

PEDRO JOSÉ DOS SANTOS NETO

Associação de placas carotídeas e do espessamento médio-intimal da carótida comum, avaliados ultrassonograficamente, com fatores de risco cardiovascular tradicionais no estudo longitudinal de saúde do adulto (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. Paulo Andrade Lotufo

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

São Paulo

2021

PEDRO JOSÉ DOS SANTOS NETO

Associação de placas carotídeas e do espessamento médio-intimal da carótida comum, avaliados ultrassonograficamente, com fatores de risco cardiovascular tradicionais no estudo longitudinal de saúde do adulto (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. Paulo Andrade Lotufo

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

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos Neto, Pedro José dos
Associação de placas carotídeas e do espessamento
médio-intimal da carótida comum, avaliados
ultrassonograficamente, com fatores de risco
cardiovascular tradicionais no estudo de saúde
longitudinal do adulto (ELSA-Brasil) / Pedro José
dos Santos Neto. -- São Paulo, 2021.

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

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

Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Ultrassonografia
carotídea 3.Placas 4.Espessura íntima-média carotídea
5.Fatores de risco cardiovascular

USP/FM/DBD-071/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIAS

Dedico este trabalho ao meu filho Lucas e à minha esposa Clary, por me darem todo o amor e motivação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por uma vida tão plena.

Ao meu orientador professor Dr. Paulo Andrade Lotufo, pela grande oportunidade e por ser grande inspiração para mim e todos que podem desfrutar de sua companhia.

Ao grande mestre professor Dr. Itamar Souza Santos, pelas inumeráveis orientações e por toda a paciência que sempre teve comigo.

Ao professor Dr. Cláudio Campi de Castro, grande incentivador e pelo grande exemplo profissional.

Aos professores Drs. Isabela Bensenor e Márcio Sommer, por toda a orientação e grande paciência.

Aos meus colegas radiologistas / ultrassonografistas do HU-USP por todo o companheirismo.

Aos meus pais, irmãos, cunhadas e sobrinhos por todo o carinho e amor recebidos, em especial ao meu irmão e colega radiologista Dr. Eduardo Henrique por toda a colaboração na coleta de dados, além da grande amizade e incentivo.

Aos meus maiores amores na vida, meu filho Lucas e minha esposa Clary, por tanto amor, carinho e dedicação.

Meu eterno agradecimento aos acima citados e a todas as inúmeras pessoas que contribuíram neste trabalho, direta ou indiretamente.

EPÍGRAFE

“Eis o meu segredo. É muito simples: só se vê bem com o coração. O essencial é invisível aos olhos.”

Antoine de Saint-Exupéry, em *O Pequeno Príncipe*.

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

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

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

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

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| DEDICATÓRIAS | |
| AGRADECIMENTOS | |
| EPÍGRAFE | |
| SUMÁRIO | |
| ABREVIATURAS | |
| ILUSTRAÇÕES | |
| TABELAS | |
| RESUMO | |
| ABSTRACT | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 ATEROSCLEROSE | 1 |
| 1.2 ULTRASSONOGRRAFIA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS | 3 |
| 1.3 ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL (IMT) | 4 |
| 1.4 PLACAS CAROTÍDEAS | 6 |
| 1.5 ELSA-BRASIL (ESTUDO LONGITUDINAL DA SAÚDE DO ADULTO) | 8 |
| 2 JUSTIFICATIVA..... | 10 |
| 3 OBJETIVOS..... | 11 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 11 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 11 |
| 4 METODOLOGIA | 12 |
| 4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 12 |
| 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... | 12 |
| 4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA | 13 |
| 4.3.1 Características sociodemográficas e clínicas | 13 |
| 4.3.2 Coleta de exames..... | 14 |
| 4.4 ULTRASSONOGRRAFIA CAROTÍDEA | 15 |
| 4.4.1 Medida do ACC-IMT | 15 |
| 4.4.2 Medida de placas carotídeas..... | 16 |
| 4.4.3 Estudo de reprodutibilidade das medidas ultrassonográficas..... | 16 |
| 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 17 |
| 5 RESULTADOS | 19 |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DE ACORDO COM PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT..... | 19 |
| 5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT..... | 21 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.3 | ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM O NÚMERO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR. | 24 |
| 5.4 | ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM O SEXO E RAÇA. | 25 |
| 5.5 | ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM IDADE ≥ 60 ANOS. | 28 |
| 5.6 | ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM SEVERIDADE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL, MEDIDA PELO NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE. | 29 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 31 |
| 7 | CONCLUSÕES..... | 38 |
| 8 | REFERÊNCIAS..... | 39 |
| 9 | ANEXOS..... | 47 |
| 9.1 | ANEXO A- AVALIAÇÃO DO CEP HU-USP..... | 47 |
| 9.2 | ANEXO B- PARECER CONSUBSTANCIADO CEP HU-USP..... | 48 |
| 9.3 | ANEXO C- ARTIGO "REPRODUCIBILITY OF CAROTID ULTRASOUND MEASUREMENTS IN ELSA-BRASIL BASELINE"..... | 51 |

ABREVIATURAS

ACC – Artéria Carótida Comum
ACC-IMT – Espessura Médio-Intimal da Artéria Carótida Comum
ACI – Artéria Carótida Interna
ARIC – do inglês “Atherosclerosis Risk in Communities”
ANOVA – Análise de variância
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CAC – Cálcio Arterial Coronariano
CAPS – do inglês, “Carotid Atherosclerosis Progression Study”
CHS – do inglês, “Cardiovascular Health Study”
CI – Centro de Investigação
cm – Centímetros
Col tot – Colesterol total
DAC – Doença Arterial Coronariana
DCV – Doença Cardiovascular
DM – *Diabetes Melitus*
DP – Desvio Padrão
ELSA-Brasil – Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto no Brasil
Et al. – e outros
FRCV – Fatores de Risco Cardiovascular
HDL – do inglês: “High Density Lipoprotein”
hsCRP – Proteína C de alta sensibilidade
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c – Hemoglobina Glicada
ICC – Índice de correlação intraclasse
IMC – Índice de Massa Corpórea
IMT – do inglês: “Intima Media Thickness”
IIQ – Intervalo Interquartilico
LDL – do inglês: “Low Density Lipoprotein”
MDCS – do inglês, “Malmo Diet and Cancer Study”
MESA – do inglês: “Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”
MHz – Megahertz
mm – Milímetros
mmHg – Milímetros de Mercúrio

mg/dl – Miligramas por Decilitro.

NOMAS – do inglês, “Northern Manhattan Study”

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds Ratio*

P25 – Percentil 25º

P75 – Percentil 75º

PA – Pressão Arterial

PD – Pressão arterial diastólica

PS – Pressão arterial sistólica

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

REFINE-Reykjavik – do inglês “Risk Evaluation For INfarct Estimates in Reykjavik”

TC – Tomografia Computadorizada

TRIGL – triglicérides

US – Ultrassonografia

ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Medida semi-automática do ACC-IMT | 4 |
| Figura 2. Placa carotídea | 6 |
| Figura 3. Fluxo de seleção dos participantes | 13 |

GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o percentil 75 de ACC-IMT | 20 |
| Gráfico 2. Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o escore de placas carotídeas | 21 |

TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1. Características dos participantes de acordo com escore de placas carotídeas e ACC-IMT (percentil 75 ^o para idade, sexo e raça) | 19 |
| Tabela 2. Associação entre fatores de risco cardiovascular, presença de placas ou escore de placas | 23 |
| Tabela 3. Associações entre fatores de risco cardiovascular e ACC-IMT | 23 |
| Tabela 4. Associações entre o número de fatores de risco cardiovascular e presença de placas, escore de placas e ACC-IMT | 24 |
| Tabela 5. Termos de interação de primeira ordem entre FRCV (coeficiente β ; p-valor) para presença de placas em modelos ajustados..... | 255 |
| Tabela 6. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em homens. | 25 |
| Tabela 7. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em mulheres. | 26 |
| Tabela 8. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em brancos | 277 |
| Tabela 9. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em não-brancos | 288 |
| Tabela 10. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em participantes com ≥ 60 anos | 299 |
| Tabela 11. Associação entre a severidade da hipertensão e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT | 30 |

RESUMO

Santos-Neto PJ. *Associação de placas carotídeas e do espessamento médio-intimal da artéria carótida comum, avaliados ultrassonograficamente, com fatores de risco cardiovascular tradicionais no ELSA-Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A aterosclerose é uma doença crônica e uma das principais causas de morte no mundo. Ela está relacionada a enfermidades graves como angina isquêmica, infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos. Métodos de imagem têm sido utilizados como marcadores da presença de aterosclerose e predição de risco cardiovascular, entre eles a tomografia computadorizada (TC), através da medida do cálcio arterial coronariano (CAC), e a ultrassonografia das artérias carótidas, através da medida da espessura médio-intimal (IMT) e da avaliação qualitativa e/ou quantitativa de placas ateromatosas. Porém, diferenças entre esses métodos e sua associação com fatores de risco tradicionais podem ajudar a identificar se elas representam fases e/ou fenótipos distintos do processo aterosclerótico. **Objetivo:** Avaliar a associação das placas carotídeas e da espessura médio-intimal da artéria carótida comum (ACC-IMT) com os fatores de risco cardiovascular modificáveis tradicionais. **Métodos:** Foram examinados 4.266 participantes com idade entre 35 e 74 anos na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). A presença de placas em todos os segmentos das artérias carótidas foi avaliada. A média da espessura médio-intimal da artéria carótida comum foi medida na parede distal. Para avaliar a associação de fatores de risco cardiovascular com placas, aplicamos modelos de regressão logística apresentados em bruto, ajustados por variáveis sociodemográficas, juntamente com ajuste posterior multivariado para hipertensão, diabetes, dislipidemia e tabagismo. Para a associação de fatores de risco cardiovascular e ACC-IMT, modelos de regressão linear foram usados com os mesmos ajustes. **Resultados:** A mediana da idade foi de 51 anos (intervalo interquartil: 45–58 anos), 54,5% de mulheres. A prevalência de placa em pelo menos um segmento das artérias carótidas foi de 35,9%. A espessura média da ACC-IMT das paredes distais foi de $0,609 \pm 0,133$ mm. No modelo multivariado para a presença de placa, os Odds Ratios foram: 1,39 (1,19-1,63) para hipertensão, 1,58 (1,36-1,82) para dislipidemia; 2,00 (1,65–2,43), 1,19 (1,02–1,40) para tabagismo atual e passado e 1,13 (0,95–1,35) para diabetes. Nos modelos de regressão linear multivariada, os coeficientes beta da espessura média da ACC-IMT foram: 0,035 mm (0,027-0,043) para hipertensão; 0,020 mm (0,013–0,027) para dislipidemia; 0,020 mm (0,010–0,029), 0,012 mm (0,004–0,020) para fumantes atuais e anteriores e 0,024 mm (0,015–0,033) para diabetes. **Conclusão:** Fatores de risco cardiovascular foram independentemente associados ao aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida comum, prevalência de placa e escores de placa, exceto diabetes que não mostrou associação independente com placas no modelo multivariado.

Descritores: Aterosclerose; Ultrassonografia carotídea; Placas; Espessura intima-média carotídea; Fatores de risco cardiovascular.

ABSTRACT

Santos-Neto PJ. *Association of carotid plaques and intimal medial thickening of the common carotid artery, ultrasonically evaluated, with traditional cardiovascular risk factors in ELSA-Brasil* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introduction: Atherosclerosis is a chronic disease and one of the leading causes of death in the world. It is related to serious diseases such as ischemic angina, myocardial infarctions and strokes. Image methods have been used as markers of the presence of atherosclerosis and prediction of cardiovascular risk, among them computed tomography (CT), through the measurement of coronary artery calcium (CAC), and carotid artery ultrasonography, by measuring the intima-media thickness (IMT) and the qualitative and / or quantitative evaluation of atheromatous plaques. However, differences among these methods and their association with traditional risk factors may help to identify whether they represent distinct phases and / or phenotypes of the atherosclerotic process. **Objective:** To assess the association of carotid plaques and common carotid artery intima-media thickness with traditional modifiable cardiovascular risk factors. **Methods:** We examined 4, 266 participants aged 35–74years in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline. The presence of plaques at all carotid arteries sites was evaluated. The mean far wall common carotid artery intima-media thickness was measured. To evaluate the association of cardiovascular risk factors with plaques, we applied logistic regression models presented as crude, adjusted by sociodemographic variables, along with multivariate further adjustment for hypertension, diabetes, dyslipidemia, and smoking. For the association of cardiovascular risk factors and common carotid artery intima-media thickness, linear regression models were used with the same adjustments. **Results:** Median age was 51 years (interquartile range: 45–58 years); 54.5% of females. Plaque prevalence in at least one segment of the carotid arteries was 35.9%. Mean common carotid artery intima-media thickness of the far walls was 0.609 ± 0.133 mm. In the multivariate model for plaque presence, the odds ratios were: 1.39 (1.19–1.63) for hypertension; 1.58 (1.36–1.82) for dyslipidemia; 2.00 (1.65–2.43), 1.19 (1.02–1.40) for current and past smoking, and 1.13 (0.95–1.35) for diabetes. In the multivariate linear regression models, common carotid artery intima-media thickness beta-coefficients were: 0.035 mm (0.027–0.043) for hypertension; 0.020 mm (0.013–0.027) for dyslipidemia; 0.020 mm (0.010–0.029), 0.012mm (0.004–0.020) for current and past smoking, and 0.024mm (0.015–0.033) for diabetes. **Conclusion:** Cardiovascular risk factors were independently associated with increasing common carotid artery intima-media thickness, plaque prevalence, and plaque scores, except diabetes that did not show an independent association with plaques in the multivariate model.

Descriptors: Atherosclerosis; Carotid ultrasound; Plaques; Carotid intima-media thickness; Cardiovascular risk factors.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma das bases para o estabelecimento de doença cardiovascular, a principal causa de morte e de incapacidades em todo mundo, incluindo o Brasil ⁽¹⁻³⁾. O fenômeno aterosclerótico está implicado na angina isquêmica, infartos do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos e insuficiência arterial nos membros. É situação que progride com a idade e permanece sem deflagrar sintomas por décadas ^(1, 2, 4, 5).

Em primeiro lugar, é preciso esclarecer a diferença entre arteriosclerose e aterosclerose ^(6, 7). O termo arteriosclerose é usado para definir o acometimento das paredes da artéria, com endurecimento e perda da elasticidade ⁽⁸⁾. Ela está correlacionada a maior idade e maior pressão arterial ^(7, 8). O grau de arteriosclerose pode ser avaliado por alguns dos dispositivos que abordam diferentes características fisiológicas da árvore arterial, como a velocidade e a reflexão da onda de pulso ^(7, 8). Por outro lado, o termo aterosclerose é usado para definir o acometimento das paredes da artéria com formação de placas de ateroma ^(4, 5). A lesão inicial está relacionada a aumentos focais no conteúdo de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade na íntima vascular. Segue-se a infiltração local de células inflamatórias, como linfócitos e monócitos, que passam a residir junto à íntima ^(4, 5). Elas se diferenciam em macrófagos, captando partículas de colesterol através de endocitose mediada por receptores. Alguns desses macrófagos sofrem processo de apoptose resultando na formação de depósitos ricos em lipídeos constituindo parte das placas ateroscleróticas ^(4, 5).

Enquanto o acúmulo de macrófagos com grande quantidade de lipídeos é a marca das lesões ateroscleróticas iniciais, o agrupamento de tecidos fibrosos tipifica os quadros mais crônicos. Esses tecidos sintetizam a matriz extracelular das placas complexas e são provavelmente os elos entre os ateromas, simples acúmulo de macrófagos e gordura, e as lesões fibrogordurosas ^(4, 5).

Com o avanço das lesões ateroscleróticas, plexos abundantes de microvasos desenvolvem-se em conexão com os *vasa vasorum* da artéria, podendo

contribuir para o aumento dos riscos de complicações decorrentes da placa. Estes plexos facilitam o recrutamento de leucócitos para o ateroma e podem produzir hemorragias intraplaca, visto que esses vasos são friáveis e de fácil ruptura. Além disso, com sua evolução, as placas também acumulam depósitos de sais de cálcio, observando-se inclusive muitas proteínas, que são geralmente associadas à formação óssea em seu interior ^(4, 5).

Estudos de coorte e metanálises nas últimas décadas ^(9, 10) identificaram fatores de risco associados ao aparecimento da aterosclerose e da doença cardiovascular. O Grupo de Trabalho da Diretriz 2013 da *American Heart Association* ⁽⁹⁾ usou métodos estatísticos, com dados vindos de coortes agrupadas, que forneceram estimativas sobre o risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos para brancos e afro-americanos, homens e mulheres, de 40 a 79 anos de idade. As variáveis que, estatisticamente, tiveram força suficiente para serem incluídas nas equações de predição de risco foram: idade, colesterol total, LDL colesterol, pressão arterial sistólica (tratada ou não para hipertensão), diabetes e tabagismo atual. Também é reconhecido que os fatores de risco cardiovascular (FRCV) interagem sinergicamente, aumentando o risco de doenças cardiovasculares (DCV) ⁽¹¹⁾. Essas premissas levaram à criação de algoritmos de risco multivariável que incorporam esses fatores para avaliação médica em cuidados primários, como no caso do escore do Framingham Heart Study para previsão do risco de doença arterial coronariana ⁽¹¹⁾.

A progressão da aterosclerose ocorre com a idade, mas de forma diferenciada por sexos ⁽¹²⁾. Os homens apresentam número e extensão de lesões ateroscleróticas maiores do que as mulheres com aumento praticamente linear durante o curso da vida ⁽¹²⁾. Por outro lado, as mulheres têm valores mais baixos nas fases pré-climatéricas, seguido, no período pós-menopausa, por aumento linear ano a ano semelhante aos homens ⁽¹²⁾.

