

FILIFE MARTINS DE MELLO

**Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica: resultados do
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Fuller

**São Paulo
2022**

FILIPPE MARTINS DE MELLO

**Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica: resultados do
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

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

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Fuller

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mello, Filipe Martins de
Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica :
resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do
Adulto (ELSA-Brasil) / Filipe Martins de Mello. --
São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Ricardo Fuller.

Descritores: 1.Hiperuricemia 2.Ácido úrico
3.Aterosclerose subclínica 4.Tomografia
computadorizada de coronárias 5.Escore de cálcio em
coronárias 6.Ultrassom de carótidas 7.Espessura
intima-media carotídea 8.Risco cardiovascular

USP/FM/DBD-436/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*A Munique, minha esposa e porto seguro,
que nunca me deixou desistir. A meus filhos,
Clara e Joaquim, minhas inspirações para
sempre tentar ser o melhor de mim.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, soberano criador, pela vida, pelo respirar de cada manhã, pelos dons e talentos, os quais desejo que existam apenas para Sua honra e glória.

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Fuller, que com seu profissionalismo, ética, alto nível científico e parceria, me inspirou desde a residência até aqui e seguirá inspirando em minha caminhada.

À Profa. Dra. Isabela Benseñor, do ELSA-Brasil, exímia pesquisadora, por acolher com animação e boa vontade o nosso estudo, e por todas as análises estatísticas realizadas no banco de dados ELSA-Brasil.

Ao Prof. Dr. Paulo Lotufo, Márcio Bittencourt e Dr. Itamar Santos, do ELSA-Brasil, coautores do trabalho, pelas valorosas opiniões e correções na metodologia e na revisão do texto do trabalho.

Ao Prof. Dr. Márcio Sommer Bittencourt, Dr. Marcio Hiroshi Miname e Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, pela participação na banca de qualificação da presente tese, e pelo direcionamento oferecido naquele momento crucial.

A todos os colaboradores do Centro ELSA-Brasil do Hospital Universitário da Universidade São Paulo, pela receptividade e cordialidade sempre presentes.

A todos os participantes do estudo ELSA-Brasil, que doaram seu precioso tempo, com ânimo em ajudar a evolução da ciência.

A Sra. Tânia Borges, secretária do Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético, que com toda a paciência, desde o início deu todas as orientações imprescindíveis para elaboração desta tese.

A disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela competência em todas as esferas, e por acolher este projeto e tese.

Ao colega reumatologista Dr. Murillo Dório, parceiro de pós-graduação por tantas ajudas e informações prestadas tão gentilmente.

Aos amigos e colegas, responsáveis por tornar a vida mais leve e cheia de sabor.

A meus pais, exemplos de retidão e dedicação, por todo o amor, a compreensão e estímulo, e por terem sido a plataforma sem a qual eu jamais teria chegado até aqui.

A minha esposa, Munique, e meus filhos, Clara e Joaquim, por serem poços de compreensão nos momentos mais difíceis, e por nunca me deixarem faltar garra e perseverança.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aterosclerose e seu impacto	2
1.2	Aterosclerose subclínica e sua detecção	3
1.3	Tomografia computadorizada de coronárias e cálcio em artérias coronárias.....	3
1.4	Ultrassom de artérias carótidas e medida da Espessura Íntima-Média de Carótidas	4
1.5	Ácido úrico sérico e doença cardiovascular	5
1.6	Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica	5
2	OBJETIVO	7
3	MÉTODOS	9
3.1	ELSA-Brasil	10
3.2	População	11
3.3	Variáveis do estudo	12
3.3.1	Tomografia computadorizada de coronárias	12
3.3.2	Avaliação da espessura íntima-média de carótidas	13
3.3.3	Dados sociodemográficos e clínicos	13
3.3.4	Ácido úrico sérico e análises laboratoriais	15
3.4	Análise estatística.....	15
4	RESULTADOS.....	17
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	41
7	ANEXOS	43
8	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	- Análise de Variância
ARIC	- <i>Atherosclerosis risk in communities</i>
ATC	- <i>Anatomical therapeutic chemical</i>
AUs	- Ácido Úrico sérico
AVE	- Acidente vascular encefálico
CAC	- Cálcio em artérias coronárias
CAPPesq	- Comitê de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CARDIA	- <i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CKD-Epi	- <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DAC	- Doença arterial coronariana
DAMPs	- Padrões moleculares associados a dano
DCV	- Doenças cardiovasculares
DP	- Desvio padrão
EIM-c	- Espessura Íntima-Média de Carótidas
ELSA-Brasil	- Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	- Hemoglobina glicada
IC	- Intervalo de confiança
IL-1	- Interleucina-1
IMC	- Índice de Massa Corporal
INSIGHT	- <i>International Nifedipine Study Intervention as Goal for Hypertension Therapy</i>
IPAQ	- <i>International Physical Activity Questionnaire</i>
N	- Número de participantes
ns	- Não significativa estatisticamente
PA	- Pressão arterial

Q1	- Primeiro quintil
SIH	- Sistema de Informações Hospitalares
SIM	- Sistema de Informação de Mortalidade
TC	- Tomografia computadorizada
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
US	- Ultrassom

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra por sexo	19
Tabela 2 - Características da amostra (participantes homens), por quintis de AUs sexo-específicos	22
Tabela 3 - Características da amostra (participantes mulheres), por quintis de AUs sexo-específicos	24
Tabela 4 - <i>Odds ratios</i> (intervalo de confiança 95%) para associação entre quintis de ácido úrico e escore de CAC > 0 ou EIM-c anormal (acima do percentil 75 para uma dada idade, sexo e raça)	27
Tabela 5 - Coeficientes beta (intervalo de confiança 95%) para associação entre quintis de ácido úrico e log (CAC+1) e EIM-c (em mm)	28

RESUMO

Mello FM. *Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: níveis elevados de ácido úrico sérico (AUs) têm sido associados a cálcio em artérias coronárias (CAC) e aumento na espessura intima-media carotídea (EIM-c) em indivíduos com alto risco cardiovascular. Essa associação é menos clara em pacientes de baixo risco cardiovascular. O presente estudo teve como objetivo avaliar se níveis de AUs estão independentemente associados a CAC e EIM-c em adultos aparentemente saudáveis participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Método: um total de 4096 participantes do ELSA-Brasil (unidade de São Paulo) sem histórico de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico prévio, ou uso de fármaco uricorreductor, e que foram submetidos a avaliação de CAC e EIM-c foram incluídos. A variável de exposição foi o AUs categorizado por quintis de acordo com sexo. Todas as análises foram realizadas separadamente por sexo. Procedeu-se a avaliação pormenorizada de risco cardiovascular. Associação do quintil mais elevado (Q5) de AUs com CAC > 0 e com EIM-c anormal foi analisada por regressão logística multivariada. Regressão linear com as mesmas variáveis de ajuste também foi realizada para avaliar associação entre quintis de AUs e EIM-c (em milímetros) e CAC após transformação logarítmica ($\ln(\text{CAC} + 1)$) como variáveis contínuas. Resultados: a mediana de idade [p25-p75] da população do estudo foi de 49,0 [44,0-56,0] anos (mulheres perfizeram 55,1% da população e 59.1% se autodeclararam brancos). Os valores médios de AUs foram 6,5 mg/dL \pm 1,4 mg/dL para homens, e 4,9 mg/dL \pm 1,2 mg/dL para mulheres. O Q4 de AUs foi independentemente associado a EIM-c anormal em mulheres (OR: 1,49; 1,06-2,08), e em homens (OR 1,48; 1,03-2,14). Na

regressão linear, em ambos os sexos houve associação para o Q5 com cIMT: mulheres (beta-coeficiente: 0,022; IC 95%: 0,007 a 0,036; $p = 0,003$) e homens (beta-coeficiente: 0,020; IC 95%: 0,002-0,038; $p = 0,032$). Quanto ao CAC, Q5 de AUs não foi associado em mulheres (OR: 1,27; 0,82 a 1,97) ou em homens (OR: 0,85; 0,59-1,22) após regressão logística. Também não houve associação na regressão linear: mulheres (beta-coeficiente: 0,046; IC 95%: -0,152 a 0,245; $p = 0,647$) e homens (beta-coeficiente: -0,142; 95% IC: -0,436 a 0,153; $p = 0,347$). Conclusão: os quintis mais elevados de AUs estiveram associados independentemente a EIM-c anormal em mulheres e homens. Não foi encontrada associação entre AUs e a presença de CAC.

Descritores: Hiperuricemia; Ácido úrico; Aterosclerose subclínica; Tomografia computadorizada de coronárias; Escore de cálcio em coronárias; Ultrassom de carótidas; Espessura intima-media carotídea; Risco cardiovascular.

ABSTRACT

Mello FM. *Serum uric acid and subclinical atherosclerosis: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: high serum uric acid (sUA) has been associated to coronary artery calcium (CAC) and increased common carotid intima-media thickness (c-IMT) in people with high cardiovascular risk. However, this association is unclear in lower-risk individuals. Our study aims to evaluate sUA level as independently associated to CAC and increased c-IMT in apparently healthy adults enrolled in Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. (ELSA-Brasil). Method: a total of 4096 ELSA-Brasil (Sao Paulo site) participants without previous coronary artery disease or stroke and without use of urate-lowering drugs were submitted to CAC assessment and c-IMT assessment. Serum acid uric categorized by quintiles according to sex was the exposure variable. All analyses were performed stratifying the population by sex. A comprehensive cardiovascular risk factor evaluation was carried out, and multivariable logistic regression analysis was performed to evaluate association between the highest sUA quintile (Q5) and CAC > 0 and abnormal c-IMT. Linear regression model with the same adjustments was performed to analyze independent association of sUA levels and ln (CAC + 1) and c-IMT as continuous variables. Results: the median age of the studied group was 49.0 (44.0 – 56.0) years (women, 55.1%; white, 59.1%). The mean values of sUA were 6.5 ± 1.4 mg/dL for men, and 4.9 ± 1.2 mg/dL for women. Regarding c-IMT, the Q4 of sUA was independently associated to abnormal c-IMT in women (OR: 1.49; 1.06 - 2.08) and in men (OR 1.48; 1.03 – 2.14). On linear regression, Q5 of sUA was associated to c-IMT both in women (beta-coefficient: 0.022; 95% IC: 0.007 to 0.036; p=0.003) and men (beta-coefficient: 0.020; 95% IC: 0.002 to 0.038; p=0.032). For CAC, after

adjusted logistic regression, Q5 of sUA was not associated neither in women (OR: 1.31; CI 0.85 – 2.01), nor in men (OR: 0.99; CI 0.68 – 1.45). No association was found on linear regression either for both sexes: women (beta-coefficient: 0.046; -0.152 to 0.245; p=0.647) and men (beta-coefficient: -0.142; -0.436 to 0.153; p=0.347). Conclusion: the highest quintiles of sUA were independently associated to abnormal c-IMT, a measurement of subclinical atherosclerosis, in women and men. No association was found between sUA and the presence of CAC.

