

Eduardo Henrique Sena Santos

**Associação entre escore de saúde cardiovascular e placas nas
carótidas. Análise transversal do estudo longitudinal da 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

São Paulo

2021

Eduardo Henrique Sena Santos

**Associação entre escore de saúde cardiovascular e placas nas
carótidas. Análise transversal do estudo longitudinal da 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

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, Eduardo Henrique Sena
Associação entre escore de saúde cardiovascular e
placas nas carótidas. Análise transversal do estudo
longitudinal da saúde do adulto (ELSA-Brasil) /
Eduardo Henrique Sena Santos. -- 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.Estenose das carótidas 2.Arterias
carótidas 3.Sistema cardiovascular 4.Aterosclerose
5.Estudos transversais

USP/FM/DBD-162/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIAS

Dedico este trabalho aos meus filhos Davi(in memoriam),
João e André e à minha esposa Clarissa, por todo amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida

Ao meu orientador professor Dr Paulo Lotufo, pela oportunidade, inspiração e grande aprendizado. O professor Lotufo nos mostra que podemos ser melhores a cada dia.

Ao professor Dr. Itamar Souza Santos, pelo apoio, incentivo, orientações e amizade.

A professora Dra. Isabela Bensenor e professor Dr Márcio Sommer, por toda orientação e disponibilidade.

Ao professor Dr Cláudio Campi, pelo incentivo e exemplo de profissionalismo.

A toda equipe do ELSA- Brasil, centro São Paulo, pelo profissionalismo e apoio.

Aos colegas e amigos do HU-USP por todo incentivo e companheirismo.

Aos meus pais, sogra, avó, irmãos, tios, cunhados, cunhadas e sobrinhos por todo amor e apoio. Agradecimento especial ao meu irmão Dr Pedro, grande incentivador de toda a vida, além apoio na coleta e discussão de dados.

Aos meus filhos Davi(in memoriam), João e André e minha esposa Clarissa. Vocês são o meu maior amor, minha maior inspiração e fonte de incentivo.

Meu eterno agradecimento a todos que contribuíram nesse trabalho , diretamente ou indiretamente.

EPÍGRAFE

“ O otimismo é a fé em ação.

Nada se pode levar a efeito sem otimismo.”

Helen Adams Keller, ativista social norte-americana.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE FIGURAS E DE TABELAS	X
RESUMO.....	XII
ABSTRACT.....	Erro! Indicador não definido. IV
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Marcadores tradicionais de aterosclerose subclínica	166
1.2 Aterosclerose subclínica e placas nas carótidas.....	20
1.3 Ultrassonografia e placas nas carótidas	244
1.4 Saúde cardiovascular ideal.....	26
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4 METODOLOGIA.....	34
4.1 População	34
4.2 Avaliação clínica e laboratorial.....	34
4.3 Perfil de saúde cardiovascular ideal	35
4.4 Placas nas carótidas.....	37
4.5 Análise estatística.....	38
5 RESULTADOS	39
6 DISCUSSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association's</i>
ACCD	Artéria carótida comum direita
ACCE	Artéria carótida comum esquerda
ACID	Artéria carótida interna direita
ACIE	Artéria carótida interna esquerda
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
CAC	<i>Coronary artery calcium</i>
CI	Centro de Investigação
CIMT	<i>Intima media thickness</i>
DP	Desvio Padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto no Brasil
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IC 95	Intervalo de confiança 95%.
ICH	<i>Index cardiovascular health</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
ITB	Índice tornozelo- braço
Kcal	Quilocalorias.
Kg/m²	Kilograma por metro quadrado.

LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Mg/dia	Miligramas por dia.
Mg/dl	Miligramas por Decilitro.
MmHg	Milímetros de Mercúrio
OR	<i>Odds ratio</i>
RHI	Índice de reatividade vascular.

LISTA DE FIGURAS E DE TABELAS

FIGURAS

Figura 1 Fluxograma com os números de participantes incluídos e excluídos no estudo e causas de exclusão	39
Figura 2 Frequências absolutas da distribuição de placas de carótidas, de acordo com os 12 sítios estudados	40
Figura 3 Frequências absolutas da quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas em relação ao perfil de saúde cardiovascular (ICH).....	43

TABELAS

Tabela 1 Frequências absolutas e relativas das características clínicas e demográficas dos participantes, correlacionando com o escore cardiovascular	41
Tabela 2 Frequências absolutas e relativas dos participantes que são aderentes a cada uma das métricas correlacionando com o escore de saúde cardiovascular	42
Tabela 3 Associação entre o aumento de um ponto do escore cardiovascular global, escore cardiovascular comportamental e escore cardiovascular biológico e a quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas, bruto e ajustado para idade, sexo e raça	44

Tabela 4 Associação entre o ideal de cada métrica do escore de saúde cardiovascular e a
quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas, sem ajuste e ajustado para idade,
sexo e raça.....45

RESUMO

Santos EHS. *Associação entre escore de saúde cardiovascular e placas nas carótidas. Análise transversal do estudo longitudinal da saúde do adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: *American Heart Association's* desenvolveu um perfil de saúde cardiovascular ideal com o intuito de reduzir morbidade e mortalidade cardiovascular. Diante de poucos estudos nacionais relacionado a associação entre o perfil de saúde cardiovascular ideal e presença e extensão de aterosclerose, esse estudo se propõe a avaliar essa relação utilizando placas nas artérias carótidas como substituto de aterosclerose. **Objetivo:** Determinar a prevalência e extensão de acometimento das placas das carótidas na nossa população. Avaliar a associação entre perfil de saúde cardiovascular ideal e presença e extensão de placas carotídeas.

Metodologia: Foi conduzida análise observacional e transversal de uma amostra do Estudo longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Foram incluídos 5061 participantes do centro de São Paulo do ELSA-Brasil, após critérios de exclusão 4179 foram estudados. Os participantes foram submetidos a exames de ultrassonografia de carótidas e laboratoriais, bem como forneceram informações clínicas e sociodemográficas. As placas foram avaliadas por dois médicos radiologistas certificados. As placas foram localizadas em 12 sítios e posteriormente agrupadas em três grupos: nenhuma placa, um ou dois sítios e maior que dois sítios acometidos. Os participantes foram classificados como perfil inadequado, médio e ótimo, de acordo com os critérios do *American Heart Association*. O perfil de saúde foi ainda subdividido em global, comportamental e clínico. **Resultados:** A frequência de placas carotídeas na população estudada foi de 35,8 %, sendo os bulbos o local mais prevalente (64%). O aumento de um ponto no perfil de saúde cardiovascular global e clínico mostraram proteção em relação a presença e extensão de acometimento das placas nas carótidas. Aumento de um

ponto no perfil de saúde global apresentou odds ratio (OR) de 0,88 (0,82-0,93) para 1-2 placas e 0,71 (0,65 – 0,78) para > 2 placas, considerando nenhuma placa como referência. Aumento de um ponto no perfil de saúde clínico apresentou OR de 0,77 (0,7-0,85) para 1-2 placas e 0,61 (0,53 – 0,7) para > 2 placas. Aumento de um ponto no perfil de saúde comportamental só apresentou proteção para > 2 placas OR de 0,76 (0,66-0,87). Na avaliação da chance de ter placa em relação as métricas ideais do perfil de saúde avaliados de maneira isolada, não fumar, e possuir níveis ideais de pressão arterial e lípides mostraram ser protetores. Não fumar apresenta OR de 0,64 (0,52-0,78) para 1-2 placas e OR de 0,35 (0,28-0,45) para > 2 placas. Pressão arterial ideal apresenta OR de 0,76 (0,65-0,9) para 1-2 placas e OR de 0,44 (0,35-0,57) para > 2 placas. Não ter dislipidemia apresenta OR de 0,62 (0,52- 0,74) para 1-2 placas e OR de 0,52 (0,41-0,67) para > 2 placas. Conclusão: O aumento de cada ponto do perfil de saúde cardiovascular ideal global se mostrou protetor para presença e maior extensão de placas nas carótidas. As variáveis relacionadas a proteção foram pressão arterial ideal, não fumar e colesterol em nível ideal.

Descritores: Estenose das carótidas; Artérias carótidas; Sistema cardiovascular; Aterosclerose; Estudos transversais.

ABSTRACT

Santos EHS. *Título em inglês (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: American Heart Association's has developed an ideal cardiovascular health profile in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality. In view of the few national studies related to the association between the ideal cardiovascular health profile and presence extent of atherosclerosis, this study proposes to evaluate this relationship using plaques in the carotid arteries as a substitute for atherosclerosis. Objective: To determine prevalence and extent of involvement of carotid plaques in our population. To evaluate association between ideal cardiovascular profile and presence extent of carotid plaques. Methodology: Observational and cross-sectional analysis of a sample from the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) was conducted. 5061 participants from the São Paulo center of ELSA-Brasil were included, after exclusion criteria 4179 were studied. Participants underwent carotid ultrasound examinations and laboratory, as well as providing clinical and sociodemographic information. The plates were evaluated by two certified radiologists. The plaques were located in 12 sites and subsequently grouped into three groups: no plaque, one or two sites, and greater than two affected sites. Participants were classified as inadequate, medium and excellent profile. The health profile was further subdivided into global, behavioral and clinical. Results: Frequency of carotid plaques in the studied population was 35.8%, with bulbs being the most prevalent location (64%). The increase of one point in the global and clinical cardiovascular health profile showed protection in relation to the presence and extent of plaque involvement in the carotid arteries. One point increase in the global health profile presented an odds ratio

(OR) of 0.88 (0.82-0.93) for 1-2 plates and 0.71 (0.65 - 0.78) for > 2 plates, considering no plate as a reference. One point increase in the clinical health profile showed an OR of 0.77 (0.7-0.85) for 1-2 plates and 0.61 (0.53 - 0.7) for > 2 plates. One point increase in the behavioral health profile only showed protection for > 2 OR plates of 0.76 (0.66-0.87). In assessing the chance of having plaque in relation to the ideal metrics of the health profile assessed in isolation, not smoking, and having ideal levels of blood pressure and lipids proved to be protective. No smoking has an OR of 0.64 (0.52-0.78) for 1-2 plates and an OR of 0.35 (0.28-0.45) for > 2 plates. Ideal blood pressure has an OR of 0.76 (0.65-0.9) for 1-2 plates and an OR of 0.44 (0.35-0.57) for > 2 plates. Not having dyslipidemia has an OR of 0.62 (0.52-0.74) for 1-2 plates and an OR of 0.52 (0.41-0.67) for > 2 plates. Conclusion: The increase of each point of the profile of global ideal cardiovascular health proved to be protective for the presence and greater extension of plaques in the carotid arteries. The variables related to protection were ideal blood pressure, not smoking and ideal cholesterol.

Descriptors: Carotid stenosis; Carotid arteries; Cardiovascular system; Atherosclerosis; Cross-sectional studies.

1 INTRODUÇÃO

Patologias cardíacas e vasculares são as principais e mais frequentes causas de mortalidade no Brasil e no mundo (1, 2). Nos últimos tempos, melhorias no atendimento médico, redução do tabagismo e maior detecção, tratamento e controle dos níveis de pressão arterial, colesterol e glicemia estão levando à redução das taxas de mortalidade cardiovascular(3). Entretanto, apesar do declínio das taxas ajustadas por idade da mortalidade cardiovascular nas últimas décadas no mundo ocidental(3), o custo relacionado a perda de tempo, redução da qualidade de vida e custos médicos permanecem enormes(4).

A base das doenças cardiovasculares é decorrente do complexo processo de formação de placas ateromatosas nas artérias vitais. O processo aterosclerótico é lento e silencioso, podendo ter início na infância e adolescência, com desfecho clínico tardio na idade adulta ou senescência(5). Todas as artérias do corpo humano podem ser acometidas por placas, mas os seus efeitos são distintos de acordo com a localização, grau de lesão e concomitância de fatores predisponentes para a trombose. Esses efeitos podem ser devastadores quando acometem as artérias coronárias ou cerebrais com consequente desencadeamento de isquemia miocárdica ou do parênquima cerebral respectivamente.

1.1 MARCADORES TRADICIONAIS DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA

Várias técnicas, atualmente, são utilizadas para monitorar os vários estágios de aterosclerose, entre as quais avaliação da espessura do complexo médio-intimal

(CIMT) nas carótidas, placas nas carótidas, escore de cálcio nas coronárias (CAC) e índice tornozelo-braço (ITB).

