

Acurácia e Precisão do Método Ultrassonográfico Manual de Aferição da Espessura Mediointimal Carotídea tendo como Referência o Método Semiautomático

Accuracy and Precision of Ultrasound Manual Measurement of Carotid Intima-media Thickness having Semiautomatic Method as Reference

Maristela Magnavita Oliveira Garcia, Ana Marice Teixeira Ladeia, Isis Vasconcelos Lima, Carolina Garcez Varela, Patricia Fontes da Costa Silva, Marília Galeffi Rodrigues, Maria de Lourdes Lima Silva, Armênio Costa Guimarães, Luis Claudio Lemos Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) - Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FDBC), Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A tecnologia semiautomática de detecção de bordas para aferição da Espessura Mediointimal Carotídea (EMIC), além de oferecer menor tempo de exame, apresenta mínima variabilidade das medidas.

Objetivo: Testar a acurácia e a reprodutibilidade do método manual, tendo o semiautomático como referência.

Métodos: Seleccionadas mulheres do Ambulatório de Obesidade para aferição da EMIC. A avaliação do método manual (EMICmanual) foi realizada tomando-se a medida máxima do método semiautomático (EMICsamax) como referência, sendo utilizados teste de correlação de Pearson, grau de concordância e variabilidades inter e intraobservador nos dois modelos, além do teste de Kappa.

Resultados: Na amostra de 59 participantes, houve forte correlação da medida de EMICmanual com EMICsamax ($r = 0,84$, $p < 0,0001$) e boa concordância entre ambos os métodos, dada a pequena média das diferenças de $0,06 \pm 0,04$ mm das medidas, com limites de concordância no nível 95% entre $-0,02$ a $0,14$ mm. A concordância na definição de aterosclerose subclínica foi moderada, de 53%, (Kappa de 52% $p < 0,0001$). Observou-se forte correlação com os métodos manual e semiautomático, entre as medidas intra e interobservador e boa reprodutibilidade intraobservador das medidas de EMICmanual, com diferença média de $0,04 \pm 0,03$ mm e limites de concordância no nível 95% entre $-0,02$ a $0,10$ mm, semelhantemente às medidas de EMICsamax, que se repetiu na reprodutibilidade interobservador.

Conclusão: O método manual de aferição da EMIC pôde ser validado como método alternativo ao semiautomático.

Palavras-chave: Espessura Intima Média Carotídea; Ultrassonografia; Aterosclerose; Benchmarking.

Abstract

Background: The semiautomated ultrasound border detection technology for measurement carotid intima-media thickness (CIMT) provides shorter time of exam and minimal variability measures.

Objective: To evaluate the accuracy of the manual method, taking the semiautomated as reference and the reproducibility of the methods.

Methods: Data were obtained from women of Ambulatory of Obesity directed to CIMT measurements determination. The evaluation of the manual method (manualCIMT) was performed, taking the maximum thickness of the semiautomated method (samaxCIMT) as reference. The statistical analyses used Pearson correlation, degree of agreement and inter and intraobserver variabilities in the two models and Kappa test.

Results: In the sample of 59 women, there was a strong correlation of manualCIMT with samaxCIMT ($r = 0.84$, $p < 0.0001$) and a good agreement between both methods, given the small mean difference of measures (0.06 ± 0.04 mm), with limits of agreement at 95% level between -0.02 to 0.14 mm. The agreement on the definition of subclinical atherosclerosis was moderate, 53% (kappa 52%).

Correspondência: Luis C. L. Correia, MD, PhD

Av. Princesa Leopoldina 19/402, CEP 40.150-080, Salvador, Bahia – Brasil

E-mail: lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 10/05/2013; aceito em 24/07/2013.

$p < 0.0001$). The correlation between manual and semiautomated measurements in intra and inter-observer analyses was strong. The intraobserver reproducibility for manual CIMT measures was good and similar of interobserver, with a mean difference of 0.04 ± 0.03 mm and limits of agreement at 95% level between -0.02 to 0.10 mm. For EMICsamax similar result was observed.