No entanto, a maioria das intervenções para tratar ou prevenir a aterosclerose concentra-se em fatores de risco cardiovascular tradicionais modificáveis (FRCV), como tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia. Assim,

a associação de marcadores de ultrassom carotídeo e esses FRCV são clinicamente relevantes, pois os fatores de risco tradicionais conseguem explicar apenas um pouco mais que a metade da variação do risco coronariano ^(13, 14). A manifestação clínica devido à aterosclerose ocorre muitas vezes sem sinais premonitórios e, em proporção significativa, como evento fatal. Portanto, há grande demanda por métodos não invasivos para identificar o risco em pessoas saudáveis, que sejam seguros, baratos e com baixa taxa de falso-positivos ⁽¹⁵⁾. Adicionalmente, esses exames devem mensurar a extensão das lesões ateroscleróticas com valores preditivos positivos e negativos altos para eventos clínicos ⁽¹⁵⁾.

Vários métodos já foram propostos para diagnosticar aterosclerose subclínica como a medida da espessura médio-intimal (IMT, do inglês *intima-media thickness*) das artérias carótidas, presença de placas (com sua quantificação ou não) em leitos coronários e extra-coronários, por ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética ⁽¹⁵⁾.

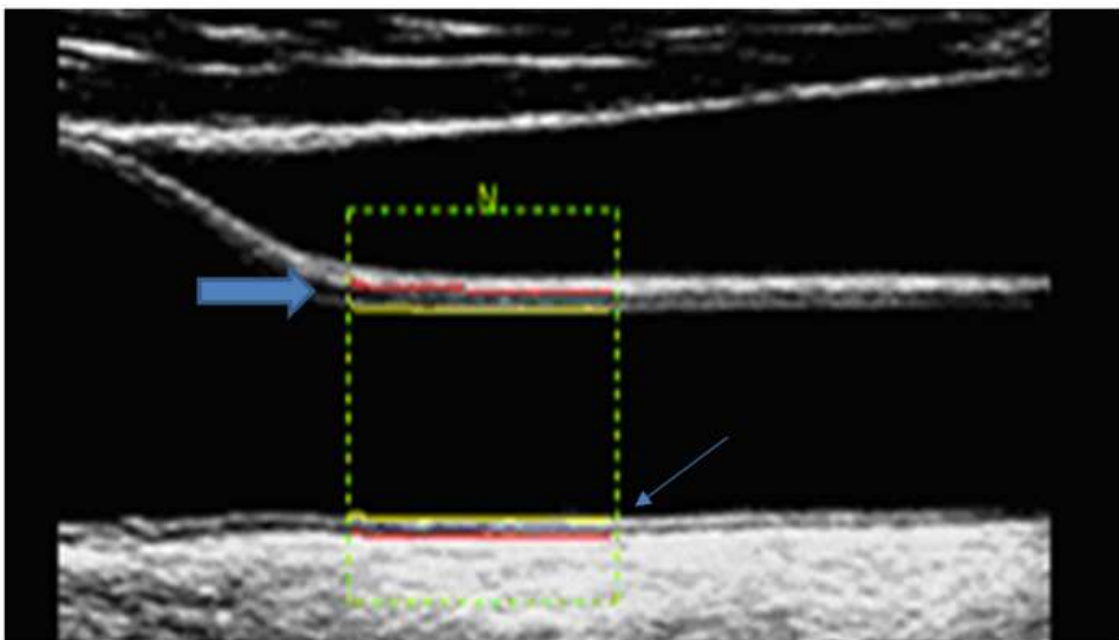
1.2 ULTRASSONOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS

O exame de ultrassonografia no modo-B (US modo-B) é um dos melhores métodos para detecção de estágios precoces da doença aterosclerótica, devido a sua fácil execução, baixo custo e ampla disponibilidade ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Além disso, esse exame permite melhor caracterização das paredes dos vasos quando em comparação com outros métodos de imagem que, além de tudo, não são tão amplamente disponíveis, como a ressonância magnética, a tomografia computadorizada ou mesmo a radiologia convencional ^(17, 18). Normalmente, é realizado com transdutor linear de alta frequência e resolução (7,5 à 15 MHz), avaliando a profundidade entre 3,0 cm e 4,0 cm da superfície de contato do transdutor ^(17, 18). Pode ser usado para a avaliação de graus de estenose com o uso do Doppler, bem como para mensuração de placas ateromatosas e da espessura médio-intimal nas paredes das artérias carótídeas ^(17, 18). Essas medidas, além de outros marcadores de aterosclerose subclínica, podem ser utilizadas como preditores da progressão ou regressão da doença aterosclerótica ⁽¹⁶⁾.

1.3 ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL (IMT)

Com a US modo-B consegue-se uma definição precisa das interfaces entre a luz vascular e a íntima, e entre a camada média e a adventícia. A distância entre essas interfaces caracteriza o IMT ^(17, 18) (figura 1). Como as medidas do IMT envolvem pequenos valores, as diferenças entre os percentis 25 e 75 são menores que 1 mm, é necessário alto grau de precisão nas medidas ^(17, 18). Com o treinamento do ultrassonografista e a adesão estrita ao controle de qualidade do protocolo de varredura, a medida do IMT carotídeo oferece boa reprodutibilidade inter e intraobservador ^(17, 18).

Figura 1. Medida semiautomática do ACC-IMT



Legenda: Imagem ultrassonográfica da artéria carótida comum (ACC) no seu eixo longitudinal. Retângulo pontilhado em amarelo representando o box de medida do software Carotid Analyser®. A linha amarela representa a interface entre a luz vascular e a camada íntima. A linha vermelha representa a interface entre as camadas média e adventícia. A distância entre a linha vermelha e a amarela define o IMT. A seta fina aponta para o IMT da parede distal e a seta grossa aponta para o IMT da parede proximal.

Apesar dos vários esforços realizados na produção de consensos ou tentativas de padronização, não há concordância entre autores sobre qual a melhor técnica para se medir o IMT ^(16, 19-24).

Em alguns estudos o IMT foi medido em várias regiões carotídeas, incluindo a artéria carótida comum (ACC), bulbo e artéria carótida interna (ACI). Entretanto, como a ACC é mais superficial, portando mais acessível, e perpendicular ao transdutor, suas medidas são mais facilmente reproduzíveis. Já o bulbo e a ACI apresentam trajetos oblíquos e, por vezes, mais profundos, dificultando o acesso e a reprodução das medidas ⁽²⁵⁾.

Pignoli *et al.* ⁽²⁵⁾ validaram a medida da parede distal da ACC com espécimes histológicos, mostrando que essa medida é a mais acurada. Já a medida da parede proximal é dificultada pela ecogenicidade da camada adventícia, o que mascara o limite médio-adventício, além de ser afetada pelos ajustes de ganho do aparelho ⁽²⁵⁾.

Em relação ao processamento das medidas, também não há acordo ⁽¹⁶⁾. Alguns trabalhos consideram a média ou a máxima de medidas simples, enquanto outros consideram a média das médias ou a média das máximas de um conjunto de medidas ^(19-21, 23, 26). Também são utilizados métodos automatizados ou semiautomatizados para realizar as medidas ^(16-18, 27).

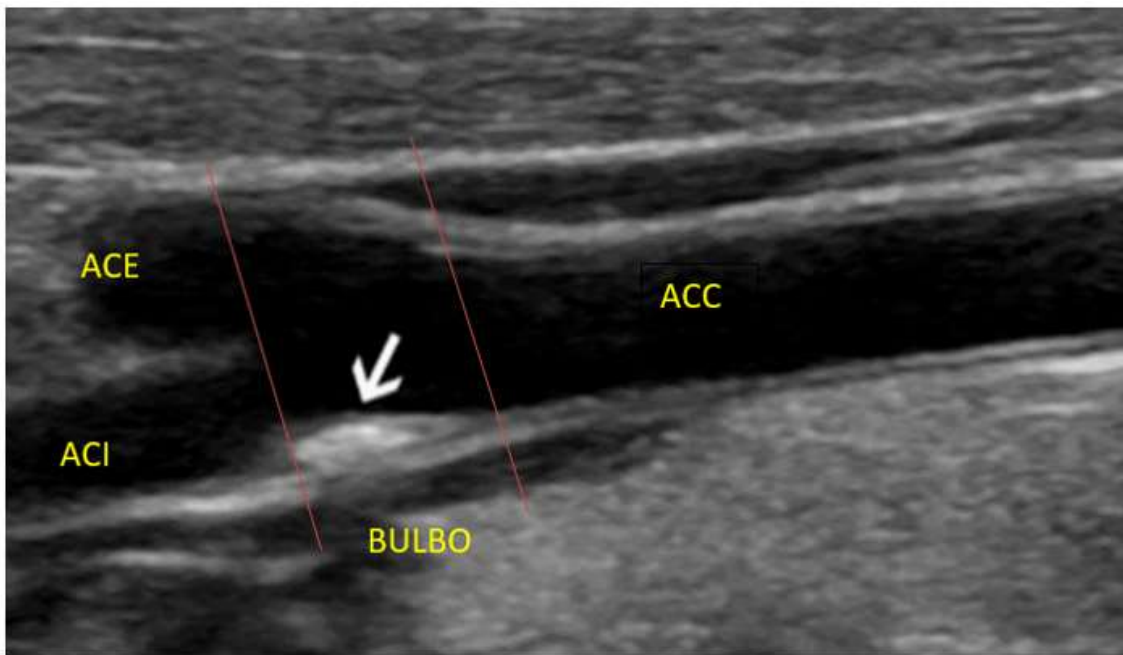
A fase do ciclo cardíaco onde as medidas são obtidas também não é consensual e influencia os valores obtidos ⁽²⁴⁾. Devido à expansão do diâmetro luminal no final da fase sistólica, que leva ao afinamento do IMT durante a sístole, os valores do IMT obtidos no final da sístole são menores do que os obtidos no final da diástole ⁽²⁴⁾.

O estudo Kuoppio foi o primeiro a demonstrar a associação do IMT com eventos coronarianos futuros ⁽²⁸⁾. Naquele estudo, cada 0,1 mm de incremento de IMT foi associado ao aumento de 11% no risco de infarto do miocárdio durante o seguimento, que chegou até 2 anos e meio por indivíduo ⁽²⁸⁾. Posteriormente, vários outros grandes estudos epidemiológicos incluindo o estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) ⁽²⁹⁾, o CHS (Cardiovascular Health Study) ⁽³⁰⁾, o CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study) ⁽³¹⁾ e o MDCS (Malmo Diet and Cancer Study) ⁽³²⁾ confirmaram que o IMT pode ser usado para avaliar o risco de doença cardiovascular.

1.4 PLACAS CAROTÍDEAS

Uma das principais questões a ser respondida, e sobre a qual há maiores divergências, é sobre o que deve ser definido como 'placa aterosclerótica' no exame de US e se devemos ou não considerar a placa na medida do IMT (17, 18, 33-35). O principal debate consiste em saber se um aumento da espessura médio-intimal e a presença de placas são espectros do mesmo processo aterosclerótico ou se são fenótipos diferentes da doença (34). Dada essa dificuldade ainda existente, há necessidade de avaliação cuidadosa na comparação entre diferentes estudos. Neste estudo, as placas serão definidas com base no consenso de Mannheim (18), como um espessamento focal além da interface íntima / luz vascular em mais de 0,5 mm, ou espessamento focal do IMT maior que 50% em relação ao IMT adjacente (figura 2).

Figura 2. Placa carotídea



Legenda: Imagem ultrassonográfica de uma artéria carótida, no plano longitudinal, com indicação de seus segmentos (ACC- artéria carótida comum; bulbo; ACI- artéria carótida interna; ACE- artéria carótida externa). Seta apontando placa calcificada na parede distal do bulbo.

As placas também podem ser caracterizadas pela sua aparência ao US modo-B, considerando-se sua ecogenicidade, textura, presença de calcificações e superfície.

Quanto à ecogenicidade, podem ser classificadas em hiper-, hipo- e isoecogênicas, quando comparadas à musculatura cervical adjacente ^(36, 37). As placas hiperecogênicas são frequentemente associadas à presença de material fibroso ^(36, 37). Por sua vez, as placas hipoecogênicas são relacionadas a maior conteúdo de células musculares lisas e colesterol, bem como à presença de trombos, enquanto as isoecogênicas demonstram padrão intermediário entre as duas anteriores ^(36, 37).

Analisando-se sua textura, as placas subdividem-se em homogêneas e heterogêneas ⁽³⁶⁾. Placas com textura relativamente uniforme, sem elementos de diferentes ecogenicidades são denominadas homogêneas ⁽³⁶⁾. Quando elementos de várias ecogenicidades compartilham o volume da placa, ela é denominada heterogênea ⁽³⁶⁾.

Já as calcificações são caracterizadas como áreas hiperecogênicas, associadas à sombra acústica que, quando presentes em placas, podem obscurecer a visualização da luz arterial, limitando a avaliação da severidade da estenose, especialmente se a sombra acústica exceder 1 cm em comprimento ⁽³⁶⁾.

Placas carotídeas hipoecogênicas e irregulares são associadas a maior risco de AVC isquêmico ⁽³⁸⁾. Além disso, a ecogenicidade das placas pode ser analisada com métodos automatizados ⁽³⁹⁾.

Considerando-se o aspecto da superfície, as lesões carotídeas iniciais apresentam-se regulares, visto que o endotélio intacto recobre a área de proliferação de células musculares lisas e de deposição de lipídeos na íntima ⁽⁴⁰⁾. Com a progressão das lesões, elas passam a ser mais suscetíveis e a desenvolver zonas internas de hemorragia, de tamanhos e graus de severidade variáveis, podendo sofrer rupturas, tornando-se ulceradas e irregulares ⁽⁴⁰⁾.

Em relação à quantificação das placas carotídeas, também não há consenso entre os estudos, mesmo entre aqueles que consideram os mesmos critérios para definição de placas ⁽²⁰⁾. Em alguns trabalhos, as placas foram caracterizadas apenas avaliando sua presença ou ausência ⁽²⁰⁾. Outros fizeram a análise visual e subjetiva da importância das placas, classificando-as em ausente, leve, moderada e severa ⁽⁴¹⁾. Em outros estudos, foi realizada a análise quantitativa do valor das placas, considerando seu número ^(21, 26), espessura ⁽⁴²⁾, área ^{(35,}

43) e volume (44, 45).

Inaba e cols (46), em metanálise envolvendo 54.336 pacientes, demonstraram que placas carotídeas tem acurácia significativa para prever eventos cardiovasculares, considerando tanto sensibilidade quanto especificidade (46). Esses estudos reunidos na metanálise sugerem que placas carotídeas são poderoso fator preditivo de risco cardiovascular.

Além disso, a maioria das placas, normalmente, é formada no bulbo ou na porção proximal da ACI (28, 30). Isso pode explicar porque as medidas do IMT desses locais são melhores preditores de risco cardiovascular, enquanto medidas do IMT na carótida comum ou em locais livres de placas são menos preditivos (28, 30).

Diferentes métodos de imagem para avaliação da aterosclerose também podem refletir fenômenos celulares e teciduais heterogêneos. As medidas de IMT refletem as fases iniciais do processo aterosclerótico, com espessamento progressivo determinado pelo influxo de células inflamatórias e musculares lisas, além da formação de xantomas (25). Por outro lado, a presença de placas costuma refletir alterações mais específicas e irreversíveis do processo aterosclerótico, como presença de núcleos lipídicos, necrose, calcificação e formação de capas fibrosas (5, 34).

1.5 ELSA-BRASIL (ESTUDO LONGITUDINAL DA SAÚDE DO ADULTO)

O ELSA-Brasil é uma coorte prospectiva de 15105 servidores públicos de de cinco universidades e uma instituição de pesquisa: Universidade de São Paulo (São Paulo/SP), Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte/MG), Instituto Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS), Universidade Federal da Bahia (Salvador/BA) e Universidade Federal do Espírito Santo (Vitória/ES), com idades entre 35 e 74 anos, de diferentes etnias, com o objetivo de avaliar doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, bem como seus determinantes biológicos e sociais (47-49). A avaliação inicial foi realizada no período de agosto de 2008 a

dezembro de 2010 ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ e consistiu em coleta de dados por entrevistas e exames laboratoriais ⁽⁵⁰⁾. As entrevistas eram padronizadas nos seis centros de investigação e objetivaram obter informações sobre características sociodemográficas, história médica, uso crônico de medicamentos, hábitos de vida, padrão alimentar, dentre outros. Os exames laboratoriais foram feitos em urina e sangue coletado em jejum e após sobrecarga de glicose. Os exames clínicos envolveram medidas antropométricas, pressão arterial, eletrocardiografia de repouso e exames de imagem (retinografia, ecocardiografia e ultrassonografia de carótidas). O delineamento do estudo e os protocolos de pesquisa do ELSA-Brasil foram publicados previamente ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

2 JUSTIFICATIVA

A ultrassonografia no modo B das artérias carótidas é método não invasivo eficaz e validado para avaliar a aterosclerose subclínica. Tanto a medida do IMT quanto a avaliação qualitativa ou quantitativa de placas carotídeas têm sido utilizados como marcadores de aterosclerose. Em metanálise envolvendo oito estudos de base populacional (37.197 participantes), Lorenz *et al.* ⁽⁵¹⁾ mostraram que, para a diferença absoluta de IMT carotídeo de 0,1 mm, o risco futuro de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral aumenta em 10-15% e 13-18%, respectivamente. Em outra metanálise envolvendo 11 estudos de base populacional (54.336 participantes), Inaba *et al.* ⁽⁴⁶⁾ mostraram que a placa carotídea, em comparação com o IMT carotídeo, teve acurácia diagnóstica significativamente maior para a previsão de eventos coronarianos. Esses achados sugerem que o espessamento médio-intimal e a presença de placas são componentes do mesmo processo aterosclerótico ou representam diferentes fenótipos ^(2, 5, 6). Uma forma de responder a essa questão é avaliar a associação de placa carotídea e IMT carotídeo aos fatores de risco cardiovascular tradicionais (FRCV), já que diferenças nessas associações indicariam tratar-se de fenótipos diferentes. Alguns estudos revelaram associação entre FRCV e o IMT carotídeo, ^(52, 53) quando medidos em áreas livres de placas. Contudo, essa associação é menor que a detectada entre os mesmos FRCV e placas carotídeas ^(54, 55). Outros estudos não confirmaram associação independente entre placas carotídeas e IMT com alguns dos FRCV ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre os FRCV com a espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns (ACC-IMT) e a presença de placas carotídeas em participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)⁽⁴⁹⁾.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação de FRCV com a espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns (ACC-IMT) e a presença de placas carotídeas em participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), em subgrupos de acordo com número de fatores de risco cardiovascular, sexo, raça e idade ≥ 60 anos.

