



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Annelise Machado Gomes de Paiva


**Pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e
Augmentation Index (AIx), avaliados por monitorização de 24 horas em
indivíduos normotensos e hipertensos com e sem tratamento anti-
hipertensivo**

Rio de Janeiro

2019

Annelise Machado Gomes de Paiva

Pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e *Augmentation Index* (AIx), avaliados por monitorização de 24 horas em indivíduos normotensos e hipertensos com e sem tratamento anti-hipertensivo



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Araujo Brandão

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

P149 Paiva, Annelise Machado Gomes de.
Pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e *Augmentation Index* (Aix), avaliados por monitorização de 24 horas em indivíduos normotensos e hipertensos com ou sem tratamento anti-hipertensivo / Annelise Machado Gomes de Paiva. – 2019.
72 f.

Orientadora: Andréa Araújo Brandão

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pressão Arterial - Teses. 2. Pressão Sanguínea. 3. Análise de Onda de Pulso. 4. Rigidez Arterial. I. Brandão, Andréa Araújo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616-053.6

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Annelise Machado Gomes de Paiva

Pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e *Augmentation Index* (AIx), avaliados por monitorização de 24 horas em indivíduos normotensos e hipertensos com e sem tratamento anti-hipertensivo

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de junho de 2019.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Andréa Araujo Brandão (Oreintadora)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Maria Eliane Campos Magalhães

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Elizabeth Silaid Muxfeldt

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Armando da Rocha Nogueira

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Bruno, obrigada por ter estado sempre ao meu lado durante a realização deste trabalho, assumindo a nossa casa. Sem dúvida não foi fácil, mas você foi capaz de entender o meu momento, mesmo se sentindo sozinho. Amo muito você!

Aos meus filhos Vinicius e Valentina, motivo maior de minha perseverança. Cresceram em meio aos livros e talvez eu tenha perdido muitos momentos importantes na vida de vocês dois, porém com vocês eu aprendi a acrescentar muitos “talvez” às asas dos meus projetos... tenham certeza que ocupam no meu coração um lugar que não será de mais ninguém! A vocês três dedico o meu doutorado!

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar sempre presente em minha vida, dando-me força para vencer todos os obstáculos desta etapa, não permitindo nunca que o cansaço me vencesse, mesmo quando parecia impossível dar conta de tantas coisas ao mesmo tempo. Na minha vida, diariamente, enxergo os Teus milagres.

À Profa. Dra. Andréa Brandão, antes de orientadora, amiga e incentivadora; com ela aprendi muito, principalmente que podemos realizar tudo que queremos. Aprendi que a sabedoria é sempre resistir, persistir e aprender após as tempestades, mantendo a força, o equilíbrio, a fé e a esperança. Obrigada pelas orientações, pela paciência, pelo cuidado e principalmente, por ter dividido comigo seu conhecimento.

Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz, pela sua simplicidade, acolhida e disponibilidade nessa etapa final do meu trabalho. Com ele aprendi que é possível recomeçar sempre e que um grande pesquisador não desiste nunca, mas está sempre em transformação.

Ao meu pai Marco Mota, pela ajuda nas etapas mais complicada do meu trabalho. Mesmo com uma vida extremamente corrida, a realização da minha pesquisa foi sempre prioridade. Além disso, por dividir comigo todos os artigos e aulas, pela paciência em esclarecer todas as dúvidas e principalmente, pelos sonhos compartilhados.

A todos que fazem parte do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota, unidade integrante do Centro Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas, minha segunda casa, pela ajuda na realização do meu projeto. De uma maneira especial, as minhas irmãs Alana e Inês pela ajuda na inclusão dos pacientes e na reconstrução do meu banco de dados.

À Ivy Deschamps e a todos que fazem parte da Secretaria do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médica da UERJ pela acolhida e apoio incondicional.

À Universidade do Estado do Rio de Janeiro por possibilitar a realização do meu doutorado.