O CIMT das carótidas representa estágios precoces de aterosclerose e pode ser facilmente acessado com uso da ultrassonografia. Essa técnica oferece um método rápido para avaliação de indivíduos com risco cardiovascular(6). A medida do CIMT foi proposta para melhorar a avaliação de risco cardiovascular individual(7). Estudos individuais relataram o valor agregado das medições de CIMT na predição de risco cardiovascular, mas as evidências não são consistentes (8). Essas diferenças podem ser atribuídas a diferenças entre os estudos na medição CIMT, por exemplo, local da medida, segmentos de carótida comum, bulbo ou carótida interna, ou inclusão ou exclusão de placas de carótida. O estudo MESA abordou algumas questões técnicas sobre o local onde o CIMT deveria ser medido(9). Esse local variou de estudo para estudo, de acordo com o relato de Lorenz et al., em uma revisão de CIMT em uma grande meta-análise(10). Em sua revisão, Lorenz et al (10) notou variabilidade no local onde as medições do CIMT foram feitas: às vezes perto da bulbo, às vezes incluindo placa no bulbo carotídeo e, em outras ocasiões, em um local mais abaixo como artéria carótida comum, geralmente em um segmento livre de placa.

Estudo de meta-análise com base em dados de participantes de 45.828 indivíduos de 14 estudos de coorte em todo o mundo, o valor agregado de medições CIMT na artéria carótida comum ao Framingham Risk Score na população em geral foi pequeno (0,8% foram reclassificados corretamente). Nos indivíduos em risco intermediário, o valor adicionado foi de 3,2% nos homens e 3,9% nas mulheres. Neste estudo, o valor agregado do CIMT na artéria carótida comum na predição de eventos cardiovasculares,

além do Escore de Risco de Framingham, provavelmente não tem importância clínica (11).

O CAC representa estágios mais tardios do processo de aterosclerose. Para avaliação do CAC, é necessária aquisição de imagens das artérias coronárias em aparelho de tomografia multicanal, com uso de radiação ionizante e sem o uso de contraste endovenoso. As imagens são adquiridas de maneira sincronizada com aparelho de eletrocardiograma. O escore de cálcio coronário é um exame não invasivo que permite a avaliação da presença e extensão de calcificações nas artérias coronárias. As taxas de eventos cardiovasculares adversos é diretamente proporcional ao CAC (12). Em uma coorte predominantemente caucasiana de Rotterdam, por exemplo, van der Meer et al descobriram que o risco de IAM estava fortemente associado ao CAC(13).

Apesar das associações que observamos entre CAC e eventos adversos, a utilidade clínica da detecção de doença subclínica é baseada na melhoria das medidas preditivas em relação aos fatores de risco tradicionais(14). Nesse contexto, biomarcadores baseados em imagem que quantificam diretamente a aterosclerose podem ser adequados como adjuvantes aos fatores de risco convencionais na estratificação de risco de DCV. Especificamente, adicionar CAC melhorou a predição de risco e a reclassificação em um grau semelhante (15).

Vários estudos clínicos e epidemiológicos têm usado estes marcadores como substitutos de doença aterosclerótica. No Brasil, os principais estudos são do estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA- Brasil), com aproximadamente 30 artigos. Em um dos primeiros estudos do ELSA-Brasil com CIMT, Santos et al se propôs a estudar a distribuição de valores de CIMT na população brasileira de acordo com o sexo e a

raça. A sociedade brasileira apresenta uma alta taxa de miscigenação entre indivíduos de diferentes raças e de diversas etnias. 43,1% dos brasileiros se reportaram como pardos, de acordo com o censo de 2010(16). Isso permitiu estudar os efeitos do sexo e da raça nos valores de CIMT numa amostra racial não homogênea (17). Foram analisados o CIMT de 10405 participantes, sendo encontrados valores de CIMT máximos maiores em homens e maiores em negros. Já em relação à distribuição do CAC, estudo do ELSA- Brasil com 3616 participantes, sendo 54% mulheres e idade média de 50 anos mostrou que a prevalência de $CAC > 0$ foi diretamente proporcional à idade, bem como em homens e brancos(18).

Essas métricas de avaliação de aterosclerose subclínica estão diretamente relacionadas a fatores de risco cardiovascular tradicionais. Estudo do ELSA- Brasil com 14.103 participantes avaliou a associação entre tabagismo, marcadores inflamatórios e aterosclerose (IMT, ITB e CAC). A coorte incluiu 1.844 fumantes atuais, 4.121 fumantes progressos e 8.138 participantes que nunca fumaram. Após análise multivariada, tendo os que não fumaram como referência, os fumantes atuais tinham maiores níveis de marcadores inflamatórios, CIMT e $CAC > 0$. Entre fumantes atuais e progressos, número de maços-ano foi significativamente associado com marcadores inflamatórios e CAC. Entre fumantes progressos, marcadores inflamatórios, CIMT e $CAC > 0$ foram menores com o aumento do tempo de parada. Entre fumantes atuais, número de cigarros por dia foi positivamente associado a marcadores inflamatórios e $CAC > 0$ (19).

Já em relação à glicemia de jejum e à incidência de diabetes, outro estudo avaliou a associação entre glicemia de jejum, incidência de diabetes, CIMT, CAC e eventos cardiovasculares depois de 10-12 anos de acompanhamento. Foram avaliados 1.536

adultos sem diabetes. A incidência de diabetes foi associada com maior CIMT, maior CAC ≥ 400 e maior desfecho combinado de CAC ≥ 400 ou incidência de evento cardiovascular(20). Lotufo et al estudando hipertensão arterial resistente, definida como pressão arterial $\geq 140/90$ mm Hg após uso de três medicações anti-hipertensivas ou utilização de quatro classes de medicações anti-hipertensivas independente da pressão arterial, mostrou associação de hipertensão resistente no Brasil com marcadores subclínicos de aterosclerose (21).

Por outro lado, Santos et al, estudando o impacto dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como diabetes, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, adiposidade e história familiar prematura de doença cardiovascular, no IMT, demonstraram que, apesar de eles estarem diretamente relacionados, acima de 60 % dos casos de aumento do CIMT não poderiam ser exclusivamente explicados por esses fatores tradicionais, indicando a necessidade de busca por novos fatores de risco. Eles avaliaram 9.792 indivíduos com dados completos de CIMT na artéria carótida comum (22). A partir daí então foi realizada busca por novos fatores que pudessem explicar a aterosclerose.

1.2 ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E PLACAS NAS CARÓTIDAS

Há uma epidemia de placas de carótidas em todo o mundo. Meta-análise chinesa incluindo 59 artigos mostrou que, entre pessoas de 30-79 anos, a prevalência estimada de placas de carótidas no mundo é 21,1% (13,2-31,5), equivalente a cerca de 815 milhões de pessoas(23). Além disso, é uma epidemia em crescimento. Essa mesma meta-análise mostrou uma variação percentual de 58,97% desde 2000. Já a taxa de estenose é estimada em 1,5% (1,1 -2,1), afetando entre 57 e 79 milhões de pessoas (23). Outra meta-análise chinesa avaliou a prevalência de placas nas carótidas na

população chinesa. Foi demonstrado que as placas nas carótidas são mais prevalentes em homens do que mulheres em todas as idades. Taxa geral de 27,2% em homens e 20,1% em mulheres na faixa etária de 30-79 anos (24). Outro estudo que avaliou a prevalência de aterosclerose carotídea detectada por ultrassonografia de carótidas mostrou alta prevalência de aterosclerose carotídea na população chinesa de meia idade e mais velha. Foram avaliados 84880 participantes com idade média de 60,7 +- 10,3 anos. A aterosclerose carotídea foi definida como IMT maior ou igual a 1 mm ou presença de placas. A prevalência geral de aterosclerose carotídea foi de 36,2%, ela aumentou com a idade e foi maior em homens, além de ter sido maior em participantes que viviam em áreas rurais. Aproximadamente 26,5 % dos participantes tiveram CIMT aumentado e 13,9 % apresentaram placas (25).

De mesma forma que CMIT e CAC, placas nas carótidas estão associadas com fatores de risco cardiovasculares tradicionais, sejam eles sedentarismo, obesidade, diabetes, hipertensão, tabagismo além de dislipidemia (26). Essa relação foi bem demonstrada em mulheres de meia idade, numa população de mulheres com idade média de 54,4 +- 5,4 anos e prevalência de placas nas carótidas de 12,7 %, tabagismo atual, pressão arterial sistólica, colesterol total e idade foram variáveis independentes associadas a placas nas carótidas (27).

Estudo grego mostrou associação direta entre sedentarismo e presença de placas nas carótidas. Em estudo transversal com 2043 indivíduos, moradores da região de Coríntia, na Grécia, os indivíduos foram divididos em três grupos. Um deles assistiu a televisão menos que 7 horas por semana; o segundo, entre 7 e 21 horas por semana e o terceiro mais que 21 horas por semana. Placas nas carótidas foram pesquisadas por ultrassonografia. A prevalência de placas nas carótidas foi menor no grupo que assistiu

a menos televisão quando comparado aos demais grupos. Placas nas carótidas foram diretamente proporcionais ao tempo de televisão, quando ajustado para idade, IMC, outros fatores de risco cardiovasculares e história de doença cardiovascular. Indivíduos que assistiam a mais de 21 horas de televisão por semana tiveram odds ratio (OR) para placas nas carótidas 80 % maior em relação aos que assistiam menos que 7 horas (28).

Já em relação à obesidade, há associação entre placas nas carótidas e obesidade, além de as placas serem preditores independentes de evento adverso cardiovascular nessa população. Estudo com 652 pacientes com estudo ecocardiográfico normal, 226 (34,7%) possuíam IMC maior ou igual a 30 Kg/m², destes 76 (33,6%) possuíam placas nas carótidas. Durante um seguimento médio de 8,2 anos, foram encontrados 27 (11,9%) eventos adversos. (29). Em relação aos lípidos, colesterol total, colesterol LDL e colesterol não-HDL possuem grandes valores preditivos para CIMT e presença de placas nas carótidas, com destaque para o colesterol total, que tem o maior valor preditivo para placas nas carótidas (30).

A hipertensão associada a placas ateroscleróticas nas carótidas pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade geral. Estudo de Wen Li et al conta com 6507 participantes divididos em quatro grupos: sem placas e pressão normal (n= 2227), hipertensão somente (n=1290), placas carotídeas isoladas (n=1128) e hipertensão com placas carotídeas (n= 1862). Os desfechos incluíam primeira ocorrência de doença cardiovascular e mortalidade geral. Placas carotídeas isoladas e placas carotídeas associadas a hipertensão estiveram associadas a maior risco de ocorrência de primeiro evento cardiovascular, infarto cerebral e mortalidade geral (31). Outro estudo teve 23973 participantes, com idade de 50,6 ±10,0 anos, sem história de evento cardiovascular pregresso e avaliando a relação entre placas nas carótidas, hipertensão

e evento vascular cerebral. No seguimento, 952 participantes apresentaram o primeiro evento vascular cerebral. O evento vascular cerebral apresentou forte associação com hipertensão (OR: 1,51; Intervalo de confiança 95% (IC95%): 1,42-1,61) e placas nas carótidas (OR: 1,43; IC 95%: 1,24-1,63) (14). Já pacientes diabéticos apresentam maior chance de placas e espessamento do CMIT (32), sobretudo em pacientes com doença renal crônica e terapia renal substitutiva (33). Estudo com 80 pacientes, divididos em dois grupos, sendo 40 com diabetes tipo II e 40 pacientes no grupo controle, mostrou que a proporção de placas nas carótidas nos pacientes com diabetes tipo II foi maior que no grupo controle (32).

Além da associação de placas nas carótidas com fatores de risco cardiovasculares tradicionais, elas também são um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e mortalidade geral. Em estudo com 7017 participantes, sendo 3285 com placas nas carótidas e 3732 sem placas nas carótidas, depois de um seguimento de 4,92 (+0,59) anos, a incidência de mortalidade geral foi 5,5 % (180/3285) no grupo com placa e 1,5 % (57/3732) no grupo sem placa. As taxas de incidência de eventos cardiovasculares foram de 3,8 % (124/3285) no grupo com placa e 1,4 % (52/3732) no grupo sem placa. Após ajuste para idade, sexo, glicemia de jejum, colesterol total e frações, pressão arterial sistólica, IMC, tabagismo, etilismo, história de hipertensão, diabetes e uso de drogas hipolipemiantes, placas nas carótidas foram fator de risco independente para eventos cardiovasculares e mortalidade geral (34).