Descriptors: Hyperuricemia; Uric acid; Subclinical atherosclerosis; Coronary computed tomography; Coronary artery calcium; Carotid ultrasound; Carotid intima-media thickness; Cardiovascular risk.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aterosclerose e seu impacto

A aterosclerose é o principal processo patológico que leva à doença arterial coronariana (DAC). De acordo com o estudo *Global Burden of Disease* de 2019¹, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte mundialmente, sendo que a DAC é responsável pela maior parte dessas mortes.

No Brasil, a iniciativa *Cardiovascular Statistics - Brazil*, capitaneada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, foi atualizada em 2021² e traz dados de epidemiologia cardiovascular compilados de diferentes fontes como Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Ministério da Saúde, o *Global Burden of Disease*, além de estudos científicos de interesse. De acordo com esse documento, as doenças cardiovasculares (DCV) são a primeira causa de mortalidade no Brasil. Dentre as DCV, as doenças de fundo aterosclerótico são as mais importantes como causa de morte: DAC ocupa o primeiro posto (171.246 mortes atribuíveis a DAC em 2019), seguida pelo acidente vascular encefálico (AVE).

1.2 Aterosclerose subclínica e sua detecção

Antes da fase clínica, em que o paciente acometido por aterosclerose manifesta sintomas de lesão em órgão-alvo por falta de fluxo sanguíneo adequado, a deposição de placas ateroscleróticas nas paredes arteriais ocorre sem manifestações clínicas, em um estágio denominado aterosclerose subclínica. O tempo de evolução entre os dois estágios é variável, mas a presença de manifestações clínicas geralmente significa doença tardia e já com uma carga aterosclerótica mais avançada³.

A detecção precoce de aterosclerose em estado subclínico pode ser útil em reduzir a morbimortalidade relacionada à DAC, sobretudo em indivíduos de risco cardiovascular intermediário, em que muitas vezes a primeira manifestação de uma doença outrora silente é uma síndrome coronariana aguda. Nesse sentido, testes não-invasivos têm sido desenvolvidos com o propósito de identificar aterosclerose subclínica em populações adequadas, em que a identificação dessa condição pode levar a mudanças no manejo clínico do paciente em questão.

1.3 Tomografia computadorizada de coronárias e cálcio em artérias coronárias

A realização de tomografia computadorizada (TC) de coronárias com avaliação da presença de calcificações na parede das artérias coronárias é um método radiológico não-invasivo e de baixa radiação ionizante, que, por meio de *softwares* específicos avalia a quantidade (score) de cálcio depositado nas artérias avaliadas durante o exame. Segundo Budoff *et al.*⁴),

a presença de cálcio nas paredes das artérias coronárias é patognomônica da presença de aterosclerose.

A associação do cálcio em artérias coronárias (CAC) aterosclerose histopatológica tem sido confirmada⁵ e foi demonstrado ser preditor eficiente de eventos cardiovasculares e mortalidade⁶⁻⁹.

1.4 Ultrassom de artérias carótidas e medida da Espessura Íntima-Média de Carótidas

O ultrassom (US) de artérias carótidas fornece informações sobre características anatômicas das paredes dos vasos, lúmens e também presença de placas ateroscleróticas. Para determinação da espessura íntima-média de carótidas (EIM-c), é obtida uma imagem longitudinal de um segmento pré-especificado da artéria carótida comum. Nessa imagem, as paredes da artéria aparecem como duas linhas hiperecóticas separadas por um espaço hipoecótico (lúmen do vaso). A distância entre a borda interna de uma linha (interface lúmen-íntima) e a borda externa da outra linha (interface média-adventícia) é a espessura íntima-média daquela parede¹⁰.

A medida ultrassonográfica da EIM-c também tem sido utilizada como uma forma de identificar fases iniciais de aterosclerose, e é um forte preditor de eventos cardiovasculares^{8,11,12}.

1.5 Ácido úrico sérico e doença cardiovascular

Ácido úrico sérico (AUs) elevado está associado com fatores de risco cardiovasculares clássicos como hipertensão arterial sistêmica¹³ e síndrome metabólica¹⁴. Hiperuricemia também tem sido considerada um marcador de pior prognóstico em pacientes com DAC¹⁵⁻¹⁷.

Além disso, em estágios precoces de aterosclerose, hiperuricemia é associada a disfunção endotelial (medida por dilatação mediada por fluxo¹⁸, assim com a um efeito incremental na rigidez arterial demonstrado por velocidade de onda de pulso¹⁹.

1.6 Ácido úrico sérico e aterosclerose subclínica

Alguns estudos prévios demonstraram que os percentis mais altos de AUs podem estar associados a aumento de EIM-c^{20,21}. No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*²⁰, por exemplo, altos níveis de AUs foram associados com aterosclerose subclínica apenas em homens. De maneira semelhante, em um estudo prévio que selecionou uma pequena amostra da coorte Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)²¹ e incluiu 70 homens, altos níveis de AUs foram associados a EIM-c acima do p75. No entanto, essa associação tem sido controversa, uma vez que outros estudos não encontraram o mesmo resultado. Em uma população com 25,1% de participantes com histórico de infarto agudo do miocárdio, por exemplo, não foi encontrada associação entre níveis elevados de AUs e EIM-c²². É importante notar que se tratava de uma população que inclui

indivíduos com DCV manifesta, portanto inadequada para avaliar aterosclerose subclínica.

Associação entre AUs e CAC também é controversa^{23,24}. No estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)*²⁵, não foi realizada análise separada por sexo, e o quartil mais alto de AUs foi independentemente associado a presença de CAC na população geral. Entretanto, o *National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study*²⁶ não encontrou qualquer associação entre CAC e níveis mais elevados de AUs. Digno de nota o fato de que essa população tinha uma prevalência elevada de DAC de 16,6% em homens e 5,2% em mulheres.

Além disso, apenas poucos estudos²⁷ avaliaram ambos CAC e EIM-c na mesma população. Ambos são validados como preditores de DCV, no entanto suas utilidades podem diferir dependendo da população²⁸.

A justificativa para o presente estudo seria: para esclarecer o papel controverso do ácido úrico na aterosclerose subclínica, é necessário que a associação seja testada em populações sem DCV manifesta, avaliando-o separadamente em homens e mulheres, devido às diferenças de uricemia nos sexos. A avaliação por dois métodos diferentes como CAC e EIM-c poderá acrescentar dados na avaliação mais completa de diferentes aspectos da aterosclerose subclínica.

2 OBJETIVO

O objetivo do estudo foi avaliar se existe associação entre níveis elevados de AUs e aterosclerose subclínica medida por CAC e EIM-c em homens e mulheres aparentemente saudáveis do ponto de vista cardiovascular numa grande casuística brasileira.

3 MÉTODOS

3.1 ELSA-Brasil

O ELSA-Brasil é uma coorte composta por 15.105 servidores civis de universidades, com idade de 35 a 74 anos de seis cidades (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo, e Vitória). Foi desenhado para investigar a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes e seus fatores associados²⁹. Critérios de exclusão foram gestação em curso ou recente (< 4 meses da primeira entrevista), intenção de deixar o emprego na instituição no futuro próximo, prejuízo cognitivo ou de comunicação grave, ou moradia fora da área metropolitana do centro de estudo correspondente. A avaliação basal (primeira onda de coleta de dados) aconteceu de agosto de 2008 a dezembro de 2010 e incluiu questionários validados e exames clínicos e laboratoriais³⁰. O protocolo de estudo obedece às diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975, e recebeu aprovação dos comitês de ética de todos os centros envolvidos, além de todos os participantes terem fornecido TCLE assinado. Todas as medidas e procedimentos do estudo foram realizadas conforme os padrões do ELSA-Brasil publicados previamente³¹ (Anexos A e B).

3.2 População

Esta é uma análise transversal dos dados basais apenas dos participantes incluídos no centro ELSA-Brasil de São Paulo. Um total de 5061 pacientes que tinham dosagem de AUs foram considerados elegíveis para inclusão. Indivíduos que referiram história previa de revascularização miocárdica (cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronária percutânea), angina pectoris, infarto do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico foram excluídos da amostra para este estudo. Participantes em uso atual de fármacos uricorredutores foram excluídos para evitar fator de confusão. Dos 5061 participantes elegíveis, foram excluídos 313 com DCV manifesta (angina, infarto agudo do miocárdio prévio, histórico de revascularização do miocárdio ou acidente vascular encefálico prévio), 25 sem informações sobre diagnóstico de DCV ou sobre uso de medicações, 453 que não realizaram avaliação do CAC e 121 que não realizaram medida da EIM-c. O total remanescente de sujeitos incluídos na presente análise foi de 4096 conforme demonstrado na Figura 1.

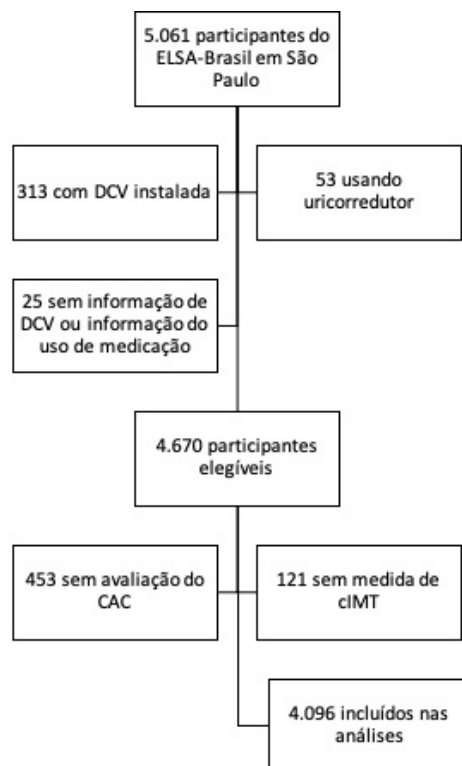


Figura 1 - Fluxograma do estudo

3.3 Variáveis do estudo

3.3.1 Tomografia computadorizada de coronárias

Todos os exames foram realizados com um aparelho de TC de 64 detectores (Philips Brilliance; Philips, Best, Netherlands). O campo de visão foi ajustado para incluir todo o coração e a direção no eixo z incluiu informação da bifurcação das artérias pulmonares até o ápice cardíaco durante uma pausa expiratória. Os ajustes padrão incluíram 120 Kv, mA ajustado pelo índice de massa corporal (IMC), aquisição prospectiva de 1 fase em 70% (mesodiastole) do ciclo cardíaco, colimação de 2,5 mm, rotação do “gantry” de 400 ms, e reconstrução com um filtro padrão. As imagens foram analisadas usando um software específico (Brilliance

Workspace). A medida do escore de CAC foi calculada usando um limiar de 130 HU de acordo com critérios publicados previamente³².