4 METODOLOGIA

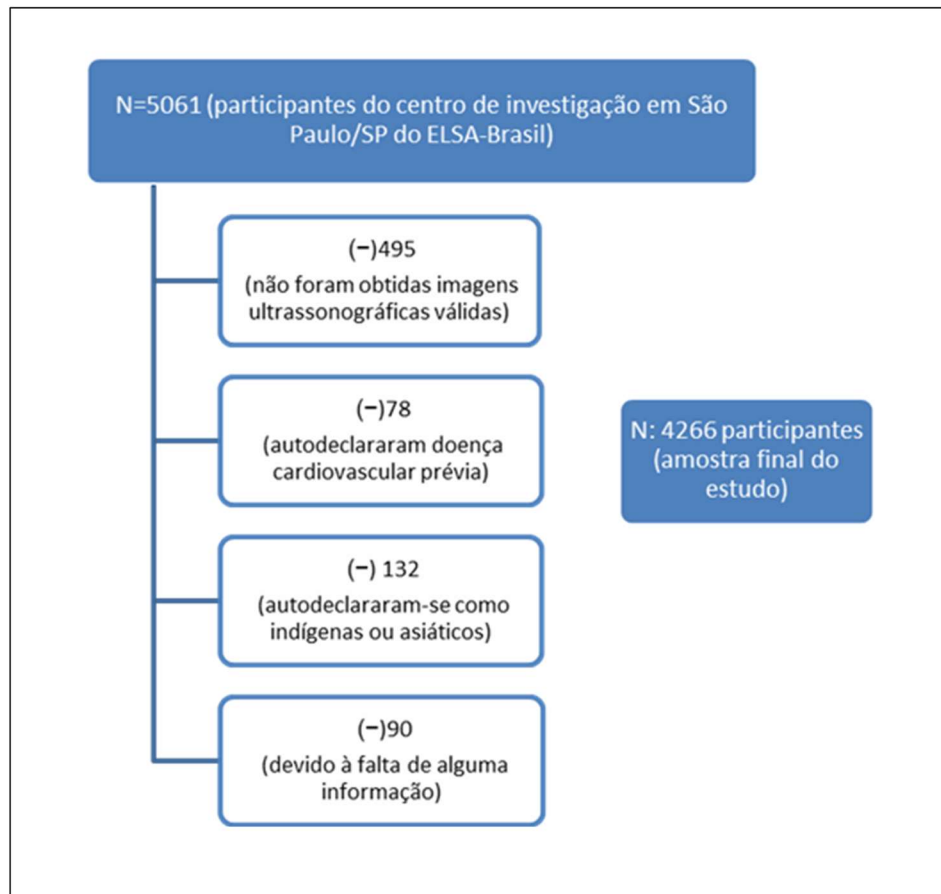
O presente estudo constitui uma análise transversal em subamostra dos participantes da linha de base do ELSA-Brasil, especificamente dos participantes recrutados pelo centro de investigação de São Paulo/SP (CI-SP).

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Aprovações pelos comitês de ética dos centros envolvidos no estudo ELSA-Brasil foram garantidos por cada uma das instituições, bem como todos os indivíduos participantes assinaram termos de consentimento ^(47, 50). O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário da USP (Anexos A e B).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados elegíveis os participantes do CI-SP, que, além de apresentarem os dados clínicos e laboratoriais sobre os fatores de risco cardiovascular, realizaram ultrassonografia de carótidas bilateralmente, com imagens padronizadas nos planos longitudinal e transversal, onde foram realizadas medidas do IMT da ACC e detecção e quantificação de placas carotídeas. Só os participantes do CI-SP foram incluídos já que todos os exames ultrassonográficos desse centro foram realizados pelo mesmo tecnólogo experiente. Dos 5.061 participantes, foram excluídos 495 que não tinham imagens válidas da carótida esquerda e direita, 132 participantes que se declararam indígenas ou asiáticos (devido ao pequeno número), 78 que relataram infarto do miocárdio anterior, revascularização coronária ou acidente vascular cerebral, e 90 participantes por falta de informação em alguma das variáveis incluídas na análise. Portanto, a amostra final foi composta por 4.266 participantes (Figura 3).

Figura 3. Fluxo de seleção dos participantes

Legenda: Processo de seleção da subamostra do Centro de Investigação do ELSA-Brasil em São Paulo incluída nesta análise.

4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

4.3.1 Características sociodemográficas e clínicas

A raça/cor foi estabelecida por autodefinição dos participantes como negros, pardos, brancos, asiáticos e indígenas^(47, 50). Os dois últimos grupos não foram incluídos nesta análise por constituírem amostras muito pequenas.

O índice de massa corporal (IMC) dos participantes foi calculado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura, em metros^(47, 50).

O nível educacional foi informado pelos participantes e estratificado como abaixo do ensino médio, ensino médio completo ou ensino superior (incompleto, completo ou acima).

Tabagismo também foi informado pelos participantes, sendo classificados em: “nunca fumou”, “ex-fumante” e “fumante atual” (47, 50).

Diabetes melitus (DM) foi definido como relato médico prévio de DM, em uso de medicação para tratar DM, glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, nível de HbA1c maior ou igual a 6,5% ou glicemia no teste de tolerância oral à glicose maior ou igual a 200 mg/dl (47, 50).

Dislipidemia foi definida como o relato de uso de hipolipemiantes ou nível de colesterol LDL maior ou igual a 130 mg/dl (47, 50).

Hipertensão arterial foi definida pelo relato de uso de medicação anti-hipertensiva, incluindo qualquer diurético, ou presença de pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg (47, 50).

4.3.2 Coleta de material para exames

A coleta de sangue foi realizada em cada centro de investigação do ELSA-Brasil (48, 60), em tubos apropriados para as diferentes análises bioquímicas. Os tubos foram centrifugados sob refrigeração e o soro ou plasma mantidos em temperatura de -86°C até envio para o Laboratório Central do ELSA, localizado no Hospital Universitário da USP, em São Paulo, onde foram feitas todas as análises. Registraram-se as medicações usadas nos 15 dias anteriores ao exame, seguindo as diretrizes do sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde para Química Terapêutica Anatômica, classificando os indivíduos de acordo com o uso de anti-hipertensivos (códigos C02, C03, C07, C08 e C09), hipoglicemiantes (código A10) e hipolipemiantes (código C10) (61).

A pressão arterial (PA) foi medida com o participante sentado, após cinco minutos de repouso, por três vezes a intervalos de um minuto. Foram usadas na análise a média da segunda e terceira medidas. A aferição foi realizada com aparelho oscilométrico validado Onrom HEM 705 CPINT (Onrom Co., Kyoto, Japan), com a temperatura do ambiente controlada (20-24°C).

4.4 ULTRASSONOGRAFIA CAROTÍDEA

Todas as imagens foram adquiridas por aferidores treinados e certificados do Centro de Leitura de Ultrassonografia localizado no Centro de Investigação do ELSA em São Paulo. A captura das imagens foi feita com aparelho de ultrassom Toshiba Aplio XG com transdutor linear de 7,5 MHz⁽⁴⁸⁾, seguindo as recomendações das Sociedades Americana e Brasileira de Ecocardiografia^(17, 62). Imagens do eixo longo (longitudinal) da ACC, bulbo e origem da artéria carótida interna (ACI), foram capturadas sob eletrocardiografia durante três ciclos cardíacos consecutivos. Foram também obtidas imagens no eixo curto (transversal) de todos os segmentos visíveis, incluindo bulbo e ACI, até o nível do ramo mandibular⁽⁴⁸⁾.

Todas as imagens foram enviadas ao Centro de Leitura de Ultrassonografia (São Paulo) onde foram analisadas *off-line* entre outubro de 2016 e março de 2017, por dois radiologistas experientes e certificados (PJSN, EHSS). Os radiologistas desconheciam as informações clínicas.

Todas as imagens válidas apresentaram boa resolução e continham os segmentos das artérias carótidas, em ambos os lados. Isso possibilitou definir os limites entre ACC, bulbo e origem da ACI. As imagens foram manipuladas em estações de trabalho com software analisador de carótidas da Toshiba®.

4.4.1 Medida do ACC-IMT

De acordo com o consenso de Mannheim, o IMT é definido como a distância entre duas interfaces vasculares: (a) lúmen vascular e camada íntima; e (b) as camadas média e adventícia^(17, 18). Para medir o IMT, cada ACC foi identificada ao longo de seu eixo longitudinal, usando um padrão de brilho e contraste. O IMT foi calculado de forma semiautomática usando o software Medical Imaging Applications (Coralville, IA, EUA), analisando três ciclos cardíacos sincronizados eletrocardiograficamente^(47, 48). Apenas a parede distal da ACC (1 cm caudal ao bulbo carotídeo, com 1 cm de comprimento) foi medida, e os valores médios para cada ACC foram obtidos^(47, 48). As atuais recomendações brasileiras para avaliação ultrassonográfica da doença aterosclerótica carotídea adotam os valores

de ACC-IMT do ELSA-Brasil como padrão para a população adulta brasileira ⁽⁶²⁾. Para as análises neste estudo, definimos IMT como a média entre os valores médios de IMT esquerdo e direito de cada indivíduo. Utilizamos o IMT como variável contínua ou categórica, com base na distribuição do IMT de acordo com idade, sexo e raça em toda a amostra do ELSA-Brasil ⁽²²⁾. O ponto de corte no 75º percentil de IMT, ajustado para idade, sexo e raça é considerado marcador de risco cardiovascular aumentado ^(17, 62).

4.4.2 Medida de placas carótídeas

Com base no consenso de Mannheim ⁽¹⁸⁾, placas foram definidas como espessamento focal (orientação perpendicular ao vaso) além da interface íntima / lúmen vascular de mais de 0,5 mm e/ou espessamento focal do IMT em mais de 50% em relação ao IMT adjacente (até 1 cm proximal ou distal ao local da medida). As paredes proximal e distal da ACC, bulbo e origem da ACI (1 cm de comprimento) foram avaliadas bilateralmente, longitudinal e transversalmente, para detecção de placa, seguindo os critérios do consenso de Mannheim ⁽¹⁸⁾. As placas foram avaliadas por julgamento visual ⁽²⁶⁾. Cada um dos 12 segmentos possíveis foi avaliado quanto à presença ou ausência de placas. Como forma de quantificação da carga de placa, a contagem de sítios que apresentavam placas rendeu um escore de 0-12 (escore de placa carótídea) ^(23, 63).

4.4.3 Estudo de reprodutibilidade das medidas ultrassonográficas

Uma subamostra foi selecionada de forma randomizada, composta de 118 participantes do CI-SP do ELSA-Brasil, que apresentassem imagens válidas de ultrassonografia das artérias carótidas esquerda e direita ^(22, 47, 48, 64). O tamanho dessa subamostra foi semelhante aos estudos de reprodutibilidade de outras coortes ^(21, 23, 26, 63). O mesmo técnico certificado (DPM) avaliou a qualidade da imagem para todas as aquisições.

As leituras das imagens obtidas foram realizadas *off-line* entre outubro de 2016 e março de 2017, no centro de leitura de São Paulo. Dois radiologistas

certificados (PJSN, EHSS) avaliaram imagens de placas usando o mesmo protocolo. Um radiologista certificado (PJSN) e um técnico treinado com experiência de mais de cinco anos (DPM) realizaram a leitura do IMT nas imagens. As observações para a concordância intraobservador foram realizadas com um intervalo mínimo de três meses entre a primeira e segunda leitura. Todos os avaliadores foram cegados para informações clínicas.

A medida média do IMT na ACC apresentou concordância excelente, intra e interobservador, com coeficiente de correlação intraclassa (ICC)^(65, 66) de 0,976 (IC 95% 0,965-0,983) e 0,979 (IC 95% 0,970-0,985), respectivamente. O escore de placas também apresentou concordância excelente, intra e interobservador, com ICC de 0,959 (IC 95% 0,942-0,971) e 0,961 (IC 95% 0,944-0,973), respectivamente. Coeficientes Kappa⁽⁶⁷⁾ para a presença ou ausência de placas para cada sítio avaliado variou entre 0,69 e 1,00 (bom a muito bom⁽⁶⁷⁾). Esses dados foram publicados em artigo a parte (Anexo C).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram relatadas como valores absolutos e porcentagens e foram comparadas entre os grupos por meio de testes qui-quadrado. As variáveis contínuas foram relatadas como médias e desvios-padrão e comparadas entre os grupos por ANOVA quando apresentaram distribuição normal, ou medianas e intervalos interquartílicos e comparadas entre grupos por meio de testes de Kruskal-Wallis quando apresentaram distribuições não normais. Usamos testes t pareados para comparar os valores médios de ACC-IMT à esquerda e à direita.

Construímos modelos de regressão logística binomial e multinomial para avaliar a associação entre a presença de placa carotídea e escore (sem placa; 1 ou 2 placas; ≥ 3 placas) e FRCV. Os modelos que usam cada fator de risco cardiovascular como a principal variável independente são apresentados como: (1) bruto, (2) ajustado para idade, sexo, raça e escolaridade; e (3) ajustado adicionalmente para os outros FRCV. Também construímos modelos de regressão linear para estudar as associações entre ACC-IMT e FRCV. Da mesma forma,

os modelos são apresentados como: (1) brutos, (2) ajustados para idade, sexo, raça e escolaridade; e (3) ajustado adicionalmente para os outros FRCV.

Para analisar o potencial sinergismo na associação entre FRCV e aterosclerose carotídea, construímos modelos de regressão linear e logística, utilizando o número de FRCV como principal variável independente. Para divulgar sinergismos multiplicativos potenciais, também construímos modelos de interação incluindo dois dos quatro FRCV estudados como variáveis independentes. Esses modelos são todos apresentados (1) brutos e (2) ajustados para idade, sexo, raça e escolaridade. Incluímos análises *post-hoc* para verificar se as associações entre as placas carotídeas ou ACC-IMT com FRCV eram homogêneas de acordo com sexo e raça. Além de apresentar modelos estratificados por essas duas variáveis, também construímos modelos incluindo termos de interação entre FRCV e sexo e termos de interação entre FRCV e raça. Esses modelos de interação foram ajustados para as demais variáveis sociodemográficas.

Dada a forte relação entre a aterosclerose carotídea e hipertensão, também analisamos a associação entre e (1) a presença de placas carotídeas; (2) o número de placas carotídeas e (3) ACC-IMT e gravidade da hipertensão. A principal variável indicadora da gravidade da hipertensão foi o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados. Classificamos a coorte em (1) sem hipertensão (grupo de referência); (2) com hipertensão, mas sem uso de medicamentos; (3) com hipertensão usando um medicamento e (4) com hipertensão usando dois ou mais medicamentos. Também realizamos análises de sensibilidade adicionando medicamento anti-hipertensivo para os participantes com pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg.

Todos os testes foram bilaterais e a significância estatística foi fixada em 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software R versão 3.5.0.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DE ACORDO COM PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT.

A mediana de idade da população estudada foi de 51 anos (IIQ: 45-58 anos) (tabela 1). Dos participantes, 2.323 eram do sexo feminino (54,5%) e 2.541 se autodeclararam brancos (59,6%). Além disso, 1.953 participantes (45,8%) tinham ensino superior completo.