Conclusion: The manual method of measuring carotid intima-media thickness could be validated as an alternative method to semi-automated.

Keywords: Carotid Intima-Media Thickness; Ultrasonography; Atherosclerosis; Benchmarking.

Introdução

A Espessura Mediointimal Carotídea (EMIC) apresenta associação independente com fatores de risco cardiovasculares, com a carga aterosclerótica em diferentes sítios arteriais, eventos coronarianos e acidentes vasculares encefálicos. A progressão da EMIC também pode ser atenuada ou revertida com medidas de intervenção nos fatores de risco¹.

A medida da espessura mediointimal carotídea tem sido utilizada como desfecho substituto de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos, por sua associação com fatores de risco para doença arterial coronariana e com eventos cardiovasculares²⁻⁶.

As primeiras alterações morfológicas da EMIC podem ser visualizadas pela ultrassonografia bidimensional, de forma não invasiva e com alta resolução de imagem. A nova tecnologia semiautomática de aferição da EMIC foi incorporada intencionando a redução do tempo do exame e da variabilidade das medidas, atribuídos ao método manual. Em virtude do mecanismo de detecção automática de bordas, a modalidade adiciona vantagem, especialmente para examinadores não experientes, pois o programa facilita a realização das medidas, com menor influência do operador, sem comprometimento da acurácia⁷. No entanto, tem custo mais elevado e não está disponível em todos os laboratórios de ultrassonografia.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo testar a acurácia do método manual, tendo o semiautomático como referência. Além disso, a reprodutibilidade dos métodos foi avaliada.

Metodologia

Seleção da amostra

Foram avaliadas as carótidas de 60 voluntárias do sexo feminino, com idade superior a 18 anos e $IMC \geq 25$ kg/m², provenientes do Ambulatório de Obesidade Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, no ano 2012. O trabalho obteve a aprovação do Comitê de ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública consoante à Declaração de Helsinki. Para essa pesquisa, foi

excluída uma participante em razão de imagem inadequada para aferição do complexo mediointimal carotídeo, resultando 59 exames para análise.

Protocolo do estudo

Todas as participantes responderam ao questionário clínico estruturado e tiveram registrados seus dados antropométricos e de exame físico. Os exames laboratoriais foram realizados em jejum de 12 horas, seguindo técnicas padronizadas pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial – SBPC/ML.

A ultrassonografia das carótidas foi realizada com as pacientes em decúbito dorsal, cabeça rotacionada para o lado contralateral em 45° da linha média e mínimo suporte abaixo do pescoço. As artérias direita e esquerda foram avaliadas utilizando aparelho de ultrassom bidimensional de alta resolução (Vivid 3, GE), conectado com transdutor linear de 7,5MHz, seguindo protocolo previamente validado⁸.

Inicialmente, varreduras longitudinais e transversais das carótidas direita e esquerda foram adquiridas partindo-se de sua origem, passando pelo bulbo, bifurcação, até os ramos. Imagens longitudinais foram obtidas no centímetro distal de segmento da Arteria Carótida Comum Direita (ACCD), região pré-bulbar, com foco na parede afastada do transdutor, para pesquisa de placa de ateroma e aferição da medida da espessura mediointimal carotídea, definida como a distância entre as interfaces lúmen-íntima e íntima-adventícia. O quadro da imagem era selecionado em diástole, no pico da onda R do eletrocardiograma. As medidas de EMIC foram realizadas pelos métodos manual e semiautomático (Figura 1).

A análise manual da EMIC foi feita através de três medidas ponto a ponto. O primeiro ponto era posicionado na borda superior da linha divisória entre o lúmen e a camada íntima e o segundo ponto na borda superior da linha divisória entre a camada média e adventícia, determinados manualmente pelo examinador, com aproximadamente um milímetro entre as medidas. A EMIC manual (EMICmanual) foi definida como a média dessas três medidas.