Anteriormente, as placas nas carótidas e a espessura do CMIT eram consideradas em conjunto ou de maneira substitutiva na predição de risco cardiovascular. Um exemplo disso é um estudo sul-coreano com 201 participantes, em que o marcador de risco cardiovascular foi denominado injúria das carótidas. A injúria das carótidas foi

considerada presente quando a espessura do CMIT foi maior ou igual a 0,9 mm ou presença de placas (35). Posteriormente, foi visto que as placas nas carótidas e a espessura do CMIT são fatores de risco independentes e devem ser usados de maneira aditiva e não substitutiva ou em conjunto. O estudo IMPROVE avaliou essa independência na predição de risco cardiovascular e estratificação de risco. Estudo com 3703 participantes e tempo de seguimento de 36,2 meses, houve 215 eventos cardiovasculares (125 coronários, 73 cerebrais e 17 periféricos). Ambos, espessura do CMIT e placas nas carótidas, foram preditores independentes mutuamente de eventos cardiovasculares, após ajuste para centro, idade, sexo, outros fatores de risco e tratamento farmacológico, OR: 1,98 (IC 95%: 1,47-2,6) e OR:1,68 (IC 95%: 1,23 - 2,29) respectivamente (36). Já em relação às placas nas carótidas e escore de cálcio nas artérias coronarianas, ambos mostraram associação a doença cardiovascular e doença coronariana, sendo o CAC melhor para predizer, discriminar e reclassificar as doenças cardiovasculares e coronarianas (37).

1.3 ULTRASSONOGRAFIA E PLACAS NAS CARÓTIDAS

Ultrassonografia das carótidas é uma modalidade diagnóstica amplamente disponível, de baixo custo, fácil execução e eficaz na detecção de placas nas carótidas. Rastreamento de placas nas carótidas em pacientes assintomáticos, no passado, era baseado na crença de detecção precoce de estenoses com consequente tratamento cirúrgico (Endarterectomia ou stent) na prevenção de eventos vasculares cerebrais. Atualmente, isso está ultrapassado, uma vez que o risco médio de acidente vascular cerebral (AVC) ipsilateral com terapêutica medicamentosa otimizada é inferior a 1% (38). Com isso, o risco de AVC pós endarterectomia ou stent é superior ao que pode prevenir (39).

Recentemente, o objetivo de ultrassonografia em pacientes assintomático é rastrear placas, marcador de doença cardiovascular e mortalidade geral (34).

Além da importância no diagnóstico inicial, a ultrassonografia possibilita o acompanhamento de forma mais acessível. Apesar de a ultrassonografia ser operador dependente, o que em teoria dificultaria o acompanhamento de placas nas carótidas, estudo do ELSA-Brasil mostrou boa reprodutibilidade intra observador e inter observador na avaliação de CIMT e placas nas carótidas. Santos-Neto et al em um subconjunto de 118 participantes, sorteados entre os mais de 10000 participantes do ELSA-Brasil, mostraram correlação intraclassa intra observador e inter observador boas a excelentes, variando de 0,90 (IC 95%: 0,72-0,95) a 0,98 (IC de 95%: 0,97-0,99). Para a placa carotídea, os coeficientes kappa ponderados intra (0,96, IC95%: 0,96-0,96) e inter (0,99, IC 95%: 0,99-0,99) observador foram muito bons (40).

A estimativa de risco cardiovascular a partir da quantificação das placas nas carótidas identificadas ao ultrassom vai além da presença ou não de placas. Outros achados como área total das placas, textura das placas e número de sítios acometidos podem estar relacionados ao risco cardiovascular. Há ainda poucos estudos sobre esses outros achados. Um deles com 2205 participantes, média de idade de 65,4 (9,6) anos, 49 % homens, 39% brancos, 11% chineses, 28% negros e 22 % hispânicos e tempo de seguimento de 13,3 anos demonstrou que área total das placas foi associado com fatores de risco cardiovasculares e foi preditor de evento coronariano. Para predição

de evento coronariano, entretanto, a área total de placas teve menor poder do que o CAC (41).

Quando foi utilizada uma nova tecnologia de ultrassonografia, a ultrassonografia tridimensional, ela foi capaz de detectar, de maneira mais precisa, a volumetria da quantidade de placa. Essa volumetria da quantidade de placa se correlacionou com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais e refletiu o risco cardiovascular de maneira mais acurada que a detecção de placa de maneira isolada (42). Em resumo, além da presença ou ausência de placas nas carótidas, a área total de placas, o número de placas, a volumetria de placas, entre outros podem ter papel em prever eventos cardiovasculares.

1.4 SAÚDE CARDIOVASCULAR IDEAL

No começo dos anos 2000, o *American Heart Association* (AHA) criou uma força tarefa para classificar os principais fatores de risco e hábitos de vida com impacto cardiovascular. A ideia base era reduzir as taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular, sendo então estabelecidos objetivos a serem alcançados até o ano de 2010. Esses objetivos foram parcialmente alcançados(43).

Em 2007, um novo grupo do AHA se reuniu para discutir objetivos para 2020. A nova proposta possuía três premissas básicas. A primeira seria o poder da prevenção primordial. A segunda é a evidência de que fatores de risco cardiovascular se desenvolvem no início da vida. E a terceira é a necessidade de um balanço apropriado entre intervenções populacionais e individuais para promoção e prevenção de saúde.

Considerando o conceito de saúde como algo mais amplo, o comitê do AHA estabeleceu critérios definindo uma saúde cardiovascular ideal como (43):

- Presença simultânea de 4 critérios comportamentais de saúde (ausência de tabagismo no último ano, IMC < 25 kg/m², ausência de sedentarismo, padrão dietético que promova saúde cardiovascular).
- Presença simultânea de 3 critérios clínicos de saúde (pressão arterial não tratada inferior a 120 mm Hg o componente sistólico e inferior a 80 mm Hg o componente diastólico, colesterol total não tratado inferior a 200 mg/dl e ausência de diabetes mellitus).
- Ausência de doença cardiovascular clínica (doença coronariana, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, entre outros).

O benefício dos fatores comportamentais foi demonstrado em alguns estudos. Um deles com 2.339 indivíduos entre 70 e 90 anos mostrou uma taxa de sobrevivência em 10 anos de aproximadamente 75% naqueles com 4 critérios de comportamento saudáveis comparados a uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 50% para aqueles com 0 ou 1. Nesse estudo, os critérios comportamentais de saúde foram definidos como ausência de tabagismo, moderada ou acentuada atividade física diária, pequeno consumo de álcool e padrão dietético do mediterrâneo. O padrão mediterrâneo seria composto por alto consumo de legumes, sementes, grãos, frutas, batatas, vegetais e peixe e baixo consumo de carne e produtos laticínios(44). Já em relação aos fatores clínicos, no estudo ARIC, foram definidos como critérios de saúde ideais: colesterol não tratado inferior a 200 mg/dL, pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg, pressão arterial diastólica inferior a 80 mmHg, ausência de diabetes e ausência de tabagismo. A combinação desses critérios de saúde foram associados a marcante redução de risco para morte geral (Hazard ratio (HR) 0,00 – 0,37) e morte secundária a doença

cardiovascular (HR 0,00 – 0,37), bem como eventos cardiovasculares fatais e não fatais (HR 0,00 – 0,19), em mulheres e homens (45).

Em outro estudo, foi examinada a taxa de sobrevida geral aos 85 anos e sobrevida livre de morbidade significativa (Infarto do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, câncer ou demência) entre participantes da coorte de Framingham que foram examinados pelo menos duas vezes nas idades entre 40 e 50 anos. Fatores medidos na meia vida que foram associados a maior sobrevida e menor morbidade aos 85 anos foram sexo feminino, menor pressão sistólica e colesterol total, ausência de intolerância a glicose, ausência de tabagismo e maior educação. Somente 15 % das mulheres e 3 % dos homens com 4 ou mais fatores de saúde não favoráveis sobreviveram aos 85 anos, enquanto mais de 35 % dos homens e 65% das mulheres com todos os fatores de saúde cardiovasculares sobreviveram aos 85 anos de idade (46).

Mais recentemente, vários estudos nacionais e internacionais têm objetivado correlacionar o perfil de saúde cardiovascular (ICH) com aterosclerose subclínica, principalmente utilizando o CAC e o CIMT como marcadores da aterosclerose. Uma grande coorte com participantes de baixo risco cardiovascular incluiu 65.494 participantes acima de 30 anos e sem doença cardiovascular. Participantes foram seguidos por um tempo máximo de 6,6 anos. Comparado com participantes com escore 0-1, o modelo de análise multivariada ajustado mostrou média de CAC após 5 anos de seguimento de OR: - 0,40 (IC 95% : - 0,62 a -0,19), OR: - 0,83 (IC 95%: - 1,03 a - 0,63), OR: - 1,06 (IC 95%: -1,25 a - 0,86), OR: -1,22 (IC 95%: - 1,42 a - 1,03) e OR:- 1,05 (IC 95% :-1,42 a - 0,69) em participantes com escore cardiovascular 2, 3, 4, 5 e 6-7 respectivamente. Esses dados mostraram forte associação entre altos escores de

saúde cardiovascular ideal com menor prevalência de CAC e menor progressão de CAC(47).

Shpilsky, et al estudou a associação entre as métricas de ICH e CAC e CIMT. Foram avaliados 1933 participantes com idade média de 59 anos, a maioria mulheres. Desse total, 788 participantes possuíam mais que 03 métricas de ICH. Participantes com mais 03 métricas de ICH possuíram menor CAC e menor IMT após ajuste para idade, sexo, raça e nível educacional. Participantes com mais que 3 métricas tinham OR 50% menor (IC95%: 28-66%) de ter CAC > 100 (48). Já Hruskova et al estudaram a relação entre CIMT e gordura epicárdica, como substitutos de aterosclerose, com doença cardiovascular e ICH em 102 indivíduos da população central da Europa, com idade entre 25-64 anos (média =37 anos), sem história de doença cardiovascular. Nesse estudo, foi demonstrada associação entre baixo ICH e espessamento da gordura epicárdica, mas não do CIMT, este último resultado talvez se justifique pelo tamanho reduzido da amostra(49). Outro estudo asiático com amostra maior mostrou a relação inversa do ICH tanto com o CAC quanto CIMT. Foram avaliados 875 participantes, com idade média de 55 anos e com leve predominância de homens, comparando aterosclerose subclínica, utilizando CIMT e CAC como marcadores de aterosclerose, e métricas do ICH. Nenhum dos participantes tinham todas as métricas de ICH, mas 20% tinham pelo menos 05 métricas. Alto número de métricas cardiovasculares foram inversamente associadas com aterosclerose subclínica. Aumento de um ponto no índice de ICH foi associado a OR 32% menor de CAC > 1 vs CAC=0; (OR =0,68; IC 95% 0,60-0,78) e OR 28% menor de CIMT >1.5 mm (OR =0,72; IC95% 0,61-0,85) (50).

Essa relação inversa entre pontuação do ICH e CIMT também tem se mostrado em

crianças. Em estudo australiano com 1235 adultos (idade média de 43 anos) e 1028 crianças (idade média de 12 anos), a mediana de escore foi 4 para adultos e 5 para crianças. O escore das crianças foi associado ao escore dos seus pais, sendo 0,18 maior o escore das crianças a cada ponto adicional do escore dos seus pais (IC95% 0,12 – 0,22). Cada ponto adicional do escore ICH dos adultos foi associado a maior elasticidade das carótidas (0,017%/ mmHg, IC95%: 0,014 – 0,020) e redução da espessura do CIMT (IMT, -7.3 μ m; IC 95 %: -12,0 a -2,5). Já em crianças, um ponto adicional foi associado a aumento da elasticidade da carótida (0.009%/mm Hg, IC 95%: 0,004 – 0,015) mas não a redução do CIMT (CIMT -1.8 μ m, IC 95%: -5.2 a 1.5), isso indica que, nas crianças, provavelmente, ainda não ocorrem alterações estruturais, mas já ocorrem alterações funcionais(51).

Já em relação aos estudos nacionais, os resultados são semelhantes às coortes internacionais. Os principais estudos nacionais são do ELSA-Brasil. Santos et al mostraram associação significativa e inversa entre CIMT e ICH. Foram analisados 9.662 indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular, entre 35 e 74 anos. Foi observada uma maior proporção de indivíduos nos dois quartis mais inferiores de CIMT, bem como redução no quarto quartil de CIMT, naqueles com maior escore de ICH. Foi demonstrado ainda que o aumento de um ponto de ICH foi associado com redução de 0,011 mm no CIMT e OR:0,79 (IC 95%: 0,77-0,81) de ter CIMT no quarto quartil (52).

