pacote	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Sorvete	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Açúcar	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Caramelo, bala	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chocolate pó/ Nescau	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chocolate barra/ bombom	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 peq. ou 2 bombons	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pudim	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Docede leite/ Geléia	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Refrigerante Normal	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Refrigerante Light	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Café	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> xícara	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Suco Natural	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Suco Artificial	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Vinho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Cerveja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Outras Bebidas alcoólicas	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dose	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐

Anexo 4

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
 Av. Arco-Íris, 2562 - Flandia | Cidade Universitária
 Piracicaba, São Paulo, Brasil - 13518-000
 Fone: (16) 3315-0350 | Fax: (16) 3315-0351

QUESTIONÁRIOS COMPLEMENTARES

Data do contato:	Entrevistador:		
Nome participante:		IDERICO:	
Seguimento ☐ 180 dias ☐ 01 ano ☐ 02 anos ☐ 03 anos ☐ 04 anos			

ATUALIZAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E HÁBITOS DE VIDA

1. Consumo de café

A) O participante consome café?

☐	Sim, com cafeína	☐	Sim, sem cafeína
☐	Não	☐	DI

B) Quantidade que consome por vez (xícaras)

--

C) Frequência com que consome café:

☐	Mais de 3 vezes ao dia	☐	2 a 4 vezes por semana
☐	2 a 3 vezes ao dia	☐	1 vez na semana
☐	1 vez ao dia	☐	1 a 3 vezes ao mês
☐	5 a 6 vezes por semana	☐	Nunca / quase nunca

D) Qual o tipo de café que o senhor usualmente consome:

☐	Passado em filtro ou coador	☐	Solúvel (instantâneo)
☐	Expresso	☐	DI
☐	Cafeteira italiana	☐	Outro (qual):

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
 Av. - 1000 Funchal 2502 - Funchal | Cód. L. Hospitalar
 010000, 500000, 010000 010000
 Fone: 00 00 0000 0000 | Fax: 00 00 0000 0000

2. Hipertensão

Informação anteriormente
disponível mais recente

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe
☐	DI
☐	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

3. Diabetes

Informação anteriormente
disponível mais recente

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe
☐	DI
☐	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

4. Dislipidemia / colesterol alto

Informação anteriormente
disponível mais recente

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

☐	Sim
☐	Não
☐	Não sabe
☐	DI
☐	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

Hospital Universitário | Centro de Pesquisa Clínica
 Av. Américo Pavesi, 2562 - Fátima | Cidade Universitária
 Aracaju, SE, Brasil, CEP: 55060-000
 Fone: (55 33) 3361-0333 | Fax: (55 33) 3603-2242

5. Tabagismo

Informação anteriormente
 disponível mais recente

☐	Tabagista atual
☐	Ex-tabagista
☐	Nunca fumou
☐	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste
seguimento

☐	Tabagista atual
--------------------------	-----------------

Número de cigarros/dia _____

Se estava como ex-tabagista ou
 nunca fumou, anotar a data de
 (re)início do hábito _____

☐	Ex-tabagista
--------------------------	--------------

Se estava como tabagista atual,
 anotar a data que parou de fumar

☐	Nunca fumou
☐	Não sabe
☐	DI

Anexo 5

Participante:

A. CARÓTIDA COMUM ESQUERDA

FIMTAVG [mm]	
FIMTMIN [mm]	
FIMTMAX [mm]	
Vessel Dia. [mm]	
Lumen Dia. [mm]	

A. CARÓTIDA COMUM DIREITA

FIMTAVG [mm]	
FIMTMIN [mm]	
FIMTMAX [mm]	
Vessel Dia. [mm]	
Lumen Dia. [mm]	

9. REFERÊNCIAS

Andreas Melidonis, Ioannis A. Kyriazis, Areti Georgopali, Michalis Zairis, Anastasios Lyras, Theodoros Lambropoulos, Dimitrios Matsaidonis and Stefanos Foussas
Prognostic Value of the Carotid Artery Intima-Media Thickness for the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3189-3190).

Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Blankstein R, Agatston A, O'Leary DH, Cushman M, Lakoski S, Criqui MH, Szklo M, Blumenthal RS, Nasir DK. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: implications of JUPITER from the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atheroscler Treomb Vasc Biol.* 2011; 31 :1430-1438.

Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries The Vascular Aging (EVA) Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1996;16:310-316.

Bots ML, A.W. Hoes, P.J. Koudstall, A. Hofmann, D.E. Grobbee. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.

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.

Ciccone MM, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito A, Carbonara R, Locorotondo M, et al.

Serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in acute/chronic coronary artery diseases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(1):43–8.

Ciccorella N, Zanolla L, Franceschini L, Cacici G, De Cristan B, Arieti M, et al. Usefulness

of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(12):906–12.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end

points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51.

Demircan S, Tekin A, Tekin G, Topcu S, Yigit F et al. Comparison of carotid intima-

media thickness in patients with stable angina pectoris versus patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):643–4.

Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ,

Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media

thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*.

2012;308:796–803.

Duncan BB, Metcalf P, Crouse 3rd JR et al. Risk factors differ for carotid artery plaque with and without acoustic shadowing. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 1997;7:28-34.

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;30:841-850.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJ, Forouzanfar MH; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.

Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168:1333–1339.

Fonseca FAH, Izar MCO. Fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2016;26(2):74-7

G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. Ultrasound in medicine & biology. 2001;27:357-365.

Gibbons RJ, Jones DW, Gardner TJ, Goldstein LB, Moller JH, Yancy CW. The American Heart Association's 2008 Statement of Principles for Healthcare Reform. Circulation. 2008;118:2209-2218.

Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390 (10100):1151-1210.

Goff DC Jr, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines . 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935–2959.

Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LG, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year

experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study)

Clinics 2013; 68 :431–434.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association . 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56:e50–e103.

Haberka M., Gasior Z. A carotid extra-media thickness, PATIMA combined index and coronary artery disease: comparison with well-established indexes of carotid artery and fat depots. Atherosclerosis, 243 (1) (2015), pp. 307-313

Haberka M., Lelekb M., Bochenekb B., et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J Am Coll Cardiol. 2005;45(9):1397–405.

Held C , P. Hjemdahl, S.V. Eriksson, I. Bjorkander, L. Forslund, N. Rehnqvist. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and

femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22 : 62–72.

Howard G. , A. Sharrett, G. Heiss, G. Evans, L. Chambless, W. Riley, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound *Stroke* 1993; 24:1297–1304.

Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss In Cheol Hwang IC, Suh SY,*, Seo AR, Ahn HY, Yim E. Association Between metabolic components and subclinical atherosclerosis in Korean Adults. *Korean J Fam Med* 2012;33:229-236.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010, http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/resultados_do_universo.pdf . Assessed on June 10, 2013.

Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima- media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Current cardiology reports*. 2009;11:21-27.

Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:21–7.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling. *Lancet Neurol*. 2009; 8:345-54.

- Komorovsky R, Desideri A. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(2):131–6.
- Koskinen J, Kaˆhoˆnen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Roˆnnemaa T et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2009; 120: 229 -- 236.
- Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1164-1179.
- Lau KK, Chan YH, Yiu KH, Tam S, Li SW, Lau CP, Tse HF. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J.* 2008;84:153–157.
- Longo DL, Fauci AS, Loscalzo J, Hauser SL. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2 - 18th Edition*, 2012.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459–467.

Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J.* 2010;31:2041– 2048

Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. 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.

Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. *Int J Cardiol.* 2013;167:2820–2823.

Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart,Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2003;108 (20):2543-9.

Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233–41.

Mallmann AB, Fuchs SC, Gus M, Fuchs FD, Moreira LB. Population-attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35680.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology . 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2014;23:3–16.