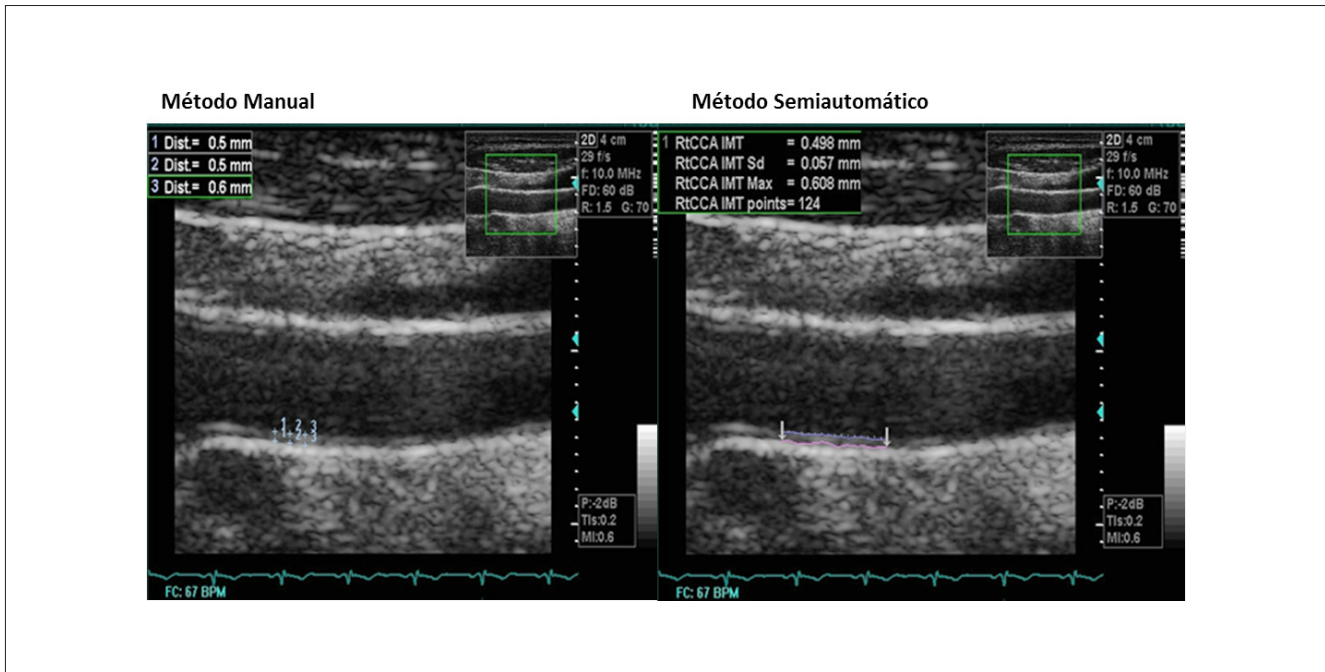


Figura 1

Como padrão de referência, as medidas semiautomáticas foram realizadas por *software* reconhecedor de bordas (*Vivid 3 Pro IMT software analyzer*). Nesse método, a medida é iniciada com um clique do mouse no lúmen do vaso, no limite do lado esquerdo do segmento arterial de interesse e delimitado pelo segundo clique no limite à direita, com aproximadamente um centímetro entre eles. A detecção das interfaces lúmen-íntima e média-adventícia dentro do segmento arterial delimitado é feita automaticamente com base na imagem, intensidade e informação de gradiente. São, em média, 100 amostras aferidas, dependendo dos parâmetros de aquisição de imagem, como frequência e profundidade. Foram adquiridas as medidas semiautomáticas máxima (EMICsamax) e média (EMICsam) da espessura mediointimal, sendo a EMICsamax a medida utilizada para análise neste trabalho. A elevada precisão se deve à utilização automática de parâmetros como intensidade dos ecos e intensidade de gradiente, em repetidas medidas, com acompanhamento da linearidade dos contornos luminiais, sendo esse considerado o método padrão de referência da ultrassonografia para a medida da EMIC, com significativa menor variabilidade⁹.