Quando se utilizou o CAC como marcador de aterosclerose, o resultado foi semelhante. Bensenor et al estudaram 4077 participantes, também incluídos no ELSA-Brasil. Os participantes foram categorizados de acordo com o número de métricas de ICH: 0 a 1 (n=1025, 25,1%), 2 (1200, 29,4%), 3 a 4 (1551, 38,1%), ou 5 a 7 (301,

7,4%). Comparando os indivíduos com 0 a 1, o OR de participantes com 2 métricas com CAC >0 (comparado a 0), ≥ 100 (comparado a <100), e ≥ 400 (comparado a < 400) foi 0,75 (IC 95%: 0,62-0,91), 0,64 (IC 95%: 0,49-0,84), e 0,75 (IC 95%: 0,49-1,15) respectivamente. De maneira similar, o OR de CACs > 0, ≥ 100 , e ≥ 400 em indivíduos com 3 e 4 fatores foram 0,59 (IC 95%: 0,48-0,71), 0,46 (IC 95%: 0,34-0,62), e 0,50 (IC 95%: 0,30-0,83) respectivamente, e, para indivíduos com 5-7 fatores, foram 0,36 (IC 95%: 0,24-0,56), 0,22 (IC 95%: 0,09-0,55), e 0,20 (IC 95%: 0,03-1,45) respectivamente (53). Esses resultados foram semelhantes aos encontrados com CIMT, mostrando que quanto maior o escore de saúde cardiovascular menor a chance de aterosclerose subclínica.

Há ainda associação do ICH com idade, sexo, raça, nível educacional, renda familiar. Machado et al estudaram 13356 participantes do ELSA-Brasil. Em modelos ajustados, idade de 65-74 anos foi associado com níveis menores de ICH (OR:-35,4%; IC 95%: - 37,6% a -33,1%) comparado a idade de 35 – 44 anos. Mulheres tiveram escores maiores que homens (OR: 13,8%; IC95%: 11, 8% a 15,7%). Participantes da raça negra tinham escores menores comparados àqueles da raça branca (OR: -9,4%, IC 95%: -11,8% a -7,0%). Indivíduos com menor escolaridade tinham escores menores do que aqueles com ensino superior (OR: -17,2%; IC 95%: -20,0% a -14,2%). Famílias de baixa renda foram associadas com ICH menores do que famílias de alta renda (OR: -4,4%, IC95%: -7,2% a -1,6%)(54).

Já em relação à associação entre presença de placas nas carótidas e o ICH proposto pelo AHA, há poucos estudos e em populações específicas. Há ainda poucos estudos sobre a existência da associação entre o escore de saúde cardiovascular e a magnitude e extensão de placas nas carótidas.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando o impacto da aterosclerose e seus desfechos subsequentes na morbidade e mortalidade da população geral, considerado a importância do escore de saúde cardiovascular proposto pelo AHA e considerando que a maior parte dos estudos utiliza o CIMT ou o CAC como substitutos da aterosclerose, a proposta deste estudo, como parte do ELSA-Brasil, é avaliar a associação de placas nas artérias carótidas com o perfil de saúde cardiovascular ideal. As placas nas carótidas são avaliadas de maneira rápida e eficaz e de modo reprodutível por ultrassonografia modo B, o que pode tornar o rastreamento de aterosclerose subclínica mais fácil e acessível.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência e a distribuição de placas das carótidas, considerando 12 sítios possíveis na subamostra do Centro de Investigação em São Paulo (CI-SP) do ELSA-Brasil.

Determinar o perfil de saúde cardiovascular da população estudada, considerando os critérios propostos pelo AHA na subamostra do Centro de Investigação em São Paulo (CI-SP) do ELSA-Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação entre a presença de placas carotídeas e o perfil de saúde cardiovascular.

Avaliar a associação entre a quantidade de placas nas carótidas e o perfil de saúde cardiovascular.

4 METODOLOGIA

4.1 POPULAÇÃO

O estudo ELSA- Brasil é um estudo multicêntrico de seis cidades no Brasil (São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador e Vitória), que incluiu 15.105 funcionários públicos de seis instituições na ativa ou aposentados, com idades entre 35 e 74 anos. Neste estudo, serão avaliados os 5.061 participantes do centro de São Paulo. Foram excluídos do estudo participantes grávidas ou grávidas recentemente (<4 meses); pessoas que tenham intenção em deixar de trabalhar na instituição num futuro próximo; que tenham dificuldades cognitivas ou de comunicação severas; e, se aposentados, residentes fora das áreas metropolitanas dos centros de estudo. Este estudo obteve aprovação no comitê de ética do Hospital Universitário da USP (CAAE 12373119.5.0000.0076) e todos os participantes preencheram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Todos os participantes foram submetidos a questionários, avaliação clínica e exames complementares de acordo com um protocolo padrão (55). Foram coletados dados demográficos como idade, sexo, raça e dados educacionais. Todos os participantes realizaram medidas antropométricas (peso, altura, IMC). O IMC foi calculado pela razão entre peso e altura ao quadrado, sendo o peso medido em quilogramas e a altura em metros. Foi realizada medida de pressão arterial em repouso e após manobra postural. A pressão arterial em repouso foi medida três vezes com um intervalo de um minuto, com pelo menos 05 minutos de repouso. Na medida de pressão arterial após manobra postural, o participante fica pelo menos 15 minutos em repouso, levanta

rapidamente (com ajuda se necessário) tocando os pés no chão e a medida é realizada após 2, 3 e 5 minutos. As medidas foram realizadas utilizando um esfigmomanômetro automático (OMRON HEM 705 CP)(55). A média das duas últimas medidas foi utilizada para definição da pressão arterial. Na avaliação bioquímica, foram medidos colesterol total e frações, hemoglobina A1c, glicemia de jejum e pós ingestão de glicose.

Hipertensão foi definida como pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg ou uso prévio de medicação para tratamento. Dislipidemia foi definida com LDL maior ou igual a 130 mg/dl ou uso de medicações para redução do colesterol. Já glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia maior ou igual a 200 mg/dl medida duas horas após a ingestão de 75 gramas de glicose hemoglobina A1c maior ou igual a 6,5% além de medicações para tratamento definiram a diabetes.

4.3 PERFIL DE SAÚDE CARDIOVASCULAR IDEAL

Baseado na avaliação clínica e em exames complementares, os participantes foram estratificados em relação ao ICH proposto pelo AHA. O ICH é composto por quatro critérios comportamentais (atividade física, dieta, IMC e tabagismo) e três critérios biológicos (Pressão arterial, glicemia de jejum e colesterol total), totalizando sete métricas.

A atividade física foi considerada como ótima para adultos quando há 75 minutos por semana de atividade vigorosa ou pelo menos 150 minutos por semana de atividade física moderada a intensa. Em relação ao tabagismo, foi considerado como ótimo

nunca ter fumado ou parado de fumar com idade pelo menos dois anos inferior à idade atual. Essa adaptação foi necessária porque, nos questionários do ELSA-Brasil, os fumantes declaram a idade em que pararam de fumar. Esse ajuste permitiu garantir que os participantes pararam de fumar em um tempo superior a um ano. Em relação ao IMC, foi considerado como ótimo quando inferior a 25 kg/m². Em relação à dieta, foi considerado como ótima quando há ingestão de pelo menos 4 dos seguintes: (1) quatro ou mais porções de frutas ou vegetais por dia, (2) mais de 200 gramas de peixe por semana, (3) duas ou mais porções de grãos ricos em fibras por dia, (4) menos de 450 Kcal de bebidas açucaradas e (5) menos de 1500 mg/dia de sódio. Em relação à dieta, o consumo de sódio foi corrigido para o consumo total de energia e o consumo inferior a 1500 mg/dia foi considerado adequado(56). Em relação ao colesterol, foi considerado como ótimo quando o nível de colesterol é inferior a 200 mg/dL, na ausência de medicações que reduzam o colesterol. Em relação à pressão arterial, foi considerada como ótima níveis de sistólica inferior a 120 mmHg e níveis de diastólica inferior a 80 mmHg, na ausência de medicação anti-hipertensiva. Em relação à glicemia de jejum, foi considerado nível ótimo quando inferior a 100 mg/ dL, na ausência de uso de medicações que reduzam a glicemia(43).

O ICH global foi calculado pela soma do número de métricas ideais para cada participante, variando de 0 a 7. Participantes foram considerados como ICH inadequado quando possuíam 0 a 2 métricas, intermediário quando possuíam 3 a 4 métricas e ótimo quando possuíam 5 a 7 métricas. Foram também calculados o perfil cardiovascular ideal comportamental, variando de 0 a 4, e o perfil cardiovascular ideal biológico, variando de 0 a 3.

4.4 PLACAS NAS CARÓTIDAS

As imagens das carótidas foram adquiridas com um protocolo padronizado usando um aparelho de ultrassonografia (Aplio XG; Toshiba, Tokyo, Japan), com um transdutor linear de 7,5 MHz, sendo utilizadas janelas anterior, lateral e posterior. Foram adquiridas imagens das carótidas comuns e internas direita e esquerda, além dos bulbos nos planos longitudinal e transversal. As aquisições no plano transversal se estenderam desde a origem da carótida comum até a extremidade cranial da porção cervical da carótida interna. As aquisições no plano longitudinal foram realizadas nos maiores eixos das carótidas comuns, bulbos e carótidas internas. Todas as imagens obtidas foram avaliadas no centro de leitura em São Paulo. No centro de leitura, as imagens foram submetidas à avaliação de controle de qualidade. Após, então, eram enviadas para interpretação quanto à presença ou não de placas. O objetivo inicial no ELSA-Brasil, ao se estudar as artérias carótidas, foi a determinação do CIMT, cujos resultados permitiram estabelecer um padrão desse marcador de aterosclerose subclínica na população brasileira (8), mas, posteriormente, houve o interesse em também avaliar as placas nas carótidas.

As imagens das artérias carótidas foram interpretadas quanto à presença de placas por dois médicos radiologistas certificados, um deles (P.J.S.N) com oito anos de experiência e outro (E.H.S.S.) com sete anos de experiência. Todas as imagens das carótidas foram avaliadas de maneira complementar quanto à presença de placas nas paredes anterior e posterior das carótidas comuns, internas e os bulbos direito e esquerdo, totalizando 12 sítios possíveis. Placas foram definidas como estruturas focais que protruem para o lúmen arterial em pelo menos 0,5 mm, aumento de pelo menos 50% da espessura médio-intimal ou demonstram uma espessura maior que 1,5

mm quando medida da interface íntima-lúmen a interface média-adventícia(57). Posteriormente, a avaliação da presença das placas, foi criado um escore de placas e os participantes foram subdivididos em três grupos: o primeiro com participantes que não possuíam placas; o segundo, com participantes que possuíam placas em um ou dois sítios; e o terceiro, com participantes que possuíam placas em mais de dois sítios.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando Stata versão 14.2 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA) e software R versão 3.2.0 (R Core Team, Vienna, Austria). Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como mediana e variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas. Características dos participantes foram descritas ainda como frequências absolutas e relativas de acordo com a classificação de ICH.

Para investigar a relação entre o ICH e as placas nas carótidas, foram utilizadas regressão logística multinomial simples e ajustada. A ausência de placa foi considerada como nível de referência. Aplicaram-se modelos simples e ajustados para idade, sexo e raça para o ICH global, comportamental e biológico para avaliar o impacto de aumento de um ponto sobre o risco de ter placas nas carótidas. Foram construídos ainda modelos para avaliar o impacto de cada uma das 07 métricas do ICH na presença de placas nas carótidas utilizando regressão logística multinomial ajustada para sexo, idade e raça.

5 RESULTADOS

Entre os 5061 participantes provenientes do centro de São Paulo do ELSA, foram avaliadas as placas nas carótidas em 4179 participantes (Figura 1). Dos 12 sítios possíveis em que as placas foram buscadas nas carótidas, havia placas em 1495 (35,8%) participantes. Os sítios mais comuns foram as paredes anteriores e posteriores dos bulbos, sendo vista placa em 607 (14,5%) participantes na parede anterior do bulbo esquerdo, 846 (20,2%) na parede posterior do bulbo esquerdo, 487 (11,7%) na parede anterior do bulbo direito e 739 (17,7%) na parede posterior do bulbo direito (Figura 2). Considerando o ICH categorizado em inadequado (0-2 métricas), médio (3-4 métricas) e ótimo (Maior ou igual a 5 métricas), 2328 (55,7%) participantes foram classificados como inadequado, 1554 (37,2%) como médio e 297 (7,1%) como ótimo.