A todos que de uma forma direta ou indireta contribuíram para a realização do meu sonho, meu muito obrigada.

Existem apenas duas maneiras de viver a vida: A primeira é vivê-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse um milagre.

Albert Einstein

RESUMO

PAIVA, Annelise Machado Gomes de. **Pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e Augmentation Index (AIx), avaliados por monitorização de 24 horas em indivíduos normotensos e hipertensos com e sem tratamento anti-hipertensivo.** 2019. 72f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Vários estudos com pressão sistólica central (PSc), Augmentation Index (AIx) e velocidade de onda de pulso (VOP) têm sido realizados. Esses dados, em sua maioria, foram registrados através de medidas isoladas. Pouco se conhece sobre o comportamento dessas variáveis quando analisadas as medidas de 24h. O objetivo desse trabalho é avaliar o comportamento da PSc, VOP e AIx no consultório e em 24 horas de monitorização, pelos fenótipos de hipertensão em indivíduos sem tratamento anti-hipertensivo (normotensão – NT, hipertensão do avental branco – HAB, hipertensão mascarada – HM e hipertensão sustentada – HS) e nos indivíduos com tratamento anti-hipertensivo (hipertensão controlada – HC, hipertensão do avental branco não controlada – HABN, hipertensão mascarada não controlada – HMN, hipertensão sustentada não controlada – HSN). Foram avaliados 454 indivíduos não tratados (idade = 45 ± 15 anos, 50% do sexo masculino) e 238 indivíduos tratados (idade = 52 ± 15 anos, 45% do sexo masculino) submetidos a medida da PA braquial e central, VOP e AIx no consultório e nas 24h usando o dispositivo Mobil-O-Graph®. Em análise ajustada por idade e sexo, HAB apresentou maior ($p < 0,05$) VOP de consultório ($7,53 \pm 0,09$ vs $6,89 \pm 0,05$), AIx 24h ($27,9 \pm 1,3$ vs $23,8 \pm 0,8$) e AIx na vigília ($24,6 \pm 0,7$ vs $22,7 \pm 0,4$) em relação ao NT, enquanto HABN apresentou maior ($p < 0,05$) VOP de consultório ($8,28 \pm 0,11$ vs $7,43 \pm 0,08$) e VOP 24h ($7,54 \pm 0,09$ vs $7,21 \pm 0,07$) que os hipertensos controlados (HC). A HM apresentou maior ($p < 0,05$) VOP 24h ($7,00 \pm 0,09$ vs $6,69 \pm 0,04$) e AIx de 24h ($24,3 \pm 0,9$ vs $21,9 \pm 0,4$) que os NT, enquanto HMN apresentaram maior ($p < 0,05$) VOP 24h ($7,64 \pm 0,13$ vs $7,21 \pm 0,07$) do que os HC. Por fim, os HS e os HSN tiveram valores significativamente maiores de VOP e AIx no consultório e 24 horas do que NT e HC, respectivamente. Em conclusão, indivíduos com fenótipos de HA mascarada apresentaram maiores médias das variáveis de rigidez arterial fora do consultório, enquanto indivíduos com fenótipos de avental branco apresentaram maiores médias no consultório e nas 24h em comparação com indivíduos com níveis de PA considerados normais.

Palavras-chave: Pressão arterial. Pressão Sistólica Central. Augmentation Index. Velocidade de onda de pulso.