As imagens coletadas e armazenadas digitalmente pelo mesmo examinador foram analisadas *off-line*, de forma cega para as informações clínicas dos pacientes, após concluídas todas as coletas. Um segundo examinador independente também realizou as mesmas medidas, previamente gravadas. Tais aferições possibilitaram a análise dos dados.

Análise dos dados

A avaliação do método manual foi realizada tomando-se a medida máxima do método semiautomático como referência. A associação linear entre os métodos manual e semiautomático foi testada utilizando-se a correlação de Pearson. Após essa primeira análise, a acurácia do manual foi avaliada pelo grau de concordância com método semiautomático em relação à medida numérica da EMIC, bem como as variabilidades inter e intraobservador nos dois modelos, foram testadas aplicando-se o método de Bland e Altman¹⁰, em que é representada graficamente a associação entre a diferença das duas medidas (eixo y) e a média delas duas (eixo x). A média das diferenças é calculada após retirar os sinais negativos e os limites de concordância no nível 95%, considerando-se 1,96 desvios-padrão da diferença.

Além disso, para a obtenção da concordância dos métodos na aferição categórica da aterosclerose subclínica, utilizou-se o teste de Kappa. Tomamos como ponto de corte o percentil 75 da distribuição da espessura mediointimal carotídea na população estudada pelo *Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC study)*, na qual, para a faixa etária e gênero, corresponde a 0,65 mm de EMIC. Considera-se que a partir desse percentil esteja presente algum grau de aterosclerose subclínica, com aumento do risco cardiovascular^{4,11,12}. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $P < 0,05$, e a análise estatística dos dados foi realizada com o *software Statistical Package for Social Sciences, versão 17.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL)*.

Resultados

Características da amostra

Foram estudadas 59 mulheres adultas jovens ($42 \pm 9,6$ anos), com IMC de $35 \pm 6,4$ Kg/m², todas com cintura abdominal aumentada (108 ± 12 cm), em geral com níveis pressóricos normais ($134 \pm 18,2 \times 84 \pm 12$ mmHg), glicemia média de 107 ± 64 mg/dL, sendo a média do perfil lipídico discretamente elevada em relação ao ideal (LDL-colesterol $136 \pm 30,1$ mg/dL). O marcador inflamatório PCR de alta sensibilidade demonstrou valor de mediana elevado ($3,56$ mg/L, variando de $0,65$ a 10 mg/L), compatível com componente inflamatório presente. Foram registrados na população estudada 3% de tabagismo, 9% de diabetes melito tipo II e 46% de hipertensão arterial sistêmica (Tabela 1).

Os valores de EMIC apresentaram-se dentro da faixa média de normalidade, como demonstrado através dos métodos manual ($0,67 \pm 0,11$ mm) e máximo semiautomático ($0,70 \pm 0,12$ mm). Não foram registradas placas ateromatosas nos segmentos avaliados.

Acurácia do método manual

A medida de EMIC aferida pelo método manual apresentou forte correlação com a medida semiautomática ($r = 0,84$, $p < 0,0001$) (Gráfico 1). A média das diferenças entre as medidas manuais e semiautomáticas foi de $0,06 \pm 0,04$ mm, sendo

os limites de concordância, no nível 95%, entre $-0,09$ a $0,14$ mm, conforme demonstração gráfica pela análise de Bland e Altman (Gráfico 2).

Na análise percentual de ocorrência de medidas, pelos métodos manual e semiautomático, com diferenças absolutas entre elas inferiores a $0,1$ mm, detectaram-se 52 das 59 medidas, ou seja, 88%.