3.3.2 Avaliação da espessura íntima-média de carótidas

As medidas de EIM-c foram realizadas em todos os participantes de maneira padronizada usando um aparelho Aplio XG Toshiba com um *probe* linear de 7,5 MHz. EIM-c foi medida na parede externa de um segmento pré-definido da carótida comum com 1 cm de comprimento, a 1 cm abaixo da bifurcação. As imagens foram interpretadas pelo *software* da *Medical Imaging Applications* (MIA, Coralville, Iowa) durante três ciclos cardíacos e o valor de EIM-c foi calculado como a média entre o valor médio da EIM-c da direita e da esquerda^{31,33}. EIM-c anormal foi definido como um valor acima do percentil 75 de acordo com a distribuição de valores por sexo, raça e idade nessa população conforme publicado previamente³³.

3.3.3 Dados sociodemográficos e clínicos

Raça foi definida como a raça ou cor da pele autorreferidas pelos participantes, e incluiu branco, mestiço, negro, asiático e indígena³⁰.

Enfermeiras treinadas realizaram medidas antropométricas dos indivíduos (pesagem, mensuração de altura e cintura abdominal) e realizaram medidas fisiológicas padronizadas (sinais vitais)³¹. Índice de massa corpórea foi calculado dividindo-se o peso dos pacientes em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado. Pacientes foram

categorizadas de acordo com IMC em: baixo peso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), IMC normal ($18,5 \text{ kg/m}^2 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), e obeso ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pressão arterial (PA) foi aferida com paciente sentado após 5 minutos de repouso. Três medidas foram obtidas e a média entre as duas últimas foi considerada a PA casual para os propósitos do estudo.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como, PA sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ ou PA diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ ou uso de medicação para tratar HAS. Diabetes mellitus foi definido como um histórico prévio de diabetes, glicemia de jejum $\geq 126 \text{ mg/dL}$, hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ou um teste de tolerância a glicose oral após duas horas $\geq 200 \text{ mg/dL}$. Dislipidemia foi caracterizada como uso de medicação hipolipemiante ou um nível de LDL-colesterol $\geq 130 \text{ mg/dL}$ ²⁹.

Ingestão excessiva de álcool foi definida como acima de 210 g de álcool/semana para homens e 140 g álcool/semana para mulheres³⁴. Tabagismo foi definido como fumante atual ou prévio de pelo menos 100 cigarros (cinco maços) durante a vida. Atividade física no tempo de lazer foi avaliada por meio da versão longa do *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) Short Form*³⁵ e classificada em categorias criadas baseadas na definição IPAQ: (1) ideal ($\geq 150 \text{ min}$ por semana de atividade moderada ou $\geq 75 \text{ min}$ por semana de atividade vigorosa); (2) intermediária (atividade física que não alcança recomendações ideais); e fisicamente inativo (sem atividade física).

Todos os frascos de medicações prescritas ou adquiridas sem prescrição tomadas pelo período dos 15 dias anteriores à entrevista foram

revisados. Medicamentos em uso foram classificadas segundo o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde³⁶, em anti-hipertensivos (código C02, C03, C07, C08 e C09), antidiabéticos (código A10) e hipolipemiantes (código C10).

3.3.4 Ácido úrico sérico e análises laboratoriais

Amostras de sangue foram obtidas de todos os participantes após 12 horas de jejum. Concentração sérica de ácido úrico foi determinada por ensaio enzimático usando o método da uricase (ADVIA 1200™ Siemens®). Concentrações de colesterol total, triglicérides, glicose, colesterol HDL, e creatinina também foram determinadas usando ensaios enzimáticos. Colesterol LDL foi estimado pela equação de Friedewald. Níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) foram obtidos usando cromatografia de alta pressão (Variant BioRad®). Taxa de filtração glomerular foi estimada através do cálculo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi)³⁷.

3.4 Análise estatística

Pacientes foram estratificados por quintis de AUs. Como estudos previamente publicados apontam para importantes diferenças entre os sexos quanto ao AUs como fator de risco para DCV³⁸, e também devido ao fato de que os níveis de AUs são substancialmente diferentes entre homens e mulheres, optou-se por estratificar todas as análises por sexo.

Variáveis categóricas foram apresentadas em proporções e comparadas entre quintis de AUs utilizando-se o teste qui-quadrado. Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão e comparadas entre quintis por meio de ANOVA e teste *posthoc* de Bonferroni, ou mediana (variação interquartil) de acordo com assumpção de normalidade.

A associação entre quintis de AUs e CAC e EIM-c foi analisada pela regressão linear. Valores de CAC sofreram transformação logarítmica [$\ln(\text{CAC} + 1)$] e EIM-c analisado como variável contínua em milímetros.

Modelos de regressão logística multivariada também foram usados para avaliar a associação de quintis de AUs com presença de CAC categorizado como 0 ou > 0 . Também foram utilizados para analisar a associação dos quintis mais elevados de AUs com EIM-c anormal. Para todas as análises, o primeiro quintil (Q1) de AUs foi usado como referência.

Todas as análises foram feitas separadamente por sexo, Modelos de ajuste propostos foram os seguintes: Modelo 1 (cru); Modelo 2 contendo idade, raça e nível de educação; Modelo 3 ajustado para variáveis do Modelo 2 acrescido de IMC, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, ingestão excessiva de álcool, atividade física, presença de TFG < 60 mL/min/1,73 m², uso de diuréticos tiazídicos e status menopausal (para mulheres).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico R versão 4.1.2. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

Um total de 4096 pacientes foram estudados, sendo 1839 (44,9%) homens, e 2257 (55,1%) mulheres. A mediana de idade [p25-p75] da população do estudo foi de 49,0 [44,0-56,0] anos, e as características epidemiológicas e clínicas estão demonstradas na Tabela 1. A média \pm desvio padrão (DP) do AUs foi de 6,5 mg/dL \pm 1,4 mg/dL para homens, e 4,9 mg/dL \pm 1,2 mg/dL para mulheres.

Quanto à prevalência de comorbidades, 1174 (28,7%) indivíduos tinham HAS, 560 (13,7%) DM e 1740 (42,5%) dislipidemia. Homens apresentaram maior prevalência de HAS (33,2% vs. 24,9%, $p < 0,001$) e DM (16,2% vs. 11,7%, $p < 0,001$), mas não eram significativamente mais dislipidêmicos (43,9% vs. 41,3%; $p = 0,095$) em comparação com as mulheres. Além desses, outros aspectos foram significativamente discrepantes entre os sexos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características da amostra por sexo

	Homens (N = 1839)	Mulheres (N = 2257)	Geral (N = 4096)	p
Idade (mediana [P25-P75])	49,0 [44,0 - 56,0]	50,0 [44,0 - 56,0]	49,0 [44,0 - 56,0]	0,560
Raça				
Branca	1034 (57,2%)	1356 (60,7%)	2390 (59,1%)	<0,001
Mestiça	449 (24,8%)	427 (19,1%)	876 (21,7%)	<0,001
Negra	245 (13,5%)	316 (14,1%)	561 (13,9%)	<0,001
Outra	81 (4,5%)	135 (6,0%)	216 (5,3%)	<0,001
Nível educacional				
Até ensino médio incompleto	358 (19,5%)	225 (10,0%)	583 (14,2%)	<0,001
Ensino médio	769 (41,8%)	934 (41,4%)	1703 (41,6%)	<0,001
Superior ou acima	712 (38,7%)	1098 (48,6%)	1810 (44,2%)	<0,001
Renda mensal				
< USD 1245	664 (36,3%)	624 (27,8%)	1288 (31,6%)	<0,001
USD 1245-3319	706 (38,6%)	1086 (48,3%)	1792 (44,0%)	<0,001
≥ USD 3320	459 (25,1%)	538 (23,9%)	997 (24,5%)	<0,001
Atividade física tempo de lazer ²				
Inativo	1008 (56,9%)	1522 (69,9%)	2530 (64,1%)	<0,001
Intermediário	243 (13,7%)	224 (10,3%)	467 (11,8%)	<0,001
Ideal	520 (29,4%)	430 (19,8%)	950 (24,1%)	<0,001
Ingestão excessiva de álcool	159 (8,6%)	57 (2,5%)	216 (5,3%)	<0,001
Tabagismo				
Nunca fumou	887 (48,2%)	1315 (58,3%)	2202 (53,8%)	<0,001
Tabagista prévio	642 (34,9%)	598 (26,5%)	1240 (30,3%)	<0,001
Tabagista atual	310 (16,9%)	344 (15,2%)	654 (16,0%)	<0,001
IMC (mediana [P25-P75])	26,7 [24,1-29,3]	26,5 [23,7-30,1]	26,6 [23,9-29,7]	0,995

continua

				<i>conclusão</i>
	Homens (N = 1839)	Mulheres (N = 2257)	Geral (N = 4096)	<i>p</i>
Circ. abdominal (mediana [P25 - P75])	92,7 [85,7-100,0]	84,8 [77,6-94,0]	88,8 [80,7-97,0]	<0,001
Hipertensão	611 (33,2%)	563 (24,9%)	1174 (28,7%)	<0,001
Diabetes	297 (16,2%)	263 (11,7%)	560 (13,7%)	<0,001
Dislipidemia	808 (43,9%)	932 (41,3%)	1740 (42,5%)	0,095
TFG < 60 mL/min/1,73m ³	76 (4,1%)	78 (3,5%)	154 (3,8%)	0,294
Uso de diurético tiazídico	155 (8,4%)	266 (11,8%)	421 (10,3%)	0,001
EIM-c anormal	420 (24,3%)	551 (26,3%)	971 (25,4%)	0,181
CAC > 0	705 (38,3%)	413 (18,3%)	1118 (27,3%)	<0,001

USD: dólares americanos; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; TFG: taxa de filtração glomerular; CAC: cálcio em artérias coronárias; EIM-c: espessura íntima-média de carótidas.

1. Ingesta etílica excessiva definida como >210 g álcool/semana para homens e 140 g álcool/semana para mulheres.
2. Atividade física em tempo de lazer: ideal (≥ 150 min por semana de atividade moderada ou ≥ 75 min por semana de atividade vigorosa); intermediário (≤ 150 min por semana de atividade moderada e ≤ 75 min por semana de atividade vigorosa); e fisicamente inativo (quando as recomendações mínimas não são alcançadas)
3. Taxa de filtração glomerular estimada pelo cálculo CKDEPI.
4. EIM-c anormal definido como acima do percentil 75 para uma dada idade, sexo e raça.