Tabela 1. Características dos participantes de acordo com escore de placas carotídeas e ACC-IMT (percentil 75º para idade, sexo e raça).

| Característica | Escore de placas carotídeas | | | p-valor | ACC-IMT | | p-valor | Total 4,266 (100%) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|-----------------------|
| | 0 2,734 (64.1%) | 1 ou 2 1,005 (23.5%) | ≥3 527 (12.4%) | | <P75 3,237 (75.9%) | ≥P75 1,029 (24.1%) | | |
| Idade, mediana (IIQ) | 48.0 (43.0-54.0) | 55.0 (49.0-60.0) | 58.0 (52.0-64.0) | <0.001 | 50.0 (45.0-57.0) | 51.0 (45.0-58.0) | 0.144 | 51.0 (45.0-58.0) |
| Mulheres, N (%) | 1,626 (59.3%) | 487 (49.2%) | 210 (39.4%) | <0.001 | 1,745 (53.9%) | 578 (56.2%) | 0.126 | 2323 (54.5%) |
| Raça | | | | | | | | |
| Brancos, N (%) | 1,615 (59.1%) | 606 (60.3%) | 320 (60.7%) | 0.490 | 1,887 (58.3%) | 654 (63.6%) | 0.671 | 2,541 (59.6%) |
| Negros, N (%) | 373 (13.6%) | 144 (14.3%) | 77 (14.6%) | 0.490 | 451 (13.9%) | 143 (13.9%) | 0.671 | 594 (13.9%) |
| Pardos, N (%) | 746 (27.3%) | 255 (25.4%) | 130 (24.7%) | 0.490 | 899 (27.8%) | 232 (22.5%) | 0.671 | 1,131 (26.5%) |
| Educação | | | | | | | | |
| Ensino superior ou acima, N (%) | 1,289 (47.1%) | 462 (46.0%) | 202 (38.3%) | <0.001 | 1,540 (47.6%) | 413 (40.1%) | 0.003 | 1,953 (45.8%) |
| Ensino médio, N (%) | 1,113 (40.7%) | 370 (36.8%) | 162 (30.8%) | <0.001 | 1,211 (37.4%) | 434 (42.2%) | 0.003 | 1,645 (38.6%) |
| Até ensino médio incompleto, N (%) | 332 (12.1%) | 173 (17.2%) | 163 (30.9%) | <0.001 | 486 (15.0%) | 182 (17.7%) | 0.003 | 668 (15.7%) |
| História de tabagismo | | | | | | | | |
| Nunca fumou, N (%) | 1,594 (58.3%) | 496 (49.4%) | 190 (36.1%) | <0.001 | 1,770 (54.7%) | 510 (49.6%) | 0.024 | 2,280 (53.4%) |
| Fumante atual, N (%) | 385 (14.1%) | 184 (18.3%) | 135 (25.6%) | <0.001 | 521 (16.1%) | 183 (17.8%) | 0.024 | 704 (16.5%) |
| Fumante progressivo, N (%) | 755 (27.6%) | 325 (32.3%) | 202 (38.3%) | <0.001 | 946 (29.2%) | 336 (32.7%) | 0.024 | 1,282 (30.1%) |
| Uso de medicação | | | | | | | | |
| Anti-hipertensivo, N (%) | 469 (17.2%) | 292 (29.1%) | 213 (40.4%) | <0.001 | 670 (20.7%) | 304 (29.5%) | <0.001 | 974 (22.8%) |
| Estatinas, N (%) | 212 (8.5%) | 137 (15.2%) | 104 (21.4%) | <0.001 | 382 (11.8%) | 139 (13.5%) | <0.001 | 521 (12.2%) |
| Hipoglicemiante, N (%) | 174 (6.4%) | 102 (10.1%) | 84 (15.9%) | <0.001 | 249 (7.7%) | 111 (10.8%) | 0.033 | 360 (8.4%) |
| IMC, kg/m ² (média±DP) | 27.4±5.0 | 27.2±4.4 | 27.0±4.5 | 0.215 | 26.9±4.7 | 28.5±4.9 | <0.001 | 27.3±4.9 |
| PS, mmHg (média±DP) | 117.1±15.2 | 121.3±15.8 | 127.8±18.3 | <0.001 | 117.9±15.4 | 123.8±17.6 | <0.001 | 119.5±16.2 |
| PD, mmHg (média±DP) | 74.4±10.6 | 75.5±10.3 | 77.6±11.3 | <0.001 | 74.2±10.4 | 77.3±11.3 | <0.001 | 75.0±10.6 |
| COLTOT, mg/dl (média±DP) | 209.4±39.5 | 220.9±39.3 | 223.2±44.6 | <0.001 | 211.6±40.4 | 220.0±40.5 | <0.001 | 214.0±40.8 |
| TRIGL, mg/dl (mediana [P25-P75]) | 108.0 [76.0-157.0] | 120.0 [85.0-171.0] | 124.0 [91.0-182.5] | <0.001 | 109.0 [77.0-157.0] | 124.0 [91.0-179.0] | <0.001 | 114.0 [81.0-164.0] |
| HDL, mg/dl (média±DP) | 56.5±14.4 | 56.2±13.8 | 55.9±15.5 | 0.677 | 56.8±14.6 | 55.2±13.8 | 0.002 | 56.5±14.5 |
| LDL, mg/dl (média±DP) | 127.4±32.9 | 136.6±33.6 | 138.0±37.4 | <0.001 | 129.0±33.6 | 136.1±34.5 | <0.001 | 130.8±34.2 |
| Glicose, mg/dl (média±DP) | 107.8±23.9 | 113.4±29.9 | 119.3±38.6 | <0.001 | 108.8±25.0 | 115.2±34.1 | <0.001 | 111.1±28.3 |
| HbA1C, mg/dl (média±DP) | 5.4±0.9 | 5.6±0.9 | 5.8±1.2 | <0.001 | 5.4±0.9 | 5.6±1.1 | <0.001 | 5.5±0.9 |
| Hipertensão, N (%) | 681 (24.9%) | 354 (35.2%) | 265 (50.3%) | <0.001 | 884 (27.3%) | 416 (40.4%) | <0.001 | 1,300 (30.5%) |
| Diabetes, N (%) | 455 (16.6%) | 242 (24.1%) | 157 (29.8%) | <0.001 | 592 (18.3%) | 262 (25.5%) | <0.001 | 854 (20.0%) |
| Dislipidemia, N (%) | 1,411 (51.6%) | 650 (64.7%) | 371 (70.4%) | <0.001 | 1,780 (55.0%) | 652 (63.4%) | <0.001 | 2,432 (57.0%) |
| Medidas ultrassonográficas | | | | | | | | |
| ACC-IMT, mm (média±DP) | 0.569±0.105 | 0.646±0.130 | 0.737±0.162 | <0.001 | 0.556±0.087 | 0.753±0.131 | <0.001 | 0.609±0.133 |
| Média ACC-IMT >P75, N (%) | 524 (19.2%) | 276 (27.5%) | 229 (43.5%) | <0.001 | ND | ND | ND | 1,029 (24.1%) |
| Escore de placas | | | | | | | | |
| 0, N (%) | ND | ND | ND | ND | 2,210 (68.3%) | 524 (50.9%) | <0.001 | 2,734 (64.1%) |
| 1-2, N (%) | ND | ND | ND | ND | 729 (22.5%) | 276 (26.8%) | <0.001 | 1,005 (23.5%) |
| ≥3, N (%) | ND | ND | ND | ND | 298 (9.2%) | 229 (22.3%) | <0.001 | 527 (12.4%) |

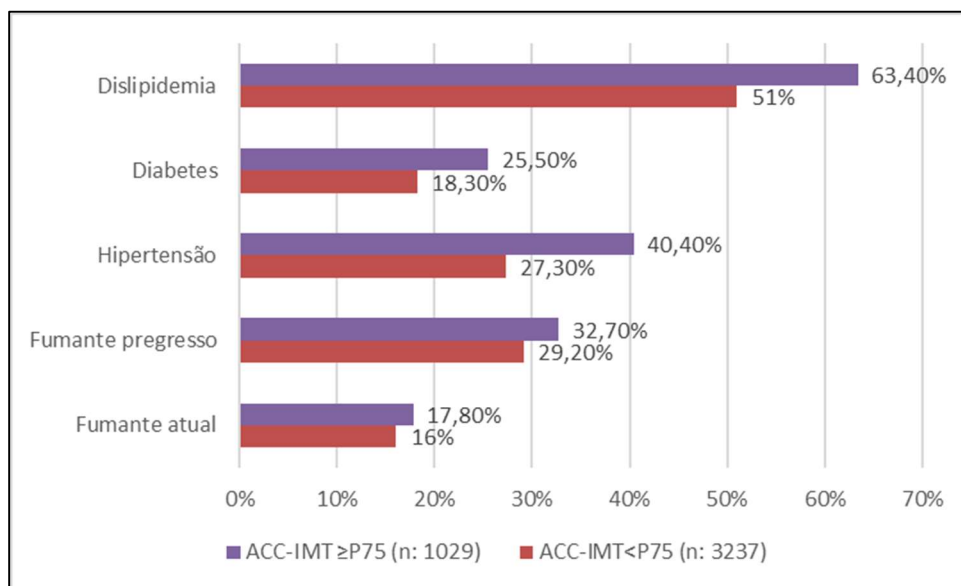
Legenda: IMC, índice de massa corpórea; ACC-IMT, “intima-media thickness” da artéria carotídea comum; COLTOT, colesterol total; PD, pressão arterial diastólica; HbA1C, hemoglo-

bina A1c; HDL, “high-density lipoprotein”; IIQ, intervalo interquartilico; LDL, “low density lipoprotein”; P25, percentil 25º; P75, percentil 75º; PS, pressão arterial sistólica; DP, desvio padrão; TRIGL, triglicérides.

O tabagismo foi relatado por 1.986 participantes (46,6%): 704 fumantes atuais (16,5%) e 1.282 ex-fumantes (30,1%). O índice de massa corporal médio da população estudada foi de $27,3 \pm 4,9$ kg / m². Hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia estavam presentes em 1.300 (30,5%), 854 (20%) e 2.432 participantes (57%), respectivamente.

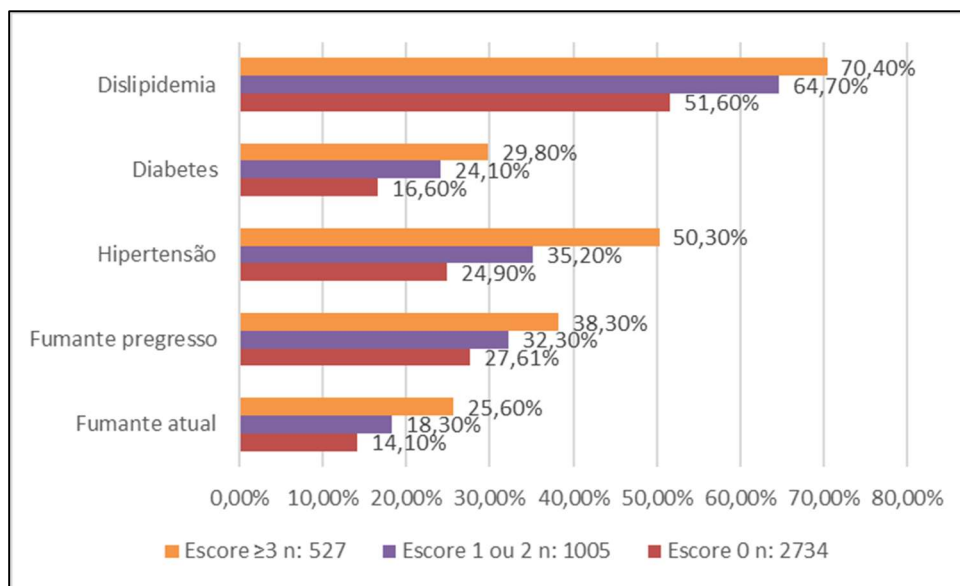
Os gráficos 1 e 2 mostram a prevalência dos FRCV de acordo com o percentil 75 de ACC-IMT e de acordo com o escore de placas carotídeas.

Gráfico 1. Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o percentil 75 de ACC-IMT



Legenda: ACC-IMT, IMT da artéria carótida comum; P75, percentil 75 ajustado para idade, sexo e raça. O gráfico mostra maior prevalência de todos os fatores de risco no grupo no percentil 75 ou acima.

Gráfico 2. Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o escore de placas carotídeas



Legenda: O gráfico mostra maior prevalência de todos os fatores de risco nos grupos com maior escore de placas.

As placas carotídeas estavam presentes em 1.532 participantes (35,9%), 1.005 com 1-2 placas (23,5%) e 527 com ≥ 3 placas (12,4%). Dos 1.532 participantes que apresentaram placas, 1.348 tinham placas localizadas no bulbo e na carótida interna proximal (88%) e 852 tinham placas no lado esquerdo (56%). Apenas 88 participantes tinham placas na parede distal da ACC (5,2%). A média do ACC-IMT da parede distal para todos os participantes foi de $0,609 \pm 0,133$ mm. A presença de placas no lado esquerdo (852/4266; 20,1%) foi um pouco mais comum do que no lado direito (775/4266; 18,1%). Da mesma forma, os valores médios de IMT foram maiores na ACC esquerda do que na direita ($0,616$ vs $0,604$ mm; $p < 0,001$).

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT.

Quando analisamos o efeito do escore de placas em associação com esses fatores, observamos que as *odds ratios* (OR) foram maiores para participan-

tes com ≥ 3 placas em comparação àqueles com 1-2 placas, em modelos ajustados. No modelo totalmente ajustado (ajustado para idade, sexo, raça, escolaridade, diabetes, dislipidemia e tabagismo), a hipertensão foi associada à presença de 1-2 placas com OR de 1,22 (1,02-1,45); para ≥ 3 placas, o OR foi de 1,86 (1,49-2,33). No mesmo modelo, a dislipidemia foi associada à presença de 1-2 placas com OR de 1,49 (1,27-1,75); para ≥ 3 placas, o OR foi de 1,84 (1,47-2,3). O tabagismo atual foi associado a um OR de 1,62 (1,31-2,01) com presença de 1-2 placas; para ≥ 3 placas, o OR foi de 3,4 (2,57-4,49), também considerando o modelo multivariado ajustado completo.

Hipertensão, dislipidemia e tabagismo atual foram associados à presença e escore de placas em todos os modelos de regressão logística (tabela 2).

Tabela 2. Associação entre fatores de risco cardiovascular, presença de placas ou escore de placas

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|--|---------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| "Odds ratios" para presença de placas através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 2.29 (2.00-2.61) | 1.42 (1.22-1.65) | 1.39 (1.19-1.63) | |
| | Diabetes | 2.01 (1.73-2.34) | 1.23 (1.03-1.45) | 1.13 (0.95-1.35) | |
| | Dislipidemia | 1.97 (1.73-2.24) | 1.61 (1.40-1.86) | 1.58 (1.36-1.82) | |
| | Fumante atual | 1.96 (1.65-2.34) | 1.96 (1.62-2.37) | 2.00 (1.65-2.43) | |
| | Fumante pregresso | 1.56 (1.35-1.80) | 1.19 (1.02-1.40) | 1.19 (1.02-1.40) | |
| "Odds ratios" para presença de placas através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.84 (1.58-2.15) | 1.25 (1.06-1.48) | 1.22 (1.02-1.45) |
| | | Diabetes | 1.81 (1.52-2.15) | 1.2 (0.99-1.45) | 1.14 (0.94-1.38) |
| | | Dislipidemia | 1.81 (1.56-2.10) | 1.51 (1.29-1.77) | 1.49 (1.27-1.75) |
| | | Fumante atual | 1.56 (1.28-1.91) | 1.60 (1.29-1.98) | 1.62 (1.31-2.01) |
| | | Fumante pregresso | 1.32 (1.12-1.55) | 1.06 (0.89-1.27) | 1.07 (0.89-1.27) |
| | Escore de placas ≥ 3 | Hipertensão | 3.40 (2.8-4.12) | 1.84 (1.48-2.28) | 1.86 (1.49-2.33) |
| | | Diabetes | 2.44 (1.98-3.02) | 1.28 (1.01-1.62) | 1.12 (0.87-1.43) |
| | | Dislipidemia | 2.33 (1.90-2.85) | 1.9 (1.53-2.37) | 1.84 (1.47-2.3) |
| | | Fumante atual | 3.03 (2.37-3.88) | 3.22 (2.45-4.24) | 3.40 (2.57-4.49) |
| | | Fumante pregresso | 2.21 (1.78-2.75) | 1.61 (1.27-2.04) | 1.63 (1.28-2.07) |

Legenda: Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, dislipidemia, fumante atual e pregresso).

Em todos os modelos de regressão linear (tabela 3), os coeficientes beta ACC-IMT também estiveram associados a esses fatores. No modelo multivariado, os coeficientes beta para hipertensão, dislipidemia e tabagismo atual foram 0,035 mm (0,027-0,043), 0,020 mm (0,013-0,027) e 0,020 mm (0,010-0,029), respectivamente.

Tabela 3. Associações entre fatores de risco cardiovascular e ACC-IMT

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Beta-coeficientes para ACC-IMT | Hipertensão | 0.083 (0.075-0.092) | 0.041 (0.033-0.049) | 0.035 (0.027-0.043) |
| | Diabetes | 0.075 (0.065-0.085) | 0.033 (0.024-0.042) | 0.024 (0.015-0.033) |
| | Dislipidemia | 0.046 (0.038-0.054) | 0.022 (0.015-0.030) | 0.020 (0.013-0.027) |
| | Fumante atual | 0.028 (0.017-0.039) | 0.017 (0.007-0.027) | 0.020 (0.010-0.029) |
| | Fumante pregresso | 0.036 (0.027-0.045) | 0.011 (0.003-0.019) | 0.012 (0.004-0.020) |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

O tabagismo pregresso foi associado à presença de placas carotídeas em todos os modelos. Quando avaliamos a carga da placa carotídea, todos os modelos com ≥ 3 placas produziram associações significativas; o OR no modelo

multi-ajustado foi de 1,63 (1,28-2,07). Nos modelos de regressão linear, os coeficientes beta ACC-IMT também foram associados positivamente no modelo multi-ajustado, com coeficiente beta de 0,024 mm (0,015-0,033).

Diabetes não foi associado à presença de placa (OR: 1,13 (0,95-1,35)) no modelo ajustado para idade, sexo, raça, educação, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão. A análise do escore de placas revelou resultados semelhantes: diabetes não foi associado a escore de 1-2 placas (OR: 1,14 [0,94-1,38]) e de ≥ 3 placas (OR: 1,12 [0,87-1,43]). No entanto, na regressão linear, os coeficientes beta ACC-IMT foram associados positivamente em todos os modelos estudados, incluindo o modelo completo (coeficiente beta 0,012 mm (0,004-0,020)).

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM O NÚMERO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.

Encontramos maiores chances de presença de placas à medida que aumenta o número de FRCV. Escore de placa mais alto e ACC-IMT mais altas também foram associadas ao aumento do número de FRCV (tabela 4).