A comparação dos dois métodos na definição dicotômica de aterosclerose subclínica (ponto de corte no percentil 75 de EMIC da população, de $0,65$ mm)¹¹ mostrou concordância de 53%, ou seja, moderada (Kappa de 52%; $p < 0,0001$).

Reprodutibilidade dos métodos manual e semiautomático

As correlações entre as medidas intra e interobservador, com ambos os métodos, foram, pelo menos, de grau moderado, e a maioria apresentou forte correlação (Tabela 2).

As medidas manuais da EMIC apresentaram boa reprodutibilidade intraobservador. A diferença média foi de $0,04 \pm 0,03$ mm, entre duas medidas realizadas pelo mesmo observador, sendo os limites de concordância no nível 95% entre $-0,02$ a $0,1$ mm, enquanto as medidas máximas semiautomáticas mostraram ter média de diferença de $0,04 \pm 0,04$ mm, com limites de concordância entre $-0,04$ a $0,12$ mm. Portanto, foram semelhantes as reprodutibilidades intraobservador para os métodos manual e semiautomático.

A comparação das medidas manuais por dois observadores independentes (interobservador) diferença média de $0,05 \pm 0,05$ mm, sendo os limites de concordância no nível 95% entre $-0,04$ a $0,15$ mm. Já as medidas semiautomáticas máximas diferiram na média de $0,05 \pm 0,05$ mm, estando entre $-0,05$ a $0,14$ mm os limites de concordância. Logo, foram semelhantes as reprodutibilidades interobservadores para os métodos manual e semiautomático (Tabela 3).

Discussão

Foi demonstrado que a medida de EMIC aferida pelo método manual apresenta muito boa correlação com a medida semiautomática máxima ($r = 0,84$). Os dados também sugerem que o método manual apresenta concordância moderada com o semiautomático máximo, sendo documentada uma pequena diferença média entre os métodos. Além disso, os limites de concordância são considerados aceitáveis para a prática clínica e, em 88% das medidas, as diferenças absolutas entre o manual e semiautomático foi menor que $0,1$ mm. Entretanto, o limite de concordância superior indica a possibilidade de, em alguns pacientes, ocorrerem diferenças relevantes entre os

Tabela 1 - Características da amostra

Variável (N = 59)	Valor
Idade (anos)	$42 \pm 9,6$
Índice de massa corporal (kg/m ²)	$35 \pm 6,4$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$134 \pm 18,2$
Pressão arterial diastólica (mmHg)	84 ± 12
Cintura (cm)	108 ± 12
Cintura/Quadril	$0,90 \pm 0,06$
Colesterol total (mg/dL)	$213 \pm 38,2$
HDL-colesterol(mg/dL)	$50 \pm 10,4$
LDL-colesterol (mg/dL)	$136 \pm 30,1$
Triglicérides (mg/dL)	136 ± 68
Glicemia (mg/dL)	107 ± 64
PCRas (mg/L)	$3,56 (5,03)^*$

PCRas - proteína C reativa de alta sensibilidade;

(*) mediana e intervalo interquartil.