FIGURA 1

Fluxograma com os números de participantes incluídos e excluídos no estudo e causas de exclusão

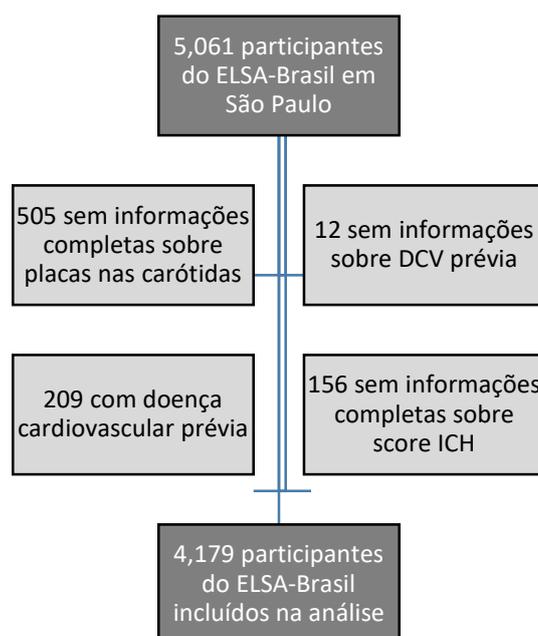
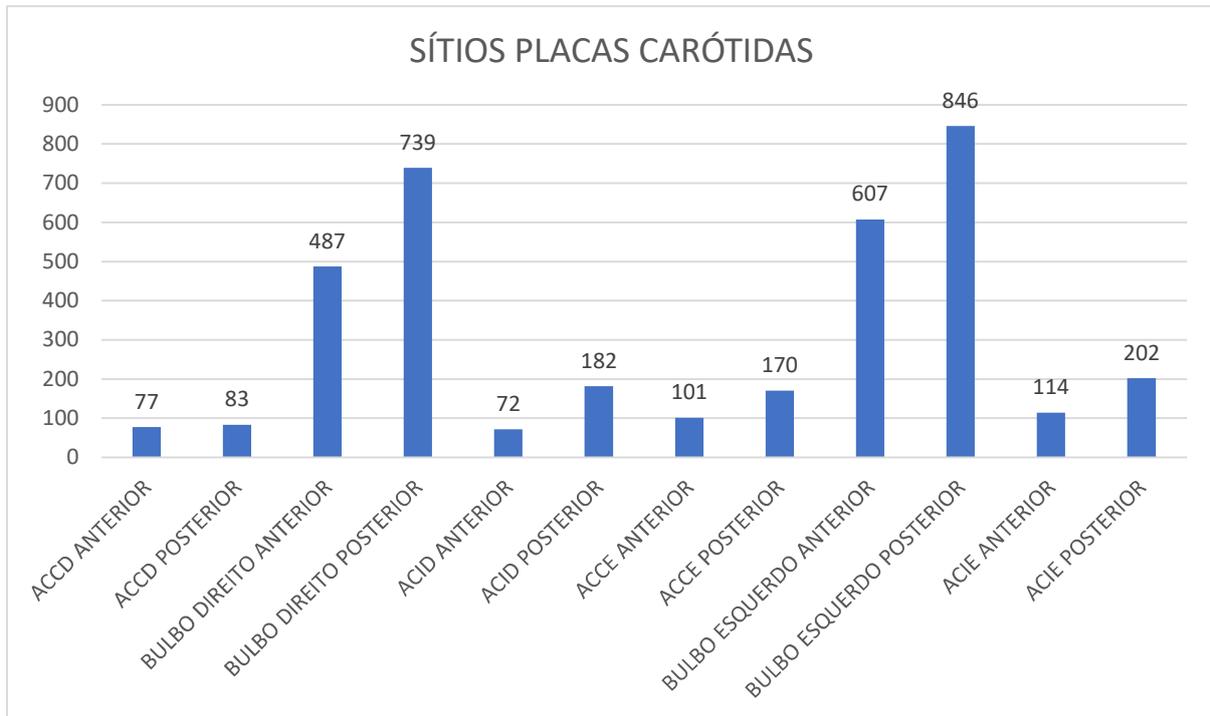


FIGURA 2

Frequências absolutas da distribuição de placas de carótidas, de acordo com os 12 sítios estudados



ACCD: artéria carótida comum direita; ACID: artéria carótida interna direita; ACCE: artéria carótida comum esquerda e ACIE: artéria carótida interna esquerda.

Em relação às características sociodemográficas, a população de estudo possui uma mediana de idade de 51 anos, com predomínio do sexo feminino, raça branca, média escolaridade e maior parte não fuma (16,5% relata tabagismo atual). Em relação às características clínicas, 30,8% dos participantes é hipertenso, 20,4% tem diabetes e 57,1% tem dislipidemia (Tabela 1). Correlacionando as características sociodemográficas com o ICH, foi observada associação do sexo feminino, raça branca, escolaridade acima ou igual ao nível superior e nunca ter fumado a ICH ótimo. Em relação às características clínicas, não ter hipertensão, diabetes e dislipidemia foi associado a ICH ótimo (Tabela1). Em relação às sete métricas do perfil de saúde cardiovascular, a maior parte dos participantes não preenche aos critérios para atividade física (76,1%), dieta (98,3%), IMC (65,9%), pressão arterial (55,2%),

diabetes (72,5%) e dislipidemia (68,2%). A única métrica que a maioria dos participantes atendeu foi não fumar (81,3%) (Tabela 2).

TABELA 1

Frequências absolutas e relativas das características clínicas e demográficas dos participantes, correlacionando com o escore cardiovascular

ESCORE CARDIOVASCULAR	INADEQUADO (2328)	MÉDIO 1554)	ÓTIMO (297)	TOTAL (4179)
MEDIANA IDADE [p25-p75]	53 [47 - 59]	48 [43 -56]	45 [42 – 50]	51 [45 -58]
SEXO				
MASCULINO	1196 (51,4%)	618 (39,8%)	99 (33,3%)	1913 (45,8%)
RAÇA				
BRANCO	1298 (56,7%)	937 (61,0%)	206 (69,9%)	2441 (59,2%)
PARDO	519 (22,7%)	307 (20,0%)	41 (13,9%)	867 (21,0%)
NEGRO	355 (15,5%)	204 (13,3%)	26 (8,8%)	585 (14,2%)
INDÍGENAS E ASIÁTICOS	118 (5,2%)	89 (5,8%)	23 (8,8%)	230 (5,6%)
ESCOLARIDADE				
GRADUAÇÃO OU ACIMA	911 (39,1%)	794 (51,1%)	198 (66,7%)	1903 (45,5%)
ENSINO MÉDIO	939 (40,3%)	592 (38,1%)	86 (29,0%)	1617 (38,7%)
ENSINO MÉDIO INCOMPLETO	478 (20,5%)	168 (10,8%)	13 (4,4%)	659 (15,8%)
TABAGISMO				
NUNCA	1074 (46,1%)	938 (60,4%)	230 (77,4%)	2242 (53,6%)
PASSADO	754 (32,4%)	432 (27,8%)	63 (21,1%)	1249 (29,9%)
ATUAL	500 (21,5%)	184 (11,8%)	4 (1,3%)	688 (16,5%)
HIPERTENSÃO	1091 (46,9%)	193 (12,4%)	2 (0,7%)	1286 (30,8%)
DIABETES	683 (29,3%)	159 (10,2%)	9 (3,0%)	851 (20,4%)
HIPERCOLESTEROLEMIA	1635 (70,2%)	698 (44,9%)	55 (18,5%)	2388 (57,1%)

Hipertensão foi definida como uso prévio de medicação ou pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg. Hipercolesterolemia foi definida como LDL ≥ 130 mg / dL ou uso de medicações hipolipemiantes. Diabetes foi definida como uso de hipoglicemiantes, glicemia de jejum ≥ 126 mg / dL, glicemia ≥ 200 mg / dL medidas 2 horas após ingestão de 75 gramas de glicose ou hemoglobina A1c 6.5%.

TABELA 2

Frequências absolutas e relativas dos participantes que são aderentes a cada uma das métricas correlacionando com o escore de saúde cardiovascular

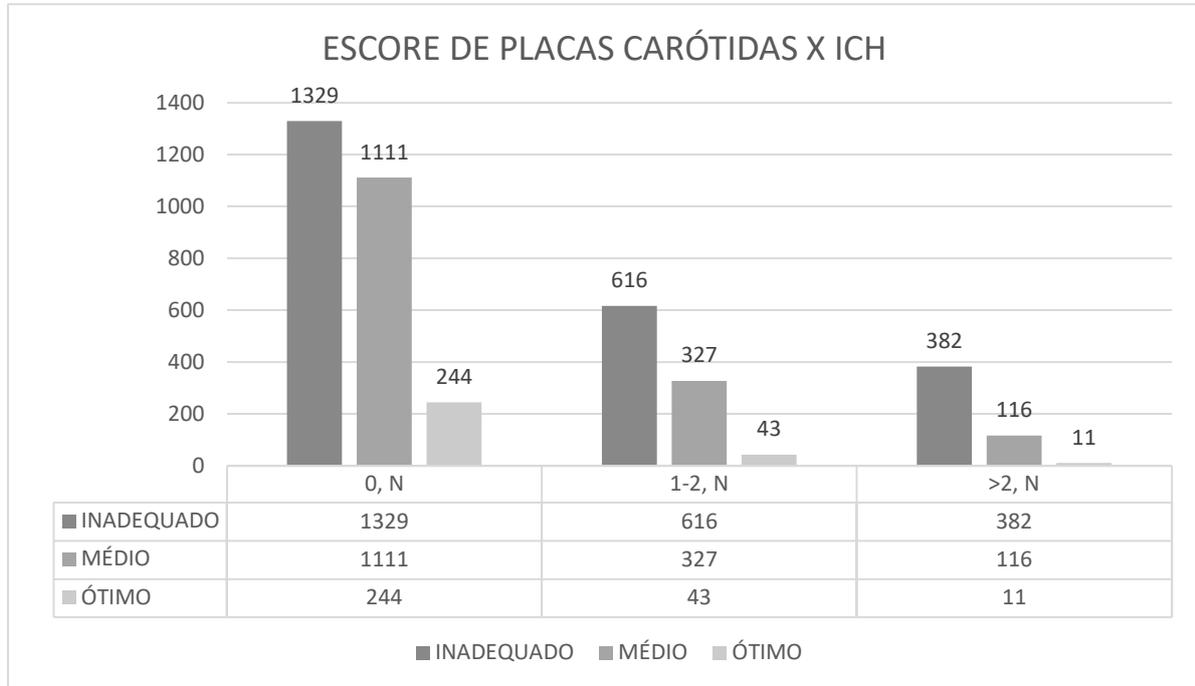
ESCORE CARDIOVASCULAR	INADEQUADO (2328)	MÉDIO (1554)	ÓTIMO (297)	TOTAL (4179)	p
ATIVIDADE FÍSICA MODERADA >150 MIN/SEM OU VIGOROSA > 75 MIN/SEM	264(11,3%)	530 (34,1%)	204 (68,7%)	998 (23,9%)	0,00
IMC <25Kg / m², N (%)	311 (13,4%)	850 (54,7%)	266 (89,6%)	1427 (34,1%)	0,00
DIETA IDEAL, N (%)	23 (1,0%)	27 (1,7%)	23 (7,7%)	73 (1,7%)	0,00
NUNCA FUMOU OU NÃO FUMOU NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS, N (%)	1752 (75,3%)	1354 (87,1%)	292 (98,3%)	3398 (81,3%)	0,00
PAS (S < 120 mm Hg/ D < 80 mmHg), N (%)	477 (20,5%)	1107 (71,2%)	287 (96,6%)	1871(44,8%)	0,00
GLICEMIA JEJUM (< 100 mg / dL), N (%)	218 (9,4%)	695 (44,7%)	235 (79,1%)	1148 (27,5%)	0,00
COLESTEROL TOTAL (<200 mg/dL), N (%)	387 (16,6%)	708 (45,6%)	234 (78,8%)	1329 (31,8%)	0,00

MIN/SEM: minutos por semana. PAS: Pressão arterial sistêmica. S: sistólica. D: diastólica

Em relação às placas nas artérias carótidas, os pacientes com placas foram agrupados em três grupos: nenhuma placa, com um ou dois sítios acometidos, com mais de dois sítios acometidos. O aumento do ICH apresentou relação inversa com a presença de placas nas carótidas e quantidade de sítios acometidos. (Figura 3).

FIGURA 3

Frequências absolutas da quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas em relação ao perfil de saúde cardiovascular (ICH)



Quando se considera a quantidade de sítios acometidos por placas nas artérias carótidas e a associação com o ICH global, comportamental e biológico, no modelo ajustado para idade, sexo e raça, cada aumento de um ponto levou a OR: 0,77 (IC 95%: 0,72-0,81) para um ou dois sítios acometidos por placa e OR: 0,59 (IC 95%:0,54-0,64) para três ou mais sítios. Em relação ao impacto de aumento de um ponto no escore de saúde cardiovascular comportamental, no modelo ajustado para idade, sexo e raça, cada aumento de um ponto levou a OR: 0,98 (IC 95%: 0,89-1,07) para um ou dois sítios e OR: 0,78 (IC 95%:0,69-0,88). Em relação ao impacto de aumento de um ponto no escore de saúde cardiovascular biológico, no modelo ajustado para idade, sexo e raça, cada aumento de um ponto levou a OR:0,59 (IC 95%: 0,54-0,65) para um ou dois sítios e OR: 0,41 (IC 95%:0,36-0,46) para dois ou mais sítios (Tabela 3).