Tabela 4. Associações entre o número de fatores de risco cardiovascular e presença de placas, escore de placas e CCA-IMT

| Número de fatores de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | 0 FRCV | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | 1 FRCV | 2.34 (1.85-2.96) | 1.82 (1.42-2.33) |
| | 2 FRCV | 4.06 (3.21-5.13) | 2.35 (1.83-3.02) |
| | 3 FRCV | 6.36 (4.91-8.24) | 3.06 (2.31-4.06) |
| | 4 FRCV | 10.06 (6.82-14.83) | 3.92 (2.58-5.95) |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | 0 FRCV | 1.0 (Referência) |
| | | 1 FRCV | 2.18 (1.69-2.82) |
| | | 2 FRCV | 3.19 (2.46-4.13) |
| | | 3 FRCV | 4.71 (3.52-6.29) |
| | | 4 FRCV | 5.26 (3.32-8.33) |
| | Escore de placa ≥ 3 | 0 FRCV | 1.0 (Referência) |
| | | 1 FRCV | 2.99 (1.85-4.81) |
| | | 2 FRCV | 7.62 (4.80-12.09) |
| | | 3 FRCV | 13.12 (8.11-21.22) |
| | | 4 FRCV | 29.73 (16.80-52.59) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | 0 FRCV | 0 (Referência) | |
| | 1 FRCV | 0.038 (0.027-0.050) | |
| | 2 FRCV | 0.096 (0.085-0.108) | |
| | 3 FRCV | 0.135 (0.122-0.149) | |
| | 4 FRCV | 0.162 (0.140-0.185) | |
| | | 0 (Referência) | 0 (Referência) |
| | | 0.015 (0.005-0.025) | 0.015 (0.005-0.025) |
| | | 0.047 (0.036-0.058) | 0.047 (0.036-0.058) |
| | | 0.068 (0.055-0.081) | 0.068 (0.055-0.081) |
| | | 0.080 (0.059-0.100) | 0.080 (0.059-0.100) |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. O modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. FRCV, fator de risco cardiovascular.

Os termos de interação nos modelos ajustados para variáveis sociodemográficas não foram significativos, exceto para uma interação positiva entre diabetes e tabagismo anterior ($p = 0,031$), mas não com tabagismo atual ($p = 0,731$) (tabela 5). Todos esses resultados podem indicar que as chances aumentadas de presença de placas com maior número de FRCV são impulsionadas por sinergismo aditivo, mas não multiplicativo.

Tabela 5. Termos de interação de primeira ordem entre FRCV (coeficiente β ; p-valor) para presença de placas em modelos ajustados

| | Diabetes | Dislipidemia | Tabagismo atual | Tabagismo progressivo |
|--------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Hipertensão | $\beta = -0.30$; $p=0.092$ | $\beta = -0.06$; $p=0.69$ | $\beta = +0.19$; $p=0.37$ | $\beta = +0.04$; $p=0.81$ |
| Diabetes | - | $\beta = -0.07$; $p=0.67$ | $\beta = +0.08$; $p=0.73$ | $\beta = +0.42$; $p=0.031$ |
| Dislipidemia | - | - | $\beta = -0.34$; $p=0.086$ | $\beta = -0.31$; $p=0.062$ |

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM O SEXO E RAÇA.

Em nossa amostra, a prevalência de qualquer placa foi maior em homens do que em mulheres (42,8% vs 30,1%; $p < 0,001$). A associação entre sexo e presença de qualquer placa foi significativa mesmo após ajuste para idade, raça e escolaridade (OR para sexo masculino: 1,73; IC95%: 1,50-2,00).

Tabela 6. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em homens.

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|--------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 2.17 (1.80-2.62) | 1.49 (1.20-1.83) | 1.46 (1.17-1.81) | |
| | Diabetes | 1.81 (1.47-2.24) | 1.22 (0.97-1.54) | 1.12 (0.88-1.43) | |
| | Dislipidemia | 1.62 (1.35-1.95) | 1.50 (1.22-1.83) | 1.48 (1.20-1.82) | |
| | Tabagismo atual | 1.98 (1.54-2.56) | 1.88 (1.42-2.48) | 1.91 (1.44-2.53) | |
| | Tabagismo progressivo | 1.40 (1.14-1.71) | 1.01 (0.81-1.27) | 0.99 (0.79-1.24) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.75 (1.40-2.18) | 1.32 (1.04-1.67) | 1.30 (1.02-1.66) |
| | | Diabetes | 1.60 (1.25-2.05) | 1.20 (0.92-1.55) | 1.13 (0.86-1.48) |
| | | Dislipidemia | 1.45 (1.17-1.80) | 1.37 (1.09-1.71) | 1.36 (1.09-1.71) |
| | | Tabagismo atual | 1.54 (1.15-2.07) | 1.52 (1.11-2.08) | 1.55 (1.13-2.12) |
| | | Tabagismo progressivo | 1.11 (0.88-1.40) | 0.88 (0.68-1.13) | 0.86 (0.67-1.11) |
| | Escore de placa ≥ 3 | Hipertensão | 3.03 (2.35-3.92) | 1.84 (1.38-2.45) | 1.83 (1.36-2.46) |
| | | Diabetes | 2.16 (1.65-2.85) | 1.27 (0.93-1.73) | 1.12 (0.81-1.54) |
| | | Dislipidemia | 1.94 (1.49-2.53) | 1.81 (1.35-2.42) | 1.77 (1.31-2.37) |
| | | Tabagismo atual | 3.00 (2.14-4.22) | 3.01 (2.05-4.41) | 3.11 (2.11-4.59) |
| | | Tabagismo progressivo | 2.06 (1.55-2.74) | 1.41 (1.02-1.94) | 1.37 (0.99-1.89) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Hipertensão | 0.074 (0.061-0.087) | 0.038 (0.026-0.051) | 0.032 (0.019-0.044) | |
| | Diabetes | 0.073 (0.058-0.087) | 0.039 (0.026-0.053) | 0.032 (0.018-0.046) | |
| | Dislipidemia | 0.039 (0.027-0.052) | 0.027 (0.016-0.039) | 0.025 (0.014-0.036) | |
| | Tabagismo atual | 0.042 (0.024-0.060) | 0.029 (0.013-0.045) | 0.030 (0.014-0.046) | |
| | Tabagismo progressivo | 0.043 (0.029-0.057) | 0.017 (0.004-0.029) | 0.015 (0.002-0.027) | |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

Tabela 7. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em mulheres.

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|--------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 2.21 (1.82-2.69) | 1.35 (1.08-1.67) | 1.33 (1.06-1.68) | |
| | Diabetes | 2.06 (1.65-2.58) | 1.23 (0.96-1.58) | 1.15 (0.89-1.49) | |
| | Dislipidemia | 2.35 (1.94-2.83) | 1.74 (1.42-2.13) | 1.69 (1.38-2.08) | |
| | Tabagismo atual | 1.86 (1.46-2.37) | 2.04 (1.57-2.66) | 2.07 (1.59-2.71) | |
| | Tabagismo progressivo | 1.56 (1.27-1.92) | 1.43 (1.14-1.79) | 1.47 (1.17-1.84) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.83 (1.46-2.28) | 1.17 (0.92-1.50) | 1.14 (0.89-1.48) |
| | | Diabetes | 1.92 (1.49-2.47) | 1.21 (0.92-1.59) | 1.17 (0.88-1.56) |
| | | Dislipidemia | 2.18 (1.77-2.70) | 1.65 (1.32-2.07) | 1.62 (1.30-2.03) |
| | | Tabagismo atual | 1.53 (1.16-2.02) | 1.68 (1.25-2.26) | 1.68 (1.25-2.27) |
| | | Tabagismo progressivo | 1.45 (1.15-1.83) | 1.32 (1.03-1.69) | 1.35 (1.05-1.73) |
| | Escore de placa ≥ 3 | Hipertensão | 3.43 (2.54-4.63) | 1.87 (1.35-2.61) | 1.97 (1.39-2.79) |
| | | Diabetes | 2.43 (1.73-3.41) | 1.28 (0.88-1.85) | 1.11 (0.76-1.64) |
| | | Dislipidemia | 2.83 (2.04-3.92) | 2.04 (1.45-2.87) | 1.93 (1.36-2.74) |
| | | Tabagismo atual | 2.87 (1.99-4.15) | 3.42 (2.29-5.10) | 3.64 (2.42-5.48) |
| | | Tabagismo progressivo | 1.92 (1.36-2.71) | 1.82 (1.26-2.62) | 1.93 (1.33-2.79) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Hipertensão | 0.087 (0.076-0.098) | 0.042 (0.032-0.052) | 0.039 (0.028-0.049) | |
| | Diabetes | 0.072 (0.059-0.086) | 0.025 (0.014-0.037) | 0.015 (0.003-0.027) | |
| | Dislipidemia | 0.050 (0.040-0.060) | 0.018 (0.009-0.027) | 0.015 (0.007-0.024) | |
| | Tabagismo atual | 0.013 (-0.001-0.028) | 0.008 (-0.004-0.020) | 0.011 (-0.001-0.023) | |
| | Tabagismo progressivo | 0.024 (0.012-0.036) | 0.008 (-0.002-0.018) | 0.010 (0.000-0.020) | |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

A prevalência de placas carotídeas foi semelhante entre os autorrelatados como raças brancas e não brancas em análises bivariadas (36,1% vs 35,6%; $p = 0,75$). Após ajuste para idade, sexo e nível educacional, as diferenças de acordo com a raça permaneceram não significativas. As associações foram em sua maioria homogêneas de acordo com sexo e raça (tabelas 6, 7, 8 e 9).

Tabela 8. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em brancos

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 2.35 (1.96-2.82) | 1.42 (1.16-1.74) | 1.39 (1.12-1.72) | |
| | Diabetes | 2.19 (1.79-2.69) | 1.32 (1.05-1.67) | 1.19 (0.94-1.51) | |
| | Dislipidemia | 2.07 (1.74-2.45) | 1.66 (1.37-2.01) | 1.62 (1.34-1.96) | |
| | Tabagismo atual | 1.98 (1.57-2.50) | 2.08 (1.61-2.69) | 2.10 (1.62-2.73) | |
| | Tabagismo progresso | 1.64 (1.36-1.96) | 1.23 (1.00-1.51) | 1.22 (1.00-1.50) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.79 (1.44-2.21) | 1.21 (0.96-1.52) | 1.17 (0.93-1.49) |
| | | Diabetes | 1.92 (1.51-2.43) | 1.30 (1.01-1.68) | 1.22 (0.94-1.59) |
| | | Dislipidemia | 1.89 (1.56-2.31) | 1.57 (1.28-1.94) | 1.55 (1.25-1.91) |
| | | Tabagismo atual | 1.63 (1.24-2.13) | 1.74 (1.31-2.31) | 1.73 (1.30-2.31) |
| | | Tabagismo progresso | 1.32 (1.07-1.64) | 1.07 (0.85-1.34) | 1.06 (0.85-1.34) |
| | Escore de placa ≥ 3 | Hipertensão | 3.77 (2.94-4.85) | 1.93 (1.46-2.57) | 1.98 (1.47-2.66) |
| | | Diabetes | 2.76 (2.09-3.64) | 1.35 (0.99-1.86) | 1.12 (0.80-1.56) |
| | | Dislipidemia | 2.45 (1.88-3.20) | 1.97 (1.47-2.64) | 1.88 (1.40-2.54) |
| | | Tabagismo atual | 2.91 (2.09-4.06) | 3.39 (2.33-4.94) | 3.58 (2.44-5.26) |
| | | Tabagismo progresso | 2.46 (1.87-3.23) | 1.79 (1.32-2.43) | 1.80 (1.32-2.45) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Hipertensão | 0.080 (0.069-0.091) | 0.037 (0.027-0.047) | 0.032 (0.021-0.042) | |
| | Diabetes | 0.072 (0.059-0.085) | 0.028 (0.017-0.040) | 0.020 (0.009-0.032) | |
| | Dislipidemia | 0.049 (0.039-0.059) | 0.024 (0.015-0.032) | 0.021 (0.013-0.030) | |
| | Tabagismo atual | 0.015 (0.000-0.030) | 0.008 (-0.005-0.020) | 0.009 (-0.003-0.021) | |
| | Tabagismo progresso | 0.038 (0.026-0.049) | 0.013 (0.003-0.022) | 0.013 (0.003-0.022) | |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

Tabela 9. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em não-brancos

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 2.29 (1.87-2.80) | 1.43 (1.14-1.79) | 1.41 (1.12-1.78) | |
| | Diabetes | 1.83 (1.46-2.30) | 1.13 (0.88-1.45) | 1.06 (0.82-1.38) | |
| | Dislipidemia | 1.83 (1.50-2.25) | 1.54 (1.24-1.91) | 1.51 (1.21-1.88) | |
| | Tabagismo atual | 1.95 (1.50-2.52) | 1.85 (1.39-2.45) | 1.90 (1.43-2.54) | |
| | Tabagismo progresso | 1.45 (1.16-1.83) | 1.13 (0.88-1.46) | 1.15 (0.89-1.49) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.96 (1.55-2.47) | 1.31 (1.02-1.68) | 1.29 (0.99-1.67) |
| | | Diabetes | 1.70 (1.31-2.20) | 1.11 (0.84-1.47) | 1.05 (0.79-1.41) |
| | | Dislipidemia | 1.70 (1.34-2.14) | 1.44 (1.13-1.83) | 1.42 (1.11-1.81) |
| | | Tabagismo atual | 1.49 (1.09-2.02) | 1.46 (1.05-2.01) | 1.49 (1.08-2.07) |
| | | Tabagismo progresso | 1.31 (1.01-1.70) | 1.06 (0.80-1.40) | 1.08 (0.81-1.42) |
| | Escore de placa ≥3 | Hipertensão | 3.11 (2.29-4.21) | 1.74 (1.25-2.42) | 1.75 (1.25-2.47) |
| | | Diabetes | 2.13 (1.53-2.94) | 1.18 (0.83-1.68) | 1.09 (0.75-1.58) |
| | | Dislipidemia | 2.15 (1.57-2.95) | 1.80 (1.29-2.51) | 1.76 (1.25-2.47) |
| | | Tabagismo atual | 3.19 (2.20-4.62) | 3.01 (2.01-4.52) | 3.18 (2.11-4.79) |
| | | Tabagismo progresso | 1.85 (1.29-2.64) | 1.35 (0.92-1.99) | 1.39 (0.94-2.05) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Hipertensão | 0.088 (0.075-0.101) | 0.046 (0.034-0.059) | 0.040 (0.028-0.053) | |
| | Diabetes | 0.079 (0.064-0.095) | 0.038 (0.024-0.052) | 0.030 (0.015-0.044) | |
| | Dislipidemia | 0.043 (0.030-0.056) | 0.020 (0.008-0.032) | 0.017 (0.005-0.029) | |
| | Tabagismo atual | 0.043 (0.025-0.060) | 0.031 (0.015-0.046) | 0.034 (0.019-0.050) | |
| | Tabagismo progresso | 0.034 (0.019-0.049) | 0.010 (-0.004-0.023) | 0.011 (-0.002-0.024) | |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

Os modelos de interação mostraram chances significativamente maiores de presença de placas associadas ao tabagismo passado em mulheres em comparação com os homens (p para interação = 0,032), mas uma associação menos intensa entre ACC-IMT e tabagismo atual em mulheres em comparação com os homens (p para interação = 0,048). A associação entre tabagismo atual e ACC-IMT foi mais forte em não brancos do que em brancos (p para interação = 0,025), embora não tenham sido observadas diferenças para a associação entre tabagismo anterior e ACC-IMT de acordo com a raça (p = 0,82). Nenhum outro termo de interação foi significativo.

5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM IDADE \geq 60 ANOS.

Entre os indivíduos com 60 anos ou mais, a presença de placas carotídeas foi observada em 520/841 (63,9%) participantes, e a média do ACC-IMT foi de $0,713 \pm 0,129$ mm. A tabela 10 mostra os resultados dos modelos de regressão restritos a indivíduos com 60 anos ou mais. Nesse subgrupo, apenas a hi-

pressão foi consistentemente associada à presença de placa ($p = 0,006$), escore de placa ≥ 3 ($p < 0,001$) e maior ACC-IMT ($p = 0,016$) em modelos completos.

Tabela 10. Associações entre fatores de risco cardiovascular e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT em participantes com ≥ 60 anos

| Fator de risco cardiovascular | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Hipertensão | 1.79 (1.34-2.40) | 1.57 (1.16-2.13) | 1.56 (1.13-2.15) | |
| | Diabetes | 1.48 (1.08-2.02) | 1.29 (0.93-1.79) | 1.17 (0.83-1.64) | |
| | Dislipidemia | 1.27 (0.94-1.72) | 1.33 (0.98-1.82) | 1.31 (0.96-1.80) | |
| | Tabagismo atual | 2.09 (1.26-3.48) | 2.04 (1.21-3.44) | 2.19 (1.29-3.70) | |
| | Tabagismo progresso | 1.23 (0.90-1.67) | 1.19 (0.86-1.64) | 1.20 (0.87-1.65) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Hipertensão | 1.43 (1.03-2.00) | 1.35 (0.96-1.90) | 1.30 (0.91-1.86) |
| | | Diabetes | 1.38 (0.97-1.96) | 1.32 (0.91-1.90) | 1.24 (0.85-1.80) |
| | | Dislipidemia | 1.16 (0.83-1.64) | 1.20 (0.84-1.69) | 1.19 (0.84-1.69) |
| | | Tabagismo atual | 1.59 (0.90-2.81) | 1.55 (0.87-2.77) | 1.63 (0.91-2.91) |
| | | Tabagismo progresso | 0.94 (0.66-1.33) | 0.93 (0.65-1.33) | 0.93 (0.65-1.34) |
| | Escore de placa ≥ 3 | Hipertensão | 2.38 (1.67-3.38) | 1.97 (1.35-2.87) | 2.07 (1.39-3.07) |
| | | Diabetes | 1.61 (1.11-2.32) | 1.28 (0.86-1.90) | 1.09 (0.72-1.65) |
| | | Dislipidemia | 1.42 (0.98-2.06) | 1.55 (1.05-2.29) | 1.51 (1.01-2.25) |
| | | Tabagismo atual | 2.96 (1.66-5.28) | 3.03 (1.65-5.56) | 3.45 (1.85-6.41) |
| | | Tabagismo progresso | 1.73 (1.19-2.51) | 1.67 (1.12-2.49) | 1.72 (1.15-2.57) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Hipertensão | 0.041 (0.022-0.059) | 0.029 (0.010-0.047) | 0.024 (0.004-0.043) | |
| | Diabetes | 0.039 (0.020-0.059) | 0.028 (0.008-0.047) | 0.022 (0.002-0.042) | |
| | Dislipidemia | 0.013 (-0.006-0.032) | 0.014 (-0.005-0.033) | 0.013 (-0.006-0.032) | |
| | Tabagismo atual | 0.007 (-0.022-0.037) | 0.009 (-0.020-0.038) | 0.012 (-0.017-0.041) | |
| | Tabagismo progresso | 0.001 (-0.020-0.019) | 0.001 (-0.018-0.021) | 0.002 (-0.017-0.021) | |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, PLACAS CAROTÍDEAS E ACC-IMT DE ACORDO COM SEVERIDADE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL, MEDIDA PELO NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CONTROLE.