ABSTRACT

PAIVA, Annelise Machado Gomes de. **Central systolic pressure (PSc), pulse wave velocity (PWV) and Augmentation Index (AIx), assessed by 24-hour monitoring in normotensive and hypertensive individuals with and without antihypertensive treatment.** 2019. 72f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Several studies with central systolic pressure (PSc), Augmentation Index (AIx) and pulse wave velocity (PWV) have been performed. These data, for the most part, were obtained through isolated measures. Little is known about the behavior of these variables when analyzing 24-hour measures. The objective of this study was to evaluate the behavior of PSc, VOP and AIx in the office and in 24 hours monitoring, by the phenotypes of hypertension in subjects without antihypertensive treatment (normotension - NT, white coat hypertension - WH, masked hypertension - MH and sustained hypertension (SH), and in subjects with antihypertensive treatment (controlled hypertension -CH uncontrolled white coat hypertension - WUCH, uncontrolled masked hypertension - MUCH, uncontrolled sustained hypertension - SUCH). We evaluated 454 untreated individuals (age = 45 ± 15 years, 50% male) and 238 treated subjects (age = 52 ± 15 years, 45% male) submitted to the measurement of brachial and central BP, PWV and AIx in the office and at 24 hours using the Mobil-O-Graph® device. In analysis adjusted for age and sex, WH had higher ($p < 0.05$) office PWV (7.53 ± 0.09 vs 6.89 ± 0.05), office AIx (27.9 ± 1.3 vs 23.8 ± 0.8) and daytime AIx (24.6 ± 0.7 vs 22.7 ± 0.4) compared with NT, while WUCH had higher ($p < 0.05$) office PWV (8.28 ± 0.11 vs 7.43 ± 0.08) and 24h PWV (7.54 ± 0.09 vs 7.21 ± 0.07) than CH. MH had higher ($p < 0.05$) 24h PWV (7.00 ± 0.09 vs 6.69 ± 0.04) and 24h AIx (24.3 ± 0.9 vs 21.9 ± 0.4) than NT, whereas MUCH had higher ($p < 0.05$) 24h PWV (7.64 ± 0.13 vs 7.21 ± 0.07) than CH. Lastly, SH or SUCH had significantly higher office and 24h PWV and AIx than NT and CH, respectively. In conclusion, these results suggest that individuals with masked hypertension phenotypes have increased out-of-office markers of vascular stiffness, while individuals with white-coat phenotypes have increased office and out-of-office markers of vascular stiffness compared with individuals with normal BP levels. These data may contribute to explain the adverse outcomes reported in individuals with white-coat and masked hypertension.

Keywords: Blood Pressure. Central Systolic Pressure. Augmentation Index. Pulse Wave Velocity

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Valores da velocidade da onda de pulso (m/s) de acordo com a categoria de idade em uma população com valores normais de PA (n = 1455).....	15
Tabela 2 –	Valores da velocidade de onda de pulso (m/s) de acordo com a idade e a categoria de pressão arterial (n = 11092).....	15
Tabela 3 –	Valores diagnósticos limiars de pressão central.....	17
Tabela 4 –	Valores da pressão arterial sistólica central de acordo com as categorias de idade, para homens e mulheres, nas populações normal e de referência.....	17
Tabela 5 –	Valores de referência do AI por década de idade.....	19
Tabela 6 –	Valores de <i>Augmentation Index</i> central por faixa etária e sexo.....	19
Tabela 7 –	Classificação do comportamento da pressão arterial, considerando-se a PA de consultório e a monitorização de 24 horas.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI-	Augmentation Index / Índice de Amplificação
AIx-	Augmentation Index corrigido para frequência cardíaca
AOBP ^(PWA) -	Automated Office Blood Pressure Pulse Wave Amplitude
ASCOT-	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
AVE-	Acidente Vascular Encefálico
Bpm-	Batimentos por minutos
CA-	Circunferência Abdominal
CAFE-	Conduit Artery Function Evaluation
CB-	Circunferência do Braço
CEP-	Comitê de Ética em Pesquisa
CV-	Cardiovascular
DCV-	Doenças Cardiovasculares
DP-	Desvio Padrão
ESC-	European Society of Cardiology
ESH-	European Society of Hypertension
FC-	Frequência Cardíaca
HA-	Hipertensão Arterial
HAB-	Hipertensão do Avental Branco
HABN-	Hipertensão do Avental Branco não controlada
HC-	Hipertensão Controlada
HM-	Hipertensão Mascarada
HMN-	Hipertensão Mascarada não controlada
HS-	Hipertensão Sustentada
HSN-	Hipertensão Sustentada não controlada
IC-	Insuficiência Cardíaca
IECA-	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC-	Índice de Massa Corpórea
MAPA-	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA-	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
PA-	Pressão Arterial
PAD-	Pressão Arterial Diastólica
PAM-	Pressão Arterial Média