TABELA 3

Associação entre o aumento de um ponto do escore cardiovascular global, escore cardiovascular comportamental e escore cardiovascular biológico e a quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas, bruto e ajustado para idade, sexo e raça

ICH GLOBAL	BRUTO	P	AJUSTADO	P
ODDS RATIO				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,77 (0,72-0,81)	<0,001	0,88 (0,82-0,93)	<0,001
PLACA (>2)	0,59 (0,54-0,64)	<0,001	0,71 (0,65-0,78)	<0,001
ICH COMPORTAMENTAL				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,98 (0,89-1,07)	0,59	0,97 (0,88- 1,07)	<0,001
PLACA (>2)	0,78 (0,69-0,88)	<0,001	0,76 (0,66-0,87)	<0,001
ICH BIOLÓGICO				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,59 (0,54-0,65)	<0,001	0,77 (0,7 -0,85)	<0,001
PLACA (>2)	0,41 (0,36-0,46)	<0,001	0,61 (0,53 – 0,7)	<0,001

Odds ratio e Intervalo de Confiança 95% de modelos multiminomiais

Quando se considera a quantidade de sítios acometidos por placas nas artérias carótidas e a associação com as métricas ideais do ICH, avaliados de maneira isolada. No modelo ajustado para idade, sexo e raça, não fumar, pressão arterial ideal e níveis lipídicos ideais, houve associação inversa e diretamente proporcional com a quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas (Tabela 4).

TABELA 4

Associação entre o ideal de cada métrica do escore de saúde cardiovascular e a quantidade de sítios acometidos por placas nas carótidas, sem ajuste e ajustado para idade, sexo e raça

ICH	BRUTO	P	AJUSTADO	P
DIETA IDEAL				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	1,4 (0,84-2,36)	0,2	1,02 (0,58-1,78)	0,95
PLACA (>2)	0,98 (0,46-2,1)	0,96	0,68 (0,3-1,53)	0,35
ATIVIDADE FÍSICA MODERADA >150 MIN/SEM OU VIGOROSA > 75 MIN/SEM				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	1,08 (0,91-1,28)	0,36	1,08 (0,9 -1,29)	0,41
PLACA (>2)	0,92 (0,73-1,15)	0,45	0,94 (0,73 -1,2)	0,61
IMC <25Kg / m²				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	1,06 (0,91-1,23)	0,49	1,17 (0,99- 1,38)	0,065
PLACA (>2)	0,98 (0,8-1,19)	0,82	1,18 (0,95-1,48)	0,14
NUNCA FUMOU OU NÃO FUMOU NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS, N (%)				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,72 (0,6-0,87)	<0,001	0,64 (0,52-0,78)	<0,001
PLACA (>2)	0,46 (0,37- 0,58)	<0,001	0,35(0,28-0,45)	<0,001
PAS (S < 120 mm Hg/ D < 80 mmHg)				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,53 (0,45-0,61)	<0,001	0,76 (0,65-0,9)	<0,001
PLACA (>2)	0,25 (0,2 – 0,31)	<0,001	0,44(0,35-0,57)	<0,001
GLICEMIA JEJUM (< 100 mg / dL),				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,55 (0,46-0,65)	<0,001	0,87 (0,72-1,06)	<0,001
PLACA (>2)	0,41 (0,32-0,52)	<0,001	0,86 (0,65-1,13)	<0,001
COLESTEROL TOTAL(<200 mg/dL)				
NENHUMA PLACA	1		1	
PLACA (1-2)	0,51 (0,43-0,6)	<0,001	0,62 (0,52-0,74)	<0,001
PLACA (>2)	0,42(0,34-0,53)	<0,001	0,52(0,41-0,67)	<0,001

Odds ratio e Intervalo de Confiança 95% de modelos multiminomiais

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a média de idade foi 51 anos. 45,8% foram homens e 59,2% foram brancos. Tiveram ICH ótimo 297 participantes (7,1%). Foi mostrada uma relação inversa entre ICH e presença e extensão das placas carótídeas. Colesterol total, pressão arterial e tabagismo foram as métricas inversamente associadas com a presença e o número de sítios afetados por placas nas carótidas. Apesar dessa relação, entre os 297 participantes com ICH ótimo, 43 deles tinham uma ou duas placas e 11 deles tinham mais de duas placas.

Há poucos estudos relacionando ICH e placas nas carótidas. Em nosso conhecimento, quatro coortes chinesas(58-61) e duas coortes europeias(62, 63) com mais de 1000 participantes encontraram resultados similares aos nossos, demonstrando relação inversa entre ICH e placas nas carótidas. Wang et al estudaram 3009 participantes no sul da China, área urbana, com 48,6 anos de idade média e 66,5% homens. O objetivo foi investigar a associação das métricas do ICH com marcadores de aterosclerose subclínica, entre os quais placas nas carótidas. Somente 0,2% dos participantes do estudo possuíam todas as 7 métricas ideais de ICH. Em modelos ajustados, o aumento de um ponto no ICH foi inversamente associado a marcadores de aterosclerose subclínica (OR:0,81; IC 95%: 0,76-0,87), entre eles placas nas carótidas(59). O estudo APAC é uma coorte chinesa, com 1938 participantes. Os participantes foram estratificados para 07 métricas de saúde cardiovascular numa escala de 14 pontos. A frequência de placas nas carótidas, durante os dois primeiros anos do estudo, foi avaliada por ecografia das carótidas. Depois de dois anos de seguimento, 350 participantes desenvolveram placas nas carótidas (18,1%), 147 no primeiro tercil do

ICH escore, 130 no segundo tercil do ICH escore e 73 no terceiro tercil do ICH. Após ajuste para idade, sexo, educação e renda, houve uma associação inversa entre o ICH e a incidência de placas nas carótidas. Para cada ponto de aumento do ICH, o risco de incidência de placas nas carótidas reduziu em 8,1 % (OR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,98)(58).

Wang L et al estudaram a associação entre o escore ICH e aterosclerose subclínica numa população de chineses adultos com idade superior a 40 anos. Eles realizaram uma análise transversal na linha de base de 8395 participantes e com análise prospectiva de 4879 participantes com seguimento de 4,3 anos. A aterosclerose subclínica foi avaliada pelas placas nas carótidas, pela CMIT e pelo ITB. A média de idade dos participantes era de 57,8 anos e 37,6 % eram homens. Tanto a prevalência quanto a incidência de aterosclerose mostraram relação inversa com o número de métricas ideais de ICH ($p < 0,01$). Tomando os participantes com escore ICH 0-1 como referência, participantes com 5-6 métricas ideais tiveram menor risco de desenvolvimento de placas nas carótidas (OR: 0,46; IC95%: 0,27-0,79) após ajustes(60). Jing-sheng Gao et al também estudaram a relação entre ICH e placas carotídeas. Foram estudados 5852 participantes, com idade superior a 40 anos, sem evento cardiovascular anterior. As taxas de detecção de placa carotídea foram 67,0%, 52,3%, 50,5%, 44,3%, 37,2%, 31,9%, 26,1% e 4,2% nos grupos com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 componentes de ICH respectivamente. A análise de regressão logística múltipla mostrou que 3, 4, 5 e mais de 5 componentes de ICH foram fatores de proteção contra placas carotídeas em comparação a menos de 2 (todos $P < 0,05$), os valores de OR foram 0,78 (IC 95%: 0,62–0,98), 0,53 (IC 95%: 0,62–0,98), 0,52 (IC 95%: 0,39–0,71) e 0,40 (IC 95%: 0,25 – 0,64) respectivamente (61).

O PESA é uma coorte de 4184 funcionários assintomáticos do Banco Santander em Madri (Espanha). Fernández-Alvira et al estudaram 3983 participantes da coorte PESA, com idades entre 40-54 anos e média de 45,8 anos, sendo 62,8 % deles homens. O objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade do ICH em predizer a presença e extensão de aterosclerose subclínica. Aterosclerose subclínica foi medida nas artérias carótidas direita e esquerda, aorta abdominal, artérias ileofemorais direita e esquerda e artérias coronárias. Participantes foram classificados como tendo inapropriado, intermediário e ótimo ICH baseado no número de métricas ideais (0-2 inapropriado, 3-5 intermediário e 6-7 ótimo). Tendo ICH inapropriado como referência, indivíduos com ótimo ICH apresentam menor chance de placas ateroscleróticas (OR: 0,41; IC95%:0,31-0,55), menor chance de muitos sítios acometidos (OR.: 0,32; IC95%: 0,26-0,41), menor prevalência de CAC>1 (OR: 0,41; IC95%: 0,28-0,60) , menor chance de CACS altos (OR:0,40, IC95%: 0,28-0,58) e menor chance de placas nas carótidas (OR: 0,32, IC95%: 0,26-0,41)(62). Já o Paris Prospective Study III estudou marcadores estruturais e funcionais subclínicos das carótidas, correlacionando com o ICH. Foram avaliados 9155 participantes não referenciados em um centro de saúde em Paris (França), entre 2008 e 2012. A população de estudo possuía média de idade de 59,5 anos, sendo 61% deles homens. Participantes foram classificados como tendo inapropriado, intermediário e ótimo ICH baseado no número de métricas ideais (0-2 inapropriado, 3-4 intermediário e 5-7 ótimo). Após ajuste para idade, sexo e educação e tendo ICH inapropriado como referência, um ótimo ICH foi associado como menor espessamento do CMIT (OR: 1,64; IC95%: 1,40-1,93) e ausência de placas nas carótidas (OR: 2,14; IC95%:1,60-2,87)(63). Nosso estudo difere desses em mostrar a relação inversa entre ICH e aterosclerose subclínica, demonstrada por placas nas carótidas, em uma população heterogênea, de diferentes raças. Quatro dessas coortes possuem média de idade similar à nossa e duas delas possuem média de idade

aproximadamente 10 anos mais velha que a nossa. Escolaridade mostrou uma grande variação entre as diversas coortes. A proporção de alta escolaridades (nível superior ou acima) variou de 49,5% a 65,7%(58-60, 62, 63), a proporção do nosso estudo foi 39,1%. Esses dados podem indicar que a relação inversa entre ICH e aterosclerose subclínica se mantém independente dos diferentes níveis educacionais. Quando comparamos a metodologia, três dos estudos foram transversais, similar ao nosso, um foi prospectivo e outro foi transversal e prospectivo. Todos os estudos usaram a mesma definição de placas(57) e critérios de ICH (43), este último com alguns ajustes. Em relação ao escore ICH, quatro estudos usaram pontuação 0-7, com 0-2 inapropriado, 3-4 médio e 5-7 ótimo, similar ao nosso. A única exceção foi o estudo PESA que, apesar de usar a pontuação de 0-7, considerou 0-2 inapropriado, 3-5 médio e 6-7 ótimo(62). O estudo APAC usou escore de 0-14(58).

Vários estudos já haviam mostrado a relação inversa entre ICH mais elevados e outros marcadores de aterosclerose subclínica (CMIT e CAC). Saleem et al, em uma análise seccional com 3132 participantes, examinou a associação entre ICH e CAC. Os participantes eram homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 55 anos. Os participantes foram divididos em 3 grupos de acordo com as métricas do ICH: ótimo (4-7 métricas), intermediário (3 métricas) e inapropriado (0-2 métricas). Dos participantes com escore ótimo, 61% tinham CAC indetectável e apenas 7% tinham $CAC \geq 400$. Por outro lado, participantes com escore inadequado foram associados a uma prevalência maior de $CAC \geq 400$ (64). Resultados semelhantes foram encontrados no ELSA-Brasil e por Robbins et al. No ELSA-Brasil, Bensenor et al incluíram 4077 participantes com idades entre 35 e 74 anos. Os participantes foram classificados de acordo com o número de métricas de ICH: 0 a 1 (n = 1.025, 25,1%), 2 (n = 1.200, 29,4%), 3 a 4 (n = 1.551, 38, 1%) ou 5 a 7 (n = 301, 7,4%). Em comparação com

indivíduos com 0 a 1 ICH, a razão de chances de participantes com 2 ICH apresentando CAC > 0 (comparado a 0), ≥ 100 (comparado a <100) e ≥ 400 (comparado a <400) foi OR:0,75 (IC 95% 0,62-0,91), OR: 0,64 (IC 95% 0,49-0,84) e OR:0,75 (IC 95% 0,49-1,15) respectivamente. Da mesma forma, os OR para CACs > 0, ≥ 100 e ≥ 400 em indivíduos com 3 a 4 ICH foram 0,59 (IC 95% 0,48-0,71), 0,46 (IC 95% 0,34-0,62) e 0,50 (IC 95% 0,30-0,83), respectivamente e, para indivíduos com 5 a 7 ICH, foram OR: 0,36 (IC 95% 0,24-0,56), 0,22 (IC 95% 0,09-0,55) e 0,20 (IC 95% 0,03-1,45), respectivamente (53). Robbins et al em um estudo seccional com 1731 participantes com idade média de 56,8 anos demonstraram uma forte relação inversa entre o número de métricas ideais de ICH e a prevalência do CAC. OR para CAC ≥ 100 foram 1,0 (referência), OR: 0,37 (IC 95%: 0,29-0,45), 0,35 (IC 95%: 0,26-0,44) e 0,27 (IC 95%: 0,20-0,36) entre os indivíduos com 0 a 1, 2, 3, e ≥ 4 métricas ideais ICH, respectivamente ($p = 0,0001$), ajustado para sexo, idade, álcool, renda, educação e consumo de energia (65).