A maior parte dos fatores de risco cardiovasculares clássicos (tabagismo, dislipidemia, HAS, DM, IMC, circunferência abdominal) foi associada ao quintil mais elevado (Q5) de AUs tanto em homens quanto mulheres como mostrado nas colunas de “*p* para tendência” nas Tabelas 2 e 3. Indivíduos no Q5 de AUs eram mais frequentemente hipertensos, obesos e dislipidêmicos em ambos os sexos. Homens no Q5 de AUs também ingeriam mais frequentemente quantidade excessiva de álcool etílico quando comparados ao Q1. Mulheres no Q5 de AUs tinham maior prevalência de DM do que no Q1. Em homens, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à prevalência de DM nos quintis ($p = 0,090$).

Tabela 2 - Características da amostra (participantes homens), por quintis de AUs sexo-específicos

	1° quintil ≤ 5,4 mg/dL (N = 412)	2° quintil 5,5-6,0 mg/dL (N = 331)	3° quintil 6,1-6,7 mg/dL (N = 386)	4° quintil 6,8-7,5 mg/dL (N = 353)	5° quintil ≥ 7,6 mg/dL (N = 357)	p para tendência
Idade (mediana [P25 - P75])	49,0 [44,0-57,0]	49,0 [44,0-56,0]	49,0 [44,0-56,8]	48,0 [44,0-56,0]	50,0 [45,0-56,0]	0,864
Raça						
Branca	221 (54,3%)	198 (61,3%)	221 (58,0%)	202 (58,2%)	192 (54,7%)	0,902
Mestiça	94 (23,1%)	69 (21,4%)	102 (26,8%)	89 (25,6%)	95 (27,1%)	0,095
Negra	68 (16,7%)	41 (12,7%)	44 (11,5%)	41 (11,8%)	51 (14,5%)	0,289
Outra	24 (5,9%)	15 (4,6%)	14 (3,7%)	15 (4,3%)	13 (3,7%)	0,151
Nível educacional						
Até ensino médio incompleto	81 (19,7%)	62 (18,7%)	70 (18,1%)	75 (21,2%)	70 (19,6%)	0,738
Ensino médio	161 (39,1%)	142 (42,9%)	158 (40,9%)	153 (43,3%)	155 (43,4%)	0,236
Superior ou acima	170 (41,3%)	127 (38,4%)	158 (40,9%)	125 (35,4%)	132 (37,0%)	0,141
Renda mensal						
< USD 1245	155 (38,0%)	119 (36,0%)	141 (36,8%)	131 (37,2%)	118 (33,2%)	0,289
USD 1245-3319	157 (38,5%)	132 (39,9%)	132 (34,5%)	141 (40,1%)	144 (40,6%)	0,595
≥ USD 3320	96 (23,5%)	80 (24,2%)	110 (28,7%)	80 (22,7%)	93 (26,2%)	0,563
Atividade física tempo de lazer ²						
Inativo	226 (56,6%)	172 (54,1%)	208 (56,1%)	190 (56,4%)	212 (61,3%)	0,185
Intermediário	49 (12,3%)	36 (11,3%)	63 (17,0%)	47 (13,9%)	48 (13,9%)	0,313
Ideal	124 (31,1%)	110 (34,6%)	100 (27,0%)	100 (29,7%)	86 (24,9%)	0,028
Ingestão excessiva de álcool	20 (4,9%)	29 (8,8%)	34 (8,8%)	35 (9,9%)	41 (11,5%)	0,001
Tabagismo						
Nunca fumou	220 (53,4%)	166 (50,2%)	186 (48,2%)	149 (42,2%)	166 (46,5%)	0,007
Tabagista prévio	113 (27,4%)	111 (33,5%)	138 (35,8%)	136 (38,5%)	144 (40,3%)	<0,001
Tabagista atual	79 (19,2%)	54 (16,3%)	62 (16,1%)	68 (19,3%)	47 (13,2%)	0,125
IMC (mediana [P25-P75])	25,0 [22,6-27,7]	25,9 [23,5-28,6]	26,2 [24,2-28,7]	27,1 [24,9-30,2]	28,9 [26,1-31,1]	0,001

continua

						<i>conclusão</i>
	1° quintil ≤ 5,4 mg/dL (N = 412)	2° quintil 5,5-6,0 mg/dL (N = 331)	3° quintil 6,1-6,7 mg/dL (N = 386)	4° quintil 6,8-7,5 mg/dL (N = 353)	5° quintil ≥ 7,6 mg/dL (N = 357)	<i>p para tendência</i>
Circ. abdominal (mediana [P25-P75])	88,2 [80,5-95,2]	90,4 [83,6-97,0]	92,2 [85,9-98,7]	94,0 [88,1-102,3]	98,4 [92,3-105,4]	0,001
Hipertensão	92 (22,3%)	93 (28,1%)	111 (28,8%)	126 (35,7%)	189 (52,9%)	<0,001
Diabetes	62 (15,0%)	45 (13,6%)	64 (16,6%)	59 (16,7%)	67 (18,8%)	0,090
Dislipidemia	157 (38,1%)	141 (42,6%)	184 (47,7%)	162 (45,9%)	164 (45,9%)	0,015
TFG < 60 mL/min/1,73m ³	11 (2,7%)	6 (1,8%)	8 (2,1%)	14 (4,0%)	37 (10,4%)	<0,001
Uso de diurético tiazídico	19 (4,6%)	16 (4,8%)	24 (6,2%)	35 (9,9%)	61 (17,1%)	<0,001
EIM-c anormal	75 (19,6%)	64 (20,8%)	69 (18,8%)	104 (31,3%)	108 (32,0%)	<0,001
CAC > 0	155 (37,6%)	117 (35,3%)	143 (37,0%)	148 (41,9%)	142 (39,8%)	0,194

Aus: ácido úrico sérico; USD: dólares americanos; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; TFG: taxa de filtração glomerular; CAC: cálcio em artérias coronárias; EIM-c: espessura íntima-média de carótidas.

1, Ingesta etílica excessiva definida como > 210 g álcool/semana para homens e 140 g álcool/semana para mulheres.

2, Atividade física em tempo de lazer: ideal (≥ 150 min por semana de atividade moderada ou ≥ 75 min por semana de atividade vigorosa); intermediário (≤ 150 min por semana de atividade moderada e ≤ 75 min por semana de atividade vigorosa); e fisicamente inativo (quando as recomendações mínimas não são alcançadas).

3, Taxa de filtração glomerular estimada pelo cálculo CKDEPI.

4, EIM-c anormal definido como acima do percentil 75 para uma dada idade, sexo e raça.

Tabela 3 - Características da amostra (participantes mulheres), por quintis de AUs sexo-específicos

	1° quintil ≤ 3,9 mg/dL (N = 491)	2° quintil 4,0-4,5 mg/dL (N = 479)	3° quintil 4,6-5,0 mg/dL (N = 392)	4° quintil 5,1-5,8 mg/dL (N = 477)	5° quintil ≥ 5,9 mg/dL (N = 418)	p para tendência
Idade (mediana [P25-P75])	47,0 [43,0-53,0]	49,0 [44,0-55,0]	49,5 [45,0-56,0]	51,0 [45,0-57,0]	53,0 [47,0-59,0]	0,001
Raça						
Branca	309 (63,4%)	280 (58,9%)	234 (60,3%)	289 (61,5%)	244 (58,9%)	0,372
Mestiça	102 (20,9%)	103 (21,7%)	71 (18,3%)	84 (17,9%)	67 (16,2%)	0,023
Negra	62 (12,7%)	67 (14,1%)	54 (13,9%)	60 (12,8%)	73 (17,6%)	0,121
Outra	14 (2,9%)	25 (5,3%)	29 (7,5%)	37 (7,9%)	30 (7,2%)	0,001
Nível educacional						
Até ensino médio incompleto	30 (6,1%)	45 (9,4%)	40 (10,2%)	48 (10,1%)	62 (14,8%)	<0,001
Ensino médio	195 (39,7%)	214 (44,7%)	150 (38,3%)	206 (43,2%)	169 (40,4%)	0,970
Superior ou acima	266 (54,2%)	220 (45,9%)	202 (51,5%)	223 (46,8%)	187 (44,7%)	0,014
Renda mensal						
< USD 1245	132 (26,9%)	141 (29,6%)	105 (26,9%)	123 (25,9%)	123 (29,6%)	0,845
USD 1245-3319	246 (50,2%)	239 (50,1%)	188 (48,1%)	228 (48,1%)	185 (44,5%)	0,075
≥ USD 3320	112 (22,9%)	97 (20,3%)	98 (25,1%)	123 (25,9%)	108 (26,0%)	0,060
Atividade física tempo de lazer ²						
Inativo	331 (70,0%)	321 (69,8%)	244 (65,2%)	323 (69,8%)	303 (74,6%)	0,218
Intermediário	37 (7,8%)	53 (11,5%)	43 (11,5%)	55 (11,9%)	36 (8,9%)	0,505
Ideal	105 (22,2%)	86 (18,7%)	87 (23,3%)	85 (18,4%)	67 (16,5%)	0,054
Ingestão excessiva de álcool	8 (1,6%)	12 (2,5%)	9 (2,3%)	14 (2,9%)	14 (3,3%)	0,095
Tabagismo						
Nunca fumou	322 (65,6%)	270 (56,4%)	238 (60,7%)	259 (54,3%)	226 (54,1%)	<0,001
Tabagista prévio	97 (19,8%)	122 (25,5%)	109 (27,8%)	140 (29,4%)	130 (31,1%)	<0,001
Tabagista atual	72 (14,7%)	87 (18,2%)	45 (11,5%)	78 (16,4%)	62 (14,8%)	0,791
IMC (mediana [P25-P75])	24,2 [21,9-26,7]	25,6 [23,1-28,4]	26,1 [23,6-29,6]	27,7 [25,1-31,6]	30,1 [26,7-33,6]	0,001

continua

						<i>conclusão</i>
	1° quintil ≤ 3,9 mg/dL (N = 491)	2° quintil 4,0-4,5 mg/dL (N = 479)	3° quintil 4,6-5,0 mg/dL (N = 392)	4° quintil 5,1-5,8 mg/dL (N = 477)	5° quintil ≥ 5,9 mg/dL (N = 418)	<i>p para tendência</i>
Circ, abdominal (mediana [P25-P75])	78,7 [72,8-85,5]	83,1 [77,0-90,0]	84,0 [77,0-92,6]	88,5 [81,1-96,8]	94,4 [85,3-102,8]	0,001
Hipertensão	71 (14,5%)	85 (17,7%)	81 (20,7%)	137 (28,7%)	189 (45,2%)	<0,001
Diabetes	28 (5,7%)	30 (6,3%)	38 (9,7%)	66 (13,8%)	101 (24,2%)	<0,001
Dislipidemia	171 (34,8%)	170 (35,5%)	147 (37,5%)	226 (47,4%)	218 (52,2%)	<0,001
TFG < 60 mL/min/1,73m ³	4 (0,8%)	8 (1,7%)	7 (1,8%)	20 (4,2%)	39 (9,3%)	<0,001
Uso de diurético tiazídico	22 (4,5%)	33 (6,9%)	37 (9,4%)	69 (14,5%)	105 (25,1%)	<0,001
EIM-c anormal	90 (19,0%)	97 (21,6%)	99 (27,6%)	136 (31,4%)	129 (33,6%)	<0,001
CAC > 0	64 (13,0%)	69 (14,4%)	67 (17,1%)	104 (21,8%)	109 (26,1%)	<0,001

Aus: ácido úrico sérico; USD: dólares americanos; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; TFG: taxa de filtração glomerular; CAC: cálcio em artérias coronárias; EIM-c: espessura íntima-média de carótidas.