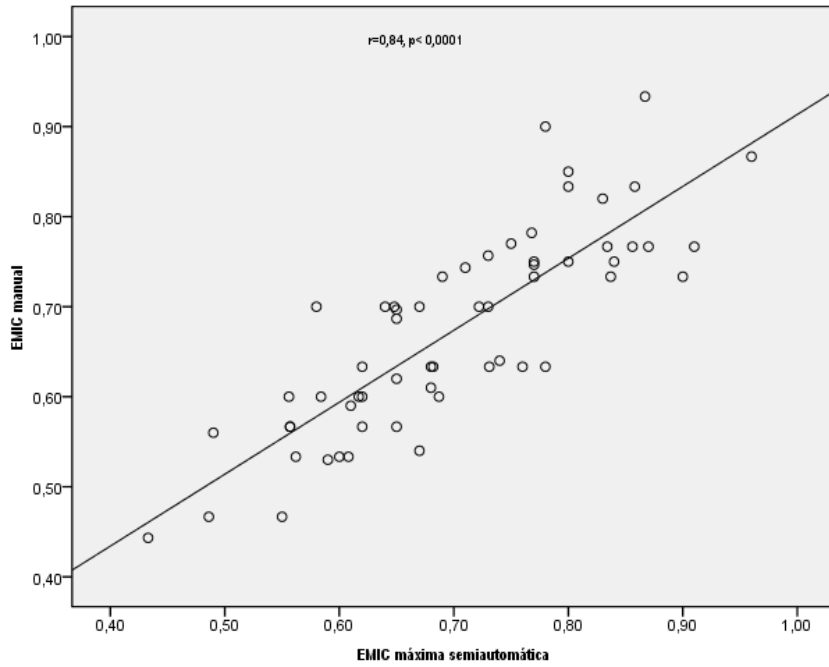


Gráfico 1 - Correlação entre EMIC manual com EMIC máxima semiautomática.

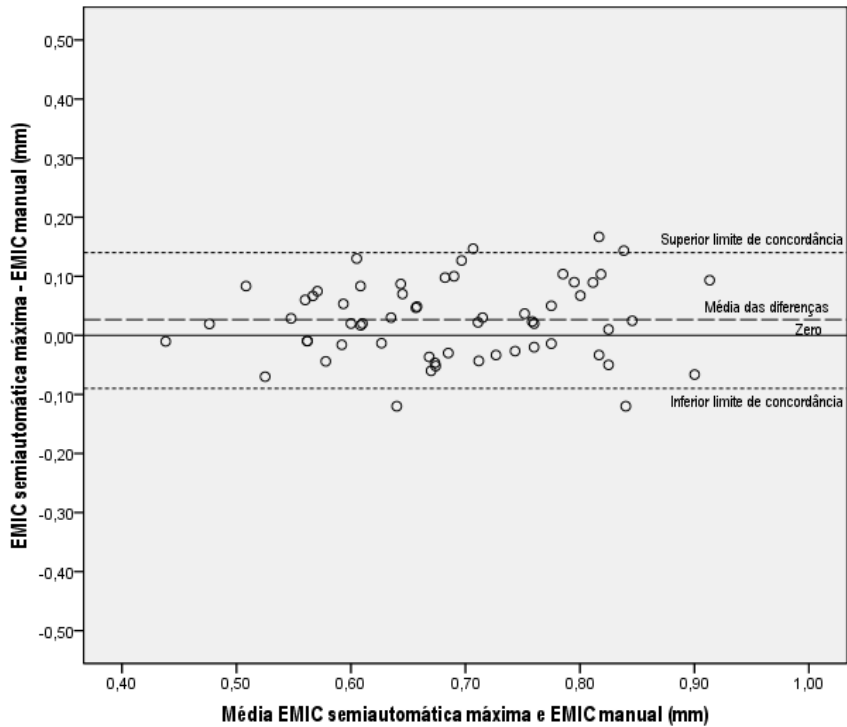


Gráfico 2 – Gráfico de Bland-Altman comparando os valores da espessura mediointimal carotídea pelos métodos manual e semiautomático;

Linha cheia: zero; linha tracejada: média das diferenças de 0,026 mm; linhas pontilhadas: limites de concordância superior (0,14 mm) e inferior (-0,09mm).

Tabela 2 – Correlação das medidas de EMIC intra e interobservador

Medida	Correlação	P
<i>Intraobservador</i>		
EMICmanual	0,89	<0,0001
EMICSAmax	0,89	<0,0001
<i>Interobservador</i>		
EMICmanual	0,79	<0,0001
EMICSAmax	0,86	<0,0001

EMICmanual = espessura mediointimal carotídea pelo método manual; EMICSAmax = espessura mediointimal carotídea máxima pelo método semiautomático.