Nosso estudo também mostrou que, além da presença ou ausência de placas carotídeas, o ICH mais elevado apresenta relação inversa com o número de sítios afetados pelas placas carotídeas. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a propor um escore de placas nas artérias carótidas, relacionado com o ICH. Fernández-alvira et al estudaram a correlação entre ICH e placas acometendo vários sítios vasculares diferentes e apresentaram resultados semelhantes aos nossos. Indivíduos com ICH ótimo apresentaram menor extensão de aterosclerose subclínica em múltiplos territórios, carótidas direita e esquerda, aorta abdominal infra-renal e artérias ileofemorais direita e esquerda (OR: 0,32; IC 95%: 0,26 a 0,41)(62).

Ao avaliar o ICH clínico e comportamental, de forma independente, apenas o ICH clínico se mostrou protetor para placas carotídeas e acometimento de placas em mais de dois sítios nas carótidas (score > 2). Quando cada métrica de ICH foi avaliada individualmente, nunca ter fumado, pressão arterial ideal e colesterol total ideal foram protetores para presença de placas nas carótidas e score de placas > 2. Nossos resultados são semelhantes aos do estudo ESPREDIA, que mostrou associação direta entre tabagismo atual, hipertensão e hipercolesterolemia com placas carotídeas (66). O estudo ESPREDIA mostrou, entretanto, uma relação direta entre diabetes melitus e placas carotídeas (66), mas nosso estudo não encontrou essa relação. O ESPREDIA foi um estudo transversal com 1475 participantes, idade entre 45 e 75 anos, selecionados de maneira randômica da população noroeste de Madri. Os participantes foram avaliados através de exame físico, análise hematológica e medida de CMIT e placas nas carótidas. 47% dos participantes tinham placas nas carótidas. A presença de placas nas carótidas foi diretamente associada com a idade, OR=1,08 (IC 95%: 1,05-1,10), sexo masculino, OR=1,95 (IC 95%: 1,52-2,51), tabagismo atual, OR=2,75 (IC 95%: 1,92-3,95), história de hipertensão, OR=1,58 (IC 95%: 1,22-2,04) ou diabetes, OR=1,84 (IC 95%: 1,31-2,58), tratamento com estatina, OR=1,56 (IC 95%: 1,19-2,04) e pressão arterial sistólica, OR=1,03 (IC 95%: 1,02-1,05) (66). No estudo MESA, que estudou a área total das placas carotídeas como preditor de evento cardiovascular, mostrou que a área total das placas nas carótidas estava independentemente e consistentemente associada ao tabagismo atual, colesterol total e hipertensão, mas não diabetes mellitus, resultados semelhantes aos nossos(41). Nesse estudo, foi calculada a área total das placas carotídeas, pela soma da área de cada uma das placas, em 2208 participantes, com média de idade de 65,4 anos e sendo 49% homens. A área total das placas foi associado de maneira direta a tabagismo atual, OR= 6,8 (IC 95%: 3,78-9,83), hipertensão, OR= 4,72 (IC 95%: 2,59-6,85) e colesterol total, OR= 0,06 (IC 95%: 0,03-0,08), mas não diabetes, OR= 2,38 (IC 95%: 0,96 -5,72), após ajuste para idade, sexo, raça e todos os outros fatores de risco cardiovascular(41).

Quando se considera as variáveis do ICH de maneira independente. Pressão arterial ideal, níveis lipídicos ideais e não fumar se mostraram protetores para a presença de placas nas carótidas e escore de placas > 2. Wang et al estudaram indiretamente a associação entre fatores de risco cardiovasculares clínicos tradicionais e ICH usando biomarcadores como homocisteína, proteína C reativa e microalbuminúria. Neste estudo, os níveis de proteína C reativa, homocisteína e microalbuminúria foram inversamente proporcionais ao ICH (59). IMC, tabagismo e diabetes estão associados à proteína C reativa (67). Tabagismo, hipertensão e sedentarismo estão relacionados à hiper homocisteinemia (68). Diabetes, hipertensão, tabagismo e dislipidemia estão relacionados à microalbuminúria (69). O estudo da prole de Framingham havia mostrado anteriormente relação inversa entre proteína C alta reativa, microalbuminúria e hiper homocisteinemia e ICH (70).

Em nossa população, ausência de diabetes não se mostrou protetor para a presença de placas nas carótidas e escore de placas > 2. Rojas et al estudaram a associação entre diabetes tipo 2 e placas nas carótidas e CIMT em 1196 participantes com história de doença coronariana precoce, menor que 55 anos em homes e menos que 65 anos em mulheres. Entre 1196 pacientes, 37,2% tinham diabetes melitus tipo 2 e 97,8% estavam em tratamento anti-hipertensivo, 94,4% em tratamento hipolipemiante e 97,3% em tratamento com anti-agregantes. A prevalência de espessamento do CIMT foi semelhante em pacientes com ou sem diabetes melitus tipo 2, enquanto a prevalência de placas foi maior entre os pacientes com diabetes (17,7% vs. 30,9%; $p < 0,001$) (71). Outro estudo que mostra associação de níveis alterados de glicemia e placas nas carótidas foi de Vilanova et al.. Eles realizaram um estudo observacional prospectivo em população mediterrânea, não urbana, comparando a prevalência de placas nas carótidas em participantes com pré-diabetes e com tolerância normal de glicose. Entre 550 sujeitos incluídos, 224 (40.7%) tinham pré-diabetes. Aterosclerose foi avaliada pelo cálculo da espessura do complexo médio-intimal, presença e número de placas nas carótidas.

A prevalência de placas nas carótidas foi maior no grupo com pré diabetes (37,9%) em relação ao controle (19,6%) ($p < 0,001$). Pré-diabetes, OR:1,64 (IC 95%: 1,05-2,57; $p = 0,006$) e proteína de baixa densidade (LDL), OR: 1,01 (IC 95%: 1,00-1,02; $p = 0,006$) foram preditores da presença de placa nas carótidas (72).

Entretanto essa relação não se confirmou em outros estudos como o REFINE. No estudo REFINE, foram incluídos 1894 participantes com idade entre 50- 69 anos de idade. A alteração da glicemia de jejum não esteve associada à formação de placas, OR=1,13 (IC 95%: 0,99 - 1,28; $p = 0,076$) (73). Uma coorte multiétnica objetivou explorar a relação entre insulina e glicose basais e a progressão da aterosclerose carotídea. Foram incluídos 797 homens e mulheres de origem europeia, chinesa, asiática do Sul e aborígine como parte do estudo Multicultural Community Health Assessment Trial (MCHAT). Um total de 545 participantes retornou após 5 anos para acompanhamento. A idade média dos participantes do estudo era 47,5 (+- 8,9) anos. A glicose e a insulina basais previram a progressão da aterosclerose em 5 anos em nossos modelos, após o ajuste para covariáveis, mas essa relação variava com a etnia. Nos modelos de área da placa e área total, houve interações glicose-etnia significativas ($p = 0,009$ e $p = 0,016$ respectivamente), com aumento em europeus de 101% e 121% para a área da placa e área total, respectivamente, em 5 anos por mudança percentual na glicose no início do estudo. Em comparação com os europeus, os sul-asiáticos tinham menor chance de desenvolver placas nas carótidas (OR = 0,31, $p = 0,03$). Da mesma forma, encontramos interações glicose-etnia na regressão logística ao comparar os chineses com os europeus com os chineses sendo menos propensos a desenvolver a placas nas carótidas (OR = 0,2, $p = 0,005$) (74). Nós não conseguimos explicar por que diabetes não foi associada a placas nas carótidas, mas, talvez, a etnia justique, pelo menos parcialmente, o fato de, na nossa população mestiça, não existir uma associação direta entre glicemia e placas nas carótidas.

Em nossa população de estudo, a maioria dos participantes tinha uma ICH inapropriada. Esse resultado foi pior do que o ocorrido no estudo de outras coortes internacionais, como PESA. No PESA, apenas 3,2% dos participantes apresentaram as 7 métricas, mas 71,7% da amostra teve entre 3 e 5 métricas (pontuação média) (62). ICH maior foi associado a mulher, branco, escolaridade igual ou superior ao ensino superior(62). Li Guo et al também encontraram melhores escores de ICH em mulheres com ensino médio (58). Essa associação também foi observada no Paris Prospective Study III e Wang e cols (59, 63).

A prevalência de placas carotídeas em nossa população foi de 35,8%. Meta-análise com 59 artigos em todo o mundo estimou que a prevalência da placa carotídea em indivíduos com idade entre 30-79 anos é de aproximadamente 21%, visto de maneira geral. Mas essa prevalência varia de acordo com a idade e o sexo, de 7,5% em homens e 4,1% em mulheres de 30 a 34 anos a 69,1% em homens e 54,2% em mulheres na faixa de 70 a 79 anos. A mediana de idade do nosso estudo foi de 51 anos, com predomínio de mulheres. Nessa faixa etária, a meta-análise mostrou prevalência de 26,1% para homens e 15,8% para mulheres (23). Outra meta-análise, com adultos chineses, também mostrou menor prevalência de placas na faixa etária entre 50-54 anos, 23,54% para homens e 16,78% para mulheres (24). Outros estudos, porém, mostram uma prevalência maior. O estudo REFINE-Reykjavik com população de 25 a 69 anos mostrou prevalência de placas mínimas em 35,0%, moderadas em 8,9% e graves em 1,1% (75). Outro estudo brasileiro em mulheres na menopausa pós-parto, com média de 56,1 anos de idade, mostrou frequência de placas carotídeas de 37,7% (76). A maior prevalência de placas no nosso estudo pode ser um reflexo de resultados piores do ICH.

Em relação aos locais de distribuição das placas, 64,1% das placas localizavam-se na parede anterior ou posterior dos bulbos. Este local está de acordo com a literatura internacional. Chou et al encontraram distribuição semelhante, com predomínio de bulbos em todas as idades, com

53,59% em bulbos em mulheres acima de 60 anos e 67,08% em homens acima de 60 anos (77). Fatores geométricos podem influenciar a formação de placas e as placas tendem a ocorrer no seio carotídeo secundário ao cisalhamento (78).

Em todos os locais estudados, houve predomínio de placas do lado esquerdo. Fatores anatômicos podem influenciar a formação de placas nas carótidas direita e esquerda. A artéria carótida esquerda origina-se diretamente do arco aórtico, enquanto a artéria carótida direita origina-se da artéria braquiocefálica. Chou e cols. mostraram que as placas são mais frequentes na artéria carótida esquerda(77). Outro estudo realizado com ressonância magnética, em pacientes sem história de acidente vascular cerebral, mostrou maior frequência de placas no lado esquerdo(79).

A presença e a extensão das placas carotídeas estão relacionadas a eventos cardiovasculares em outros estudos. Tada e cols. demonstraram que a extensão do envolvimento da placa nas artérias carótidas estava diretamente relacionada a eventos cardiovasculares maiores(80). Hirata e cols. demonstraram a mesma associação em pacientes idosos com baixo risco cardiovascular por outros critérios (81). Outro estudo avaliando a extensão da aterosclerose nas carótidas especificamente pelo número de locais afetados, semelhante ao nosso, demonstrou que o maior número de locais afetados estava relacionado à isquemia cerebral de longa duração em participantes com fibrilação atrial(82). Avaliar a associação entre placas carotídeas e desfecho cardiovascular não foi o objetivo deste estudo, mas pode ser avaliada em estudos futuros, principalmente em participantes com placas carotídeas e com ICH elevada. 54 participantes, apesar de terem um ótimo ICH (ICH maior ou igual a 5), tinham placas carotídeas, 43 deles com 1 ou 2 locais afetados e 11 deles com mais de dois locais afetados.