1, Ingesta etílica excessiva definida como > 210 g álcool/semana para homens e 140 g álcool/semana para mulheres.

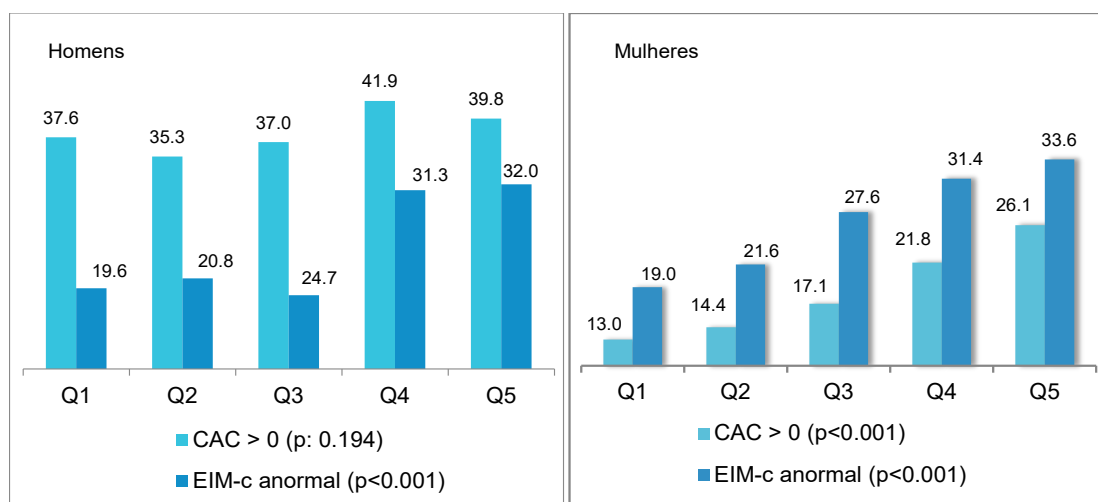
2, Atividade física em tempo de lazer: ideal (≥ 150 min por semana de atividade moderada ou ≥ 75 min por semana de atividade vigorosa); intermediário (≤ 150 min por semana de atividade moderada e ≤ 75 min por semana de atividade vigorosa); e fisicamente inativo (quando as recomendações mínimas não são alcançadas).

3, Taxa de filtração glomerular estimada pelo cálculo CKDEPI.

4, EIM-c anormal definido como acima do percentil 75 para uma dada idade, sexo e raça.

Em relação ao EIM-c, não houve diferença significativa de prevalência entre homens e mulheres (24,3% vs. 26,3%; $p = 0,181$), e o Q5 de AUs foi associado a EIM-c anormal tanto em homens quanto mulheres na análise univariada (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Prevalência de CAC > 0 e EIM-c anormal separada por quintis de ácido úrico e por sexo



CAC: cálcio em artérias coronárias; EIM-c: espessura intimo-média de carótidas; resultados em %.

Homens tiveram prevalência maior de CAC que mulheres (38,3% vs. 18,3%; $p < 0,001$). O quintil mais elevado de AUs teve uma prevalência discretamente maior de CAC em mulheres ($p < 0,001$, na análise univariada), no entanto não foi encontrada associação em homens ($p = 0,194$) conforme ilustrado no Gráfico 1.

Tabelas 4 e 5 mostram os resultados das análises de regressão logística e linear, respectivamente, conforme quintis de AUs, em homens e mulheres.

Tabela 4 - Odds ratios (intervalo de confiança 95%) para associação entre quintis de ácido úrico e escore de CAC > 0 ou EIM-c anormal (acima do percentil 75 para uma dada idade, sexo e raça)

Sexo	Modelo	Quintil de AUs	CAC	EIM-c
Homens	Modelo 1	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	0,91 (0,67 - 1,22; p=0,523)	1,08 (0,74 - 1,56; p=0,696)
		3º quintil	0,98 (0,73 - 1,30; p=0,867)	0,95 (0,66 - 1,37; p=0,786)
		4º quintil	1,20 (0,90 - 1,60; p=0,225)	1,87 (1,33 - 2,64; p=0,000)
		5º quintil	1,10 (0,82 - 1,46; p=0,541)	1,93 (1,37 - 2,71; p=0,000)
	Modelo 2	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	0,94 (0,67 - 1,32; p=0,713)	1,07 (0,73 - 1,55; p=0,729)
		3º quintil	0,98 (0,70 - 1,35; p=0,884)	0,95 (0,66 - 1,36; p=0,762)
		4º quintil	1,42 (1,02 - 1,98; p=0,035)	1,85 (1,31 - 2,60; p=0,000)
		5º quintil	1,13 (0,81 - 1,57; p=0,463)	1,90 (1,35 - 2,67; p=0,000)
	Modelo 3	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	0,86 (0,60 - 1,22; p=0,404)	0,94 (0,63 - 1,39; p=0,748)
		3º quintil	0,85 (0,60 - 1,19; p=0,345)	0,85 (0,58 - 1,24; p=0,400)
		4º quintil	1,18 (0,83 - 1,67; p=0,353)	1,48 (1,03 - 2,14; p=0,034)
		5º quintil	0,85 (0,59 - 1,22; p=0,389)	1,29 (0,88 - 1,88; p=0,187)
Mulheres	Modelo 1	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	1,12 (0,78 - 1,62; p=0,535)	1,17 (0,85 - 1,61; p=0,340)
		3º quintil	1,38 (0,95 - 1,99; p=0,093)	1,62 (1,17 - 2,24; p=0,004)
		4º quintil	1,86 (1,32 - 2,62; p=0,000)	1,95 (1,43 - 2,65; p=0,000)
		5º quintil	2,35 (1,67 - 3,31; p=0,000)	2,15 (1,58 - 2,94; p=0,000)
	Modelo 2	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	0,94 (0,63 - 1,42; p=0,778)	1,15 (0,83 - 1,59; p=0,393)
		3º quintil	1,08 (0,71 - 1,64; p=0,723)	1,60 (1,15 - 2,22; p=0,005)
		4º quintil	1,26 (0,85 - 1,85; p=0,251)	1,91 (1,40 - 2,60; p=0,000)
		5º quintil	1,42 (0,96 - 2,09; p=0,078)	2,10 (1,53 - 2,89; p=0,000)

continua

Sexo	Modelo	Quartil de AUs	conclusão	
			CAC	EIM-c
	Modelo 3	1º quintil	1,0 (referência)	1,0 (referência)
		2º quintil	0,90 (0,58 - 1,38; p=0,628)	1,09 (0,78 - 1,53; p=0,614)
		3º quintil	1,09 (0,70 - 1,69; p=0,718)	1,49 (1,06 - 2,11; p=0,023)
		4º quintil	1,12 (0,74 - 1,70; p=0,589)	1,49 (1,06 - 2,08; p=0,020)
		5º quintil	1,27 (0,82 - 1,97; p=0,277)	1,42 (0,99 - 2,03; p=0,059)

Modelo 1 (cru); Modelo 2 idade, raça e nível de educação; Modelo 3: variáveis do Modelo 2 acrescido de IMC, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, ingestão excessiva de álcool, atividade física, presença de TFG < 60 mL/min/1,73 m², uso de diuréticos tiazídicos e condição pós-menopausa (para mulheres).

Tabela 5 - Coeficientes beta (intervalo de confiança 95%) para associação entre quintis de ácido úrico e log (CAC+1) e EIM-c (em mm)

Sexo	Modelo	Quartil de AUs	CAC	EIM-c
Homens	Modelo 1	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	-0,082 (-0,400 to 0,236; p=0,613)	0,007 (-0,012 to 0,027; p=0,466)
		3º quintil	-0,070 (-0,375 to 0,235; p=0,653)	0,003 (-0,016 to 0,022; p=0,754)
		4º quintil	0,276 (-0,036 to 0,589; p=0,083)	0,025 (0,006 to 0,045; p=0,011)
		5º quintil	0,122 (-0,189 to 0,434; p=0,441)	0,047 (0,028 to 0,067; p=0,000)
	Modelo 2	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	-0,029 (-0,310 to 0,253; p=0,841)	0,011 (-0,006 to 0,029; p=0,216)
		3º quintil	-0,060 (-0,329 to 0,210; p=0,664)	0,005 (-0,011 to 0,022; p=0,523)
		4º quintil	0,380 (0,103 to 0,656; p=0,007)	0,031 (0,014 to 0,048; p=0,000)
		5º quintil	0,110 (-0,165 to 0,386; p=0,431)	0,046 (0,029 to 0,063; p=0,000)
	Modelo 3	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	-0,097 (-0,381 to 0,187; p=0,505)	0,008 (-0,010 to 0,025; p=0,383)
		3º quintil	-0,168 (-0,442 to 0,105; p=0,228)	-0,001 (-0,018 to 0,016; p=0,887)
		4º quintil	0,211 (-0,073 to 0,496; p=0,146)	0,016 (-0,002 to 0,033; p=0,074)
		5º quintil	-0,142 (-0,436 to 0,153; p=0,347)	0,020 (0,002 to 0,038; p=0,032)

continua

			<i>conclusão</i>	
Sexo	Modelo	Quartil de AUs	CAC	EIM-c
Mulheres	Modelo 1	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	0,023 (-0,163 to 0,209; p=0,810)	0,018 (0,003 to 0,033; p=0,016)
		3º quintil	0,132 (-0,064 to 0,329; p=0,186)	0,032 (0,016 to 0,048; p=0,000)
		4º quintil	0,296 (0,110 to 0,483; p=0,002)	0,051 (0,037 to 0,066; p=0,000)
		5º quintil	0,439 (0,246 to 0,632; p=0,000)	0,080 (0,065 to 0,095; p=0,000)
	Modelo 2	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	-0,069 (-0,239 to 0,101; p=0,428)	0,007 (-0,005 to 0,020; p=0,272)
		3º quintil	-0,008 (-0,188 to 0,172; p=0,932)	0,017 (0,003 to 0,030; p=0,014)
		4º quintil	0,065 (-0,107 to 0,237; p=0,458)	0,027 (0,014 to 0,040; p=0,000)
		5º quintil	0,101 (-0,079 to 0,281; p=0,270)	0,042 (0,029 to 0,055; p=0,000)
	Modelo 3	1º quintil	0,0 (referência)	0,0 (referência)
		2º quintil	-0,065 (-0,238 to 0,108; p=0,464)	0,004 (-0,009 to 0,017; p=0,537)
		3º quintil	0,005 (-0,179 to 0,189; p=0,956)	0,012 (-0,001 to 0,026; p=0,071)
		4º quintil	0,024 (-0,156 to 0,205; p=0,790)	0,015 (0,001 to 0,028; p=0,030)
		5º quintil	0,046 (-0,152 to 0,245; p=0,647)	0,022 (0,007 to 0,036; p=0,003)