Tabela 3 – Reprodutibilidade intra e interobservador das medidas manuais e semiautomáticas

Medida	Média das diferenças*	Desvio-padrão	Limites de concordância (95%)
<i>Intraobservador</i>			
EMICmanual (mm)	0,040	0,030	-0,020 - 0,100
EMICSAmax (mm)	0,039	0,041	-0,041 - 0,121
<i>Interobservador</i>			
EMICmanual (mm)	0,053	0,048	-0,045 - 0,149
EMICSAmax (mm)	0,039	0,041	-0,043 - 0,121

(*) média calculada após a retirada dos sinais negativos; EMICmanual = espessura mediointimal carotídea pelo método manual; EMICSAmax = espessura mediointimal carotídea máxima pelo método semiautomático

dois métodos, ainda mais considerando-se a faixa normal de valores das espessuras da população estudada.

A análise de Bland e Altman mostra resultado favorável à validação do método manual, tendo a EMIC máxima semiautomática como referência, principalmente levando-se em conta a reprodutibilidade do método semiautomático, ou seja, levando-se em conta a interação entre acurácia e reprodutibilidade.

Os resultados do teste de Kappa corroboram os achados descritos de média das diferenças, havendo grau moderado de concordância das medidas do método manual com as medidas máximas do método semiautomático, para o ponto de corte de 0,65 mm¹². Tais níveis de concordâncias podem ser justificados quando se trabalha com valores predominantemente baixos e normais, como as medidas aqui registradas¹³.

Foram detectadas significativas correlações entre as medidas na análise intra e interobservador, que variaram de 0,79 a 0,89; contudo, o coeficiente de correlação avalia apenas a relação de replicação das medidas de forma linear e não a concordância entre elas, não sendo um bom indicador de reprodutibilidade¹⁰.

A reprodutibilidade das medidas por ambos os métodos pôde ser confirmada pelas pequenas médias das diferenças entre elas, tanto em análise intra como interobservador, semelhante aos resultados publicados em importante trabalho de revisão de 23 artigos¹⁴ e como recomendado pelo Consensus da Sociedade Americana de Ecocardiografia em 2008, que preconiza inferior a 0,11 mm.⁸ Também os limites de concordância registrados foram valores dentro da faixa de mínima variabilidade e concordantes com dados do *Tromso Study*, onde os autores documentaram que em pacientes sem placas ateroscleróticas tal limite é até 0,2 mm¹³.

Novas técnicas ultrassonográficas evoluíram desde as primeiras aplicações do método na pesquisa da aterosclerose, como mais alta resolução de imagem e também mais nova tecnologia para aferição da EMIC, visando, principalmente, conferir menor variabilidade das medidas, como é o caso da técnica semiautomática¹⁵. É importante registrar que a Força Tarefa da Sociedade Americana de Ecocardiografia de 2008 (*Consensus Statement for the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*) considera ser o método semiautomático o mais

recomendável e mais acurado, além de otimizar o tempo de realização do exame⁸.

O método semiautomático, entretanto, demanda um custo financeiro relacionado ao *software* utilizado para analisar as imagens, e por ser mais recente, ainda não é disponível em muitos centros diagnósticos de imagem. Além desse fator, na prática, nem sempre é possível a obtenção de um segmento arterial com imagem suficientemente satisfatória para a obtenção das medidas semiautomáticas, sendo esse um fator limitante, mesmo em mãos de observadores experientes¹⁶. Da seleção inicial de 60 pacientes para esse trabalho, inclusive, uma foi excluída, justamente por essa razão.

A amostra constituída exclusivamente de mulheres jovens e com obesidade foi uma das limitações do estudo, e estudo mais amplo do ponto de vista populacional dará maior poder de validação. Deve-se reconhecer também que as análises comparativas entre os métodos foram feitas baseadas em imagens previamente adquiridas e armazenadas digitalmente, não sendo possível avaliar a variação relacionada ao procedimento de aquisição pelo examinador. Contudo, a intenção primordial do atual trabalho foi de análise da reprodutibilidade da medida da espessura em si, não da sua aquisição.

A orientação fornecida pelo mais recente Consenso⁸ foi de incluir, como parte da medida da EMIC semiautomática, placa de ateroma identificada no segmento a ser medido. Nessa condição, estimam-se mudanças dos valores médios e máximos da espessura mediointimal semiautomática, o que inviabiliza a comparação com a medida manual simplificada. Contudo, na amostra estudada não foram registradas placas nos segmentos examinados, portanto

qualquer inferência sobre concordância das medidas para cenário de maior carga aterosclerótica não deve ser feita.

É estabelecido que as duas medidas de EMIC, média e máxima, fornecidas pela técnica semiautomática, associam-se com fatores de riscos cardiovasculares^{17,18}. Além disso, numa análise *post hoc*, com os 984 indivíduos do estudo METEOR, observou-se alta reprodutibilidade em ambos os métodos, manual e semiautomático, com similares graus de relação com fatores de risco. Adicionalmente, registrou-se com as duas modalidades efeito semelhante da terapêutica com estatina na medida da EMIC¹⁸. Considerando que a medida máxima deve refletir o grau mais avançado da carga aterosclerótica e que tem sido usada em importantes trabalhos geradores de distribuição populacional de valores da espessura mediointimal carotídea¹⁹⁻²¹, justifica-se aqui o uso dessa como a medida de referência para comparação.

Os dados deste estudo encorajam o uso da medida semiautomática, padronizada nos grandes ensaios clínicos e dos quais foram extraídas as tabelas de distribuição de normalidade de EMIC nas diversas populações. Contudo, o estudo reconhece o método manual como uma ferramenta alternativa para a aferição da EMIC, em razão da muito boa correlação entre ambos, com reprodutibilidades semelhantes e adequadas, bem como concordância satisfatória considerando a pequena média das diferenças entre as medidas e o índice de Kappa.

Conclusão

O método manual de aferição da espessura mediointimal carotídea pôde ser validado como método alternativo ao semiautomático para a amostra estudada. A realização de estudo mais abrangente é recomendável.

Referências

1. Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, Hasegawa H, Kanai H. Impact of lifestyle-related diseases on carotid arterial wall elasticity as evaluated by an ultrasonic phased-tracking method in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):782-91.
2. Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, Omata K, Hasegawa H, Kanai H. Evaluation of plaque stabilization by fluvastatin with carotid intima- medial elasticity measured by a transcutaneous ultrasonic-based tissue characterization system. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):662-73.
3. Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men. Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(10):1631-40.
4. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Saklo M, Sharret AR, et al. Incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):484-94.
5. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;8(3 Suppl):II56-II65.
6. Freitas D, Alves A, Pereira A, Pereira T. Increased intima-media thickness is independently associated with ischemic stroke. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):497-504.

7. Stein JH, Korcarz CE, Mays ME, Douglas PS, Palta M, Zhang H, et al. A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurement of ultrasound carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(3):244-51.
8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
9. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med.* 2003;24(3):162-74.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
11. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke.* 1993;24(9):1297-304.
12. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
13. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke.* 1997;28(10):1972-80.
14. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997;28(3):665-71.
15. Fata F, Gemignani V, Bianchini E, Giannarelli C, Ghiadoni L, Demi M. Real-time measurement system for evaluation of the carotid intima-media thickness with a robust edge operator. *J Ultrasound Med.* 2008;27(9):1353-61.
16. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(2):159-69.
17. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke.* 2000;31(10):2426-30.
18. Peters SA, den Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, et al. Manual or semi-automated edge detection of the maximal far wall common carotid intima-media thickness: a direct comparison. *J Intern Med.* 2012;271(3):247-56.
19. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Prev Cardiol.* 2007;10(4):181-9.
20. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20(2):384-92.
21. 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.