Nosso estudo tem algumas limitações. A primeira limitação é que se trata de um estudo transversal, não sendo possível estabelecer relações temporais. No entanto, a exclusão de indivíduos com doenças cardiovasculares prévias de nossa amostra torna a possibilidade de causalidade reversa menos provável. A segunda limitação é que a ultrassonografia depende do operador e que a detecção de placas em alguns casos pode ser subjetiva. Embora a ultrassonografia seja operador-dependente, o que, em tese, dificultaria o monitoramento de placas nas artérias carótidas, estudo do ELSA-Brasil mostrou boa reprodutibilidade intra observador e inter observador na avaliação do CIMT e detecção de placas nas artérias carótidas (40).

Em conclusão, em uma larga coorte de indivíduos assintomáticos, de diferentes etnias, com uma frequência de alta escolaridade (nível superior ou acima) menor do que outros coortes internacionais em um país em desenvolvimento, o escore ICH se mostrou benéfico para saúde cardiovascular, sendo inversa e progressivamente relacionado à presença e extensão de placas carotídeas e escore de placas. As variáveis mais relacionadas a proteção para placas nas carótidas e escore de placas >2 foram níveis ideais de pressão arterial e lípidos, além de não fumar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Malta DC, França EB, Abreu DM, Araújo VE, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *2018*;392(10149):760-75.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, 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. *2018*;392(10159):1736-88.
3. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res.* 2017;120(2):366-80.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480-6.
5. Levy D. Combating the epidemic of heart disease. *JAMA.* 2012;308(24):2624-5.
6. 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. *2008*;21(2):93-111.
7. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis.* 2011;214(1):43-6.

8. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9.
9. Polak JF, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Glob Heart*. 2016;11(3):295-312.e3.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
11. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308(8):796-803.
12. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *Jama*. 2010;303(16):1610-6.
13. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
14. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38.

15. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(11):1065-74.
16. Brasil IAE. Censo demográfico, 2010. 2015;13:20.
17. Santos IS, Bittencourt MS, 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(1):227-35.
18. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Foppa M, et al. Age, Gender, and Race-Based Coronary Artery Calcium Score Percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol.* 2016;39(6):352-9.
19. Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M, DeFilippis AP, Bittencourt MS, Duncan BB, et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6).
20. Sitnik D, Santos IS, Goulart AC, Staniak HL, Manson JE, Lotufo PA, et al. Fasting glucose levels, incident diabetes, subclinical atherosclerosis and cardiovascular events in apparently healthy adults: A 12-year longitudinal study. 2016;13(6):429-37.
21. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IMJTJoCH. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults—The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). 2015;17(1):74-80.

22. 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(9):2054-9.
23. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e721-e9.
24. Song P, Xia W, Zhu Y, Wang M, Chang X, Jin S, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and carotid plaque in Chinese adults: A systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis.* 2018;276:67-73.
25. Wang X, Li W, Song F, Wang L, Fu Q, Cao S, et al. Carotid Atherosclerosis Detected by Ultrasonography: A National Cross-Sectional Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8).
26. Bi Y, Qin Y, Su J, Cui L, Du WC, Miao WG, et al. [Prevalence and influencing factors of carotid plaque in population at high-risk for cardiovascular disease in Jiangsu province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2019;40(11):1432-8.
27. de Barros IL, Costa L, Bezerra B, Gomes R, Morais N, Strunz CMC, et al. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged women. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197582.
28. Lazaros G, Oikonomou E, Vogiatzi G, Christoforatu E, Tsalamandris S, Goliopoulou A, et al. The impact of sedentary behavior patterns on carotid atherosclerotic burden: Implications from the Corinthia epidemiological study. *Atherosclerosis.* 2019;282:154-61.

29. Vidal-Perez R, Franco-Gutiérrez R, Pérez-Pérez AJ, Franco-Gutiérrez V, Gascón-Vázquez A, López-López A, et al. Subclinical carotid atherosclerosis predicts all-cause mortality and cardiovascular events in obese patients with negative exercise echocardiography. *World J Cardiol.* 2019;11(1):24-37.
30. 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):107.
31. Li W, Zhao J, Song L, Chen S, Liu X, Wu S. Combined effects of carotid plaques and hypertension on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Clin Cardiol.* 2020;43(7):715-22.
32. Wang M, Sui J, Wang S, Wang X. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;72(4):431-9.
33. Palanca A, Castelblanco E, Perpiñán H, Betriu À, Soldevila B, Valdivielso JM, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Atherosclerosis.* 2018;276:50-7.
34. Li W, Ma F, Jiang YM, Li JJ, Song L, Chen SH, et al. [Association between carotid artery plaques and all-cause mortality and cardiovascular events]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2017;45(12):1086-90.
35. Lee DG, Han JH, Kwon KY, Kim JH, Han KH, Lee EJ. Association of 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score with Carotid Intima-Media Thickness and Plaque. *Korean J Fam Med.* 2015;36(6):310-5.

36. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*. 2017;263:412-9.
37. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2).
38. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40(10):e573-83.
39. Naylor AR. What is the current status of invasive treatment of extracranial carotid artery disease? *Stroke*. 2011;42(7):2080-5.
40. Santos-Neto PJ, Sena-Santos EH, Meireles DP, Santos IS, Bensenor IM, Lotufo PA. Reproducibility of carotid ultrasound measurements in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) at baseline. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(8):e8711.
41. Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Post W, Tracy R, et al. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;276:195-202.
42. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):301-13.

43. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
44. Kim TB, Knoops M, Lisette CPGM, de Groot P, Daan Kromhout P, Anne-Elisabeth PM, MSc, Olga Moreiras-Varela P, Alessandro Menotti M, PhD, et al. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women The HALE Project. *JAMA*. 2004;292.
45. Atsushi Hozawa ARFARSLEC. Absolute and Attributable Risks of Cardiovascular Disease Incidence in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors. *ARCH INTERN MED*. 2007;167.
46. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(11):1944-50.
47. Kim S, Chang Y, Cho J, Hong YS, Zhao D, Kang J, et al. Life's Simple 7 Cardiovascular Health Metrics and Progression of Coronary Artery Calcium in a Low-Risk Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):826-33.
48. Shpilsky D, Bambs C, Kip K, Patel S, Aiyer A, Olafiranye O, et al. Association between ideal cardiovascular health and markers of subclinical cardiovascular disease. 2018;41(12):1593-9.

49. Hruskova J, Maugeri A, Podrouzkova H, Stipalova T, Jakubik J, Barchitta M, et al. Association of Cardiovascular Health with Epicardial Adipose Tissue and Intima Media Thickness: The Kardiovize Study. *J Clin Med*. 2018;7(5).
50. Talegawkar SA, Jin Y, Kandula NR, Kanaya AM. Cardiovascular health metrics among South Asian adults in the United States: Prevalence and associations with subclinical atherosclerosis. *Prev Med*. 2017;96:79-84.
51. Liu RS, Wake M, Grobler A, Cheung M, Lycett K, Ranganathan S, et al. Cross-sectional associations between Ideal Cardiovascular Health scores and vascular phenotypes in 11- to 12-year-olds and their parents: The Longitudinal Study of Australian Children. *Int J Cardiol*. 2019;277:258-65.
52. Santos IS, Goulart AC, Pereira AC, Lotufo PA, Bensenor IM. Association between Cardiovascular Health Score and Carotid Intima-Media Thickness: Cross-Sectional Analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Baseline Assessment. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(12):1207-16 e4.
53. Bensenor IM, Goulart AC, Santos IS, Bittencourt MS, Pereira AC, Santos RD, et al. Association between a healthy cardiovascular risk factor profile and coronary artery calcium score: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am Heart J*. 2016;174:51-9.
54. Machado LBM, Silva BLS, Garcia AP, Oliveira RAM, Barreto SM, Fonseca MJM, et al. Ideal cardiovascular health score at the ELSA-Brasil baseline and its association with sociodemographic characteristics. *Int J Cardiol*. 2018;254:333-7.

55. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CPd, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47(suppl 2):37-47.
56. Walter C Willett GRH, and Lawrence H Kushi. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65.
57. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein 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(4):290-6.
58. Guo L, Cheng L, He W, Ju Y, Zhao X. Ideal Cardiovascular Health and Incidence of Carotid Plaque among Middle-Aged and Elderly Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):391-6.
59. Wang YQ, Wang CF, Zhu L, Yuan H, Wu LX, Chen ZH. Ideal cardiovascular health and the subclinical impairments of cardiovascular diseases: a cross-sectional study in central south China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):269.
60. Wang L, Niu JY, Zhao ZY, Li M, Xu M, Lu JL, et al. Ideal Cardiovascular Health is Inversely Associated with Subclinical Atherosclerosis: A Prospective Analysis. *Biomed Environ Sci*. 2019;32(4):260-71.

61. Gao JS, Sang DS, Li Y, Liu HM, Zhang Q, Shi XQ, et al. [Impact of ideal health behaviors and health factors on the detection rate of the carotid plaques]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012;40(11):958-62.
62. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, Sanz J, Fernández-Friera L, Laclaustra M, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2463-73.
63. Gaye B, Mustafic H, Laurent S, Perier MC, Thomas F, Guibout C, et al. Ideal Cardiovascular Health and Subclinical Markers of Carotid Structure and Function: The Paris Prospective Study III. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(10):2115-24.
64. Saleem Y, DeFina LF, Radford NB, Willis BL, Barlow CE, Gibbons LW, et al. Association of a favorable cardiovascular health profile with the presence of coronary artery calcification. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1).
65. Robbins JM, Petrone AB, Carr JJ, Pankow JS, Hunt SC, Heiss G, et al. Association of ideal cardiovascular health and calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J*. 2015;169(3):371-8.e1.
66. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, Laguna F, Estirado E, García-Iglesias F, et al. Risk factors associated with the carotid intima-media thickness and plaques: ESPREDIA Study. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(2):49-55.
67. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252(4):283-94.

68. Clarke R, Stansbie D. Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 6):624-32.
69. Lee YY, Yang CK, Weng YM, Chuang CH, Yu W, Chen JC, et al. All Components of Metabolic Syndrome Are Associated with Microalbuminuria in a Chinese Population. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157303.
70. Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, Polak JF, Wollert KC, Januzzi JL, et al. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2014;130(19):1676-83.
71. Juárez-Rojas JG, Posadas-Romero C, Martínez-Alvarado R, Jorge-Galarza E, Reyes-Barrera J, Sánchez-Lozada LG, et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Carotid Artery Plaques in Patients with Premature Coronary Heart Disease. *Rev Invest Clin.* 2018;70(6):301-9.
72. Vilanova MB, Franch-Nadal J, Falguera M, Marsal JR, Canivell S, Rubinat E, et al. Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population. *J Clin Med.* 2020;9(7).
73. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Thorsson B, Eiriksdottir G, et al. Predictors of carotid plaque progression over a 4-year follow-up in the Reykjavik REFINE-study. *Atherosclerosis.* 2018;269:57-62.
74. Fowokan AO, Lesser IA, Humphries KH, Mancini JG, Lear SA. The predictive relationship between baseline insulin and glucose with subclinical carotid atherosclerosis after 5 years in a multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis.* 2017;257:146-51.

75. 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. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012457.
76. Petisco AC, Assef JE, de Jesus CA, Saleh MH, Barbosa JE, Costa de Souza Le Bihan D, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in Brazilian postmenopausal women with low and intermediate risk by Framingham score. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(3):401-10.
77. Chou CL, Wu YJ, Hung CL, Liu CC, Wang SD, Wu TW, et al. Segment-specific prevalence of carotid artery plaque and stenosis in middle-aged adults and elders in Taiwan: A community-based study. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 1):64-71.
78. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama*. 1999;282(21):2035-42.
79. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, van Onkelen RS, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, et al. Atherosclerotic plaque in the left carotid artery is more vulnerable than in the right. *Stroke*. 2014;45(11):3226-30.
80. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(1):38-46.
81. Hirata T, Arai Y, Takayama M, Abe Y, Ohkuma K, Takebayashi T. Carotid Plaque Score and Risk of Cardiovascular Mortality in the Oldest Old: Results from the TOOTH Study. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):55-64.

82. Park H, Han M, Kim YD, Yoo J, Lee HS, Choi JK, et al. Impact of the Total Number of Carotid Plaques on the Outcome of Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2019;8(11).

ANEXOS

Anexo A – Avaliação do CEP HU-USP



São Paulo, 09 de maio de 2019.

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

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Pesquisador(a) responsável

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Placas carotídeas no ELSA-Brasil: correlação com metas de saúde cardiovascular ideal”

Pesquisador executante: Eduardo Henrique Sena Santos

CAAE: 12373119.5.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1777/19

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 26 de abril 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 26 de outubro de 2019.

Atenciosamente,

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