Analizamos também a associação entre placas carotídeas ou ACC-IMT classificando os indivíduos de acordo com o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados (tabela 11). Indivíduos em uso de medicamentos anti-hipertensivos apresentaram maior chance de apresentar placas carotídeas, maior chance de ter 3 ou mais placas e maior ACC-IMT. As análises de sensibilidade, adicionando um medicamento anti-hipertensivo para os participantes com pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg, levaram a conclusões semelhantes.

Tabela 11. Associação entre a severidade da hipertensão e presença de placa, escore de placa e ACC-IMT

| <i>De acordo com o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados</i> | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Odds ratios para presença de placa através de modelos logísticos binários | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | |
| | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 1.52 (1.20-1.92) | 1.09 (0.84-1.40) | 1.03 (0.79-1.34) | |
| | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 2.71 (2.23-3.28) | 1.71 (1.38-2.11) | 1.70 (1.37-2.12) | |
| | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 2.53 (2.08-3.08) | 1.39 (1.11-1.73) | 1.39 (1.11-1.75) | |
| Odds ratios para escore de placa através de modelos logísticos multinomiais | Escore de placa 1-2 | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 1.21 (0.91-1.60) | 0.94 (0.70-1.27) | 0.90 (0.67-1.22) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 2.19 (1.76-2.74) | 1.50 (1.18-1.90) | 1.48 (1.16-1.88) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 2.04 (1.63-2.56) | 1.25 (0.98-1.60) | 1.23 (0.95-1.58) |
| | Escore de placa ≥ 3 | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 2.29 (1.66-3.16) | 1.44 (1.01-2.06) | 1.35 (0.93-1.94) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 3.98 (3.06-5.17) | 2.29 (1.72-3.06) | 2.36 (1.75-3.17) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 3.75 (2.88-4.89) | 1.71 (1.27-2.30) | 1.82 (1.34-2.49) |
| Beta-coeficientes para ACC-IMT através de modelos lineares | Sem hipertensão | 0 (Referência) | 0 (Referência) | 0 (Referência) | |
| | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 0.065 (0.051-0.080) | 0.039 (0.026-0.052) | 0.035 (0.022-0.048) | |
| | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 0.087 (0.075-0.100) | 0.043 (0.032-0.055) | 0.038 (0.027-0.049) | |
| | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 0.092 (0.080-0.105) | 0.039 (0.027-0.050) | 0.032 (0.020-0.044) | |
| <i>De acordo com o número de anti-hipertensivos usados, adicionando uma medicação para aqueles com PS ≥ 160 mmHg ou PD ≥ 100 mmHg</i> | | Modelo bruto | Modelo 1 | Modelo 2 | |
| Modelos logísticos binários | OR para presença de placa | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 1.52 (1.20-1.92) | 1.04 (0.78-1.38) | 0.99 (0.74-1.32) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 2.71 (2.23-3.28) | 1.63 (1.32-2.01) | 1.62 (1.31-2.00) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 2.53 (2.08-3.08) | 1.43 (1.15-1.77) | 1.43 (1.15-1.78) |
| Modelos logísticos multinomiais | OR para escore de placa 1-2 | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 1.21 (0.91-1.60) | 0.97 (0.71-1.34) | 1.22 (0.81-1.83) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 2.19 (1.76-2.74) | 1.41 (1.12-1.78) | 2.22 (1.68-2.95) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 2.04 (1.63-2.56) | 1.26 (1.00-1.60) | 1.82 (1.37-2.43) |
| | OR para escore de placa ≥ 3 | Sem hipertensão | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 2.29 (1.66-3.16) | 0.93 (0.67-1.28) | 1.14 (0.75-1.72) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 3.98 (3.06-5.17) | 1.39 (1.10-1.76) | 2.27 (1.69-3.03) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 3.75 (2.88-4.89) | 1.24 (0.97-1.58) | 1.95 (1.44-2.63) |
| Modelos lineares | Beta-coeficientes para ACC-IMT | Sem hipertensão | 0 (Referência) | 0 (Referência) | 1.0 (Referência) |
| | | Com hipertensão, mas sem uso de medicação | 0.065 (0.051-0.080) | 0.034 (0.019-0.048) | 0.030 (0.016-0.044) |
| | | Com hipertensão com uso de 1 medicação | 0.087 (0.075-0.100) | 0.042 (0.032-0.053) | 0.038 (0.027-0.049) |
| | | Com hipertensão com uso de ≥ 2 medicações | 0.092 (0.080-0.105) | 0.043 (0.031-0.054) | 0.036 (0.025-0.048) |

Legenda: ACC-IMT, espessura médio-intimal da artéria carótida comum; OR, razão de chances do inglês "Odds ratio"; PD, pressão arterial diastólica; OS, pressão arterial sistólica. Modelo 1 foi ajustado para idade, sexo, raça e educação. Modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 além de ajustado para os outros fatores de risco cardiovascular.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo de base comunitária e em indivíduos de meia-idade, placas carotídeas estavam presentes em quase quatro de cada 10 participantes. A média do ACC-IMT da parede distal para todos os participantes foi de $0,609 \pm 0,133$ mm. O perfil dos fatores de risco tradicionais modificáveis, como hipertensão, dislipidemia e tabagismo (passado e atual) associados à placa carotídea e ACC-IMT foi semelhante. A diferença mais importante foi o diabetes; embora tenha sido associado ao ACC-IMT, não foi associado às placas carotídeas nos modelos multivariados. Este achado indica que as placas carotídeas e o ACC-IMT podem representar diferentes fenótipos de aterosclerose subclínica.

Outros estudos avaliaram a prevalência de placa carotídea e IMT usando ultrassom modo B (23, 42, 57-59, 68-71). Entre eles, é importante reconhecer que estudos em outros países latino-americanos (70,71) também analisaram a associação entre FRCV e achados ultrassonográficos nas artérias carótidas. Del Brutto *et al.* (70), em amostra da zona rural do Equador, mostraram que o aumento do IMT global estava associado à idade, sexo masculino, dieta inadequada, hipertensão e perda dentária severa. Por outro lado, a presença de placas carotídeas foi associada ao aumento da idade, baixa atividade física e hipertensão. Touboul *et al.* (71) também estudaram a associação de FRCV com ACC-IMT e placas carotídeas. No estudo PARC-AALA (Paroi artérielle et Risque Cardiovasculaire in Asia, Africa/ Middle East and Latin America), eles demonstraram que o ACC-IMT e a presença de placa carotídea estavam associados ao aumento dos escores de risco cardiovascular de Framingham e de acidente vascular cerebral. A comparação direta entre esses estudos é difícil, porque os protocolos de detecção de placa e medidas de IMT são marcadamente heterogêneos. Diferenças na aquisição de imagem, segmentação da artéria carótida, algoritmos de software e definição de placa irão influenciar as medições de IMT e avaliação da placa (23, 42, 57-59, 68, 69).

Nossos achados sobre diabetes, placas carotídeas e ACC-IMT estão em contraste com os resultados relatados por Sturlaugsdottir *et al.* (59). Naquele estudo, eles encontraram associação entre placas e diabetes, mas não entre

ACC-IMT e diabetes, enquanto em nosso estudo encontramos o contrário. Eles examinaram 6.524 participantes (idade: 25-69 anos) no estudo de base populacional REFINE (Risk Evaluation For INfarct Estimates) – Reykjavik study, uma amostra com prevalência de placas carotídeas e diabetes de 44,9% e 4,5%, respectivamente. Além disso, eles mediram as paredes proximais e distais da ACC-IMT, o que pode aumentar os valores médios do ACC-IMT. É estabelecido que a medição da parede proximal é menos reprodutível e associada a artefatos de ganho de brilho, que se traduz em maior espessura do IMT^(17, 18). A média do ACC-IMT foi de $0,73 \pm 0,14$ mm. Diabetes mellitus foi definido por eles como: autorrelato, uso de medicação ou concentração de glicose sérica em jejum $\geq 7,0$ mmol / l. Os critérios diagnósticos para diabetes no ELSA-Brasil foram mais abrangentes, contribuindo para o achado de maior prevalência⁽⁷²⁾. Em nosso estudo, diabetes foi definido como história médica prévia de diabetes, uso de medicamentos para seu tratamento, glicemia de jejum ≥ 126 mg / dl, nível de HbA1c $\geq 6,5\%$ ou teste de tolerância oral à glicose por 2 h ≥ 200 mg / dl^(48, 50, 60). Nossos critérios de diabetes incluem comparativamente indivíduos com doença menos grave, e isso pode ser parcialmente responsável por nossos achados, considerando uma associação não linear entre glicemia de jejum com doenças vasculares em um grupo com pré-diabetes ou sem diabetes, conforme relatado anteriormente em metanálise⁽⁷³⁾.

Semelhante ao presente estudo, outros estudos não encontraram associação significativa entre placas carotídeas e diabetes^(56, 58). Em 2015, Hakon *et al.*⁽⁵⁸⁾ analisaram transversalmente uma coorte de base populacional norueguesa de 3.683 participantes, população mais velha que a nossa (idade entre 63-65 anos). Eles não encontraram associação significativa com as placas carotídeas em seus modelos multivariados (OR: 1,009 [0,945-1,077]; p = 0,797). Nesse estudo, eles definiram diabetes mellitus como HbA1c $\geq 6,5\%$ e / ou glicemia de jejum $\geq 7,0$ mmol / L e/ou uso de hipoglicemiantes; eles relataram uma prevalência de 11% (405 participantes). Placas carotídeas e o ACC-IMT foram avaliados de acordo com o Consenso de Mannheim⁽²⁾. A média de ACC-IMT foi de $0,73 \pm 0,11$ mm, e as placas ateroscleróticas da carótida estavam presentes em 87% dos participantes. A maior parte dos FRCV, com exceção de diabetes, obesidade e relação cintura-quadril, foram independentemente

associados ao escore de placa. Em contraste, apenas sexo, hipertensão, obesidade, tabagismo atual e doença cerebrovascular foram associados com o ACC-IMT.

A intensidade, duração e combinação com outros fatores de risco podem explicar o mecanismo pelo qual o diabetes afeta a aterosclerose⁽⁷³⁾. Além disso, o diabetes resulta em hipertrofia muscular vascular, que atua principalmente na camada média vascular e é diferente da aterosclerose⁽⁷⁴⁾. Portanto, a associação entre IMT e diabetes pode ser explicada por dois mecanismos⁽³⁴⁾. O primeiro está relacionado a um fenômeno precoce da aterosclerose e é um precursor da formação da placa carotídea. O segundo é um mecanismo adaptativo com hipertrofia da camada média da carótida, relacionado ao envelhecimento, hipertensão, hiperinsulinemia e diabetes. Esses dois mecanismos de aumento de IMT não podem ser diferenciados pelo exame de ultrassom⁽³⁴⁾.

Também é importante reconhecer que essas alterações na estrutura carotídea podem representar diferentes fenótipos. O IMT da carótida pode ser aumentado mesmo antes do diabetes clínico ser reconhecido, conforme relatado anteriormente por Hunt *et al.*⁽⁷⁵⁾, com dados do Mexico City Diabetes Study. Isso é consistente com o fato de que a hiperinsulinemia, um forte estímulo à hipertrofia muscular vascular, também precede o diabetes clínico. Esse pode ser um mecanismo adicional, concomitante ao desenvolvimento da aterosclerose carotídea, e poderia explicar as associações mais fortes entre ACC-IMT (em comparação com placas carotídeas) e diabetes encontradas em alguns estudos, como o nosso.

O tabagismo é um dos fatores de risco mais importantes para aterosclerose^(23, 54, 56-59, 68). Neste estudo, isso foi refletido por um OR de 2,0 para presença de placa e um OR de 3,4 para ≥ 3 placas em fumantes atuais, mesmo quando considerados os modelos totalmente ajustados e a baixa prevalência de tabagismo atual na amostra. Está estabelecido que fumar é um forte fator de risco para placas carotídeas e ACC-IMT⁽⁶³⁾. Uma possível explicação é que o processo de inflamação crônica associado ao tabagismo pode danificar as células endoteliais das artérias carótidas e favorecer o acúmulo de fatores

sanguíneos trombogênicos ⁽⁵⁾. No Northern Manhattan Study (NOMAS), o tabagismo mostrou um impacto diferente nas placas carotídeas e IMT ^(52, 54). Em estudo transversal de 1.790 indivíduos sem AVC (idade média: 69 ± 9 anos), Rundek *et al.* ⁽⁵²⁾ demonstraram que $<1\%$ da variância do IMT carotídeo foi explicada por anos-maço de fumo. Além disso, usando dados do NOMAS e a definição da placa carotídea proposta pelo consenso de Mannheim, Kuo *et al.* ⁽⁵⁴⁾ encontraram prevalência de placas de 58%, e mostraram que o coeficiente de determinação do tabagismo foi de 2,2% em contribuição para a variância da área total da placa.

A hipertensão foi outro fator de risco independente para placas carotídeas e ACC-IMT em todos os modelos ajustados, o que também é consistente com resultados de estudos anteriores ^(56, 58, 59). Além disso, também encontramos associação entre as placas carotídeas e o ACC-IMT e o número de anti-hipertensivos utilizados. Ele reforça que pode existir relação dose-resposta significativa entre o grau de hipertensão e aterosclerose carotídea, também anteriormente relacionada ⁽⁷⁶⁾. A relação entre hipertensão e aterosclerose pode ser bidirecional, porque a pressão de pulso elevada pode causar tensão de cisalhamento e pode induzir disfunção endotelial ⁽⁷⁷⁾. No entanto, indivíduos com artérias ateroscleróticas podem apresentar pressão de pulso elevada, pois a rigidez arterial está associada à aterosclerose ⁽⁷⁷⁾. No estudo de Rotterdam, hipertensão e pressão arterial sistólica não previram significativamente um aumento de ACC-IMT. Contudo, hipertensão foi um dos preditores independentes do aumento no número de placas ⁽⁷⁸⁾. Também é importante notar que em nosso estudo, no subgrupo de indivíduos com 60 anos ou mais, apenas hipertensão foi consistentemente associada à presença de placa, escore de placa ≥ 3 e maior ACC-IMT. Esse achado sugere que a hipertensão pode ser fator de risco ainda mais importante para aterosclerose carotídea neste subgrupo.

Nossos dados também identificaram a dislipidemia como fator associado à carga de placa e ACC-IMT, de forma semelhante a outros estudos ^(79, 80). A dislipidemia pode desempenhar papel importante por meio do influxo de lipídios nos locais das lesões vasculares. Em estudo sobre determinantes de

aterosclerose em jovens, os níveis de colesterol foram fortemente associados a estrias de gordura e fibroateromas não complicados⁽⁸¹⁾. No entanto, pode haver diferenças na associação de IMT e placas carotídeas com hipercolesterolemia. Da mesma forma, usando dados do NOMAS, Rundek *et al.*⁽⁵²⁾ explicaram 0,9% da variação na média do IMT carotídeo, enquanto Kuo *et al.*⁽⁵⁴⁾ explicaram 0,2% da variação da área total da placa carotídea pelo LDL.

Em nossa amostra, a prevalência de qualquer placa foi maior em homens do que em mulheres. Isso é consistente com os resultados dos estudos REFINE-Reykjavik⁽⁵⁹⁾ and Tromso⁽⁸²⁾. É importante notar que esses estudos recrutaram participantes de diferentes faixas etárias em comparação com ELSA-Brasil. Diferenças na prevalência da placa de acordo com o sexo parecem ocorrer em todas as idades acima de 25 anos, exceto para aqueles com 75 anos ou mais⁽⁸²⁾, para quem o viés de sobrevivência pode, até certo ponto, afetar os achados. Por outro lado, os resultados de nossos modelos apontaram que as associações entre FRCV e placa carotídea e ACC-IMT não são consistentemente influenciadas pelo sexo, sugerindo que essas diferenças na prevalência não são mediadas por efeito mais forte da hipertensão, diabetes, dislipidemia ou tabagismo na aterosclerose carotídea em homens.

Nosso estudo não demonstrou diferenças significativas entre negros e brancos em relação à associação com placas carotídeas diferindo das descobertas de Li *et al.*⁽⁶⁸⁾, que avaliaram amostra de 14.046 participantes com idades entre 45 a 64 anos na linha de base do Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. A associação entre FRCV e placas carotídeas e ACC-IMT também não foi significativamente diferente de acordo com a raça em nossa amostra. Isso contrasta com as descobertas de Gijsberts *et al.*⁽⁸³⁾. Esses autores realizaram metanálise envolvendo 17 coortes de base populacional, em todo o mundo, com 60.211 participantes sem doença cardiovascular no início do estudo. Eles encontraram associações diferentes entre fatores de risco e ACC-IMT, de acordo com a etnia. A associação entre idade e ACC-IMT foi mais fraca em negros e hispânicos; a pressão arterial sistólica foi mais fortemente associada a ACC-IMT em asiáticos e HDL-colesterol e tabagismo foram menos associados com ACC-IMT em negros.

Nosso estudo tem vários pontos fortes. Pelo que sabemos, até o

momento, este é o maior estudo da América Latina analisando a associação de FRCV tradicional a placas carotídeas extracranianas. A maioria dos grandes estudos foi realizada no Hemisfério Norte (20, 21, 26, 42, 63, 68), geralmente envolvendo participantes mais velhos e com baixa miscigenação, enquanto que a população brasileira é racialmente miscigenada (84).