Modelo 1 (cru); Modelo 2 idade, raça e nível de educação; Modelo 3: variáveis do Modelo 2 acrescido de IMC, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, ingestão excessiva de álcool, atividade física, presença de TFG < 60 mL/min/1,73 m², uso de diuréticos tiazídicos e condição pós-menopausa (para mulheres),

Em relação ao EIM-c em mulheres, utilizando-se a análise de regressão linear após ajuste com Modelo 3, tanto o quarto (Q4) (coeficiente beta: 0,015; IC 95%: 0,001 a 0,028; $p = 0,030$) quanto o quinto quintil (Q5) (coeficiente beta: 0,022; IC 95%: 0,007 a 0,036; $p = 0,003$) de AUs foram associados com EIM-c em milímetros como variável contínua. A mesma associação foi encontrada no Q5 em homens (coeficiente beta: 0,020; IC 95%: 0,002 a 0,038; $p = 0,032$).

Na regressão logística ajustada, em mulheres o Q3 (OR 1,4; 1,06-2,11; $p = 0,023$) e o Q4 (OR: 1,49; 1,06-2,08; $p = 0,020$) foram independentemente associados com EIM-c anormal mesmo quando o

modelo 3 de ajuste (mais rígido) foi aplicado. Em homens, foi encontrada associação entre o Q4 de AUs e EIM-c anormal no modelo 3 (OR: 1,90; 1,35-2,67; $p < 0,001$).

Quanto ao CAC, a análise de regressão linear utilizando-se a transformação logarítmica do CAC $[\ln(\text{CAC}+1)]$ como uma variável contínua não se encontrou nenhuma associação com os quintis mais elevados de AUs tanto nas mulheres (coeficiente beta: 0,046; IC 95%: -0,152 a 0,245; $p = 0,647$) como nos homens (coeficiente beta: -0,142; IC 95%: -0,436 a 0,153; $p = 0,347$).

Após análise de regressão logística ajustada, também não foi encontrada associação independente entre os quintis mais elevados de AUs e presença de CAC em homens em nenhum dos três modelos de ajuste. Já em mulheres, foi observada associação entre o Q5 de AUs e $\text{CAC} > 0$ quando aplicado o modelo 1 (OR: 2,35; 1,67-3,31; $p < 0,001$), no entanto essa associação deixou de existir quando utilizados os modelos de ajuste 2 e 3.

5 DISCUSSÃO

Nessa análise transversal de uma grande coorte de adultos aparentemente saudáveis, o quintil mais alto de AUs foi independentemente associado com EIM-c anormal, uma medida de aterosclerose subclínica, tanto em mulheres quanto em homens, e essa associação foi mais aparente em mulheres que em homens. Quanto à presença de CAC, também foi encontrada associação com Q5 de AUs na população feminina na análise univariada, no entanto, a associação não se confirmou após análise estatística ajustada. Não foi encontrada associação entre o Q5 de AUs e presença de CAC em homens.

Estudos prévios demonstraram associação entre níveis elevados de AUs e aumento de EIM-c em homens^{20,21,39}. No entanto, esses autores não encontraram associação em mulheres, o que contrasta com o presente estudo, já que foi demonstrada uma associação ainda mais forte em mulheres do que em homens.

Selecionando-se randomicamente uma amostra da mesma coorte estudada, Santana *et al.*²¹ conduziram um estudo com 70 homens (35 com EIM-c < p75 e 35 com EIM-c > p75) da coorte ELSA e analisaram a relação entre AUs e aterosclerose subclínica (EIM-c). Pacientes com um EIM-c maior que 1 mm foram excluídos. Todos os indivíduos tinham entre 45 e 60 anos, e tinham IMC, LDL, HDL e glicemia de jejum normais. Os grupos foram pareados

de acordo com raça e presença de HAS e DM. Após regressão linear multivariada, níveis mais elevados de AUs foram associados a EIM-c > p75. Importante notar que essa foi uma amostra muito mais específica do que a estudada no presente trabalho, com menos fatores de risco cardiovascular. Numa avaliação transversal de 1128 indivíduos japoneses com idade média de 71 anos, verificou-se uma associação independente do quartil mais elevado de AUs com aumento de EIM-c em homens sem síndrome metabólica³⁹. A associação esteve presente apenas em homens sem outros fatores de risco cardiovascular clássicos, o que pode apontar para a possibilidade de o AUs mostrar associação com aterosclerose subclínica, porém esse achado ser mascarado quando outros fatores de risco mais impactantes estejam presentes.

Da mesma forma, em uma análise transversal dos dados basais do estudo de coorte ARIC²⁰, uma população americana de meia idade, níveis de AUs foram associados a aumento do EIM-c apenas em homens brancos, após ajuste multivariado para fatores de risco cardiovascular. Neste estudo, tanto AUs quanto EIM-c foram avaliados como variáveis contínuas em modelos de regressão linear.

Alguns outros estudos não conseguiram demonstrar associação entre AUs e EIM-c nem em homens, nem em mulheres^{27,40}.

Em uma das análises do estudo CARDIA²⁷, o quartil mais alto de AUs nos dados basais do estudo foi associado a EIM-c maior nos homens, no entanto a associação não se confirmou após ajuste para IMC. Diferentemente do presente estudo, não houve associação para o quartil mais alto de AUs em mulheres na avaliação dos dados basais dessa casuística.

Já o estudo *Young Finns*⁴⁰ não encontrou associação entre AUs e aumento de EIM-c tanto em homens quanto mulheres, analisados separadamente por modelos de regressão logística multivariada. Interessantemente, nesse estudo, as relações causais entre AUs, IMC e EIM-c foram estudadas por meio de um método estatístico chamado análise de variáveis instrumentais (também chamado análise de randomização Mendeliana) e tanto as análises convencionais de regressão e a análise de variáveis instrumentais sugeriram não haver associação entre AUs e EIM-c.

Os estudos mencionados acima tinham todos natureza transversal. É plausível pensar que o efeito do AUs como fator de risco para aterosclerose subclínica possa ser mais perceptível quando avaliado longitudinalmente. Em uma avaliação de seguimento da casuística do estudo CARDIA, os maiores incrementos dos níveis de AUs do ano 0 até o ano 15 de estudo foram associados a uma EIM-c maior no ano 20 de seguimento em ambos os sexos²⁷.

A medida do EIM-c avalia a presença de aterosclerose em estágios iniciais e subclínicos em carótidas. Outros métodos de imagem visam avaliar a presença de aterosclerose estabelecida nesse mesmo território, ou seja, um estágio posterior do processo aterosclerótico. Neogi *et al.*⁴¹, em 2009, realizaram um estudo em 4866 indivíduos submetidos a ultrassom de carótidas a procura de placas ateroscleróticas. Foi encontrada uma associação independente entre o estrato mais elevado de AUs com presença de placas carotídeas em homens, mas não em mulheres. Nesse estudo, os estratos de AUs foram definidos arbitrariamente e utilizados os

mesmos cortes para homens e mulheres, diferente da metodologia utilizada no presente estudo, em que se estratificou o AUs por quintis e separadamente por sexos, antes de realizar as análises.

Nesta população, mulheres tinham uma prevalência substancialmente mais baixa de fatores de risco cardiovascular do que homens. Portanto, é plausível sugerir que o número menor de fatores de confusão em mulheres permitiu que a associação de AUs com aterosclerose subclínica fosse mais aparente. Também é digno de nota que no presente estudo, o Q5 de AUs no sexo feminino incluiu todas as participantes com níveis acima de 5,8 mg/dL, o que é um valor de corte menor do que dos valores de referência padrão dos testes comerciais atuais. É possível que níveis mais elevados de AUs tenham uma associação ainda mais forte com aterosclerose subclínica em mulheres.

O presente estudo não encontrou qualquer associação entre AUs e presença de CAC, após análises de regressão ajustadas. Outros estudos também não encontraram associação entre AUs e CAC. Em uma coorte transversal que incluiu uma população com 71% de indivíduos hipertensos⁴², por exemplo, houve associação na análise de regressão linear simples entre concentração de AUs e valores de CAC. A associação se manteve após ajuste para sexo e idade, porém após ajuste multivariado para fatores de risco cardiovasculares (colesterol total, HDL-colesterol, DM, tabagismo, pressão sistólica, IMC, creatinina sérica, uso de estatina, uso de anti-hipertensivos) a associação não mais se manteve. Neste estudo, no entanto, não foi realizada análise separada por sexo, o que é metodologicamente diferente do presente estudo. Um estudo com 6431 pacientes coreanos⁴³

realizou angiotomografia de coronárias avaliando a presença não apenas de placas calcificadas, mas também de placas não-calcificadas. Verificou a existência de associação independente entre o quarto quartil de AUs e presença de qualquer placa aterosclerótica em coronárias (calcificadas, não-calcificadas e mistas) e também com presença de placas não-calcificadas. Entretanto, após ajuste, não houve associação com CAC ou com presença de placas calcificadas.

A falta de associação entre CAC e níveis elevados de AUs, entretanto, não é uma constante na literatura, uma vez que alguns estudos^{23,24,44,45} envolvendo pacientes com fatores de risco para DCV como DM tipo 1, hipertensão de longa data, ou síndrome metabólica identificaram o oposto. Berezin e Kremzer²⁴, em 2013, em um estudo transversal contemplando 126 indivíduos ucranianos, demonstrou associação entre o quartil mais elevado de uricemia e CAC, em contraste com os presentes resultados. No entanto, a população avaliada por esses autores tinha risco cardiovascular substancialmente maior com prevalência de 66,7% de HAS e 36,5% de DM, enquanto em nesta população apenas 29,2% tinham HAS e 19,0%, DM. De maneira similar, Atar *et al.*²³, em 2013, também encontraram níveis mais elevados de ácido úrico no subgrupo da população com os maiores valores de escore de CAC. Entretanto, os pacientes incluídos todos realizaram TC de coronária devido a presença de indicação clínica, o que significa um risco pré-teste mais elevado de presença de aterosclerose. A população estudada era mais idosa do que a do presente estudo e tinha também prevalência maior de HAS (60,2%) e DM (24,2%). Além disso, em

ambos os estudos citados acima, não foi realizada análise separada por sexo, o que foi um dos principais pontos fortes do presente estudo.