PAS-	Pressão Arterial Sistólica
PC-	Percentil
PDC-	Pressão Diastólica Central
PP-	Pressão de pulso
PSc-	Pressão Sistólica Central
STATA	Software for Statistics and Data Science
TF-	Transferência Generalizada
VE-	Ventrículo esquerdo
VOP-	Velocidade de Onda de Pulso
VOPcf-	Velocidade de Onda de Pulso carótida-femural

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	22
1.1	Objetivo geral	22
1.2	Objetivos específicos	22
2	MÉTODOS	23
2.1	Caracterização do estudo	23
2.2	População do estudo	23
2.3	Procedimentos de investigação	23
2.4	Análise estatística	26
3	ARTIGOS SUBMETIDOS	28
3.1	Artigo 1: Correlation between office and 24-hour ambulatory meadures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure	28
3.2	Artigo 2: Impact of hypertension phenotypes on office and 24-hour pulse wave velocity and augmentation index in individuals using or not antihypertensive medications	28
4	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética	66
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo todo, sendo as doenças originárias das grandes artérias um dos principais fatores que contribuem para a crescente morbidade e mortalidade dessas doenças¹.

A doença arterial hipertensiva é uma importante questão de saúde pública em virtude da sua alta prevalência e das complicações cardiovasculares², sendo responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes resultantes de Acidente Vascular Encefálico (AVE)³. No Brasil, a hipertensão arterial contribui de forma direta, como também, indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular, atingindo aproximadamente 36 milhões de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos⁴.

A hipertensão arterial (HA) é uma enfermidade e ao mesmo tempo um importante fator de risco para doença cardiovascular e renal. A elevação da pressão arterial (PA) aumenta o risco de forma contínua e gradual para mortalidade total, mortalidade cardiovascular e para eventos não-fatais por doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica e insuficiência renal⁵. Indivíduos com HA têm de duas a três vezes o risco aumentado para eventos cardiovasculares em comparação com indivíduos normotensos na mesma faixa etária. A HA aumenta o risco relativo para todas as manifestações de doença cardiovascular, mas o seu impacto é maior para o AVE e para a IC⁶.

Nos últimos anos, grande destaque tem sido direcionado ao papel da rigidez arterial no desenvolvimento e na evolução das doenças cardiovasculares⁷. Alterações na parede das grandes artérias contribuem de forma importante para a patogênese da doença cardiovascular, em especial a doença arterial coronariana e a hipertensão arterial. A etiologia e a progressão de tais mudanças envolvem componentes funcionais e estruturais que ainda não são totalmente compreendidos⁸.

Estudos demonstraram que a disfunção endotelial, bem como anormalidades na parede arterial, com mudanças na sua elasticidade, na sua estrutura e composição, com conseqüente modificação na sua funcionalidade, representam importantes alterações presentes na HA^{9,10}. Particularmente, as artérias periféricas são mais rígidas do que as artérias centrais em indivíduos saudáveis, e este fenômeno leva a um aumento na amplitude da onda de pressão de pulso nos vasos, a partir do coração para a periferia, conhecido como amplificação de pressão. Além disso, a rigidez das artérias periféricas médias é modulada pelo tônus vasomotor,

dependente da função endotelial, do sistema nervoso simpático^{11,12} ou ainda do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹³.