No entanto, as limitações deste estudo também devem ser reconhecidas. Devido a seu desenho transversal, não é possível inferir causalidade. Além disso, o protocolo ELSA-Brasil foi focado em seção predefinida do território carotídeo para alcançar maior reprodutibilidade entre os locais. Embora essa seção incluísse a ACC, o bulbo carotídeo e o ACI de ambos os lados, as placas que se estendiam para além dessa seção predefinida não foram completamente documentadas. Portanto, a medição da área da placa ou da espessura máxima da placa não foi possível.

Por outro lado, o escore de placa, conforme definido neste artigo, foi de fácil aplicação e exibiu excelente confiabilidade. Na prática clínica, esse índice pode ser obtido em curto período por médico ou técnico treinado. Já as imagens de captura e medição da área total da placa podem ser mais demoradas. Além disso, a escolaridade dos participantes era superior ao esperado para a população brasileira em geral. Se a menor escolaridade favorece o aumento do processo aterosclerótico, essa amostra pode representar menor prevalência de aterosclerose carotídea.

O protocolo do ELSA-Brasil incluiu gravação em vídeo para medições de IMT exclusivamente na ACC. Isso também foi adotado em outros estudos (58, 59). Apesar de nosso protocolo de aquisição de imagem ter todos os segmentos carotídeos incluídos, nós apenas medimos adequadamente o IMT nas artérias carótidas comuns (ACCs). As medições de ACC-IMT foram realizadas usando angulação de transdutor específico (para ver o IMT como linha completamente paralela à tela em imagens longitudinais da carótida) e leitura assistida por computador durante três ciclos cardíacos eletrocardiográficos. Aquisições semelhantes não foram adotadas para os outros segmentos das carótidas. Esse protocolo teve como objetivo garantir o treinamento adequado e consequente alta reprodutibilidade em todos os centros. Para aplicar essas especificações em ACIs e bulbos, teríamos problemas com a reprodutibilidade e o tempo gasto durante o exame, por isso, optamos por nos concentrar nas ACCs. Embora

reconheçamos essa limitação do estudo, é importante notar que outros estudos também optaram por avaliar exclusivamente a ACC-IMT ^(58, 59).

7 CONCLUSÕES

1. Hipertensão, dislipidemia, tabagismo atual ou progresso foram independentemente associados às placas carotídeas e a maior ACC-IMT, em modelos multivariados.
2. Em modelos multivariados, diabetes foi independentemente associado a maior ACC-IMT, porém não foi independentemente associado às placas carotídeas.
3. ACC-IMT e placas podem representar fenótipos diferentes de aterosclerose.
4. Placas e ACC-IMT também foram associados ao aumento do número de fatores de risco cardiovascular.
5. Placas e ACC-IMT foram associados ao número de anti-hipertensivos utilizados, indicando relação dose-resposta entre o grau de hipertensão e aterosclerose carotídea.
6. As associações entre fatores de risco cardiovascular, placas e ACC-IMT foram homogêneas de acordo com sexo e raça.
7. No subgrupo de indivíduos com 60 anos ou mais, apenas hipertensão foi consistentemente associada à presença de placa, escore de placa ≥ 3 e maior ACC-IMT.

8 REFERÊNCIAS

1. Lotufo PA, Bensen IM. Stroke mortality in Brazil : one example of delayed epidemiological cardiovascular transition. *J Stroke*. 2009;4 (February):40-1.
2. Levy D. Combating the Epidemic of Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2012;308 (24):2624-5.
3. Roth GA *et al*. Global, regional and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980 - 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
4. Insull W. The Pathology of Atherosclerosis : Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *AJM [Internet]*. 2009;122 (1):S3-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.013>.
5. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014;114 (12):1852-66.
6. Lotufo PA. New findings about atherosclerosis in Brazil from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *São Paulo Med J*. 2016;134 (3):185-6.
7. Lotufo PA. Arteriosclerosis in Brazil. Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *São Paulo Med J*. 2018;136 (2):101-2.
8. Wilkinson IB, Mceniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and Atherosclerosis Guilty by Association. *Hypertension*. 2009;54 (6):1213-5.
9. Goff DC, Lloyd-jones DM, Bennett G, Coady S, Agostino RBD, Gibbons R, *et al*. ACC / AHA Prevention Guideline 2013 ACC / AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;49-73.
10. Ning H, Thomas A, Horn L Van, Ph D, Tracy RP, Ph D, *et al*. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2012;366 (4):321-9.
11. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM,

- et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117 (6):743-53.
12. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Hear J*. 2010;18 (12):598-603.
 13. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu C, Liu C, Mack WJ. Relation of Framingham Risk Score to Subclinical Atherosclerosis Evaluated Across Three Arterial Sites. *Am J Cardiol*. 2008;102:825-30.
 14. Shah P. Screening Asymptomatic Subjects for Subclinical Atherosclerosis. Can We, Does It Matter and Should We? *JAC [Internet]*. 2010;56 (2):98-105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.081>.
 15. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of Atherosclerosis by Imaging. *AJM [Internet]*. 2009;122 (1):S15-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.014>.
 16. Naqvi TZ LM. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc IMAGING*. 2014;7 (10):1025-38.
 17. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, *et al.* Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascula. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21 (Mc 3248):93-111.
 18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco F, Bornstein N *et al.* Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004 - 2006 - 2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.
 19. Howard G, Burke GL, Evans GW, Iii JRC, Riley W, Arnett D, *et al.* Relations of Intimal-Medial Thickness Among Sites Within the Carotid Artery as Evaluated by B-Mode Ultrasound. *Stroke*. 1994;25 (December):1581-7.
 20. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *JAC [Internet]*. 2010;55 (15):1600-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>.

21. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, *et al.* Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;219 (2):917-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024>.
22. Santos I, Bittencourt S, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness Value Distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237:227-35.
23. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, *et al.* Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8 (Mc 3248).
24. Polak JF, Johnson C, Harrington A, Wong Q, Leary DHO, Burke G, *et al.* Changes in Carotid Intima-Media Thickness During the Cardiac Cycle : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2012;1 (July 2000):1-8.
25. Pignoli, P; Tremoli, E; Poli, A; Oreste, P; Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74 (6):1399-406.
26. Hollander M, Bots M, Iglesias del Sol A, Koudstaal P, Witteman J, Grobbee D, *et al.* Carotid Plaques Increase the Risk of Stroke and Subtypes of Cerebral Infarction in Asymptomatic Elderly. The Rotterdam Study. *Circulation*. 2002;105:2872-8.
27. Maria C, Freire V, Luiz A, Ribeiro P, De MCC, Maria Â, *et al.* Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811-7.
28. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically Assessed Carotid Morphology and the Risk of Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11 (January 1987):1245-9.
29. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, *et al.* Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors : The Atherosclerosis Risk in

- Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.
30. O'Leary, Daniel D, Polak JF, Kronmal RO, Kittner SJ, Bond MG, Jr SKW, *et al.* Distribution and Correlates of Sonographically Detected Carotid Artery Disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1992;23(12):1752-60.
 31. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J.* 2010;31:2041-8.
 32. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257:430-7.
 33. Spence JD, Hackam DG. Treating Arteries Instead of Risk Factors A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis. *Stroke.* 2010;41:1193-9.
 34. Finn A V, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation Between Carotid Intimal / Medial Thickness and Atherosclerosis A Point of View From Pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:177-81.
 35. Spence JD, Eliasziw M, Diccico M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid Plaque Area: A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy. *Stroke.* 2002;33:2916-23.
 36. de Bray J, Baud J, Dauzat M. Consensus Concerning the Morphology and the Risk of Carotid Plaques. *Cerebrovasc Dis.* 1997;7:289-96.
 37. Reilly LM, Francisco S, Lusby RJ, Hughes L, Francisco S, Ferrell LD, *et al.* Carotid Plaque Histology Using Real-Time Ultrasonography Clinical and Therapeutic Implications. *Am J Surg.* 1983;146:188-93.
 38. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. History of Asymptomatic Carotid Plaque Natural. *Arch Surg.* 1985;120 (9):1010-2.
 39. Elatrozy T, Nicolaidis A, Tegos T, Griffin M. The Objective Characterisation of Ultrasonic Carotid Plaque Features. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;16:223-30.

40. Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Tokuda K, Kaneko S, *et al.* New Criteria for the Sonographic Diagnosis of a Plaque Ulcer in the Extracranial Carotid Artery. *Am J Roentgnology*. 2012;198 (May):1161-6.
41. Peters SAE, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR, *et al.* The Use of Plaque Score Measurements to Assess Changes in Atherosclerotic Plaque Burden Induced by Lipid-Lowering Therapy Over Time: The METEOR Study. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18 (9):784-95.
42. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind M, Paik M, RL S. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70:1200-7.
43. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen M, Njølstad I. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke. A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke*. 2011;42:972-8.
44. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD. 3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume. A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies. *Stroke*. 2005;35:1904-9.
45. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entrekkin R, Garcia M, Falk E, *et al.* Carotid Plaque Burden as a Measure of Subclinical Atherosclerosis. Comparison With Other Tests for Subclinical Arterial Disease in the High Risk Plaque BioImage Study. *JACC Cardiovasc IMAGING* [Internet]. 2012;5 (7):681-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.03.013>
46. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events : A meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012;220 (1):128-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044>.
47. Aquino E *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2012;175 (4):315-24.
48. Mill JG *et al.* Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47 (Supl 2).
49. Schmidt MI, Duncan BB, Mill G, Lotufo PA, Barreto SM, Aquino EML, *et al.* Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J*

- Epidemiol. 2015; (February 2014):68-75.
50. Bensenor I, Griep R, Pinto K, Faria C, Felisbino-Mendes M, Caetano E, *et al.* Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation. *Rev Saúde Pública.* 2013;47 (Supl 2):1-12.
 51. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115 (4):459-67.
 52. Rundek T, Blanton S, Bartels S, Chuanhui D, Raval A, Demmer R, *et al.* Traditional Risk Factors are Not Major Contributors to the Variance in Carotid Intima-Media Thickness. *Stroke.* 2014;44 (8):2101-8.
 53. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, *et al.* Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness. The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2054-9.
 54. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-morte D, Blanton SH, *et al.* Traditional Cardiovascular Risk Factors Explain the Minority of the Variability in Carotid Plaque. *Stroke.* 2012;43:1755-60.
 55. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An Approach to Ascertain Proband With a Non-Traditional Risk Factor for Carotid Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;144:429-34.
 56. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Chiara A Di, Biasi F De, Feruglio GA, *et al.* Prevalence and Determinants of Carotid Atherosclerosis in a General Population. *Stroke.* 1992;23 (12):1705-11.
 57. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, *et al.* Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women. The British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30:841-50.
 58. Hakon I-H, Vigen T, Ihle-hansen H, Ronning OM, Berge T, Thommessen B, *et al.* Prevalence of Carotid Plaque in a 63- to 65-Year-Old Norwegian Cohort From the General Population: The ACE (Akershus Cardiac Examination) 1950 Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-9.
 59. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Thorsson B,

- Eiriksdottir G, *et al.* Prevalence and determinants of carotid plaque in the cross-sectional REFINE- Reykjavik study. *Br Med J Open*. 2016;6:1-10.
60. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimente RA, Maniero VC, *et al.* Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47 (2):63-71.
61. World Health Organization. ATC/DDD Index 2015: WHO Collaborating Center for Drug Statistics and Methodology. 2014. p. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
62. Maria C, Freire V, Alcantara ML De, Nascimento S, Israel S, Veloso O, *et al.* Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2015;28:1-64.
63. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, *et al.* Predictors of Carotid Thickness and Plaque Progression During a Decade The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45 (Mc 3248):3257-62.
64. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, *et al.* Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb and Vasc Biol*. 2015;2056-60.
65. Fleiss J. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. Wiley, editor. New York; 1981.
66. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med [Internet]*. 2016;15 (2):155-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.
67. Altman D. *Practical Statistics for Medical Research*. 2nd ed. Chapman & Hall, editor. London: CRC Press; 1993.
68. Li R, Duncan B, Metcalf P, Crouse J, Sharret R, Tyroler H, *et al.* B-Mode-Detected Carotid Artery Plaque in a General Population. *Stroke*. 1994;25 (12):2377-83.

69. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, *et al.* Carotid Artery Intimal-Medial Thickness Distribution in General Populations As Evaluated by B-Mode Ultrasound. *Stroke*. 1993;24 (1):1297-304.
70. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM, Costa AF, Peñaherrera R, Peñaherrera E, *et al.* The association between aortic arterial stiffness, carotid intima-media thickness and carotid plaques in community-dwelling older adults: A population-based study. *Vascular*. 2020 Aug 1;28 (4):405-12.
71. Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükoğlu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, *et al.* Carotid artery intima media thickness, plaque and framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: The PARC-AALA Study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Oct;23 (5):557-67.
72. Schmidt MI, Hoffmann JF, Fátima M De, Diniz S, Lotufo PA, Griep RH, *et al.* High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6 (123):1-9.
73. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2010;375 (9733):2215-22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
74. Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, Saad MF, Liu K, Polak JF, *et al.* Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2006;186 (2):441-7.
75. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, O'Leary DH, Haffner SM, Stern MP, *et al.* Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Oct;23 (10):1845-50.
76. Su T, Jeng J, Chien K. Hypertension Status Is the Major Determinant of Carotid Atherosclerosis. A Community-Based Study in Taiwan. *Stroke*. 2001;32:2265-71.

77. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure – A review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001;37 (4):975-84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01108-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01108-1).
78. Van der Meer IM, Del Sol AI, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: The Rotterdam study. *Stroke*. 2003;34 (10):2374-9.
79. Hou Q, Li S, Gao Y, Tian H. Relations of lipid parameters, other variables with carotid intima-media thickness and plaque in the general Chinese adults: An observational study. *Lipids Health Dis*. 2018;17 (1):1-13.
80. Gardener H, Morte DD, Elkind MSV, Sacco RL, Rundek T. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:1-8.
81. Perrone J, Hollander JE, De Roos F, Berenson GS. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;339 (15):1083-4.
82. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: The Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19 (12):3007-13.
83. Gijssberts CM, Groenewegen KA, Hofer IE. Race/ethnic differences in the associations of the Framingham risk factors with carotid IMT and cardiovascular events. *PLoS One*. 2015;10 (7):1-13.
84. Pena SDJ, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42 (October):870-6.

ANEXOS

Anexo A - Avaliação do CEP HU-USP.



São Paulo, 11 de abril de 2019.

H^{mo(a)}. S^{ra}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Pesquisador(a) responsável

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Associação de Aterosclerose subclínica carotídea e fatores de risco cardiovascular tradicionais no ELSA-Brasil"

Pesquisador executante: Pedro José dos Santos Neto

CAAE: 07324819.5.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1768/18

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 15 de fevereiro de 2019 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

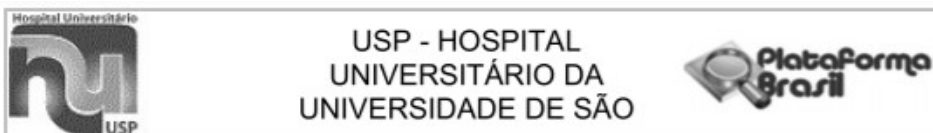
Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 15 de agosto de 2019.

Atenciosamente,

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

Anexo B – Parecer consubstanciado do CEP HU-USP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aterosclerose Subclínica Carotídea e Associação com Fatores de Risco Cardiovascular Tradicionais no ELSA-Brasil.

Pesquisador: Paulo Andrade Lotufo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 07324819.5.0000.0076

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.148.394

Apresentação do Projeto:

O projeto além de pesquisa regular servirá para o doutorado de PEDRO JOSE DOS SANTOS NETO. A aterosclerose é uma doença crônica e uma das principais causas de morte no mundo. Ela está relacionada a enfermidades graves como angina isquêmica, infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos. Métodos de imagem têm sido utilizados como marcadores da presença de aterosclerose e predição de risco cardiovascular, entre eles a tomografia computadorizada (TC), através da medida do cálcio arterial coronariano (CAC), e a ultrassonografia das artérias carótidas, através da medida da espessura médio intimal (IMT) e da avaliação qualitativa e/ou quantitativa de placas ateromatosas. Porém, diferenças entre esses métodos e sua associação com fatores de risco tradicionais pode ajudar a identificar se elas representam fases e/ou fenótipos distintos do processo aterosclerótico. O estudo atual propõe a avaliação da associação entre aterosclerose subclínica carotídea e fatores de risco cardiovascular tradicionais

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: - Com o maior uso de medicações e hábitos que combatem ou limitam fatores de risco cardiovascular tradicionais, torna-se relevante medir a prevalência de aterosclerose na população de forma geral. A ultrassonografia no modo B das artérias carótidas é um método não invasivo eficaz e validado para avaliar a aterosclerose subclínica. Tanto a medida do IMT quanto a avaliação qualitativa e/ou quantitativa de placas carotídeas têm

Endereço: Av. Profª Lineu Prestes, 2565
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-9457 **E-mail:** cep@hu.usp.br



USP - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 3.148.394

sido utilizados como marcadores dessa doença. Tradicionalmente, acredita-se que o IMT (medida da espessura médio intimal) representa a primeira mudança estrutural no processo aterosclerótico, provavelmente progredindo para um ateroma localizado na parede carotídea. Porém, vários estudos relatam diferenças entre IMT e placas em relação a localização nas carótidas, predição de risco cardiovascular e associação com fatores de risco tradicionais

sugerindo tratar-se de diferentes fenótipos.

Objetivo Primário: - Avaliar a prevalência de placas carotídeas na subamostra do Centro de Investigação em São Paulo (CI-SP) do ELSA-Brasil.

- Avaliar a associação entre fatores de risco tradicionais e placas carotídeas, em relação à presença ou ausência, e em relação ao número, considerando 12 sítios possíveis representados pelas paredes proximal e distal das artérias carótidas comuns, internas e bulbos, obtendo-se valores entre 0 e 12.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a associação entre fatores de risco tradicionais e valores elevados de IMT, definidos como maior ou igual ao percentil 75 para idade, sexo e etnia.