Em uma população masculina branca não-diabética, substancialmente menor do que a do presente estudo (371 indivíduos), analisada transversalmente, o AUs > 7,0 mg/dL foi independentemente associado com a presença de CAC, e a prevalência de CAC foi mais alta no quarto quartil de Aus. Quando a população foi separada por presença de síndrome metabólica ou não, a associação se manteve apenas em indivíduos com síndrome metabólica⁴⁵. Em outro estudo transversal, com uma população predominantemente masculina (85,0%), e composta por indivíduos israelenses, o tercil mais elevado de AUs foi independentemente associado à presença de CAC na população geral (análise separada por sexo não foi realizada)⁴⁴. Importante notar que essa população tinha uma prevalência de CAC substancialmente mais alta do que a do presente estudo (38,6% em homens e 18,4% em mulheres).

Em uma casuística similar em termos de prevalência de comorbidades e fatores de risco cardiovascular, os resultados de uma análise transversal dos dados do ano 15 do estudo CARDIA²⁵, uma coorte observacional de baixo risco cardiovascular, demonstrou associação independente entre o quartil mais alto de AUs e presença de CAC na população geral, mas não se realizou uma análise multivariada separada por sexo. Algumas diferenças podem ser observadas entre essa coorte e a população incluída no presente estudo: idade menor (respectivamente, 40,0 ± 4,0 vs. 50,6 ± 8,7), exclusão de pacientes com DM, e uma maior

participação de afro-americanos (respectivamente 45,0% vs. 14,0%)²⁵.

Outro aspecto a ser considerado é que esses resultados conflitantes são provenientes de estudos transversais da associação de AUs com CAC, Avaliando-se a possibilidade de que a influência do AUs possa ser mais importante prospectivamente, um estudo que analisou os dados de seguimento da casuística CARDIA²⁷, demonstrou que os níveis de AUs se tornaram um preditor mais forte de CAC e de incremento do CAC à medida que a população envelhecia: o quartil mais elevado de AUs no ano 15 de seguimento apresentou o maior risco de presença de CAC no ano 20 de seguimento dessa coorte.

Em outro estudo prospectivo, o *International Nifedipine Study Intervention as Goal for Hypertension Therapy* (INSIGHT), o CAC foi mensurado em pacientes hipertensos com mais de 55 anos de idade, portanto uma população mais idosa do que a incluída no presente estudo, e com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior. Pacientes com CAC maior que zero tiveram uma concentração de AUs levemente maior do que aqueles sem CAC⁴⁶.

Um estudo de coorte com análise retrospectiva⁴⁷, composto predominantemente de homens, avaliando AUs como possível preditor de desenvolvimento de CAC (CAC > 100) em um seguimento médio de 4,3 anos, verificou que o AUs tanto como variável contínua como quando dividido em quartis pôde prever incidência de CAC > 100.

Apesar da possível associação entre níveis elevados de AUs e a presença de CAC como demonstrado em alguns dos estudos citados,

quando o AUs foi analisado como possível fator de risco para DCV estabelecida, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC)⁴⁸ não encontrou associação independente entre o quartil mais elevado de AUs na avaliação basal do estudo e o desenvolvimento de DCV incidente após o seguimento tanto em homens quanto mulheres.

No campo das hipóteses, é interessante tecer alguns comentários sobre os mecanismos que podem estar envolvidos entre o ácido úrico e as doenças cardiovasculares. O ácido úrico é considerado uma substância ubíqua no organismo humano, que é quimicamente responsável por quase metade da atividade antioxidante no sangue⁵⁰. Como um depurador de radicais-livres, concentrações séricas anormalmente elevadas podem ocorrer em situações de estresse oxidativo, disfunção endotelial, e baixo fluxo arterial coronariano⁵¹. Concentrações elevadas de AUs podem significar que um ambiente com alto estresse oxidativo e mesmo dano celular esteja presente, o que explica porque o ácido úrico é considerado um dos padrões moleculares associados a dano (DAMPs), que estão claramente associados a estados pró-inflamatórios promovidos por interleucina-1 (IL-1)⁵². Como aterosclerose sabidamente envolve estresse oxidativo, inflamação e lesão tecidual, levantou-se a hipótese de que uma concentração alta de ácido úrico pudesse refletir que um processo vascular patológico como a aterosclerose esteja acontecendo⁵³, e talvez um aumento no AUs possa ser um mecanismo antioxidante compensatório para contrapor o estresse oxidativo promovido pela lesão vascular⁵³. Além disso, apesar do papel antioxidante, hiperuricemia também está associada a disfunção

endotelial¹⁸, o que é possivelmente atribuível aos produtos secundários oxidantes gerados durante a síntese do ácido úrico, os quais reagem e consomem óxido nítrico endógeno diminuindo sua disponibilidade e portanto leva a um estado de menor capacidade do vaso dilatar⁵⁴. Também foi demonstrado que níveis elevados de ácido úrico podem facilitar a proliferação de células musculares lisas componentes das paredes arteriais⁵⁵, o que pode contribuir para progressão de aterosclerose.

O presente estudo tem algumas limitações. Conclusões definitivas sobre causalidade não podem ser tiradas, dada a natureza transversal desta análise. Além disso, como múltiplos fatores estão envolvidos no desenvolvimento de aterosclerose, fatores de confusão residuais podem permanecer apesar das minuciosas estratégias estatísticas e analíticas realizadas com o fim de reduzir esse tipo de viés. Outro aspecto a ser considerado, é que o modelo adotado de estratificação do ácido úrico por quintis acarreta faixas diferentes para homens e mulheres. Em se supondo que a influência do ácido úrico no risco cardiovascular possa estar relacionada com um mesmo nível crítico absoluto, independente de sexo, o presente desenho poderia reduzir a robustez dos resultados.

Algumas importantes qualidades, no entanto, foram alcançadas como a grande proporção da coorte estudada, o desenho com inclusão prospectiva de participantes e a coleta detalhada de dados e informações. Além disso, a análise separada por sexo permite maior clareza em interpretar achados e, por fim, o uso de dois métodos diferentes de pesquisa de aterosclerose subclínica (CAC e EIM-c).

6 CONCLUSÃO

Nesta grande coorte de indivíduos assintomáticos e sem doença cardiovascular identificada, o quintil mais elevado de AUs foi independentemente associado com aterosclerose subclínica em homens e mulheres, conforme determinado pela medida do EIM-c. Não houve associação independente entre AUs e CAC em nenhum dos sexos.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA E NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO: RESULTADOS DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Pesquisador: Ricardo Fuller

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06998919.1.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.156.854

Apresentação do Projeto:

O presente projeto é uma subanálise observacional transversal de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil, já aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HU-FMUSP sob parecer numero 659-06 / CAAE 0016.1.198.000-06)). Serão analisados dados dos indivíduos incluídos na coorte por apenas um dos centros de pesquisa participantes, o Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os dados analisados serão os provenientes da primeira avaliação dos participantes, ocorrida entre 2004 e dezembro de 2010 e denominada primeira onda de dados. Esses participantes foram submetidos ao questionário padrão do ELSA-Brasil, contendo questões quanto à presença de fatores de risco cardiovascular e também uso de medicações. Foram realizadas análises laboratoriais do soro obtido desses participantes, inclusive dosagem de ácido úrico. Os participantes realizaram Tomografia Computadorizada de Artérias Coronárias fornecendo dados para o cálculo do Escore de Cálcio Coronariano. Além disso, os participantes foram submetidos a Ultrassonografia de Artérias Carótidas para mensuração de espessura mediointimal de suas paredes. Ambos os marcadores serão avaliados quanto à possível associação com níveis elevados de ácido úrico. Quando necessário, análises multivariadas serão utilizadas para controlar o efeito de fatores de confusão.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação entre variáveis de aterosclerose subclínica (calcificação de artérias

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.156.854

coronarianas e espessamento mediointimal de carótidas) e níveis séricos elevados de ácido úrico em uma população de baixo a moderado risco cardiovascular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos para os participantes no presente projeto, pois trata-se de uma análise exclusivamente de dados já coletados, mantendo-se a confidencialidade e anonimidade dos participantes.

Benefícios:

Caso comprovada a associação entre níveis séricos elevados de ácido úrico sérico e a presença de aterosclerose subclínica, a dosagem de uricemia pode se tornar um método barato e não-invasivo de rastreamento de pacientes candidatos a progredir investigação da presença de aterosclerose subclínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional utilizando dados já coletados, como parte de um estudo maior chamado ELSA, já aprovado por este CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita-se dispensa de TCLE, a qual julgo pertinente, já que o estudo é uma subanálise do Projeto ELSA (já aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HU-FMUSP sob parecer numero 659-06 / CAAE 0016.1.198.000-06) e não haverá coleta de novos dados dos sujeitos participantes, tratando-se de um estudo observacional com análise dos dados já coletados no estudo ELSA. Os pacientes já assinaram o TCLE do estudo original (ELSA).

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	30/01/2019		Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.156.854

Básicas do Projeto	ETO_1280860.pdf	22:03:10		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	30/01/2019 22:02:39	Filipe Martins de Mello	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	03/01/2019 02:23:41	Filipe Martins de Mello	Aceito
Outros	FMUSP.pdf	03/01/2019 02:20:07	Filipe Martins de Mello	Aceito
Parecer Anterior	Aprovacao_Onda1_ELSA.pdf	03/01/2019 02:18:50	Filipe Martins de Mello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE.pdf	03/01/2019 02:18:40	Filipe Martins de Mello	Aceito
Outros	Docs1.pdf	03/01/2019 02:13:57	Filipe Martins de Mello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	03/01/2019 02:13:12	Filipe Martins de Mello	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

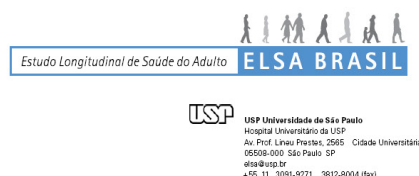
Não

SAO PAULO, 20 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Antonio de Padua Mansur
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep_fm@usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em São Paulo, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade de São Paulo, sob a coordenação do Hospital Universitário da USP.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

1 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-SP), situado no Hospital Universitário - 4º andar, Av. Lineu Prestes 2565, Cidade Universitária, em dois momentos: o primeiro com duração de cerca de cinco a seis horas pela manhã, e o segundo à tarde, com duração prevista de uma hora. No CI-SP, o/a Sr./a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço, pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr./a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-SP a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da USP e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

² Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar a Unidade Básica de Assistência a Saúde (UBAS) ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-SP forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no próprio Hospital Universitário - USP.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar os coordenadores do ELSA Brasil em São Paulo, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, no Hospital Universitário - USP, Av. Lineu Prestes, 2565; telefone (11) 3091-9271.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

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



USP
 USP Universidade de São Paulo
 Hospital Universitário da USP
 Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
 05508-000 São Paulo SP
 elsa@usp.br
 +55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____
 Documento de Identidade _____
 Data de nascimento _____
 Endereço _____
 Telefone para contato _____

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

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

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

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

Assinatura do Participante _____


 Prof.ª Dra. Isabela Judith Martins Benseñor
 Responsável pelo Projeto

3024398

Coordenador ou vice coordenador

RG

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crónicas em estudo.