Os dois fatores mais importantes que induzem o enrijecimento arterial são o envelhecimento e a hipertensão arterial, ambos atuando de forma sinérgica para aumentar a rigidez arterial¹⁴⁻¹⁷. Com o processo de envelhecimento, grandes artérias dilatam, tornam-se espessadas e ficam, conseqüentemente, mais rígidas. Qualquer aumento na pressão arterial, em uma determinada idade, intensificará esses fenômenos. Com o aumento da rigidez arterial, em indivíduos mais idosos e hipertensos, a onda refletida retorna durante a sístole contaminando a onda de ejeção¹⁸.

Outros fatores de risco clássicos, comportam-se de maneira semelhante sobre o remodelamento arterial. Grandes artérias funcionam como memórias de longo prazo do efeito combinado do tempo e da intensidade dos fatores de risco. Assim, a rigidez arterial representa um biomarcador integrado ideal do envelhecimento vascular¹⁹.

O interesse pela avaliação da hemodinâmica central (pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm (AIx)), vêm contribuindo muito para o conhecimento sobre a rigidez arterial, e, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado a importância do papel destas variáveis como marcadores prognósticos para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. A rigidez arterial é um indicador de comprometimento vascular e tem comprovado possuir valor preditivo adicional, independente, para desfechos cardiovasculares em pacientes com hipertensão arterial^{7,20}, bem como na população em geral^{7,21,22}. Esses parâmetros vêm sendo cada vez mais utilizados na avaliação clínica e estratificação de risco dos pacientes hipertensos²³⁻²⁹, e sua realização tem sido recomendada por diversas diretrizes nacionais e internacionais³⁰⁻³³.

Dentre os diferentes métodos para avaliar a rigidez arterial, a velocidade de onda de pulso (VOP) vem sendo o mais utilizado por causa da sua relativa facilidade de obtenção³⁴ e principalmente, devido às evidências de associação com a ocorrência de doença cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais³⁵⁻⁴¹.

A VOP é definida como a velocidade de propagação da onda de pulso, sendo inversamente correlacionada com a elasticidade vascular⁴². No estudo de Framingham²², observou-se que uma maior rigidez, avaliada através da VOP, está associada ao aumento do risco de um primeiro evento cardiovascular e que a velocidade de onda de pulso aórtica melhora a estimativa de risco, quando adicionada a fatores de risco padrão e pode representar um valioso biomarcador de risco de doença cardiovascular na população. Uma metanálise

evidenciou que a adição de velocidade de onda de pulso, melhorou a predição de risco, especialmente em indivíduos de risco intermediário, permitindo a reclassificação do risco cardiovascular em percentual não desprezível de paciente. Neste estudo, a VOP foi um fator de risco mais forte entre os indivíduos mais jovens⁴³; em indivíduos mais velhos, o poder de reclassificação da VOP mostrou-se mais fraco, embora ainda significativo⁴⁴.

Outra metanálise⁴⁵ evidenciou que a VOP aórtica pode representar um desfecho substituto, o que pode de fato indicar em quais pacientes os fatores de risco CV tradicionais se traduzem em risco mais aumentado. Nesta metanálise, o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em indivíduos com aumento da VOP foi quase duas vezes maior em comparação ao risco de indivíduos com menor VOP. Embora os valores exatos possam diferir ligeiramente para cada grupo de pacientes, o aumento na VOP de 1 m/s ou de 1 desvio padrão se associa a aumento do risco em mais de 10% ou 40%, respectivamente.

A medida da VOP carótida-femural (VOPcf), realizada em dois pontos, é considerada o método padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial na prática clínica, e também, em grandes estudos multicêntricos, por ser um método não invasivo, robusto e de alta reprodutibilidade^{7,31}. As diretrizes ESH-ESC de 2007 para o manejo da hipertensão⁴⁶ sugeriram o valor de corte de 12 m/s para velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral, acima do qual há um risco aumentado de eventos cardiovasculares. Mais recentemente, um documento consensual⁴⁷, aconselhou o uso de 10 m/s como novo valor de corte para a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral. Em 2013 as diretrizes da ESH/ESC³⁰ já incorporaram o valor de VOP > 10 m/s como fator (lesão de órgãos-alvo subclínica) para estratificação do risco cardiovascular total e que pode influenciar prognóstico.