- Avaliar diferenças entre as associações descritas acima (IMT e placas carotídeas).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se esperam benefícios específicos para os participantes, mas o conhecimento gerado deverá auxiliar gerações vindouras.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Como de hábito, todos os desdobramentos do projeto ELSA são de desenho irrepreensível, tentando decifrar a doença aterosclerótica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Prescinde de novo TCLE pois este gênero de estudo já estava previsto desde o início.

Recomendações:

Não existem recomendações para o projeto em tela.

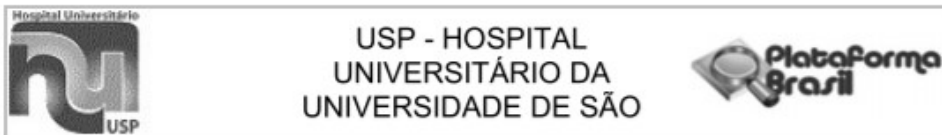
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem nem pendências nem inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto foi apresentado e aprovado na reunião de hoje. Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-9457 **E-mail:** cep@hu.usp.br



Continuação do Parecer: 3.148.394

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1284758.pdf | 04/02/2019 11:06:18 | | Aceito |
| Folha de Rosto | FR_Pesq_Lotufo.pdf | 30/01/2019 13:22:02 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |
| Outros | Cadastro_de_Protocolo.pdf | 30/01/2019 13:21:51 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |
| Outros | Anuencia_RespLegal_Pesq_Lotufo.pdf | 30/01/2019 13:20:25 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |
| Outros | AnuenciaCPesq_Lotufo.pdf | 30/01/2019 13:19:54 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |
| Outros | Carta_de_Anuencia.pdf | 30/01/2019 13:17:26 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoDetalhado_Pesq_Lotufo.pdf | 30/01/2019 13:16:18 | Paulo Andrade Lotufo | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Fevereiro de 2019

**Assinado por:
Mauricio Seckler
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Profª Lineu Prestes, 2565
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-9457 **E-mail:** cep@hu.usp.br

Anexo C – Artigo sobre reprodutibilidade das medidas ultrassonográficas no ELSA-BRASIL.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2019) 52(8): e8711, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198711>
ISSN 14 14-431X Research Article



1/5

Reproducibility of carotid ultrasound measurements in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) at baseline

P.J. Santos-Neto¹, E.H. Sena-Santos¹, D.P. Meireles¹, I.S. Santos^{1,2},
I.M. Bensenor^{1,2}, and P.A. Lotufo^{1,2}

¹Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
²Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Abstract

Carotid artery assessment by ultrasound is a non-invasive evaluation of subclinical atherosclerosis and a predictor of cardiovascular events. However, ultrasound examinations are operator-dependent. In the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), ultrasound images have been acquired from more than 10,000 participants. In this article, we describe the reproducibility of carotid intima-media thickness (CIMT), carotid plaque detection, and carotid plaque score (defined as the number of arterial sites with plaques) using ELSA-Brasil protocol, in a subset of 118 participants. Two board-certified radiologists and a trained technician read carotid images. We calculated intra- and inter-observer intraclass correlation (ICC) for CIMT values. We also present kappa coefficients for plaque detection and weighted kappa coefficients for carotid plaque score. Participants were aged 58.2±6.6 years, and 60 (50.8%) were men. For common carotid artery CIMT measurements, intra- and inter-observer ICC values were very good to excellent, ranging from 0.90 (95% confidence interval [95% CI]: 0.72–0.95) to 0.98 (95% CI: 0.97–0.99). For carotid plaque, intra- (0.96 [95% CI: 0.96–0.96]) and inter- (0.99 [95% CI: 0.99–0.99]) observer weighted kappa coefficients were very good. Intra- and inter-observer Kappa coefficients for the presence of plaques by site were good to very good, ranging from 0.69 to 1.00. In conclusion, we found very good reproducibility for carotid plaque score and CIMT measurements in the ELSA-Brasil at baseline. These results are comparable to the best findings from similar large cohorts that analyzed carotid ultrasound data.

Key words: Plaque; Intima-media; Epidemiology; Ultrasound; Imaging

Introduction

Ultrasonographic evaluation of carotid artery plaques and carotid intima-media thickness (CIMT) are increasingly used to assess the extent and severity of subclinical atherosclerosis (1–3). The ultrasound exam is widely-available, safe, and noninvasive; however, its reproducibility depends on machine and operator factors (1,2). B-mode image quality varies with interrogation angle, machine capabilities, and fine adjustment of instrument controls (1,2). Disagreement among readers regarding the transition line from common carotid to carotid bulb may lead to divergent CIMT measurements and disagreement as to the location of plaques (1).

In the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) (4–7) study, ultrasound images have been acquired for more than 10,000 participants at baseline, with strict protocols for image acquisition and reading (4). The aim of this article is to describe the intra- and inter-observer

reproducibility of CIMT, carotid plaque detection, and carotid plaque score, using ELSA-Brasil protocol for ultrasound imaging acquisition and reading.

Material and Methods

ELSA-Brasil is a prospective cohort of 15,105 civil servants from 6 different Brazilian cities (São Paulo, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Salvador, and Vitória), aged 35 to 74 years. It was designed to evaluate cardiovascular diseases and diabetes, as well as their biological and social determinants (4–7). The baseline assessments occurred from August 2008 to December 2010. Approvals of the ethics committees were granted, and all individuals provided their written informed consent (4,5).

All participants were examined by trained staff (4,5). The images were obtained by a Toshiba Aplio XG

Correspondence: P.A. Lotufo: <palotuf@usp.br>

Received March 19, 2019 | Accepted June 4, 2019

Braz J Med Biol Res | doi: 10.1590/1414-431X20198711

ultrasound device (Japan) with a linear 7.5 MHz transducer, between August 2008 and December 2010 (4,5). Images were taken of the longitudinal axis of the common carotid artery (CCA), bulb, and origin of the internal carotid artery (ICA), observing three electrocardiographically gated cardiac cycles. Images were also obtained of the short (transverse) axis of all visible segments, including the bulb and ICA, up to the mandibular branch. All the images obtained were sent to an examination reading center in São Paulo (4,5). The definitions of CIMT and plaques assumed by the ELSA-Brasil protocol (4,5) are those adopted by the Mannheim consensus (2) and the Echocardiography American Society (1).

Measurement of CIMT

To measure CIMT, each CCA was identified along its longitudinal axis, using standard brightness and contrast. CIMT was semi-automatically calculated using Medical Imaging Applications software (MIA-LLC, USA), analyzing three electrocardiographically gated cardiac cycles (4,5). Only the far wall of the CCA (1 cm proximal to the carotid bulb, with 1 cm in length) was measured, and minimum, mean, and maximum values for each CCA were obtained (4,5). The current Brazilian recommendations for ultrasound evaluation of carotid atherosclerotic disease adopts the ELSA-Brasil CIMT values as standard for the Brazilian adult population (8).

Measurement of plaque

The near and far walls of the CCA, carotid bulb, and origin of the ICA bilaterally were evaluated longitudinally and transversally for plaque detection, following the Mannheim consensus criteria (2). Plaques were evaluated by visual judgment, without measuring the thickness of the lesions (9–14). All 12 combinations of side (left, right), wall (near, far), and segment (CCA, bulb, ICA) were evaluated for the presence or absence of plaques. The count of sites that presented plaques yielded a score ranging from 0 to 12 (13,14).

Study sample

A random subsample of 118 participants from the ELSA-Brasil São Paulo site with valid left and right carotid ultrasound images was selected for this study (4,6,7). The size of this subsample was similar to that of other reproducibility studies (9,11,13,14). The same certified technician (DPM) assessed image quality (15,16) for all acquisitions.

For the purpose of the present study, readings were performed offline between October 2016 and March 2017, at the reading center in São Paulo. Two board-certified radiologists (PJSN, EHSS) read the plaque images using the same protocol. One radiologist (PJSN) and a trained technician with more than 5 years of experience (DPM) read the CIMT images. Readings for intra-observer agreement were performed with a minimum interval of 3 months

between the first and second readings. All staff were blinded to the participants' clinical information.

Statistical analysis

We calculated intraclass correlation (ICC) for CIMT to estimate intra- and inter-observer agreement (15–17). ICC estimates were based on single-rating, absolute-agreement, two-way models. We verified residual distribution and potentially influential measurements using DFFITS, residual Q-Q plots, residual x-fitted plots, and Shapiro-Wilk normality tests. ICC coefficients were slightly higher when using datasets after the exclusion of influential points, compared to the use of the entire dataset. To use the same set of observations throughout the paper (enhancing comparability among measurements) and to report conservative results, avoiding bias toward the exclusion of observations with greater disagreement, we opted to report the results from models using the entire dataset as our main results.

We also report kappa coefficients (17) for intra- and inter-observer agreement in the presence of plaque in each of the twelve possible sites in the carotid arteries and weighted kappa coefficients for intra- and inter-observer agreement in plaque score. ICC values <0.50, between 0.50 and 0.75, between 0.76 and 0.90, and >0.90 are indicative of poor, moderate, good, and excellent reliability, respectively (15). Kappa coefficients \leq 0.20, between 0.21 and 0.40, between 0.41 and 0.60, between 0.61 and 0.80, and >0.80 are classified as poor, fair, moderate, good, and very good reliability, respectively (17). We report 95% confidence intervals (95%CI). Whenever the 95%CI for kappa coefficients reached 1.0, this result was confirmed by bootstrapping. All analyses were performed using R software, boot, irr, and psych packages.

Results

The studied sample was aged 58.2 ± 6.6 years, 60 (50.8%) were men, 57 (48.3%) had hypertension, 32 (27.1%) had diabetes, 22 (18.6%) were current smokers, and the mean body mass index was 27.3 ± 4.4 kg/m². Table 1 shows the intra- and inter-observer agreement for CIMT and plaque measurements. The mean CIMT and plaque scores had excellent intra- and inter-observer agreement. Maximum and minimum CIMT had very good to excellent intra- and inter-observer agreement. Kappa coefficients for the presence of plaques by site ranged from 0.69 to 1.00 (good to very good).

Discussion

The present analyses show excellent intra- and inter-observer reproducibility for the carotid plaque score and mean CIMT measurements in the ELSA-Brasil. Mean CIMT and plaque scores were more reliable measurements in this study than maximum and minimum CIMT,

Table 1. Intraclass correlation and kappa coefficients (95%CI) for intra- and inter-observer agreement in carotid intima-media thickness (CIMT) and plaque measurements.

| CIMT measurements | Intraclass correlation coefficients (95%CI) | |
|-------------------------------|---|------------------|
| | Intra-observer | Inter-observer |
| Left CCA, minimum | 0.93 (0.89–0.95) | 0.91 (0.81–0.95) |
| Left CCA, mean | 0.98 (0.97–0.98) | 0.98 (0.97–0.99) |
| Left CCA, maximum | 0.96 (0.93–0.97) | 0.94 (0.73–0.98) |
| Right CCA, minimum | 0.92 (0.88–0.95) | 0.93 (0.84–0.97) |
| Right CCA, mean | 0.97 (0.96–0.98) | 0.98 (0.97–0.98) |
| Right CCA, maximum | 0.96 (0.95–0.97) | 0.90 (0.72–0.95) |
| Plaque measurements | Kappa coefficients (95%CI) | |
| | Intra-observer | Inter-observer |
| Plaque score | 0.96 (0.96–0.96) | 0.99 (0.99–0.99) |
| Presence of plaque by site | | |
| Left CCA, near wall | 0.87 (0.72–1.00) | 0.95 (0.86–1.00) |
| Left CCA, far wall | 0.77 (0.60–0.93) | 0.93 (0.83–1.00) |
| Left carotid bulb, near wall | 0.90 (0.81–0.98) | 0.84 (0.73–0.95) |
| Left carotid bulb, far wall | 0.81 (0.71–0.92) | 0.93 (0.86–1.00) |
| Left ICA, near wall | 0.84 (0.67–1.00) | 0.90 (0.76–1.00) |
| Left ICA, far wall | 0.79 (0.65–0.94) | 0.97 (0.91–1.00) |
| Right CCA, near wall | 0.76 (0.49–1.00) | 1.00 (1.00–1.00) |
| Right CCA, far wall | 0.76 (0.53–0.99) | 0.94 (0.81–1.00) |
| Right carotid bulb, near wall | 0.83 (0.69–0.96) | 0.92 (0.83–1.00) |
| Right carotid bulb, far wall | 0.81 (0.69–0.92) | 0.98 (0.94–1.00) |
| Right ICA, near wall | 0.85 (0.64–1.00) | 0.76 (0.53–0.99) |
| Right ICA, far wall | 0.69 (0.47–0.90) | 0.81 (0.64–0.99) |

CCA: common carotid artery; ICA: internal carotid artery.

perhaps because the former reduces the impact of extreme values.

CIMT measurement is challenging, and protocols among studies vary. Far wall measurements are usually preferred because their accuracy has been validated against CCA histological specimens (18). The phase of the cardiac cycle also differs, and influences the values obtained. Due to expansion of the systolic lumen diameter, which leads to thinning of CIMT during systole, CIMT values obtained from end-systole are lower than those obtained in end-diastole (19). Another factor to be considered is that computed assisted CIMT measurements are more accurate than manual evaluations (20). All these considerations were used to design the ELSA-Brasil protocol, with a semi-automated CIMT measurement in the far CCA wall, analyzing three electrocardiographically gated cardiac cycles (4). It is likely that these factors contributed to the good outcomes of the ELSA-Brasil CIMT reproducibility.

There is also a lack of agreement on the best way to analyze carotid plaques (1–3). Plaque thickness, score,

area, or volume (by 3-dimensional ultrasound imaging) may be more accurate in predicting cardiovascular risk than the presence of plaques (3,9,11–14). However, plaque score analyses are practical because visual judgement alone is sufficient (9,11,13,14). When analyzing individual arterial sites for the presence of carotid plaques, we found some degree of intra- and inter-observer disagreement, albeit small in most cases. However, the ICC for the plaque score was excellent (0.959 and 0.961 for intra- and inter-observer agreement, respectively). This is mainly because, for some plaques, radiologists are unequivocal about their presence, but they may disagree about their exact segment location. This reinforces the plaque score as a reliable measurement of plaque burden, compared to the analysis of individual sites.

Other large cohorts, like the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities cohort) (10,12) and MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis cohort) (13,14) published their reproducibility results for plaque data and CIMT. They assessed the presence or absence of plaques in each segment of the carotid arteries (CCA, bulb, and ICA) on

both sides, as well as measured CIMT in the far CCA wall. Our results were in agreement with the outcomes presented in that work.

Li et al. (10) analyzed carotid images from the ARIC, a population-based cohort of subjects between 45 and 64 years of age from four U.S. communities with baseline assessment between 1987 and 1989. The authors found ICC for a mean CIMT of 0.70 (10,12). For the presence of plaques, kappa coefficients for intra- and inter-observer agreement were 0.76 and 0.56, respectively (10,12). Possible explanations for these coefficients are associated with limitations in the equipment and software available at the time of the ARIC image acquisition and reading (10,12). Since the early 1990s, there have been important improvements in ultrasound technology, resulting in high-quality images and improved readings.

Tattersall et al. (14) analyzed carotid images of participants from the MESA study (14). MESA enrolled individuals aged 45–84 years, from different ethnic backgrounds (White, African-American, Hispanic, and Chinese-American), from 6 U.S. field centers, with baseline assessment between 2000 and 2002 (13,14). Analyzing

the mean CIMT with semi-automated border detection software, (14) the authors showed that the ICC values for intra- and inter-observer agreement were 0.99 and 0.95, respectively (14). For carotid plaque presence and score, overall kappa coefficients for intra- and inter-observer agreement were 0.83 and 0.89, respectively (14). These results are very close to ours, suggesting a reliable methodology in both cohorts.

In conclusion, we found very good reproducibility for carotid plaque score and CIMT measurements in the ELSA-Brasil study. These results are comparable to the best findings from similar large cohorts that analyzed carotid ultrasound data.

Acknowledgments

The ELSA-Brasil baseline study was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council) (grants 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ).

References

- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111, doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amaral F, Bonstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290–296, doi: 10.1159/000343145.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1025–1038, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014.
- Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica* 2013; 47(Suppl 2): 54–62 [in Portuguese], doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003851.
- Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 315–324, doi: 10.1093/aje/kwr294.
- Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meheles DP, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis* 2014; 237: 227–235, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.004.
- Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low impact of traditional risk factors on carotid intima-media thickness: the ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 2056–2060, doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305765.
- Freire CM, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veisbo O, Porto CL, et al. *Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-DIC - SBC Arq Bras Cardiol* 2015; 28: e1–e64.
- Hollander M, Bots M, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly the Rotterdam Study. *Circulation* 2002; 105: 2872–2878, doi: 10.1161/01.CIR.0000018650.58984.75.
- Li R, Duncan BB, Meigs PA, Crouse JR, Shattuck R, Tyroler HA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke* 1994; 25: 2377–2383, doi: 10.1161/01.STR.25.12.2377.
- Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouvan X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011; 219: 917–924, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or

- absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600–1607, doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.
13. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Bisha MJ, Post WS, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: pii: e002262, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
 14. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kautman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* 2014; 45: 3257–3262, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005669.
 15. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intra-class correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 2016; 15: 155–163, doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
 16. Fleiss J. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: Ed. Wiley; 1981.
 17. Altman D. *Practical Statistics for Medical Research*. London: CRC Press; 1993.
 18. Pignoli P, Tremolli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–1406, doi: 10.1161/01.CIR.74.6.1399.
 19. Polak JF, Johnson C, Harrington A, Wong Q, O'Leary DH, Burke G, et al. Changes in carotid intima-media thickness during the cardiac cycle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001420, doi: 10.1161/JAHA.112.001420.
 20. Feire CM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Nogueira AI, de Almeida MC, Barbosa MM, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 811–817.