Sim Não

Assinatura do Participante _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-SP _____

Assinatura do entrevistador _____

8 REFERÊNCIAS

1. BD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, Souza MFM, Lorenzo AR, Fagundes Júnior AAP, Schaan BD, Castilho FM, Cesena FHY, Soares GP, Xavier Junior GF, Barreto Filho JAS, Passaglia LG, Pinto Filho MM, Machline-Carrion MJ, Bittencourt MS, Pontes Neto OM, Villela PB, Teixeira RA, Sampaio RO, Gaziano TA, Perel P, Roth GA, Ribeiro ALP. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373.
3. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1608-17.

4. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE; American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.
5. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF 3rd, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol*. 1994;73(16):1169-73.
6. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
7. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.

8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
9. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA.* 2010;303(16):1610-6.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
11. Webb DR, Davies MJ, Gray LJ, Abrams KR, Srinivasan B, Das S, Taub N, Lawrence I, Sutton S, Khunti K. Searching for the right outcome? A systematic review and meta-analysis of controlled trials using carotid intima-media thickness or pulse wave velocity to infer antiatherogenic properties of thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2):124-32.
12. 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.
13. Feig DI. Uric acid and hypertension. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):441-6.

14. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(2):187-91.
15. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:19520.
16. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207.
17. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med*. 2005;118(8):816-26.
18. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, Ishida K, Igawa O, Shigemasa C, Somers VK. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005;96(11):1576-8.
19. Choi HY, Kim SH, Choi AR, Kim SG, Kim H, Lee JE, Kim HJ, Park HC. Hyperuricemia and risk of increased arterial stiffness in healthy women based on health screening in Korean population. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180406.
20. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities. *Ann Epidemiol*. 1996;6(4):331-40.

21. Santana MS, Nascimento KP, Lotufo PA, Benseñor IM, Meotti FC. Allantoin as an independent marker associated with carotid intima-media thickness in subclinical atherosclerosis. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(8):e7543.
22. De Luca G, Secco GG, Santagostino M, Venegoni L, Iorio S, Cassetti E, Verdoia M, Coppo L, Di Mario C, Bellomo G, Marino P; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(5):426-33..
23. Atar AI, Yılmaz OC, Akın K, Selçoki Y, Er O, Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(2):139-45.
24. Berezin AE, Kremzer AA. Serum uric Acid as a marker of coronary calcification in patients with asymptomatic coronary artery disease with preserved left ventricular pump function. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:129369.
25. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R66.
26. Neogi T, Terkeltaub R, Ellison RC, Hunt S, Zhang Y. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI Family Heart Study. *J Rheumatol.* 2011;38(1):111-7.

27. Wang H, Jacobs DR Jr, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC Jr, Carr JJ. Longitudinal association between serum urate and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Intern Med.* 2013;274(6):594-609.
28. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, Gottesman RF, Kronmal R, Budoff MJ, Burke GL, Folsom AR, Liu K, Kaufman J, Stein JH. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1):e002262.
29. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-24
30. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina Mdel C, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):68-75.
31. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreão RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha Rde S, Bensenor IM. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(Supl 2):54-62.

32. Pletcher MJ, Sibley CT, Pignone M, Vittinghoff E, Greenland P. Interpretation of the coronary artery calcium score in combination with conventional cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2013;128(10):1076-84.
33. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, Foppa M, Bezerra DC, Freire CM, Roelke LH, Carrilho S, Benseñor IM, Lotufo PA. Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237(1):227-35.
34. Santana NMT, Mill JG, Velasquez-Melendez G, Moreira AD, Barreto SM, Viana MC, Molina MDCB. Consumption of alcohol and blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190239.
35. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115.
36. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical Code 2013* [internet]. 2013 [citado em 2022 jul 20]. Disponível em: Available from: <http://www.whocc.no>.

37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 5;150(9):604-12.
38. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, Suryapranata H, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):241-8.
39. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Intern Med.* 2006;45(9):605-14.
40. Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikäinen LP, Siitonen N, Loo BM, Jula A, Seppälä I, Saarikoski L, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Kähönen M, Huupponen R, Viikari JS, Raitakari OT. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):497-503.
41. Neogi T, Ellison RC, Hunt S, Terkeltaub R, Felson DT, Zhang Y. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):378-84.

42. Coutinho Tde A, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):83-9.
43. Lim DH, Lee Y, Park GM, Choi SW, Kim YG, Lee SW, Kim YH, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Kim HK, Choe J, Hong S, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Serum uric acid level and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals: An observational cohort study. *Atherosclerosis*. 2019;288:112-7.
44. Grossman C, Shemesh J, Koren-Morag N, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman E. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(6):424-8.
45. Santos RD, Nasir K, Orakzai R, Meneghelo RS, Carvalho JA, Blumenthal RS. Relation of uric acid levels to presence of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in men free of symptomatic myocardial ischemia with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(1):42-5.
46. Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, Grossman E, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Itzchak Y, Motro M. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens*. 2004;22(3):605-10.

47. Jun JE, Lee YB, Lee SE, Ahn JY, Kim G, Jin SM, Hur KY, Lee MK, Kang MR, Kim JH. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2018;272:233-9.
48. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10(3):136-43.
49. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):637-44.
50. Rochette L, Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Lorgis L, Cottin Y, Vergely C. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? *Pharmacol Ther*. 2013;140(3):239-57.
51. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, Gur M, Bas MM, Erel O. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis*. 2007;18(8):607-13.
52. Patel S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(11):63.

53. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148(1):131-9.
54. Taher R, Sara JD, Prasad M, Kolluri N, Toya T, Lerman LO, Lerman A. Elevated serum uric acid is associated with peripheral endothelial dysfunction in women. *Atherosclerosis*. 2019;290:37-43.
55. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991;266(13):8604-8.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo submetido

De: Atherosclerosis <em@editorialmanager.com>
Data: 30 de outubro de 2022 23:43:04 BRT
Para: Filipe Martins Mello <filipimello@hotmail.com>
Assunto: ATH-D-22-01196 - Confirming your submission to Atherosclerosis
Responder A: Atherosclerosis <simona.negrini@usz.ch>

Dear Filipe,

We have received your article "Serum Uric Acid Levels and Subclinical Atherosclerosis: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)" for consideration for publication in Atherosclerosis. It has been assigned the following manuscript number: ATH-D-22-01196.

Your manuscript will be given a reference number once the submission has been checked and an Associate Editor has been assigned.

To track the status of your paper, please follow these instructions:

1. Go to: <https://www.editorialmanager.com/ath/>
2. Enter these login details:
Your username is: filipimello

Atherosclerosis
**Serum Uric Acid Levels and Subclinical Atherosclerosis: results from the Brazilian
 Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)**
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ATH-D-22-01196
Article Type:	Research paper
Section/Category:	Clinical & Population Research
Keywords:	serum uric acid; subclinical atherosclerosis; carotid intima-media thickness; coronary artery calcium
Corresponding Author:	Filipe Martins Mello, M.D. FMUSP: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina Sao Paulo, SP BRAZIL
First Author:	Filipe Martins Mello, M.D.
Order of Authors:	Filipe Martins Mello, M.D. Isabela M. Bensenor Itamar S. Santos Marcio S. Bittencourt Paulo A. Lotufo Ricardo Fuller
Abstract:	<p>Background and aims</p> <p>High serum uric acid (sUA) has been associated to coronary artery calcium (CAC) and increased carotid intima-media thickness (cIMT) in people at high cardiovascular risk. However, association is unclear in apparently healthy individuals. Our study aims to evaluate association between sUA and subclinical atherosclerosis measures: CAC and increased cIMT, in apparently healthy adults enrolled in ELSA-Brasil.</p> <p>Methods</p> <p>A total of 4.096 participants without previous coronary artery disease, stroke and use of urate-lowering drugs, underwent CAC and cIMT assessment. All analyses were stratified by sex. Serum uric acid categorized by quintiles was the exposure variable. Thorough cardiovascular risk factor evaluation was performed, and association between sUA quintiles and CAC and cIMT was analyzed by linear regression using $\ln(\text{CAC} + 1)$ and cIMT, both as continuous variables.</p> <p>Results</p> <p>Median age of the sample was 49.0 (44.0 – 56.0) years (women: 55.1%; 59.1% were white). Mean values of sUA were 6.5 ± 1.4 mg/dL for men, and 4.9 ± 1.2 mg/dL for women. The highest quintile (Q5) of sUA was independently associated to cIMT in women (beta-coefficient: 0.022; 95% CI: 0.007 to 0.036; $p=0.003$) and men (beta-coefficient: 0.020; 95% CI: 0.002 to 0.038; $p=0.032$). Regarding CAC, no association was found: men's Q5 (beta-coefficient: -0.142; 95% CI: -0.436 to 0.153; $p=0.347$) and women's Q5 (beta-coefficient: 0.046; 95% CI: -0.152 to 0.245; $p=0.647$).</p> <p>Conclusion</p> <p>In this cohort, the highest sUA quintiles were independently associated to cIMT in both women and men. No association was found between sUA and the presence of CAC.</p>
Suggested Reviewers:	Philip Barter Heart Research Institute philip.barter@sydney.edu.au

	<p>Works on the field</p> <p>Tuhina Neogi Boston University School of Medicine tneogi@bu.edu She is a rheumatologist and has previously published studies on the area of uric acid and cardiovascular risk</p> <p>Paolo RUBba University of Naples Federico II paoloosvaldofederico.rubba@unina.it He is part of the Editorial Board, and has previous works on the area</p> <p>Giuseppe De Luca University of Eastern Piedmont Amedeo Avogadro School of Medicine giuseppe.deluca@maggioreosp.novara.it Interesting work on the field of subclinical atherosclerosis</p>
<p>Opposed Reviewers:</p>	