Mancini GB, Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1):IV22-30.

Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2013_analise_situacao_saude.pdf . Assessed on July 27 2016.

Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment

of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031–7.

Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1025–1038.

O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31:1682-1689.

O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanus F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf ; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388 (10046):761-75.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996;27(2):224–31.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of

sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.

Oliveira, I.R.S.; Meireles, D.P; Silva, C.F.M; Souza, A.M.; Manual do Protocolo de Ultrassonografia de Carótidas - Espessura da Camada Média-Íntima, Centro de Leitura do HU-USP (Projeto Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto - ELSA), 2008.

Park HW, Kim WH, Kim KH, Yang DJ, Kim JH, Song IG, et al. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):658–63.

Peters SAE, den Ruijter HN, Bots ML and Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review *Heart* 2012; 98: 177-184.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.

Polak JF, M.J. Pencina, K.M. Pencina, C.J. O'Donnell, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365: 213–221.

Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.

- Robertson W.B. The International Atherosclerosis Project. *Pathologia et Microbiologia* 1967;30:810–816.
- Rosa EM, Kramer C, Castro I. Association between coronary artery atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(6):589–92.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257:430–437.
- S. Pursnani, M. Diener-West, A.R. Sharrett The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Atherosclerosis*, 2014; 233: 441–446.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245–1249
- Santos. IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RCO, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, Bensenor IM. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(1):53-64.

- Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:98-105.
- Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:182–185.
- Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation*. 2000;101(1):111–6.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93–111.
- Tello-Montoliu A, Moltó JM, López-Hernández N, García-Medina A, Roldán V, Sogorb F, Lip GY, Marín F. Common carotid artery intima-media thickness and intracranial pulsatility index in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 (4):338-42.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.

Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008;62:1246–54.

Touboul PJ, M.G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 *Cerebrovasc Dis* 2012;34 : 290–296.

Touboul PJ, M.G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006) *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2599-608.

Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.

Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United Statesegender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:6e28.

Welsh RC, Goldstein P, Carvalho AC. Impact on Clinical Outcomes of Randomization at Community Hospitals Versus Pre-hospital location in STEMI Patients: Insights from the STREAM Study. *Circulation*. 2015;132(suppl 3): A13594.

WHO, 2010. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision.

Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al.Mediterranean diet pyramid:a cultural model for helthy eating.*Am J Clin Nutr*. 1995; 6: 1402S-6S.

World Health Organization- Cardiovascular Diseases. -Health systems: improving performance. Geneva: WHO, 2005.

World Health Organization. (WHO). The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> . Assessed on April 10, 2016.

World Health Organization. World Heart Federation World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. Published 2011. Available at:

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/. Assessed on April 10, 2016.

Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, Jin YL, Zhang WS, Thomas GN. The Metabolic syndrome is associated with subclinical atherosclerosis independent of insulin resistance: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clinical Endocrinology* 2010; 73: 181–188.

Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):913–6.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308:788–795.

Yuk HB, Park HW, Jung IJ, et al. Analysis of carotid ultrasound findings on cardiovascular events in patients with coronary artery disease during seven year follow up. *Korean Circ J.* 2015.

Yusuf S, Rangarajan S, Teo K. Cardiovascular risk and events in 17 low-middle-and-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371:818-27.

São Paulo, 23 de junho de 2016.

Il^{mo}(a). Sr^a(a).

Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Valor prognóstico da espessura da camada intima média das paredes carotídeas em indivíduos pós síndrome coronariana aguda no Estudo 'Estratégia de registro de insuficiência coronariana (ERICO)': avaliação de risco em um ano de seguimento”

Pesquisador(a) responsável: Alessandra Carvalho Goulart

Pesquisador executante: Danilo Peron Meireles

CAAE: 56883116.7.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 156516

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 17 de junho de 2016 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 17 de dezembro de 2016.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP