

ROBERTSON TORRES DUTRA

Espessura de íntima-média de artérias carótidas e hipertensão incidente após 4 anos: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-Brasil)

São Paulo

2023

ROBERTSON TORRES DUTRA

Espessura de íntima-média de artérias carótidas e hipertensão incidente após 4 anos: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-Brasil)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dutra, Robertson Torres

 Espessura de intima-média de artérias carótidas e hipertensão incidente após 4 anos: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-Brasil) / Robertson Torres Dutra. -- São Paulo, 2023.

 Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

 Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.

 Orientador: Itamar de Souza Santos.

 Descritores: 1.Pressão arterial 2.Aterosclerose 3.Hipertensão incidente 4.Espessura intima-media carotídea 5.Anormalidades vasculares 6.Ultrassom vascular

USP/FM/DBD-380/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha esposa Andrea, meu amor e minha companheira de vida. É minha fonte de inspiração e motivação!

Aos meus pais, pelo apoio e exemplo de sempre seguir em frente.

Aos meus irmãos, pelo companheirismo, bom humor e boas risadas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o autor e consumidor da minha fé. Definitivamente Ele é minha fonte de vida, alegria e esperança!

Ao querido mestre, professor doutor Itamar de Souza Santos, pelo profissionalismo, paciência, respeito e intensa dedicação a este trabalho.

A todos os participantes do ELSA-Brasil, os verdadeiros protagonistas deste estudo. É demasiadamente inspirador a doação do tempo e a cooperação com a ciência.

À toda equipe técnica do ELSA-Brasil e em especial aos seus idealizadores, os professores doutores Paulo Andrade Lotufo e Isabela Judith Martins Benseñor por não apenas sonharem, mas tornarem real este projeto de pesquisa de tamanho impacto para a população brasileira.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ELSA-Brasil: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil

DCV: Doenças Cardiovascular

GBD: *Global Burden of Disease*

PA: Pressão Arterial

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PP: Pressão de Pulso

DALY: *Disability-Adjusted Life Years*

DM: Diabetes Mellitus

EIMC: Espessura de Íntima-média de Carótida

ESH: *European Society of Hypertension*

ESC: *European Society of Cardiology*

LDL: *Low Density Lipoprotein*

HDL: *High Density Lipoprotein*

ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities*

STANISLAS: *Suivi Temporaire Annuel Non-Invasif de la Santé*

MESA: *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*

OR: *Odds Ratio*

RR: Risco Relativo

HR: *Hazard Ratio*

RI: Resistência à Insulina

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assesment of Insuline Resistance*

MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

PC: *Pathway Coefficient*

TR: *Time Rate*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

CI: Centro de Investigação

IC: Intervalo de Confiança

IIQ: Intervalo Interquartil

VOP: Velocidade de Onda de Pulso

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

IMC: Índice de Massa Corporal:

Kg/m²: Quilograma por Metro Quadrado

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaires*

ICC: *Intraclass Correlation Coefficient*

NRI: *Net Risk Improvement*

AVC: Acidente Vascular Cerebral

mm: Milímetros

mmHg: Milímetros de Mercúrio

mg/dl: Miligramas por Decilitro

µm: Micrômetros

β: Beta

USD: Dólar Americano

N: Número de Participantes

>: Maior que

<: Menor que

=: Igual na

≥: Maior ou Igual a

≤: Menor ou Igual a

%: Porcentagem

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1. Aspectos epidemiológicos e fisiológicos da hipertensão arterial..... | 15 |
| 1.2. Estrutura e função das artérias carótidas..... | 15 |
| 1.3. Fisiopatologia da Aterosclerose..... | 18 |
| 1.4. Espessura de íntima-média de artérias carótidas..... | 18 |
| 1.5. Associação entre os tradicionais fatores de risco cardiovasculares e a EIMC.... | 20 |
| 1.6. Mecanismos de associação entre a pressão arterial e a EIMC..... | 21 |
| 1.6.1. Elevação da pressão arterial precedendo o aumento da EIMC..... | 22 |
| 1.6.2. Aumento da medida de EIMC precedendo a elevação da pressão arterial..... | 24 |
| 1.6.2.1. Associação com valores médios de pressão arterial em indivíduos normotensos..... | 24 |
| 1.6.2.2. Associação com a variabilidade da pressão arterial e hipertensão não-diagnosticada..... | 26 |
| 1.7. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto..... | 26 |
| 2. OBJETIVOS | 28 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 28 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 28 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 28 |
| 3.1 Desenho do estudo..... | 28 |
| 3.2 Aferição da pressão arterial..... | 30 |
| 3.2.1 Outras Variáveis..... | 31 |
| 3.2.2 Medição da espessura de íntima-média de carótida..... | 32 |
| 3.3 Análise estatística..... | 32 |
| 4. RESULTADOS | 33 |
| 5. DISCUSSÃO | 40 |
| 6. CONCLUSÃO | 46 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 47 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Morfofisiologia arterial normal e alterada..... | 15 |
| Figura 2: Anatomia das artérias Carótidas..... | 16 |
| Figura 3: Representação das três camadas arteriais..... | 17 |
| Figura 4: Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum por ultrassonografia..... | 19 |
| Figura 5: Definição da amostra do estudo..... | 30 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Características da amostra estudada na linha de base..... | 35 |
| Tabela 2: Pressão arterial na linha de base de acordo com quartis específicos da EIMC média para idade, sexo e raça..... | 36 |
| Tabela 3: Pressão arterial na linha de base de acordo com quartis específicos da EIMC máxima para idade, sexo e raça..... | 36 |
| Tabela 4: Incidência de hipertensão em 4 anos de acordo com grupos definidos pelos quartis da EIMC média..... | 37 |
| Tabela 5: Incidência de hipertensão em 4 anos de acordo com grupos definidos pelos quartis da EIMC máxima..... | 38 |
| Tabela 6: Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um incremento de 0,1 mm nos valores da EIMC..... | 39 |
| Tabela 7: Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um aumento de 0,1 mm nos valores da EIMC, restritos a 5819 participantes com pressão arterial sistólica < 130 mmHg e pressão arterial diastólica < 85 mmHg na linha de base..... | 40 |
| Tabela 8: Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um aumento de 0,1 mm nos valores da EIMC, restritos a 4320 participantes com pressão arterial sistólica < 120 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg na linha de base..... | 41 |

RESUMO

Dutra RT. Espessura de íntima-média de artérias carótidas e hipertensão incidente após 4 anos: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto No Brasil (ELSA-Brasil) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A pressão arterial (PA) elevada determina fortemente a espessura de íntima-média de artérias carótidas (EIMC). No entanto, não está claro se as anormalidades vasculares refletidas pelos valores aumentados de EIMC podem prever hipertensão incidente. O presente estudo tem como objetivo investigar a associação entre EIMC e hipertensão incidente após 4 anos de acompanhamento no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multiétnica composta por adultos de meia-idade oriundos de 6 cidades brasileiras. **Métodos:** foram analisados dados de 6682 participantes do ELSA-Brasil com idade entre 35 a 74 anos, sem hipertensão e com registro de EIMC na linha de base. Após quatro anos de seguimento, foi descrita a incidência de hipertensão, estratificando a amostra em quartis de EIMC de acordo com idade, sexo e raça. Adicionalmente, foram construídos modelos de regressão de Poisson brutos e ajustados para analisar a associação entre os valores médios e máximos da EIMC e o surgimento de hipertensão. **Resultados:** foram encontrados 987 casos de hipertensão incidente (14,8%). De acordo com os grupos estratificados em quartis em que se considerou os valores da EIMC média, a incidência de hipertensão variou de 10,2% (grupo do 1º quartil) a 22,4% (grupo do 4ª quartil; p para tendência <0,001). No modelo totalmente ajustado, incrementos de 0,1 mm nos valores médios de EIMC foram associados a 16% (risco relativo [RR]: 1,16; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,11-1,21; p<0,001) de aumento do risco de hipertensão incidente. Os resultados foram semelhantes quando os valores da EIMC máxima foram também considerados. **Conclusão:** Após 4 anos de acompanhamento, a EIMC foi fortemente associada à hipertensão incidente em nossa coorte multiétnica. Isso suporta a hipótese de que anormalidades vasculares detectadas por meio da ultrassonografia carotídea podem preceder o diagnóstico clínico de hipertensão.

Palavras-chave: Pressão arterial. Aterosclerose. Hipertensão incidente. Espessura íntima-média carotídea. Ultrassom vascular.

ABSTRACT

Dutra RT. Carotid intima-media thickness and incident hypertension: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: High blood pressure (BP) strongly determines carotid intima-media thickness (CIMT). However, it is not clear whether the vascular abnormalities reflected in high CIMT may predict incident hypertension. The present study aims to investigate the association between CIMT and incident hypertension after 4 years of follow-up in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multi-ethnic sample of middle-aged adults from 6 Brazilian cities.

Methods: We analyzed data from 6682 ELSA-Brasil participants (aged 35 to 74) without hypertension and with complete CIMT data at baseline. After 4 years of follow-up, we describe hypertension incidence, stratifying the sample according to age, sex, and race-specific CIMT quartiles. We also built crude and adjusted Poisson regression models to analyze the association between mean and maximal CIMT values and incident hypertension.

Results: We found incident hypertension in 987 (14,8%) participants. According to mean CIMT quartile groups, hypertension incidence varied from 10.2% (1st quartile group) to 22,4% (4th quartile group; p for trend $<0,001$). In fully adjusted models, 0,1-mm increments in mean CIMT values were associated with a 16% (Relative Risk [RR]:1,16; 95% confidence interval [95%CI]:1,11-1,21; $p<0,001$) higher risk of incident hypertension, respectively. Results were similar when maximal CIMT values were considered instead of mean CIMT values.

Conclusion: After 4 years of follow-up, CIMT was strongly associated with incident hypertension in our multiethnic cohort. This supports the hypothesis that vascular abnormalities detected by carotid ultrasound may precede the clinical diagnosis of hypertension.

Keywords: Blood pressure. Atherosclerosis. Incident hypertension. Carotid intima-media thickness. Vascular abnormalities. Vascular ultrasound.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos epidemiológicos e fisiológicos da hipertensão arterial

A hipertensão arterial representa um importante problema de saúde pública e contribui significativamente como fator de risco para a morbimortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Trata-se de uma condição clínica de etiologia multifatorial que se caracteriza por elevação sustentada da pressão arterial (PA) ≥ 140 e/ou 90 mmHg¹. É considerada dentro da normalidade uma PA ≤ 120 e/ou 80 mmHg e limítrofe quando esta se encontra ≥ 130 e 139 mmHg e/ou 85 e 89 mmHg². Estima-se que 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo seja acometida por hipertensão, sendo responsável por quase 8,5 milhões de mortes anualmente^{3,4}.

Dados epidemiológicos da América Latina demonstram que a hipertensão atinge aproximadamente 46% da população. No Brasil, sua prevalência é estimada em 33% (\pm 36 milhões de indivíduos adultos) e contribui direta ou indiretamente para a ocorrência de óbitos por DCV^{5,6}. Segundo Picon et al.⁷ (2012) os dados de prevalência na população brasileira foram semelhantes aos de países desenvolvidos, sem diferenças substanciais entre os gêneros. No entanto, alguns estudos populacionais indicam que o Brasil apresenta maior prevalência quando comparado aos Estados Unidos e Reino Unido. Tal fato sugere que fatores econômicos podem contribuir para a modificação dos fatores de risco e conseqüentemente para a mortalidade⁸.

Os principais fatores de risco envolvidos na incidência de hipertensão são a idade, sexo, raça, sobrepeso e obesidade, além de hábitos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, consumo abusivo de bebidas alcólicas, tabagismo e dieta rica em sódio. Dados apresentados pelo *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019, mostraram que a pressão arterial (PA) elevada, sobretudo a pressão arterial sistólica (PAS), foi o fator de risco responsável pelo maior número de anos de vida ajustados por incapacidades (DALYs), além de estar associada a 10,8 milhões de mortes no referido ano⁹. Dentre os fatores de risco não-causais, podem-se destacar o diabetes mellitus (DM), a idade, o gênero, os aspectos socioeconômicos, culturais e raciais¹⁰. Adicionalmente, tem sido sugerido que a hipertensão está associada a um dos principais fatores de risco para complicações graves da COVID-19. No entanto, permanece indefinido se tal associação

é devido à hipertensão em si ou se pode ser atribuída a outras causas envolvidas na elevação da PA¹¹⁻¹².

Chor e colaboradores¹³ (2015) descreveram a frequência de hipertensão nos participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) na linha de base. Informações mais detalhadas sobre o ELSA-Brasil, cenário de desenvolvimento da presente tese, serão apresentadas mais adiante no texto. Na linha de base, a frequência de hipertensão esteve claramente associada à idade. Entre os indivíduos com idade entre 35 e 44 anos, 22,1% (n= 3341) apresentaram hipertensão. Entre os participantes com 45 a 54 anos, a frequência de hipertensos foi 39,3% (n= 5937). Finalmente, quando se avaliou a faixa etária de 55 a 74 anos, a frequência de hipertensão foi de 38,6% (n =5825).

Especificamente quanto à idade, as alterações pressóricas que ocorrem com o envelhecimento são heterogêneas entre os indivíduos. Todavia, essas modificações fisiológicas tendem a ser progressivas. Com o passar dos anos, a pulsação arterial, sobretudo das artérias de maior calibre, promove fadiga e fratura de suas fibras elásticas, resultando em menor distensibilidade vascular e elevação da PA¹⁴. Deste modo, a rigidez arterial é a principal causa de elevação da PAS e da pressão de pulso (PP), bem como da diminuição da pressão arterial diastólica (PAD) em adultos mais velhos. Acima dos 60 anos, na maioria dos casos, a PAS continua a se elevar, enquanto a PAD permanece estável ou até diminui espontaneamente. Todas essas alterações pressóricas relacionadas à idade são determinantes na ocorrência de DCV e mortalidade por todas as causas¹⁵.

A etiopatogenia da hipertensão não é ainda totalmente esclarecida. Contudo, o aumento da rigidez da parede vascular e a diminuição da distensibilidade arterial são aceitos como importantes fatores etiopatogênicos¹⁶⁻¹⁷. O enrijecimento das artérias ocorre por meio de uma complexa interação entre adaptações vasculares dinâmicas e estáveis, as quais envolvem elementos celulares e moléculas da matriz extracelular arterial¹⁸. A presença dos fatores de risco combinada à presença de substâncias pró-inflamatórias, desequilíbrio na inibição e ativação de metaloproteinases, promove a perda ou desorganização da elastina e sua subsequente substituição por colágeno (Figura 1). O resultado é a formação de material fibroso e hipertrofia de células musculares lisas da camada média, que conseqüentemente promove aumento da rigidez arterial, bem como o aumento do diâmetro da parede vascular¹⁹.

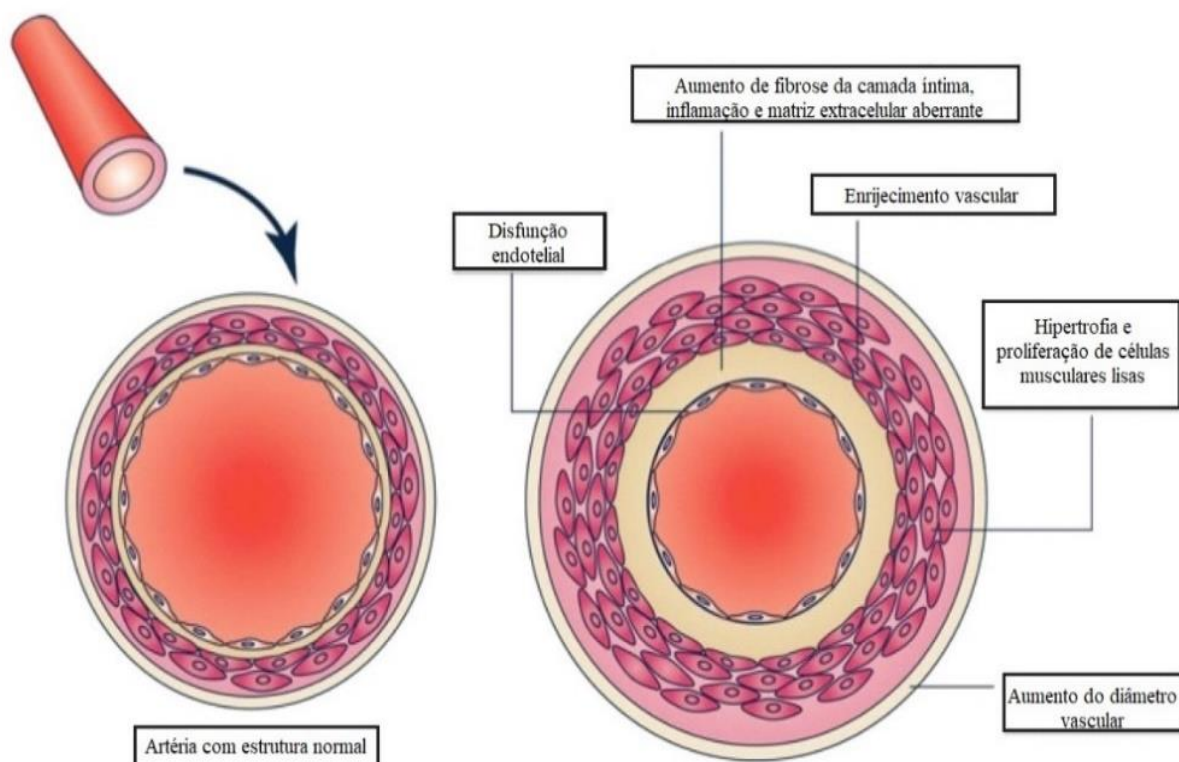


Figura 1: Morfofisiologia arterial normal e alterada.

A ilustração do lado esquerdo representa uma artéria com parede arterial normal e a do lado direito uma artéria com parede arterial enrijecida pela formação de material fibroso e hipertrofia muscular

Fonte: Mikael et al. (2017).

A diminuição da elasticidade das paredes das artérias na ausência de dilatação compensatória leva à diminuição da complacência arterial e aumento da velocidade de transmissão de ondas, resultando na elevação da PA. Além disso, outras abordagens etiopatogênicas da hipertensão tem sido propostas. Sabe-se que a PA é um fator biológico altamente hereditário, com $\leq 50\%$ da variação entre indivíduos explicada por relações familiares. Assim, polimorfismos genéticos têm sido amplamente associados à incidência de hipertensão^{17, 20}.

1.2. Estrutura e função das artérias carótidas

A maior parte do suprimento sanguíneo da região da cabeça e pescoço é proveniente das artérias carótidas e artérias vertebrais. De modo geral, as artérias carótidas são os principais vasos envolvidos no fornecimento de sangue ao cérebro e à face²¹. A artéria carótida comum direita se origina do tronco arterial braquiocefálico, enquanto a artéria

carótida comum esquerda se origina diretamente do arco aórtico. Cada artéria carótida comum termina se ramificando em uma artéria carótida externa e interna (Figura 2). As artérias carótidas externas (direita e esquerda), realizam o suprimento sanguíneo da maioria dos tecidos do pescoço e da cabeça. À medida que cada carótida externa sobe, é emitido um ramo para a glândula tireoide, laringe, língua, pele, músculos anteriores da face, couro cabeludo e a região em torno da orelha. Por outro lado, as artérias carótidas internas ascendem ao pescoço e penetram no crânio, promovendo a irrigação sanguínea das órbitas e do encéfalo²².

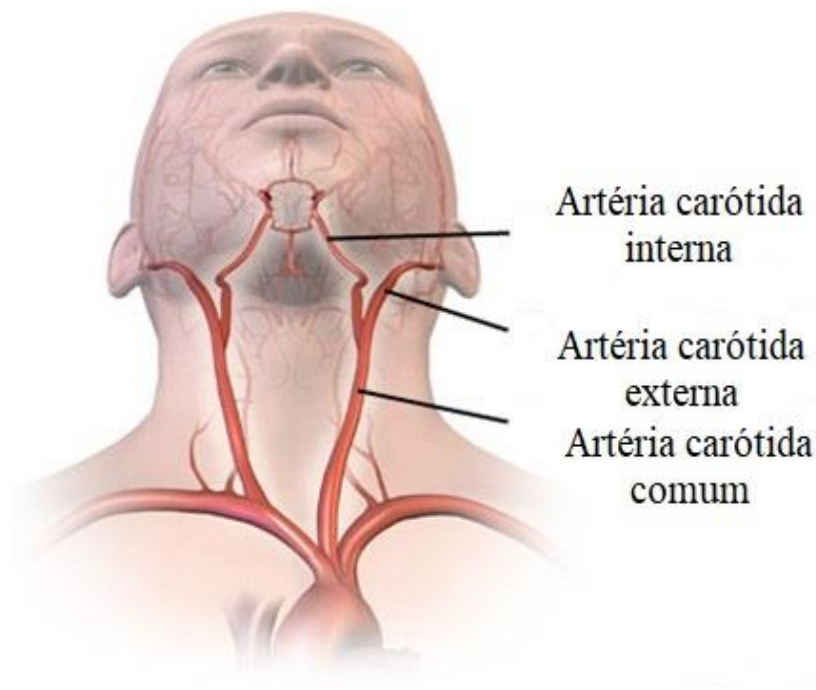


Figura 2: Anatomia das artérias carótidas.

A imagem apresenta as artérias carótidas comuns, bem como suas ramificações em artérias carótidas externas e internas.

Fonte: Medmovie.com

As artérias carótidas podem ser classificadas como grandes artérias elásticas. Didaticamente, estas são formadas por três camadas, também conhecidas como túnicas (Figura 3):

- **Túnica íntima:** representa a porção mais interna da estrutura das artérias e faz contato direto com o sangue. É formada por células endoteliais que se apoiam na camada subendotelial, a qual é formada por tecido conjuntivo frouxo. O componente mais externo

da túnica íntima separa esta túnica da túnica externa, sendo observado como uma lâmina, cuja composição é a elastina²⁴.

- **Túnica média:** caracteriza-se por ser a camada mediana da parede arterial. É constituída por camadas concêntricas de células musculares lisas. Há presença de quantidades variáveis de matriz extracelular composta por fibras elásticas, fibras reticulares, glicoproteínas e proteoglicanos. Apresenta quantidade relativamente alta de elastina, permitindo desta maneira que a artéria armazene energia elástica durante a sístole, que é liberada durante a diástole. Tal fato contribui para um fluxo constante de sangue em direção às artérias periféricas²⁴.

- **Túnica adventícia:** é a túnica mais externa das artérias, sendo constituída principalmente de fibras elásticas e colágeno tipo I. É contínua de maneira gradual com o tecido conjuntivo do órgão ou tecido pelo qual a artéria está passando²⁵.

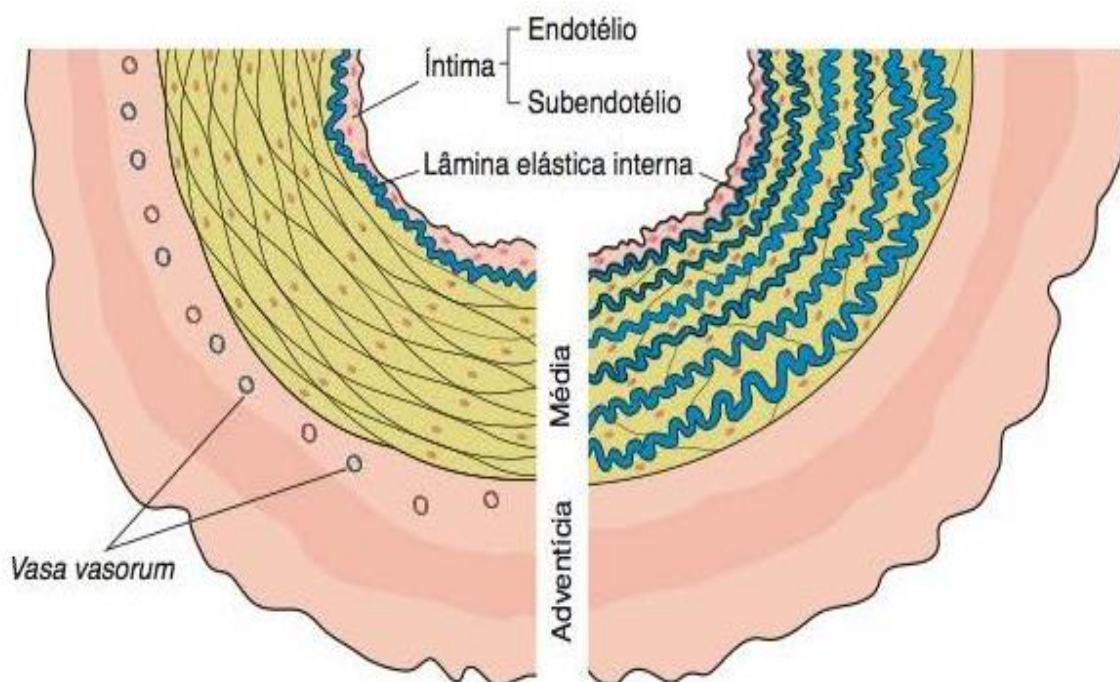


Figura 3: Representação das três camadas arteriais.

A imagem ilustra a túnica adventícia (camada externa), túnica média (camada intermediária) e a túnica íntima (porção mais interna e que faz contato direto com o fluxo sanguíneo).

Fonte: Junqueira, LC; Carneiro, 2013.

1.3. Fisiopatologia da Aterosclerose

A aterosclerose é hoje a principal causa de morte e incapacidades em todo o mundo. Trata-se de uma doença caracterizada pelo acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), elementos fibrosos e presença de calcificação dentro das grandes artérias. Esse processo implica no estreitamento dos vasos e na formação da placa de ateroma, resultando em graves complicações cardiovasculares²⁶.

Resumidamente, a aterosclerose é causada quando há um aumento da concentração plasmática de apolipoproteína B, contida principalmente nas moléculas de LDL²⁷. O processo se inicia por meio da tensão de cisalhamento na camada íntima arterial, corroborada pelos fatores de risco. Desta maneira, as moléculas de LDL que passaram por oxidação começam a se acumular no espaço subendotelial e atuam como estimuladores crônicos da resposta imune. Monócitos são ativados e se diferenciam em macrófagos e células dendríticas, que em virtude da progressão da inflamação, passam a se diferenciar em células espumosas dentro das artérias. As células espumosas juntamente com linfócitos T, secretam citocinas pró-inflamatórias que culminam na exacerbação do processo inflamatório vascular²⁶.

Adicionalmente, neovasos crescem na base das lesões ateroscleróticas e fornecem uma via de entrada alternativa para mais monócitos e demais células do sistema imune. Os neovasos são altamente frágeis e permeáveis e assim, facilitam o extravasamento de sangue. Além disso, é também iniciado o processo de calcificação que tende a ser progressivo e aumenta com a idade. O tecido conjuntivo presente nas lesões iniciais vai gradualmente sendo substituído por tecido fibroso rico em colágeno tipo I. Células apoptóticas e matriz extracelular atuam como substratos para formação de grânulos microscópicos de cálcio, que se acumulam e resultam na calcificação arterial. Finalmente, pode haver a ruptura da placa aterosclerótica, sendo esta a causa mais frequente de trombose. É um processo desencadeado por um defeito estrutural e ou uma lacuna na capa fibrosa o qual expõe o núcleo altamente trombogênico ao sangue²⁸.

1.4. Espessura de íntima-média de artérias carótidas

Diversos marcadores não invasivos para avaliação da aterosclerose subclínica estão disponíveis atualmente. Dentre estes, destacam-se os exames que mensuram o

espessamento e o endurecimento das paredes das artérias e os que avaliam a presença de disfunção endotelial e calcificação. Neste sentido, a medida da espessura de íntima-média das artérias carótidas (EIMC), é uma ferramenta auxiliar na avaliação da aterosclerose, a qual é utilizada sobretudo, em ensaios clínicos e pesquisas epidemiológicas²⁹.

A EIMC, consiste em uma medida não invasiva cuja principal finalidade é avaliar o potencial para desenvolvimento de doença aterosclerótica. É realizada por meio de ultrassonografia e corresponde à distância entre a interface lúmen-íntima e a interface média-adventícia (Figura 4). Trata-se de um teste seguro e reprodutível³⁰⁻³¹.

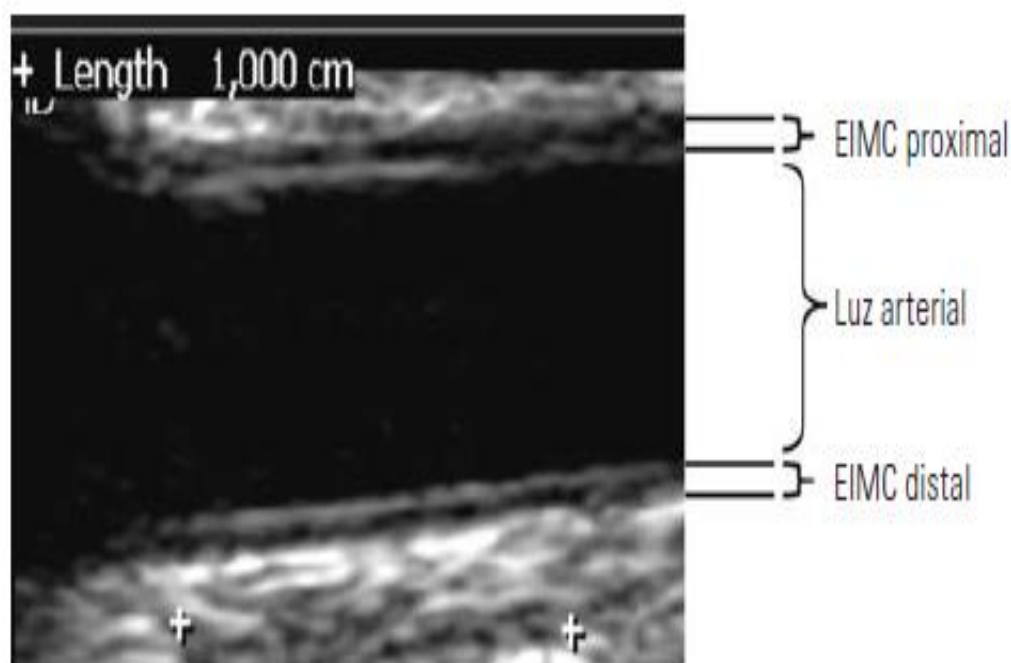


Figura 4: Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum por ultrassonografia.

Fonte: Torres et al. 2007.

O exame ultrassonográfico permite a caracterização adequada das paredes carotídeas, sendo menos dispendioso do que outras técnicas de imagem. Em geral, é realizado por meio de ultrassom em modo B³². O ultrassom convencional é incapaz de diferenciar a camada íntima da camada média como entidades separadas. Portanto, uma medida de EIMC aumentada pode ser resultado do espessamento de alguma destas camadas ou de ambas.

Os mecanismos envolvidos no espessamento da camada íntima são semelhantes aos mecanismos envolvidos na progressão de placas ateroscleróticas, ao passo que a hipertrofia da camada média está muito relacionada à hipertensão. Embora o espessamento das paredes carotídeas possa ocorrer por estas vias distintas, postula-se que o aumento da medida de EIMC ocorra com maior predomínio na interface lúmen-íntima. Tal fato pode explicar a estreita associação entre a EIMC e eventos cardiovasculares ateroscleróticos³².

No que se refere aos dados de prevalência envolvendo os valores das medidas da EIMC, estes não estão totalmente elucidados na literatura, uma vez que não há ainda um limite amplamente aceito para o que se constitui como dentro ou fora da normalidade. No entanto, as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) / Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para o manejo da hipertensão, sugerem que uma medida superior à 0,9 mm (900 µm) é uma estimativa conservadora de lesão de órgãos-alvo³³. Por outro lado, a Sociedade Americana de Ecocardiografia ao utilizar o percentil de distribuição, considera valores de EIMC acima do percentil 75 como o limite recomendado³⁴. Em uma recente revisão sistemática, Song et al.³⁵ (2020) relataram que aproximadamente 28% dos indivíduos com idade entre 30 e 79 anos na população global, apresentavam medidas de EIMC de 1,0 mm ou mais, o que sugere que esse efeito se aplica a mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo. De acordo com Santos et al.³⁶ (2014) uma grande diversidade de medidas de EIMC é encontrada na população geral. Valores mais elevados são observados comumente em indivíduos do sexo masculino, entre os negros (em comparação com indivíduos brancos) e também conforme o avançar da idade.

Apesar dos muitos esforços com o intuito de padronizar o exame, não há ainda um consenso quanto à melhor localização anatômica para a realização das medidas nas artérias carótidas, bem como o número de medições que deve ser realizado ao longo das mesmas. Deste modo, é importante ressaltar que para que valores de referência sejam estabelecidos, é necessário haver uma padronização na execução do exame, levando em consideração a diversidade entre gênero, etnia e faixa etária. Embora a aplicabilidade da EIMC ser bem documentada em ensaios clínicos e estudos observacionais, não há ainda um protocolo custo-efetivo para sua implantação na prática clínica³⁴⁻³⁶.

1.5. Associação entre os tradicionais fatores de risco cardiovasculares e a EIMC

Os tradicionais fatores de risco cardiovasculares podem ser classificados como não modificáveis e modificáveis. Dentre os não modificáveis destacam-se a idade, sexo e histórico familiar de DCV. Já quanto aos fatores modificáveis, estão incluídos a dislipidemia (elevada concentração de colesterol total e colesterol LDL com redução na concentração de colesterol HDL), diabetes, hipertensão, tabagismo, adiposidade e inatividade física³⁷⁻³⁸. Estudos anteriores demonstram haver uma associação entre os fatores de risco cardiovasculares e o aumento da medida de EIMC, embora boa parte de sua variabilidade não seja explicável por estes fatores³⁹. Dados da coorte ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) mostraram que ao se adicionar os valores de EIMC aos fatores de risco tradicionais, pode-se obter uma melhor predição da formação de placas ateroscleróticas. Adicionalmente, em modelos multivariados, o sexo masculino, a idade e história familiar de DCV estão entre os fatores de risco mais consistentemente associados à progressão das medidas de EIMC e podem atuar como preditores independentes de DCV e hipertensão incidente⁴⁰⁻⁴¹.

Em contrapartida, os tradicionais fatores de risco cardiovasculares contribuem com menos de 50% no processo de formação das placas ateromatosas e não podem, portanto, explicar uma alta variância nas medidas de EIMC. Supõe-se que outros fatores não tão bem esclarecidos como adiponectina, homocisteína, marcadores da função renal e marcadores inflamatórios, possam estar envolvidos no aumento da espessura carotídea. Deste modo, os resultados dos estudos que avaliam a associação dos fatores de risco cardiovasculares à medida de EIMC são bastante heterogêneos, possivelmente devido às diferenças nas populações investigadas, tamanho da amostra, tempo de acompanhamento e metodologia de medição nas artérias⁴².

1.6. Mecanismos de associação entre a pressão arterial e a EIMC

Embora existam muitas evidências que estabeleçam uma relação entre hipertensão e EIMC, existem poucos estudos que descrevem detalhadamente seus mecanismos etiopatológicos. Acredita-se que modificações sutis na estrutura cardíaca e vascular podem ser observadas ainda nas fases iniciais da hipertensão. A associação entre EIMC e PA sistólica parece ser linear em diferentes estratos de idade, gênero e grupos étnicos. Tal fato pode ser explicado em virtude do efeito sinérgico do estresse mecânico na parede

arterial e ação de eventos inflamatórios que se relacionam ao desenvolvimento de hipertensão⁴³.

A associação entre PA e EIMC pode ser explicada por uma via causal bidirecional. Assim, a elevação da PA favorece o processo de disfunção endotelial e resulta em valores aumentados de EIMC. Por outro lado, o processo aterosclerótico promove rigidez arterial que conseqüentemente, leva à perda da complacência das artérias, podendo culminar em aumento da PA^{17; 32; 42}.

1.6.1. Elevação da pressão arterial precedendo o aumento da EIMC

Segundo Dart, A; Kingwell, B.¹⁷ (2001) os efeitos prejudiciais da elevação da PA se referem à indução de disfunção endotelial por reatividade de acetilcolina e aos danos repetitivos ocasionados nas paredes das artérias. Alterações na rigidez arterial podem favorecer o desenvolvimento de aterosclerose, a qual é agravada pelos danos mecânicos vasculares, isto é, pelo estresse de cisalhamento. Assim, a lesão vascular corrobora com o desenvolvimento do processo aterosclerótico, resultando em aumento da medida da EIMC. Se a placa ateromatosa estiver presente em um estágio pré-sintomático e desencadear o aumento da rigidez arterial, tal evento pode resultar em uma associação entre a PA na linha de base e eventos clínicos futuros.

A maior parte das evidências científicas que descreve a relação causal entre PA e a medida da EIMC, aponta para a PA como causa e o aumento da espessura carotídea como consequência. Boutouyrie e colaboradores⁴⁴ (1999) realizaram um estudo transversal em que foi investigada a associação entre a PP e a EIMC, em um grupo de 124 pacientes hipertensos, que não faziam uso de anti-hipertensivos. O mesmo grupo foi comparado a um grupo controle de 43 indivíduos normotensos. Os resultados obtidos mostraram que o diâmetro interno carotídeo, bem como a medida da EIMC, foi fortemente influenciado pela PP nas próprias artérias carótidas ($P < 0,0001$). Além disso, o grupo de pacientes hipertensos apresentou uma medida de EIMC significativamente maior ($P < 0,001$) quando comparado ao grupo controle.

De modo complementar, o estudo publicado por Itoh et al.⁴⁵ (2019) teve como principal objetivo investigar na população japonesa, a aplicabilidade das novas diretrizes para pressão arterial publicadas pelo Colégio Americano de Cardiologia (*American College of Cardiology*) e pela Associação Americana do Coração (*American Heart*

Association). Para isso, os pesquisadores estabeleceram uma associação entre o estágio de hipertensão e a medida da EIMC. Foram avaliados 1241 pacientes que foram distribuídos em 2 grupos: hipertensão de estágio I (pacientes com PA sistólica entre 140 a 159 mmHg ou diastólica entre 90 a 99 mmHg. N = 1005) e um grupo controle (pacientes com PA sistólica <140 mmHg e diastólica < 90 mmHg. N = 236). Os resultados revelaram uma maior medida de EIMC entre os pacientes com estágio I de hipertensão do que no grupo controle ($P < 0,0001$). Adicionalmente, a análise de regressão univariada mostrou uma associação linear entre a progressão do estágio hipertensivo e a prevalência de placa carotídea, ou seja, quanto maior foi a PA, maior foi a prevalência de placas ateroscleróticas. Segundo o estudo, a hipertensão de estágio I pode acelerar a aterogênese e resultar em eventos futuros de DCV. Assim, o efeito benéfico de redução da PA pode ser esperado mesmo na hipertensão de estágio inicial.

Adicionalmente, existem estudos que sugerem que a PA pode apresentar forte associação com o aumento da espessura carotídea não apenas em indivíduos já hipertensos, mas também em pacientes com pressão arterial abaixo dos níveis diagnósticos. Haley et al.⁴⁶ (2022) ao avaliar os efeitos cardiovasculares decorrentes do aumento da PA mostraram em uma população de jovens que elevações progressivas da PAS estão associadas ao aumento de rigidez arterial e danos em órgãos alvo, mesmo entre indivíduos com valores dentro da normalidade. De modo complementar, Lakka et al.⁴⁷ (1999) investigaram a relação entre PA ao aumento das medidas da EIMC em uma população de homens de meia idade e obtiveram resultados semelhantes. Foi observado um aumento progressivo na espessura carotídea não só entre indivíduos com hipertensão, mas também entre os normotensos.

Além disso, Ferreira e colaboradores⁴⁸ (2016) ao utilizarem dados da linha de base da coorte francesa STANISLAS, selecionaram 696 participantes e os alocaram em 2 grupos: pacientes hipertensos (n = 217) e pacientes não hipertensos (n = 479). O estudo tinha como objetivo avaliar se a PA estava linearmente (ou não linearmente) associada à EIMC e se elevações pressóricas poderiam prever aumentos na espessura das artérias carótidas. Os resultados obtidos mostraram que a PA, sobretudo a PAS, teve uma associação linear e contínua com as medidas de EIMC. Nos modelos univariados, o grupo com histórico de hipertensão foi mais propenso a apresentar uma medida de EIMC >90 μm do que o grupo sem hipertensão (Odds Ratio [OR] = 2,675 / $P < 0,001$). Todavia, os modelos multivariados e ajustados aos fatores de risco cardiovasculares, mostraram que

cada aumento de 5 mm Hg na PAS foi associado a um aumento de 8 μ m na EIMC ($\beta=8,249$ / $P=0,005$). Por meio destes achados, sugeriu-se que o aumento de EIMC seja percebido não apenas em pacientes com histórico de hipertensão, mas também entre aqueles com a PAS no limite superior da faixa normal ou até em pacientes normotensos. Deste modo, é estabelecida a hipótese de que o aumento de EIMC pode preceder o surgimento de hipertensão e assim, auxiliar na estratificação de riscos e na identificação de danos vasculares precoces ao surgimento de hipertensão.

1.6.2. Aumento da medida de EIMC precedendo a elevação da pressão arterial

Existem evidências que demonstram que o aumento da medida de EIMC pode preceder elevações na PA. Autores têm considerado que as alterações vasculares estruturais e funcionais que promovem aumento da EIMC são também fatores precedentes ao desenvolvimento de hipertensão clínica em pacientes com PA limítrofe⁴².

Além disso, o aumento da medida da EIMC pode ser detectado em pessoas não hipertensas. Em outras palavras, existe a possibilidade de haver outros fatores de risco que contribuem para o espessamento das paredes das artérias carótidas entre indivíduos normotensos. Assim, é estabelecida a hipótese de que a medida da EIMC possa ser utilizada como um teste capaz de prever o risco de hipertensão incidente mesmo entre os indivíduos que ainda estão com a PA dentro da normalidade⁴⁹⁻⁵⁰.

O fato de a EIMC preceder o diagnóstico de hipertensão, não indica, necessariamente, uma causalidade nesta direção. Neste sentido, exploraremos também no decorrer deste tópico, sua relação com a variabilidade da pressão arterial com a hipertensão não diagnosticada pelos métodos tradicionais de consultório.

1.6.2.1. Associação com valores médios de pressão arterial em indivíduos normotensos

Existem evidências que indicam que a medida da EIMC tem uma associação linear com a PA⁵¹. Sob esta perspectiva, estudos epidemiológicos têm destacado o papel da hipertrofia da camada média e rigidez arterial na patogênese da hipertensão. Peralta et al.¹⁶ (2009) utilizando dados do estudo americano MESA (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*) mostraram que anormalidades vasculares funcionais e estruturais que

refletem na rigidez arterial e aumento da medida de EIMC, podem influenciar no surgimento de hipertensão. Os autores investigaram a associação entre as alterações na estrutura e na função de vasos sanguíneos ao desenvolvimento de hipertensão em 2512 participantes normotensos durante 4 anos de seguimento. A amostra foi composta por indivíduos de 45 a 84 anos, sendo 46% do sexo masculino. Para a avaliação da estrutura e função vasculares, foram utilizados parâmetros como calcificação arterial, medida da EIMC, capacidade de distensão dos vasos e o índice de elasticidade arterial. Como resultado, 22% dos participantes apresentaram hipertensão incidente. A medida da EIMC foi avaliada estabelecendo-se cortes em quintis. O aumento da medida da EIMC foi significativamente associado ao surgimento da hipertensão a partir do terceiro grupo, após ajustes de idade, sexo e raça [IRR = 1,33]. Da mesma maneira, no terceiro grupo, o aumento da calcificação arterial coronariana, apresentou forte associação com a hipertensão incidente [IRR = 1,35].

De modo complementar, Takase et al.⁵² (2017) publicaram um estudo realizado com 867 participantes na cidade de Nagoya (Japão), cujo principal objetivo foi investigar a relação entre a EIMC e a incidência de hipertensão. Em um período aproximado de 3 anos de seguimento, 21,2% dos sujeitos de pesquisa apresentaram hipertensão incidente e também uma maior espessura carotídea ($P < 0,001$). Foi demonstrado ainda que a EIMC pode atuar como um preditor independente de hipertensão em indivíduos saudáveis.

Outro aspecto envolvido na hipertrofia da camada média arterial se refere à hiperinsulinemia. Segundo Santos et al (2017), a resistência à insulina (RI) pode estimular a proliferação de células musculares lisas como resultado do processo de disfunção endotelial. Postula-se que a RI possa promover alterações na função e recrutamento de macrófagos, processos estes classicamente envolvidos na aterogênese⁵³. Em adição, outros estudos têm encontrado uma importante relação entre disfunção endotelial e perda da sensibilidade à insulina. Pacientes com diagnóstico de RI quando submetidos à terapia nutricional, apresentam menor efetividade na redução de marcadores inflamatórios e na redução da espessura carotídea quando comparados a controles sem RI⁵⁴. Recentes evidências apoiam a hipótese de que a redução do HOMA-IR (Modelo de Avaliação da Homeostase e Resistência Insulínica) pode ser um preditor independente de melhora da EIMC. Além disso, a perda da sensibilidade à insulina acarreta prejuízos no processo de vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e ativação de sinalização

inflamatória na vasculatura, corroborando com o surgimento de disfunção endotelial e aumento da espessura das camadas arteriais⁵⁵.

1.6.2.2. Associação com a variabilidade da pressão arterial e hipertensão não-diagnosticada

A variabilidade da PA é resultado de fatores neuro-humorais, comportamentais e ambientais. Essa variação pode ocorrer em função de atividades específicas como caminhadas, serviços domésticos, repouso, momentos de estudo, trabalho, lazer e etc. Os valores da PA variam acentuadamente em um período de 24 horas: de batimento a batimento, minuto a minuto, hora a hora e dia-a-noite. Estas são consideradas variações de curto prazo. Variações substanciais são também observadas em médio prazo, como por exemplo, variações registradas em dias diferentes ou entre consultas clínicas em um intervalo de semanas ou meses. Em condições fisiológicas, essas variações demonstraram representar um mecanismo adaptativo para manutenção da homeostase. No entanto, aumentos sustentados da variabilidade pressórica ao longo do tempo podem refletir alterações nos mecanismos reguladores cardiovasculares, que podem ter relevância prognóstica⁵⁶.

Na direcionalidade da PA que resulta no aumento da EIMC, não apenas os valores médios de PA influenciam no aumento da espessura das artérias carótidas, mas a magnitude dessa variabilidade ao longo do dia e da noite, além do fenômeno conhecido como o “*white coat*” (fenômeno do avental branco). Além disso, a variabilidade da PA que é comumente observada nos casos de hipertensão mascarada, é considerada uma condição com riscos cardiovasculares semelhantes à hipertensão sustentada. Desta maneira, pacientes com este perfil pressórico são mais suscetíveis às lesões subclínicas e clínicas em órgãos-alvo, como também apresentam maior medida da EIMC, maior rigidez arterial e maior prevalência de fatores de risco metabólicos em comparação aos pacientes normotensos⁵⁷.

1.7. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto no Brasil (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico que compreende a participação de 15105 servidores públicos de 6

instituições de ensino e pesquisa do país. Para o estudo, foram recrutados homens e mulheres entre 35 a 74 anos, nas cidades de Belo Horizonte (MG), Porto Alegre (RS), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), Salvador (BA) e Vitória (ES). Seu principal objetivo é investigar a associação entre o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e do diabetes, e fatores biológicos, comportamentais, ambientais e sociais⁵⁸⁻⁵⁹.

Resultados anteriores do ELSA-Brasil voltados ao estudo da EIMC têm corroborado com os dados da literatura e despertado novas pesquisas. Desta maneira, para a realização de novas investigações, o ELSA-Brasil possui um dos maiores conjuntos de dados de EIMC na linha de base quando comparado à maioria dos estudos observacionais realizados até o momento. Adicionalmente, o acompanhamento longitudinal dos pacientes, permite avaliar de modo mais detalhado os mecanismos que podem estar envolvidos na relação entre o aumento da espessura carotídea e a perda da homeostase pressórica. Em específico, os dados obtidos na segunda avaliação presencial do projeto (onda 2), cerca de quatro anos após a linha de base, fornecem informações que podem ser utilizadas para identificar a ocorrência de hipertensão incidente tanto em pacientes pré-hipertensos como nos pacientes com a PA ainda dentro da normalidade.

O presente trabalho visou investigar se o aumento da EIMC pode anteceder a elevação da pressão arterial, seja atuando como fator causal, seja como um marcador de indivíduos com maior variabilidade de PA e ou hipertensão não diagnosticada. Até o momento, a associação entre valores da EIMC e incidência de hipertensão foi explorada na população norte-americana (estudo MESA), alguns estudos em populações europeias e poucos trabalhos em que foram utilizadas populações orientais de origem sul-coreana, chinesa e japonesa. Todavia, a maior parte dos estudos foi realizada em populações de países desenvolvidos. Sabe-se que a população brasileira é caracterizada por uma grande pluralidade étnico-racial. O censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) que ocorreu em 2010, mostrou que na época, o Brasil apresentava 47,5% de indivíduos brancos; 43,4% de pardos; 7,5% de negros; 1,1% de amarelos e 0,42% de indígenas⁶⁰. A EIMC sofre grande influência racial e não há dados que permitam avaliar o quanto esta característica pode influenciar a associação reportada acima. Dados das duas primeiras avaliações presenciais do ELSA-Brasil permitem avaliar se o aumento da EIMC antecede a elevação da pressão arterial, principal objetivo deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a associação entre a EIMC e a pressão arterial após 4 anos de seguimento em participantes do ELSA-Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar se a EIMC prediz a ocorrência de hipertensão arterial após 4 anos de seguimento.
- Descrever a incidência de hipertensão de acordo com grupos de EIMC estratificados em quartis definidos por idade, sexo e raça.
- Investigar se o aumento das medidas de EIMC pode atuar como um marcador de indivíduos com maior variabilidade de PA e ou hipertensão não diagnosticada.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é uma investigação prospectiva em coorte cujo principal objetivo é determinar a incidência de doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas a seus determinantes biológicos, sociais e comportamentais. Foram incluídos no estudo 15105 participantes com idade entre 35 a 74 anos na linha de base (2008-2010) que estão sendo acompanhados desde então. Os dados do presente trabalho foram coletados a partir das informações registradas no banco de dados da coorte durante 4 anos de seguimento. No ELSA-Brasil, o participante comparece ao centro de investigação (CI) para realização de questionários, exames clínicos, exames laboratoriais e exames de imagem. Avaliações antropométricas, medidas de PA casual após manobra postural e o índice tornozelo-braquial foram alguns dos testes realizados. Adicionalmente, foram avaliados a velocidade de onda de pulso (VOP), variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e a medida de EIMC⁶¹. Entre os anos

de 2012 a 2014, aconteceu a onda 2, fase em que os participantes voltaram ao CI para a realização de novos exames, e a terceira fase de avaliações presenciais (onda 3) encerrou-se em 2018. Atualmente está acontecendo a coleta de dados da onda 4. Além disso, os participantes são entrevistados por telefone anualmente e na presença de potenciais desfechos clínicos de interesse do estudo, uma equipe de investigação é acionada.

Foram excluídos do presente trabalho, os participantes que já foram diagnosticados com hipertensão na linha de base e ou os que já faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos. Adicionalmente, foram excluídos os participantes sem registro dos valores de EIMC ou das aferições de PA. Foram identificados 10943 participantes com valores de EIMC válidos para ambas as artérias carótidas comuns na linha de base. Entretanto, 3718 foram excluídos devido ao diagnóstico de hipertensão e 127 devido ao histórico de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização do miocárdio. Além disso, outros 15 participantes foram excluídos em virtude da falta de dados em qualquer uma dessas variáveis iniciais. Dos 7083 indivíduos restantes, foram excluídos 377 por não comparecerem à onda 2 e 24 devido à falta de dados quanto ao uso de medicação ou registros de aferições da PA na segunda visita. Assim, nossa amostra principal foi composta por 6682 participantes (Figura 5).

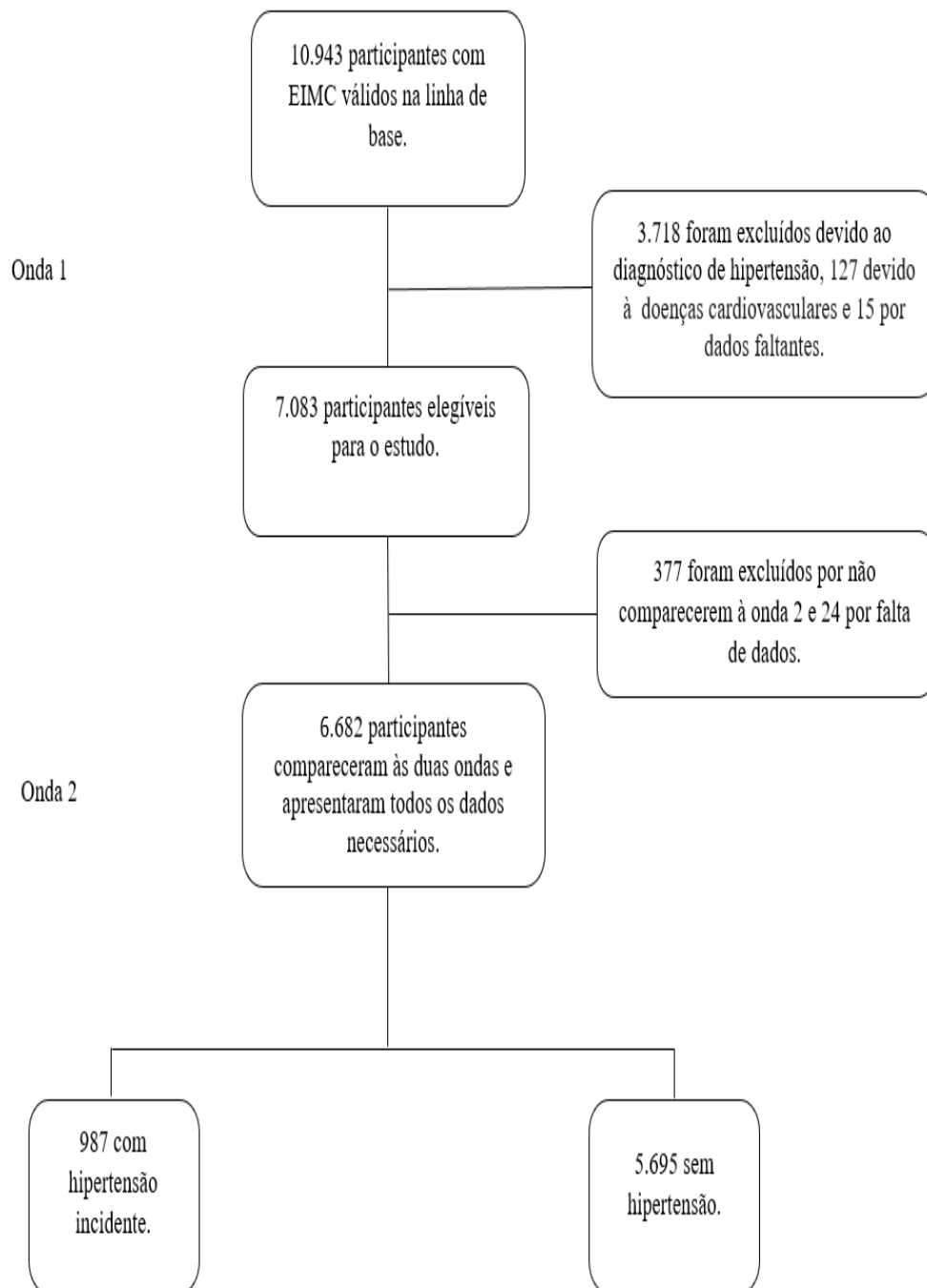


Figura 5: Definição da amostra do estudo.

3.2 Aferição da pressão arterial

As aferições da PA foram realizadas nas ondas 1 e 2 em todos os participantes. Foi determinado repouso de 5 minutos, com o participante sentado em ambiente silencioso e com temperatura controlada entre 20° a 24°. Foi solicitado esvaziamento vesical e

permanência de 30 minutos sem a ingestão de alimento ou bebida. Foi utilizado equipamento oscilométrico (Omron HEM 705CPINT) validado. Três medidas foram obtidas a intervalos de 1 minuto. A pressão arterial em cada braço foi calculada a partir da média aritmética das duas últimas medidas e classificada de acordo com os valores obtidos no braço em que a pressão foi mais alta. A média das duas últimas aferições foi considerada como a PA casual^{13; 61}.

3.2.1 Outras Variáveis

Idade, sexo, raça, escolaridade, renda e tabagismo foram autorrelatados. O uso de medicamentos foi baseado nos relatos dos participantes e confirmado na revisão da prescrição. O peso e a altura foram medidos usando protocolo padrão e o índice de massa corporal (IMC) calculado como o peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros). A atividade física foi estimada por meio das seções de lazer e comutação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e estratificada como ideal (≥ 75 minutos/semana de atividade física vigorosa, ou ≥ 150 minutos/semana de atividade física moderada ou ≥ 150 minutos /semana de atividade física moderada + vigorosa), intermediário (qualquer atividade física que não atinge níveis ideais) ou ruim (nenhuma atividade física)⁶².

Coletas noturnas de urina de 12 horas foram utilizadas no ELSA-Brasil para estimar os níveis de excreção de eletrólitos (sódio, potássio e cálcio) e os respectivos cálculos foram realizados considerando a amostra como urina de 24 horas⁶³. A hipertensão foi definida ao considerar a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e ou com uso de medicamentos anti-hipertensivos¹³. Adicionalmente, a dislipidemia foi estabelecida por meio de colesterol LDL ≥ 130 ou uso de hipolipemiantes. Finalmente, diabetes foi definido como diagnóstico médico prévio, uso de hipoglicemiantes, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ou teste oral de tolerância à glicose em 2 horas ≥ 200 mg/dl⁶⁴.

A velocidade da onda de pulso (VOP) foi medida usando um dispositivo automatizado validado (Complior, Artech Medicale, França) com o sujeito na posição supina. A VOP foi definida como a média aritmética das leituras obtidas durante dez ciclos cardíacos consecutivos.

3.2.2 Medição da espessura de íntima-média de carótida

Os valores da EIMC no ELSA-Brasil foram medidos de modo padronizado. Mill e colaboradores⁶¹ descreveram, os métodos empregados para obtenção das imagens do exame entre os participantes do estudo. Utilizou-se o equipamento (Aplio XG (tm), Toshiba) com transdutor linear de 7,5 MHz. A EIMC foi aferida em um trecho da parede posterior das carótidas comuns, iniciando a 1cm do bulbo carotídeo e se estendendo aproximadamente por mais 1 cm. As imagens coletadas nos CIs eram gravadas e remetidas para o CI de ultrassonografia localizado em São Paulo. As leituras dos exames foram centralizadas e automatizadas, utilizando-se o *software* MIA (tm) com imagens de três ciclos cardíacos, sendo o valor da EIMC calculado pela média das carótidas direita e esquerda. Para a determinação da EIMC média, foi calculada a média dos valores das medidas da artéria carótida comum esquerda e da artéria carótida comum direita. Para a definição da EIMC máxima, foi utilizado o valor máximo entre o maior valor da medida da artéria carótida comum esquerda e o maior valor da medida da artéria carótida comum direita.

O estudo publicado por Santos-Neto et al.⁵⁹ cuja finalidade era investigar a reprodutibilidade dos resultados das medidas de EIMC no ELSA-Brasil, mostrou resultados bastantes satisfatórios. Os pesquisadores utilizaram uma amostra de 118 participantes da coorte. Dois radiologistas certificados pelo conselho e um técnico treinado realizaram as leituras das imagens carotídeas. Foi calculado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) intra e interobservador para os valores da EIMC. O resultado obtido mostrou um ICC que variou entre 0,90 a 0,98 (95% IC), o qual é um valor de reprodutibilidade classificado entre muito bom a excelente.

3.3 Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e proporções. Já as variáveis contínuas, são apresentadas como médias \pm desvios padrões (quando distribuídas normalmente) ou medianas [intervalos interquartis] (quando não normalmente distribuídas). Considerando as variáveis idade, sexo e raça, foi estimada a incidência de hipertensão utilizando-se as medidas de EIMC média e máxima de acordo com os percentis: (a) 0 a 25; (b) 25 a 50; (c) 50 a 75 e (d) 75 a 100, sendo aplicados testes de qui-quadrado para tendência.

Modelos de regressão de Poisson foram construídos com estimativa robusta da variância para avaliar se a hipertensão incidente na onda 2 estava associada aos valores de EIMC na linha de base. São apresentados modelos **(a)** brutos; **(b)** ajustado para idade, sexo e raça (modelo ajustado 1); **(c)** ajustado para idade, sexo e raça, acrescido de sódio urinário de 24 horas e tabagismo (modelo ajustado 2); **(d)** ajustado para idade, sexo, raça, sódio urinário, tabagismo com adição de IMC, diabetes e dislipidemia (modelo ajustado 3); **(e)** ajustado para todas as variáveis anteriores acrescido de PAS na linha de base (modelo ajustado 4); **(f)** ajustado para VOP (modelo ajustado 5). Cada conjunto de modelos foi criado considerando valores contínuos da EIMC média e EIMC máxima.

Adicionalmente, foi realizado um conjunto de análises de sensibilidade. Inicialmente foram construídos conjuntos semelhantes de modelos de regressão excluindo **(a)** indivíduos com PA normal alta (>130/85 mmHg); e **(b)** indivíduos com PA não ótima (>120/80 mmHg). Para analisar se as inclinações da PA estavam associadas aos valores de EIMC na linha de base, foram construídos modelos lineares mistos com interceptos aleatórios e interações entre os valores da EIMC e o tempo. Coeficientes beta positivos para as interações indicaram inclinações de PA aumentadas em indivíduos com maior EIMC na linha de base. Para análises de inclinação da PA, excluímos indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva.

O nível de significância foi estabelecido em 0,05. Todas as análises foram realizadas no software R versão 4.1.0.

4 RESULTADOS

Dentre os 6682 participantes elegíveis para o estudo, foram identificados 987 casos de hipertensão incidente (14,8%). A mediana da idade foi de 49 anos e foi semelhante entre os sexos (Tabela 1). A maioria dos participantes era da raça branca, nunca havia fumado e praticava pouca atividade física. Além disso, diabetes e dislipidemia estiveram presentes em 8,1% e 41,8%, respectivamente.

Tabela 1. Características da amostra estudada na linha de base

| | Homens | Mulheres | Total |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | N = 2736 | N = 3946 | N = 6682 |
| Idade (mediana; IIQ) | 48,0 (43,0 ; 55,0) | 49,0 (44,0 ; 56,0) | 49,0 (43,0 ; 55,0) |
| Ensino médio incompleto | 363 (13,2) | 258 (6,5) | 621 (9,3) |
| Ensino médio completo | 951 (34,8) | 1325 (33,5) | 2276 (34,1) |
| Universitário ou acima | 1422 (52,0) | 2363 (60,0) | 3785 (56,6) |
| Renda familiar mensal, n (%) | | | |
| < USD 1245 | 737 (27,0) | 915 (23,3) | 1652 (24,8) |
| USD 1245 -3319 | 851 (31,2) | 1162 (29,5) | 2013 (30,2) |
| USD >= 3320 | 1137 (41,8) | 1856 (47,2) | 2993 (45,0) |
| Status de tabagismo, n (%) | | | |
| Nunca fumou | 1501 (54,8) | 2478 (62,8) | 3979 (59,5) |
| Ex-tabagista | 831 (30,4) | 968 (24,5) | 1799 (27,0) |
| Tabagista atual | 404 (14,8) | 500 (12,7) | 904 (13,5) |
| Raça / etnia, n (%) | | | |
| Branca | 1581 (58,6) | 2346 (60,0) | 3927 (59,4) |
| Parda | 729 (27,0) | 901 (23,0) | 1630 (24,6) |
| Negra | 300 (11,1) | 507 (13,0) | 807 (12,2) |
| Outras | 90 (3,3) | 161 (4,0) | 251 (3,8) |
| Atividade física, n (%) | | | |
| Pobre | 1376 (51,3) | 2477 (64,0) | 3853 (58,8) |
| Intermediária | 407 (15,2) | 498 (12,9) | 905 (13,8) |
| Ideal | 900 (33,5) | 894 (23,1) | 1794 (27,4) |
| Diabetes, n (%) | 310 (11,3) | 229 (5,8) | 539 (8,1) |
| Uso de hipoglicemiantes, n (%) | 132 (4,8) | 111 (2,8) | 243 (3,6) |
| Dislipidemia, n (%) | 1150 (42,0) | 1576 (39,9) | 2726 (40,8) |
| Uso de hipolipemiantes, n (%) | 182 (6,7) | 311 (7,9) | 493 (7,4) |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) (mediana; IIQ) | 118,0 (111,0 ; 125,0) | 110,0 (102,0 ; 119,0) | 113,0 (105,0 ; 125,0) |
| IMC (kg/m²) (mediana; IIQ) | 25,7 (23,5 ; 28,1) | 25,2 (22,7 ; 28,3) | 25,4 (23,1 ; 26,0) |
| EIMC Média (mm) (mediana; IIQ) | 0,57 (0,50 ; 0,66) | 0,55 (0,49 ; 0,62) | 0,56 (0,49 ; 0,63) |

| | Homens | Mulheres | Total |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | N = 2736 | N = 3946 | N = 6682 |
| EIMC Máxima (mm) (mediana; IIQ) | 0,76 (0,66 ; 0,89) | 0,72 (0,63 ; 0,82) | 0,74 (0,64 ; 0,85) |
| Estimativa de sódio urinário de 24 hs (mg) (mediana; IIQ) | 4468,0 (3228,0 ; 6072,0) | 3228,0 (2329,1 ; 4137,4) | 3689,6 (2604,0 ; 5062,0) |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas, IIQ: intervalo interquartil, USD: dólares americanos.

A PAS e a PAD na linha de base, de acordo com os quartis específicos da EIMC média e máxima para idade, sexo e raça, mostraram aumentos progressivos dos níveis pressóricos entre os participantes (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Pressão arterial na linha de base de acordo com quartis específicos da EIMC média para idade, sexo e raça.

| Grupos definidos pelos quartis da EIMC média | | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Incidência de hipertensão em 4 anos (IC 95%) | | | | |
| | 1ª Quartil | 2ª Quartil | 3º Quartil | 4º Quartil |
| PAS (mmHg) | | | | |
| Média ± SD | 112,5 ± 11,2 | 113,3 ± 11,4 | 114,2 ± 11,4 | 115,9 ± 11,2 |
| Mediana [IIQ] | 112,0 [104,0–120,5] | 113,0 [105,0–122,0] | 114,0 [106,0–122,5] | 116,0 [107,5–124,5] |
| PAD (mmHg) | | | | |
| Média ± SD | 71,5 ± 8,0 | 72,1 ± 8,0 | 72,2 ± 8,3 | 73,3 ± 8,0 |
| Mediana [IIQ] | 71,0 [66,0–77,0] | 72,0 [66,5–78,0] | 72,5 [66,0–78,0] | 73,5 [67,5–79,5] |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas, IC: intervalo de confiança. Os grupos de quartis são definidos por distribuições de valores EIMC específicos por idade, sexo e raça.

Tabela 3. Pressão arterial na linha de base de acordo com quartis específicos da EIMC máxima para idade, sexo e raça.

| Grupos definidos pelos quartis da EIMC máxima | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Incidência de hipertensão em 4 anos (IC 95%) | | | | |
| | 1ª Quartil | 2ª Quartil | 3º Quartil | 4º Quartil |
| PAS (mmHg) | | | | |
| Média ± SD | 112,6 ± 11,4 | 113,7 ± 11,2 | 114,1 ± 11,3 | 115,6 ± 11,3 |
| Mediana [IIQ] | 112,0 [104,0–121,0] | 113,0 [105,5–122,0] | 114,0 [105,5–122,5] | 115,5 [107,5–124,0] |
| PAD (mmHg) | | | | |
| Média ± SD | 71,2 ± 8,0 | 72,1 ± 7,9 | 72,5 ± 8,4 | 73,5 ± 8,0 |
| Mediana [IIQ] | 71,0 [65,5–77,0] | 72,0 [66,5–77,5] | 72,5 [66,5–79,0] | 73,5 [67,5–79,5] |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de Íntima-média de artérias carótidas, IC: intervalo de confiança. Os grupos de quartis são definidos por distribuições de valores EIMC específicos por idade, sexo e raça.

A incidência de hipertensão foi positivamente associada aos valores de EIMC. As Tabelas 4 e 5 mostram o surgimento de hipertensão de acordo com grupos definidos por idade, sexo e raça, estratificados em quartis, considerando-se os valores das medidas de EIMC média e máxima, respectivamente. Na comparação com indivíduos do quartil mais inferior (1º quartil), foi observado que os indivíduos do 4º quartil apresentaram maior incidência de hipertensão, quando as análises consideraram valores médios (22,4% vs 10,2%; p para tendência < 0,001) ou máximos (22,1% vs 9,8%; p para tendência < 0,001) para a EIMC.

Tabela 4. Incidência de hipertensão em 4 anos de acordo com grupos definidos pelos quartis da EIMC média.

| Grupos definidos pelos quartis do EIMC médio | | | |
|---|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Incidência de hipertensão em 4 anos (IC 95%) | | | |
| | Homens | Mulheres | Todos |
| Q1 (Percentis 0 a 25) | 13,1% (10,9% - 15,8%) | 8,1% (6,6% - 10,0%) | 10,2% (8,9% - 11,7%) |

Grupos definidos pelos quartis do EIMC médio
Incidência de hipertensão em 4 anos (IC 95%)

| | Homens | Mulheres | Todos |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Q2 (Percentis 25 a 50) | 14,4% (11,9% - 17,3%) | 10,7% (8,9% - 12,9%) | 12,2% (10,7% - 13,9%) |
| Q3 (Percentis 50 a 75) | 20,8% (17,8% - 24,2%) | 13,2% (11,2% - 15,6%) | 16,3% (14,5% - 18,2%) |
| Q4 (Percentis 75 a 100) | 26,1% (22,4% - 30,2%) | 20,0% (17,3% - 23,0%) | 22,4% (20,1% - 24,8%) |
| p para Tendência | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas, IC: intervalo de confiança, Q: quartil. Os grupos de quartis são definidos por distribuições de valores EIMC específicos por idade, sexo e raça.

Tabela 5. Incidência de hipertensão em 4 anos de acordo com grupos definidos pelos quartis da EIMC máxima.

Grupos definidos pelos quartis do EIMC máximo
Incidência de hipertensão em 4 anos (IC 95%)

| | Homens | Mulheres | Todos |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Q1 (Percentis 0 a 25) | 13,2% (10,9% - 15,9%) | 7,4% (5,9% - 9,2%) | 9,8% (8,5% - 11,3%) |
| Q2 (Percentis 25 a 50) | 15,7% (13,1% - 18,7%) | 10,4% (8,6% - 12,5%) | 12,6% (11,0% - 14,3%) |
| Q3 (Percentis 50 a 75) | 19,3% (16,3% - 22,6%) | 15,2% (12,9% - 17,7%) | 16,8% (15,0% - 18,8%) |
| Q4 (Percentis 75 a 100) | 26,3% (22,6% - 30,4%) | 19,4% (16,7% - 22,3%) | 22,1% (19,9% - 24,5%) |
| p para Tendência | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas, IC: intervalo de confiança, Q: quartil. Os grupos de quartis são definidos por distribuições de valores EIMC específicos por idade, sexo e raça.

Os valores de EIMC também foram fortemente associados à hipertensão incidente após 4 anos de seguimento em todos os modelos de regressão de Poisson (Tabela 6). Utilizando os valores da EIMC média, como medida contínua, um incremento de 0,1 mm foi associado a um aumento de 26% no risco de hipertensão incidente nos modelos ajustados para condições clínicas relacionadas à doença aterosclerótica (modelo ajustado 3). A análise dos valores da EIMC máxima levou a resultados semelhantes, pois um incremento de 0,1 mm na espessura carotídea contribuiu para um aumento de 14% no risco de hipertensão incidente após 4 anos. Além disso, a inclusão da PAS e da VOP na linha de base como covariável nos modelos, não alterou significativamente os resultados (modelo ajustado 5). Um incremento de 0,1 mm nos valores das medidas de EIMC média e máxima foi associado a um aumento de 16% e 9% no risco de hipertensão incidente após 4 anos.

Tabela 6. Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um incremento de 0,1 mm nos valores da EIMC.

| | Medida Média de EIMC | Medida Máxima de EIMC |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | (0,1 mm de aumento) | (0,1 mm de aumento) |
| | Risco relativo (95% IC) | Risco relativo (95% IC) |
| Modelo Bruto | 1,40 (1,35–1,45) | 1,23 (1,20–1,26) |
| Modelo Ajustado 1 | 1,33 (1,27–1,39) | 1,19 (1,16–1,22) |
| Modelo Ajustado 2 | 1,32 (1,27–1,39) | 1,19 (1,16–1,22) |
| Modelo Ajustado 3 | 1,25 (1,20–1,32) | 1,14 (1,11–1,18) |
| Modelo Ajustado 4 | 1,16 (1,11–1,22) | 1,09 (1,06–1,12) |
| Modelo Ajustado 5 | 1,16 (1,10–1,21) | 1,09 (1,06–1,12) |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas; RR: risco relativo; IC, intervalo de confiança, VOP: Velocidade de onda de pulso. Modelo ajustado 1: ajustado para idade, sexo e raça. Modelo ajustado 2: ajustado pelas variáveis do modelo 1 acrescido de dosagem de sódio urinário de 24 horas e tabagismo. Modelo ajustado 3: ajustado pelas variáveis do modelo 2, com adição de IMC, diabetes e dislipidemia. Modelo ajustado 4: ajustado pelas variáveis do modelo 3 com acréscimo de pressão arterial sistólica. Modelo ajustado 5: ajustado pelas variáveis do modelo 4 acrescido da VOP.

Foi realizada a exclusão de indivíduos com a PA normal alta (>130/85 mmHg) e também indivíduos com a PA não ideal (>120/80 mmHg) na linha de base, entretanto, tais exclusões não alteraram os resultados (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um aumento de 0,1 mm nos valores da EIMC, restritos a 5819 participantes com pressão arterial sistólica < 130 mmHg e pressão arterial diastólica < 85 mmHg na linha de base.

| | Medida da EIMC Média | Medida da EIMC Máxima |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (0,1 mm de aumento) | (0,1 mm de aumento) |
| | Risco relativo (95% IC) | Risco relativo (95% IC) |
| Modelo Bruto | 1,46 (1,39–1,52) | 1,26 (1,22–1,30) |
| Modelo Ajustado 1 | 1,39 (1,31–1,47) | 1,22 (1,18–1,26) |
| Modelo Ajustado 2 | 1,38 (1,30–1,46) | 1,22 (1,18–1,26) |
| Modelo Ajustado 3 | 1,30 (1,22–1,38) | 1,17 (1,12–1,21) |
| Modelo Ajustado 4 | 1,21 (1,14–1,29) | 1,12 (1,08–1,16) |
| Modelo Ajustado 5 | 1,21 (1,13–1,29) | 1,12 (1,08–1,16) |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas; RR: risco relativo; IC, intervalo de confiança, VOP: Velocidade de onda de pulso. Modelo ajustado 1: ajustado para idade, sexo e raça. Modelo ajustado 2: ajustado pelas variáveis do modelo 1 acrescido de dosagem de sódio urinário de 24 horas e tabagismo. Modelo ajustado 3: ajustado pelas variáveis do modelo 2, com adição de IMC, diabetes e dislipidemia. Modelo ajustado 4: ajustado pelas variáveis do modelo 3 com acréscimo de pressão arterial sistólica. Modelo ajustado 5: ajustado pelas variáveis do modelo 4 acrescido da VOP.

Tabela 8. Riscos relativos brutos e ajustados para hipertensão incidente após 4 anos associados a um aumento de 0,1 mm nos valores da EIMC, restritos a 4320 participantes com pressão arterial sistólica < 120 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg na linha de base.

| | Medida da EIMC Média | Medida da EIMC Máxima |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (0,1 mm de aumento) | (0,1 mm de aumento) |
| | Risco relativo (95% IC) | Risco relativo (95% IC) |
| Modelo Bruto | 1,57 (1,45–1,70) | 1,34 (1,27–1,41) |
| Modelo Ajustado 1 | 1,48 (1,33–1,64) | 1,28 (1,21–1,36) |
| Modelo Ajustado 2 | 1,48 (1,33–1,64) | 1,29 (1,21–1,37) |
| Modelo Ajustado 3 | 1,39 (1,24–1,55) | 1,23 (1,14–1,32) |

| | Medida da EIMC Média | Medida da EIMC Máxima |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (0,1 mm de aumento) | (0,1 mm de aumento) |
| | Risco relativo (95% IC) | Risco relativo (95% IC) |
| Modelo Ajustado 4 | 1,36 (1,22–1,53) | 1,21 (1,13–1,31) |
| Modelo Ajustado 5 | 1,35 (1,20–1,51) | 1,20 (1,12–1,30) |

Abreviaturas: EIMC: Espessura de íntima-média de artérias carótidas; RR: risco relativo; IC, intervalo de confiança, VOP: Velocidade de onda de pulso. Modelo ajustado 1: ajustado para idade, sexo e raça. Modelo ajustado 2: ajustado pelas variáveis do modelo 1 acrescido de dosagem de sódio urinário de 24 horas e tabagismo. Modelo ajustado 3: ajustado pelas variáveis do modelo 2, com adição de IMC, diabetes e dislipidemia. Modelo ajustado 4: ajustado pelas variáveis do modelo 3 com acréscimo de pressão arterial sistólica. Modelo ajustado 5: ajustado pelas variáveis do modelo 4 acrescido da VOP.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, descobrimos que a EIMC pode ser um preditor de hipertensão incidente após quatro anos de acompanhamento, suportando a hipótese de uma estreita relação entre a EIMC e o surgimento de hipertensão. Esses resultados foram consistentes após ajustes para um grande conjunto de covariáveis em que foram utilizadas várias estratégias de análises.

A associação entre PA e a EIMC já foi estudada anteriormente. Entretanto, grande parte das evidências apontam para a PA provocando o aumento da EIMC e demais alterações vasculares. Ferreira et al.⁴⁸ (2016) analisaram 696 participantes em uma coorte longitudinal familiar. No referido estudo, a idade média dos participantes foi de 59 anos e 51% eram do sexo masculino. Os autores mostraram que a PA, principalmente a PAS, apresentou associação linear e contínua com os valores da EIMC. Em seus achados, foi sugerido que o aumento da EIMC é observado não apenas em pacientes com histórico de hipertensão, mas também entre aqueles com a PAS no limite superior da normalidade ou mesmo em normotensos. Isso reforça o achado de que o risco cardiovascular aumenta progressivamente quando os níveis de PA se elevam acima de 115 x 75 mmHg⁶⁵⁻⁶⁶. O efeito da pressão arterial normal-limítrofe sobre a EIMC pode ser um mecanismo que explica por que o aumento da EIMC pode preceder o início da hipertensão^{52;67-68}. De modo semelhante, Lakka e colaboradores⁴⁷ (1999) investigaram a relação entre PA e o

aumento das medidas da EIMC média e máxima em uma população de 1026 homens de meia idade, por um período de 4 anos de seguimento. A relação entre os níveis pressóricos e as medidas da EIMC foi realizada por estratificação dos valores de PAS, PAD e PP. Os resultados apresentados mostraram que a PAS e a PP foram diretamente e independentemente associadas ao aumento da EIMC mesmo entre os indivíduos sem hipertensão. Desta maneira, foi demonstrado que o espessamento carotídeo começou a ser acelerado a partir de uma PAS < 120 mmHg e a partir de uma PP < 36 mmHg.

Em nosso trabalho, a associação entre as medidas da EIMC e hipertensão incidente permaneceu presente mesmo após o ajuste para a PAS na linha de base. A inclusão da PAS como uma covariável poderia ser considerado um superajuste do modelo, enfraquecendo-se inadequadamente a associação entre EIMC e hipertensão incidente. Contudo, vale ressaltar, que a associação permaneceu significativa em modelos totalmente ajustados, enfatizando a consistência dos resultados obtidos. Embora o desenho do estudo de coorte não aponte um mecanismo inequívoco que possa explicar a ligação entre os valores de EIMC e a hipertensão incidente, podemos levantar três possíveis explicações para essa forte associação.

A primeira se refere à possibilidade de a EIMC refletir alterações estruturais que em última análise, levam a uma maior resistência vascular e aumento da PA^{66;69}. A EIMC é um fenótipo complexo, cuja interpretação de seus valores deve abranger essa complexidade. O espessamento médio-intimal está associado a alterações ateroscleróticas iniciais na camada íntima, incluindo acúmulo de lipídios, ativação imune e migração de células vasculares da musculatura lisa⁷⁰. Além disso, a EIMC também pode refletir mudanças estruturais incluindo hipertrofia da camada média⁵³. A maioria desses mecanismos se sobrepõe ao processo de rigidez das artérias e, em última instância, são marcadores do envelhecimento arterial⁷¹⁻⁷⁴. A relação entre PA e rigidez arterial, assim como a relação entre PA e EIMC, inicia-se em idades precoces⁷⁵. Haley et al.⁴⁶ analisaram dados transversais de 382 indivíduos de 11 a 19 anos e encontraram associações significativas entre os valores da PA e VOP e também entre os valores da PA e rigidez arterial. Dados longitudinais de 3862 adolescentes incluídos no Avon Longitudinal Study of Parents and Children⁷⁶ mostraram que a VOP, mas não a EIMC, foi positivamente associada à elevação da PAS e PAD após sete anos. Apesar das semelhanças que a EIMC e a rigidez arterial apresentam em seus mecanismos, é importante destacar que nossos

modelos totalmente ajustados incluíram a VOP como covariável. A forte associação entre EIMC e hipertensão incidente após o ajuste da VOP, sugere que outros mecanismos além da rigidez arterial podem estar envolvidos.

A segunda explicação para a permanência da forte associação entre as medidas da EIMC e o surgimento de hipertensão, mesmo após os ajustes de todas as covariáveis nos modelos, pode estar relacionada à variabilidade da PA⁷⁰⁻⁷⁸. Em indivíduos hipertensos esta variabilidade apresenta maior amplitude do que em normotensos e está relacionada a um pior prognóstico. Durante o período de vigília, esses valores são maiores do que os obtidos durante o sono⁷⁹. Evidências demonstram que a hipertensão pode ficar subdiagnosticada quando se utiliza apenas as tradicionais medidas de consultório, fazendo-se necessárias, investigações mais detalhadas⁸⁰. Quando a PA em consultório se encontra dentro da normalidade, mas elevada nas aferições domiciliares ou pela técnica de MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), classificamos este evento como hipertensão mascarada. Este tipo de hipertensão é mais comum entre certos subgrupos populacionais, como os portadores de diabetes, doença renal crônica e apneia obstrutiva do sono. A hipertensão mascarada tem sido associada a lesões em órgãos-alvo, como por exemplo, hipertrofia ventricular esquerda, perda da contratilidade ventricular e formação de placas carotídeas⁸¹. Estudos de coorte e meta-análises mostram que a hipertensão mascarada está associada a uma incidência de eventos cardiovasculares semelhantes à observada entre os indivíduos diagnosticados com hipertensão⁸¹. Ainda no que diz respeito à variabilidade da PA, Ribeiro et al.⁸² utilizaram dados de 7215 participantes do ELSA-Brasil e investigaram a associação entre as medidas da EIMC e a variabilidade da PA de curto prazo. Os resultados obtidos mostraram que a variabilidade da PAS na linha de base da coorte, esteve significativamente associada à EIMC residual nos modelos estatísticos que avaliaram toda a população estudada ($P < 0,001$) e nos modelos restritos ao sexo feminino ($P = 0,007$). Curiosamente, os modelos analisados restritos aos indivíduos do sexo masculino, não apresentaram significância estatística ($P = 0,09$). No entanto, os resultados do teste de permutação, mostraram que os coeficientes de caminho (PCs) dessa associação não foram significativamente diferentes entre homens e mulheres ($P = 0,68$ não ajustado; Holm-ajustado $P = 0,995$), sugerindo que essa perda de significância tenha ocorrido em virtude do menor número de homens na amostra. Assim, assumiu-se que indivíduos com alta variabilidade da PA também são susceptíveis

a danos vasculares e a um processo acelerado de desenvolvimento aterosclerótico, apesar de apresentarem momentos em que a PA está dentro da normalidade.

Poder-se-ia propor que em pacientes com PA habitualmente normal, mas com alta variabilidade, os períodos de PA mais baixa pudessem “compensar” a ocorrência de valores mais elevados ao longo do dia. Entretanto, dados publicados por Manios et al.⁸³ (2014) corroboram com a hipótese de que essa premissa seja falsa. Os pesquisadores recrutaram 85 pacientes (40 normotensos e 45 hipertensos) sem diagnóstico prévio de doenças cardiovasculares e uso de medicamentos anti-hipertensivos. A idade média da amostra era de 54 anos, e 53% eram mulheres. Foram realizadas em todos os participantes aferições da PA em consultório e aferições por intermédio da MAPA. Foram também calculados o “*Time Rate*” (TR), medida baseada na velocidade de flutuações de PA. Os resultados demonstraram que o grupo de pacientes hipertensos apresentou maior variabilidade da PA quando comparado ao grupo de indivíduos sem hipertensão, obtendo também maior medida da EIMC. Concluiu-se assim, que a variabilidade da PA pode ser um componente deletério relevante na homeostase das carótidas, resultando em aumento na espessura arterial. Com base nesses relatos, é plausível considerar que em pacientes com PA normal, mas com alta variabilidade, períodos de PA mais baixa podem não “compensar” a ocorrência de valores mais elevados ao longo do dia⁸⁴. Desta forma, a associação entre PA e doenças cardiovasculares parece não ser linear. O risco de alterações se eleva a partir de uma PAS de 115 mmHg, e valores abaixo destes não parecem conferir proteção adicional substancial⁸⁵.

Como já destacado, a variabilidade acentuada da PA pode ser detectada em indivíduos ainda considerados normotensos. Aferições repetidas facilitam a análise do perfil pressórico individual, contribuindo para a análise de alterações provenientes de fatores comportamentais, sendo assim, mais indicadas para o diagnóstico da doença hipertensiva. Mais recentemente, estudos transversais de base populacional têm apontado que o monitoramento ambulatorial da PA, melhora a estratificação de riscos cardiovasculares tanto entre pacientes hipertensos, como também entre os pacientes com a PA dentro da normalidade⁸⁶. Finalmente, a terceira explicação se refere à possibilidade de um efeito residual de valores mais elevados de PAS em nossos modelos, em virtude de uma associação não linear entre PAS e EIMC.

Assim como nós utilizamos a EIMC para a predição de hipertensão incidente, Peralta et al.¹⁶ (2010) obtiveram resultados semelhantes. Os pesquisadores investigaram a associação entre estrutura e função dos vasos sanguíneos e o desenvolvimento de hipertensão. Foi identificado que o aumento da calcificação coronariana, assim como o aumento da EIMC na população estudada, esteve fortemente associado à hipertensão incidente, mesmo após ajuste para características socioeconômicas e fatores de risco cardiovasculares. Em uma amostra menor do que a da presente tese, Zhang et al.⁴⁹ (2019) analisaram dados de 672 indivíduos chineses e descobriram que o aumento da EIMC estava associado à hipertensão incidente após um acompanhamento médio de 2,3 anos. Na mesma direção, Takase et al.⁵² (2017) investigaram 867 participantes com idade média de 59 anos (44,4% homens) em uma coorte japonesa. Os participantes foram acompanhados por aproximadamente 3 anos. Foi demonstrado que a incidência de hipertensão aumentou significativamente quando os valores da espessura da carótida foram divididos em tercils (1º tercil: $0,59 \pm 0,06$; 2º tercil: $0,75 \pm 0,04$; 3º tercil: $0,95 \pm 0,15$ mm). Da mesma forma, a análise multivariada de Cox-hazard após ajustes para características da linha de base mostrou que a EIMC como uma variável contínua também está intimamente associada à hipertensão incidente. Ambos os resultados são consistentes com os nossos e corroboram com a hipótese de que anormalidades vasculares subclínicas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da hipertensão.

O uso da EIMC como uma ferramenta para prever hipertensão incidente ainda é novo e requer mais investigações. Alguns estudos demonstraram que a EIMC não é capaz de prever o risco de desfechos cardiovasculares⁸⁷. Bots et al.⁸⁸ (2014) utilizando dados da metanálise USE-IMT, avaliaram dados de 17254 indivíduos diagnosticados com hipertensão, com o objetivo de avaliar a utilidade das medidas de EIMC no aprimoramento na predição de riscos cardiovasculares em um período de 10 anos. Na prática, os autores tentaram descobrir se os valores das medidas médias da EIMC seriam capazes de otimizar a predição de riscos de desfechos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e AVC) em indivíduos hipertensos. Desta maneira, foram utilizadas as variáveis originais do score de risco de Framingham como idade, sexo, tabagismo, PA, medicamentos anti-hipertensivos, colesterol total, colesterol HDL e diabetes, utilizando o modelo de regressão multivariável de riscos proporcionais de Cox (modelo de base). Em seguida, os valores de EIMC foram adicionados a este modelo. Adicionalmente, o risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio ou AVC em 10 anos

foi estratificado em $<5\%$ (risco baixo), ≥ 5 a $<10\%$ (risco baixo a intermediário), ≥ 10 a $<20\%$ (risco intermediário a alto) ou $\geq 20\%$ (risco alto). Foi utilizado o NRI (Net Risk Improvement) com o intuito de comparar a discriminação e calibração dos 2 modelos na avaliação e ou mensuração dos riscos. Os resultados encontrados mostraram que durante o período de 10 anos de acompanhamento, ocorreram 2014 desfechos cardiovasculares primários (infarto ou AVC). A estatística C envolvendo tanto o modelo de baseline como o modelo com os valores da EIMC foi semelhante (0,73). O NRI do modelo em que foi adicionado as medidas de EIMC foi de 1,4% (95% IC: -1,1% a 3,7%). Para os indivíduos classificados com risco intermediário ($n = 5008$), o risco absoluto foi de 10% a 20% e o NRI foi estimado em 5,6% (95% IC: 1,6 a 10,4). Assim, foi concluído que não houve valor nas medidas de EIMC para aprimorar a predição de infarto agudo do miocárdio e AVC em indivíduos hipertensos ao longo de 10 anos de acompanhamento.

Nosso estudo apresenta alguns pontos fortes que merecem destaque. Nós investigamos a associação entre EIMC e a incidência de hipertensão em uma amostra muito grande, multicêntrica e multiétnica. Foi possível controlar um grande conjunto de possíveis fatores de confusão. A medição da EIMC no ELSA-Brasil foi realizada sob um protocolo rigoroso de controle de qualidade, proporcionando uma excelente reprodutibilidade⁵⁹. Por outro lado, algumas limitações também precisam ser consideradas. Ao contrário de outros desfechos clínicos (como infarto do miocárdio ou AVC), é impossível precisar a data em que um participante do estudo se tornou hipertenso. Isso deu suporte a duas escolhas metodológicas que foram realizadas no presente trabalho: (1) usar modelos de regressão de Poisson, em vez de análises de sobrevivência baseadas em modelos de Cox, para abordar a associação entre CIMT e hipertensão incidente e (2) inserir todas as covariáveis em modelos como valores fixos, medidos na linha de base. Embora reconheçamos que algumas imprecisões podem resultar dessas escolhas, elas reduzem o risco de adotar pressupostos relacionados à PA e à dinâmica das covariáveis ao longo do tempo. Por outro lado, não acreditamos que mudanças em covariáveis não consideradas nos modelos ao longo do período de estudo sejam suficientes para explicar as fortes relações apresentadas neste trabalho. Como ponto adicional, embora tenhamos ajustado cuidadosamente os modelos de regressão para um conjunto abrangente de covariáveis, é possível que outros fatores de confusão possam influenciar a incidência de hipertensão. Mais uma vez, dada a força das associações entre a EIMC e a incidência de hipertensão em modelos ajustados, não é provável que fatores

de confusão não incluídos mudem substancialmente nossas conclusões. Outra limitação que vale a pena mencionar se refere ao diagnóstico de hipertensão. Este foi baseado no relato do uso de medicações pelos participantes e também por aferições de PA realizadas durante as avaliações presenciais do ELSA-Brasil. Embora tenhamos excluído cuidadosamente indivíduos com PA elevada e/ou uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base, é razoável que alguns participantes com hipertensão mascarada tenham sido incluídos na amostra. Indivíduos com hipertensão mascarada podem apresentar valores de EIMC mais elevados do que participantes sem essa mesma condição. Além disso, os mesmos podem ser mais propensos a ter hipertensão incidente. Desta forma, a hipertensão mascarada pode ter contribuído para superestimar a associação entre EIMC e hipertensão incidente por causalidade reversa. No entanto, deve-se notar que a hipertensão mascarada é mais frequente entre indivíduos com PA normal alta ($>130/85$ mmHg), e nossas análises de sensibilidade excluíram os participantes com estes valores de PA, assim como excluíram os indivíduos que apresentaram a PA não ótima ($>120/80$ mmHg).

6 CONCLUSÃO

Concluimos que a EIMC foi um forte preditor de hipertensão incidente após quatro anos de acompanhamento na coorte multiétnica e multicêntrica do ELSA-Brasil. Isso suporta a hipótese de que anormalidades vasculares detectadas por meio da ultrassonografia carotídea podem preceder o diagnóstico clínico de hipertensão. Nossos achados reforçam a associação entre essas duas condições, e provê melhor compreensão sobre o significado dessa medida ultrassonográfica.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanaway, JD, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, v.392, p.1923-1994, 2018.
2. Nobre, F. The value of arterial pressure for diagnosis and targets: critical analysis of the most recent guidelines. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, v.25, n.1, p.19-22, 2015.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, v. 398, n.10305, p.957-980, 2021.
4. Rossier, BC; Bochud, M; Devuyst, O. The hypertension pandemic: an evolutionary perspective. *Physiology*, v.32, n.2; p.112-125, 2017.
5. López-Jaramillo, P; Sánchez, RA; Dias, M; Cobos, L; Bryce, A; Parra-Carrillho, JZ; Lizcano, F; Lanas, F; Sinay, I; Sierra, ID; Peñaherrera, E; Bendersky, M; Schmid, H; Botero, R; Urina, M; Lara J; Foss, MC; Márquez, G; Harrap, S; Ramírez, AJ; Zanchetti, A. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens*, v.31, n.2, p.223-238, 2013.
6. Magalhães, LBNC; Amorim, AM; Rezende, EP. Concepts and epidemiological aspects of arterial hypertension. *Rev Bras Hipertens*, v.25, n.1, p.6-12, 2018.
7. Picon, RV; Fuchs, FD; Moreira, LB; Riegel, G; Fuchs, SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, v.7, n.10, 2012.
8. Nowbar, AN; Howard, MGJP; Francis, DP; Al-Lamee, R. Mortality from ischemic heart disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v.12, n.6, 2019.
9. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, v.396, n. 10258, p.1223-1249, 2020.
10. van Oort, S; Beulens, J WJ; van Ballegooijen, AJ; Grobbee, DE, Larsson, SC. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a mendelian randomization study. *Hypertension*, v.76, n. 6, p.1971-1979, 2020.
11. Al Ghorani, H; Gotzinger F, Bohm, M; Mahfoud, F. Arterial hypertension – clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v.32, n.1, p.21-31, 2022.
12. Zhou, B; Perel, P; A Mensah, G; Ezzati, M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*, v.18, n.11, p.785-802, 2021.

13. Chor, D; Ribeiro, ALP; Sá Carvalho, M; Duncan, BB; Lotufo, PA; Nobre, AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil study. *PLoS One*, v.10, n.6, 2015.
14. Choi, SY; Oh, BH; Park, J; Choi, DJ; Rhee, MY; Park, S. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *J Atheroscler Thromb*, v.12, n.20, p.911-923, 2013.
15. Benetos, A; Petrovic, M; Strandberg, T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res*, v.124, n.7, p.1045-1060, 2019.
16. Peralta, AC; Adeney, KL; Shlipak, MG; Jacobs, D; Duprez, D; Bluemke, D; Polak, J; Psaty, B; Kestenbaum, R. Structural and functional vascular alterations and incident hypertension in normotensive adults. *Am J Epidemiol*, v.171, n.1, p.63-71, 2010.
17. Dart, AM; Kingwell, BA. Pulse Pressure – a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Col Cardiol*, v.37, n.4, p.975-984, 2001.
18. Alvim, RO; Santos, PCJL; Bortolotto, LA; Mill, JG; Pereira, AC. Rigidez arterial: aspectos fisiopatológicos e genéticos. *Int J Cardiovasc*, v.30, n.5, p.43-431, 2017.
19. Mikael, LR; Paiva, AMG; Gomes, MM; Sousa, ALL; Jardim, PCBV; Vitorino, PVO; Euzébio, MB; Sousa, WM; Barroso, WKS. Vascular aging and arterial stiffness. *Int J Cardiovasc*, v.309, n.3, p.253-258, 2017.
20. Manosroi, W; Williams, GH. Genetics of human primary hypertension: focus on hormonal mechanisms. *Endocr Rev*, v.40, n.3, p.825-856, 2019.
21. Sethi D, Gofur EM, Munakomi S. Anatomy, Head and Neck, Carotid Arteries. In: *StatPearls [Livro eletrônico]*. Treasure Island (FL): Publishing, 2022.
22. Marieb, EM; Wilhelm PB; Mallatt, J. Anatomia humana. 7ª edição – São Paulo, Pearson Education do Brasil, 2014.
23. Medmovie.com. Powerful visuals for health. https://medmovie.com/library_id/3172/topic/cvml_0276i/summary/.%20Acesso%20em%2004/03/23/> Acesso em 04/03/2023.
24. Junqueira, LC; Carneiro, J. Histologia básica. 12ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2013.
25. Peace, A; Mil, AV; Jones, H; Thijssen, DHJ. Similarities and differences between carotid artery and coronary artery function. *Curr Cardiol Rev*, v.14, n.4, p.254-263, 2018.
26. Bentzon, JF; Otsuka F; Virmani, R; Falk, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*, v.114, n.12, p.1852-1866, 2014.
27. Forti, N & Diament, J. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular? *Rev Assoc Med Bras*, v.53, n.3, 2007.
28. Jebari-Benslaiman, S; Galicia-García, U; Larrea-Sebal, A; Olaetxea, JR; Alloza, I; Vandembroek, K; Benito-Vicente, A; Martín, C. *Int J Mol Sc*, v.23, n.6, 2022.

29. Willeit, P et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation*, v.142, n.7, p.621-642, 2020.
30. Zyriax, BC; Dransfeld, K; Windler, E. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in healthy volunteers. *Ultrasound J*, v.13, n.1, 2021.
31. Torres, FS; Moreira, CM; Vianna, FF; Gus, M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.14, n.3, p.167-171, 2007.
32. Santos, EHS; Neto, PJS; Santos, IS. Carotid intima-media thickness in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): a narrative review. *Sao Paulo Medical Journal*, v.136, n.1; p.64-72, 2018.
33. Magnussen, CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*, v.23, n.7, 2017.
34. Fernández-Alvarez, V; Sánchez, ML; Alvarez, FL; Nieto, CS; Makitie, A; Olsen, KD; Ferlito, A. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther*, v11, n.2, p. 231-247, 2022.
35. Song, P; Fang, Z; Wang, H; Cai, Y; Rahimi, K; Zhu, Y; Fowkes, FGR; Fowkes, FJI; Rudan, I. *Lancet Glob Health*, v.8, n.5, p.721-729, 2020.
36. Santos, IS; Bittencourt, MS; Oliveira, IR; Souza, AG; Meireles, DP; Rundek T; Foppa, M; Bezerra, DC; Freire, CM; Roelke, LH; Carrilho, S; Benseñor IM; Lotufo PA. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*, v.237, n.1, p.227-235, 2014.
37. Parsanathan, R & Jain, S. Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Metab Syndr Relat Disord.*, v.18, n.1, p.10-30, 2020.
38. Bahls, M et al. Progression of conventional cardiovascular risk factors and vascular disease risk in individuals: insights from the PROG-IMT consortium. *Eur J Prev Cardiol*, v.27, n. 3, p. 234-243, 2020.
39. Rundek, T; Blanton, SH; Bartels, S; Dong, Chuanhui; Raval, A; Demmer, RT; Cabral, D; Elkind, MSV; Sacco, RL; Desvarieux, M. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*, v.44, n.8, p.2101-2108, 2013.
40. Kokubo, Y; Watanabe, M; Higashiyama, A; Nakao, Y; Nakamura, F; Miyamoto, Y. Impact of intima-media thickness progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc*, v.7, n. 11, 2018.
41. Abey Suriya, V; Perera, BPR; Wickremasinghe, AR. Regional and demographic variations of carotid artery intima and media thickness (CIMT): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v.17, n.7, 2022.

42. Santos, IS; Alencar, AP; Rundek, T; Goulart, AC; Barreto, SM; Pereira, AC; Benseñor, IM; Lotufo, PA. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media thickness –the ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 35, n.9, p.2054-2059, 2015.
43. Cuspidi, C; Sala, C; Tadic, M; Gherbesi, E; Grassi, G; Mancia, G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*, v.33, n.1, p.34-40, 2019.
44. Boutouyrie, P; Bussy, C; Lockley, P; Girerd, X; Laloux, B; Laurent, S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large artery remodeling. *Circulation*, v.100, n.13, p.1387-1393, 1999.
45. Itoh, H; Kaneko H; Kiriya, H; Yoshida, Y; Nakanishi, K; Mizuno, Y; Daimon, M; Morita, H; Yatomi, Y; Komuro, I. Relation between the update blood pressure classification, according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-media thickness. *Am Cardiol*, v.134, n.3, p.396-401, 2019.
46. Haley, JE, et al. Association of Blood Pressure-Related Increase in Vascular Stiffness on Other Measures of Target Organ Damage in Youth. *Hypertension*, v.79, n.9, p.2042-2050, 2022.
47. Lakka, TA; Salonen, R; Salonen, JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension*, v.34, n.1; p.51-56, 1999.
48. Ferreira, JP; Girerd, N; Bozec, E; Machu, JL; Boivin, JM; London, GM; Zannad, F; Rossignol, P. Intima–media thickness is linearly and continuously associated with systolic blood pressure in a population-based cohort (STANISLAS cohort study). *J Am Heart Assoc*, v.5, n.6, 2016.
49. Zhang, L; Fan, F; Qi, L; Jia, J; Yang, Y; Li, J; Zhang, Y. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community based population. *BMC Cardiovasc Disord*, v.19, n.1, 2019.
50. Femia, R; Kozakova, M; Nannipieri, M; Gonzalles-Villalpando, C; Stern, MP; Haffner, MS; Ferrannini. Carotid media thickness in confirmed prehypertensive subjects: predictors and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.27, n.10, p.2244-2249, 2007.
51. Manios, E; Tsivgoulis, G; Koroboki, E; Stamatelopoulos, K; Papamichael, C; Toumanidis, S; Stamboulis, E; Vemmos, K; Zakopoulos, N. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke*, v. 40, n.4, p.1515-1518, 2009.
52. Takase, H; Sugiura, T; Murai, S; Yamashita, S; Ohte, N; Dohi, Y. Carotid intima-media thickness novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects. *Medicine Baltimore*, v. 96, n. 31, p.7710-7715, 2017.
53. Santos, IS; Bittencourt, MS; Goulart, AC; Schimidt, MI; Diniz, MFHS; Lotufo, PA; Benseñor, IM. Insuline resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort Baseline. *Atherosclerosis*, v. 260, p. 34-40, 2017.

54. Sanches, PL; Mello, MT; Fonseca, FAH; Elias, N; Piano, A; Carnier, J; Tock, L; Oyama, LM; Tufik, S; Dâmaso, A. Resistência insulínica pode prejudicar a redução da espessura médio intimal em adolescentes obesos. *Arq Bras Cardiol*, v. 99, n.4, 2012.
55. Sanches, PL; Mello, MT; Elias, N; Fonseca, FAH; Piano, A; Carnier, J; Oyama, LM; Tock, L; Tufik, S; Dâmaso, A. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res*, v.34, n.2, p.232-238, 2011.
56. Stergiou, GS et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*, v. 34, n.9, p.1665-1677, 2016.
57. Campana, EMG; Faria, RA; Brandão, AA. Hipertensão mascarada: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cardiol*, v. 27, n.4, p. 289-292, 2014.
58. Aquino, EML; Barreto, SM; Benseñor, IM; Carvalho, MS; Chor, D; Duncan, BB; Lotufo, PA; Mill, JG; Molina, MDC, Mota, ELA; Passos, VMA; Schimdt, MI; Szklo, M. *Am J Epidemiol*, v.175, n.4, p.315-324, 2012.
59. Santos-Neto, P.J; Sena-Santos, E.H; Meireles, D.P; Santos, I.S; Benseñor, I.M; Lotufo, P.A. Reproducibility of carotid ultrasound measurement in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil) at Baseline. *Braz J Med Biol Res*, v.52, n.8, 2019.
60. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Resultados do Censo demográfico 2010. <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>.
61. Mill, JG; Pinto, K; Griep, RH; Goulart, A; Foppa, M; Lotufo, PA; Maestri, MK; Ribeiro, AL; Andreão, RV; Dantas, EM; Oliveira, I; Fuchs, SC; Cunha, RS; Benseñor, IM. Aferições e exames clínicos realizados no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*, v.47, n.2, p. 54-62, 2013.
62. Lloyd-Jones, DM; Hong, Y; Labarthe, D; Mozaffarian, D; Appel, LJ; Van Horn, L; Greenlund, K; Daniels, S; Nichol, G; Tomaselli, GF; Arnett, DK; Fonarow, GC; Ho, PM; Lauer, MS; Masoudi, FA; Robertson, RM; Roger, V; Schwamm, LH; Sorlie, P; Yancy, CW; Rosamond, WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, v.121, n.2, p. 586-613, 2010.
63. Pereira, TSS; Benseñor, IJ; Meléndez, JGV; Faria, CP; Cade, NV; Mill, JG; Molina, MdelB. Sodium and potassium intake estimated using two methods in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *São Paulo Med J*, v.133, n.6, p. 510-516, 2015.
64. Schmidt, MI; Hoffmann, JF; Diniz, MFS; Lotufo, PA; Griep, RH; Benseñor, IM; Mill, JG; Barreto, SM; Aquino, EML; Duncan, BB. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*, v.18, n.6, 2014.

65. Wilson, J; Webb, AJS. Systolic blood pressure and longitudinal progression of arterial stiffness: a quantitative meta-analysis. *J Am Heart Assoc.*, v.9, n.17, 2020.
66. Cortese, F; Cecere, A; Cortese, AM; Andriani, A; Truncellito, L; Valente, F; Giordano, P; Ciccone, MM. Vascular, cardiac and renal target organ damage associated to arterial hypertension: which noninvasive tools for detection? *J Hum Hypertens*, v.34; n.6, p.420-431, 2020.
67. Triantafyllidi, H; Benas, D; Schoinas, A; Birmpa, D; Trivilou, P; Varytimiadi, E; Voutsinos, D; Ikonomidis, I. Hypertension-mediated organ damage regression associates with blood pressure variability improvement three years after successful treatment initiation in essential hypertension. *J Clin Hypertens*, v.23, n.6, p.1150-1158, 2021.
68. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*, v.317, n.2, p. 165-182, 2017.
69. Liu, Y; Luo, X; Jia, H; Yu, B. The effect of blood pressure variability on coronary Atherosclerosis plaques. *Front Cardiovasc Med*, v.9, 2022.
70. Spence JD. Carotid ultrasound phenotypes are biologically distinct. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.35, n.9, 2015.
71. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, v.592, n.7855, p.524-533, 2021.
72. Lee S-J, Park S-H. Arterial ageing. *Korean Circ J*, v.43, n.2, 2013.
73. Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*, v.24, 2018.
74. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res.*, v.128, n.7, p. 864-886, 2021.
75. Agbaje AO. Arterial stiffness precedes hypertension and metabolic risks in youth: a review. *J Hypertens*, v.40, n.10, p.1887-1896, 2022.
76. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen T-P. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension*, v.79, n.1, p.159-169, 2022.
77. Dasa, O; Smith, SM; Howard, G; Cooper-DeHoff; R; Gong, Y; Handberg, E; Pepine, CJ. Association of 1-year blood pressure variability with long-term mortality among adults with coronary artery disease: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, v.14, n.4, 2021.
78. Clark III, D; Nicholls, SJ; John, JS; Elshazly, MB; Ahmed, HM; Khraishah, H; Nissen, SE; Puri, R. Visit-to-visit blood pressure variability, coronary atheroma progression and clinical outcomes. *JAMA Cardiol* v.4, n.5, p.437-443, 2019.
79. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes de monitorização ambulatorial da arterial (MAPA) e III diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol*, v.97, n.3, 2011.

80. Yang, WY; Melgarejo, JD; Thijs, L; Zhang, ZY; Boggia, J; Whey, FF; Hansen, TW; Asayama, K; Ohkubo, T; Jeppesen, J; Dolan, E; Stolarz-Skrzypek, K; Malyutina, S; Casiglia, E; Lind, L; Filipovsky, J; Maestre, GE; Li, Y; Wang, J; Imai, Y; Kawecka-Jaszcz, K; Sandoya, E; Narkiewicz, K; O'Brien, E; Verhamme, P; Staessen, JA. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *Jama*, v.322 5, n.5, p.409-420, 2019.
81. Muntner, P; Shimbo, D; Carey RM; Charleston, JB; Gaillard T; Misra, S; Myers, MG; Ogedegbe, G; Schwartz, JE; Townsend, RR; Urbina, EM; Viera, AJ; White, WB; Wright JR JT. Measured of blood pressure in humans: a scientific statement from American Heart Association. *Hypertension*, v.73, n.5, 2019.
82. Ribeiro, AH; Lotufo, PA; Fujita, A; Goulart, AC; Chor, D; Mill, JG; Benseñor, IM; Santos, IS. Association between short-term systolic blood pressure variability and carotid intima-media thickness in ELSA-Brasil Baseline. *Am J Hypertens*, v.30, n.10, p. 954-960, 2017.
83. Manios, E; Michas, F; Stamatelopoulos, K; Barlas, G; Koroboki, E; Tsouma, I; Vemmos, K; Zakopoulos, N. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. *Blood Press Monit*, v.19, n. 5, p. 288-293, 2014.
84. Nwabuo, CC; Yano, Y; Moreira, HT; Appiah, D; Vasconcellos, H; Aghaji, QN; Vieira, AJ; Rana, JS; Shah, RV; Murthy, VL; Allen, NB; Schereiner, PJ; Lloyd-Jones, D; Lima, JAC. Long-term blood pressure variability in young adulthood and coronary artery calcium and carotid intima-media thickness in midlife: the CARDIA Study. *Hypertension*, v.76, n. 2, p.404-409, 2020.
85. Lewington, S; Clarke, R; Qisilbash, N; Peto, R; Collins, R. Age-specific relevance of usual to blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, v.360, n.9349, p.1903-1913, 2002.
86. Huang, QF; Yang, WY; Asayama, K; Zhang, ZY; Thijs, L; Li, Y; O'Brien, E; Staessen, JA. Ambulatory blood pressure monitoring to diagnose and manage hypertension. *Hypertension*, v.77, n.2, p.254-264, 2021.
87. Williams, B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, v.36, n.10, p.1953-2041, 2018.
88. Bots, ML et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension*, v. 63, n. 6, p.1173-81, 2014.