Muitos estudos propuseram valores de referência para velocidade de onda de pulso, levando em consideração o tipo de população, sexo, idade. As tabelas 1 e 2, mostram valores de referência para VOP em indivíduos normais e de acordo com a idade e categoria de pressão arterial⁴⁹.

Tabela 1 - Valores da velocidade da onda de pulso (m/s) de acordo com a categoria de idade em uma população com valores normais de PA (n = 1455)

Categoria de idade (anos)	Média (± 2 desvio padrão)	Mediana (10 – 90 percentil)
< 30	6,2 (4,7 - 7,6)	6,1 (5,3 – 7,1)
30-39	6,5 (3,8 - 9,2)	6,4 (5,2 – 8,0)
40-49	7,2 (4,6 - 9,8)	6,9 (5,9 – 8,6)
50-59	8,3 (4,5 – 12,1)	8,1 (6,3 – 10,0)
60-69	10,3 (5,5 – 15,0)	9,7 (7,9 – 13,1)
≥70	10,9 (5,5 – 16,3)	10,6 (8,0 – 14,6)

Fonte: Adaptada *Eur Heart J*, 2010.

Tabela 2 - Valores da velocidade de onda de pulso (VOP) (m/s) de acordo com a idade e a categoria de pressão arterial (n = 11092)

Categoria de idade (anos)	Categoria de pressão				
	Ótima	Normal	Normal alta	Hipertensão Grau I	Hipertensão Grau II/III
Média VOP (± 2 DP)					
< 30	6,1 (4,6 – 7,5)	6,6 (4,9 – 8,2)	6,8 (5,1 – 8,5)	7,4 (4,6 – 10,1)	7,7 (4,4 – 11,0)
30-39	6,6 (4,4 – 8,9)	6,8 (4,2 – 9,4)	7,1 (4,5 – 9,7)	7,3 (4,0 – 10,7)	8,2 (3,3 – 13,0)
40-49	7,0 (4,5 – 9,6)	7,5 (5,1 – 10,0)	7,9 (5,2 – 10,7)	8,6 (5,1 – 12,0)	9,8 (3,8 – 15,7)
50-59	7,6 (4,8 – 10,5)	8,4 (5,1 – 11,7)	8,8 (4,8 – 12,8)	9,6 (4,9 – 14,3)	10,5 (4,1 – 16,8)
60-69	9,1 (5,2 – 12,9)	9,7 (5,7 – 13,6)	10,3 (5,5 – 15,1)	11,1 (6,1 – 16,2)	12,2 (5,7 – 18,6)
≥70	10,4 (5,2 – 15,6)	11,7 (6,0 – 17,5)	11,8 (5,7 – 17,9)	12,9 (6,9 – 18,9)	14,0 (7,4 – 20,6)
Mediana VOP (10 – 90 PC)					
< 30	6,0 (5,2 – 7,0)	6,4 (5,7 – 7,5)	6,7 (5,8 – 7,9)	7,2 (5,7 – 9,3)	7,6 (5,9 – 9,9)
30-39	6,5 (5,4 – 7,9)	6,7 (5,3 – 8,2)	7,0 (5,5 – 8,8)	7,2 (5,5 – 9,3)	7,6 (5,8 – 11,2)
40-49	6,8 (5,8 – 8,5)	7,4 (6,2 – 9,0)	7,7 (6,5 – 9,5)	8,1 (6,8 – 10,8)	9,2 (7,1 – 13,2)
50-59	7,5 (6,2 – 9,2)	8,1 (6,7 – 10,4)	8,4 (7,0 – 11,3)	9,2 (7,2 – 12,5)	9,7 (7,4 – 14,9)
60-69	8,7 (7,0 – 11,4)	9,3 (7,6 – 12,2)	9,8 (7,9 – 13,2)	10,7 (8,4 – 14,1)	12,0 (8,5 – 16,5)
≥70	10,1 (7,6 – 13,8)	11,1 (8,6 – 15,5)	11,2 (8,6 – 15,8)	12,7 (9,3 – 16,7)	13,5 (10,3 – 18,2)

Fonte: Adaptada *Eur Heart J*, 2010. DP (desvio-padrão); PC (percentil).

A pressão central é resultante da soma dos componentes anterógrado (onda de pressão gerada pelo sangue ejetado na aorta ascendente) e retrógrado (onda refletida). A PAS é mais alta na artéria braquial do que nas artérias centrais, enquanto que a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) quase não diferem. As curvas de pressão arterial são muito diferentes entre os pontos central e periférico. A pressão aórtica é cerca de 20 mmHg mais baixa do que a pressão arterial sistólica (PAS) periférica⁵¹⁻⁵³, podendo essa diferença chegar a 40 mmHg em indivíduos jovens⁵⁴⁻⁵⁶.

A pressão central está mais correlacionada com as medidas de risco cardiovascular amplamente aceitas, como espessura médio-intimal carotídea⁵⁷⁻⁵⁹, e massa ventricular

esquerda^{59,60-62}, do que a pressão braquial em estudos transversais. Diversos estudos relataram uma relação independente entre a pressão central e futuros eventos cardiovasculares, incluindo pacientes idosos com doença coronariana e com doença renal crônica^{45,63-65}.

Há relativamente pouco tempo, acreditava-se amplamente que a redução da pressão arterial, por si só, era mais importante que a escolha do agente anti-hipertensivo⁶⁶. O estudo CAFE (Conduit Artery Function Evaluation)⁶⁷, sub-estudo do estudo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)⁶⁸, foi um marco na verificação não-invasiva da hemodinâmica central, demonstrando que os fármacos podem se comportar de maneiras diferentes quando da avaliação da pressão periférica e central. O estudo revelou que embora tenham ocorrido reduções semelhantes na pressão braquial pelos dois braços de tratamento, a pressão aórtica central se comportou de maneira diferente e essa diferença determinou uma mudança significativa na curva de desfechos cardiovasculares. Assim como o Estudo CAFE⁶⁷, o estudo REASON^{68,69}, teve como objetivo comparar os efeitos anti-hipertensivos da combinação de doses muito baixas de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e diurético com um agente betabloqueador, para determinar se a combinação IECA/diurético diminui a PAS e a pressão de pulso mais do que um betabloqueador e, em caso afirmativo, se esta diminuição é predominantemente relacionada à redução da velocidade da onda de pulso aórtica e redução das reflexões de onda. Observou-se para uma mesma redução na PAD, a combinação IECA/diurético diminuiu mais significativamente a PAS e a PP do que o betabloqueador, apresentando uma maior redução da pressão central que da braquial. Enquanto os dois agentes anti-hipertensivos diminuíram a VOP em grau similar, somente a combinação IECA/diurético reduziu significativamente a reflexão da onda de pulso aórtica, resultando em uma diminuição seletiva da PAS e da PP.

Resultado de duas metanálises abrangentes^{71,72}, sobre o uso de betabloqueadores na hipertensão arterial forneceram suporte para a hipótese de que os medicamentos anti-hipertensivos que não têm impacto favorável sobre a PA central, são menos eficazes na proteção cardiovascular.

Um estudo⁷³ acompanhou duas coortes independentes avaliadas para a ocorrência de desfechos com seguimento de longo prazo, e foi o primeiro a derivar e validar os limiares diagnósticos baseados em resultados da pressão central para o diagnóstico de hipertensão. O estudo propôs um valor de pressão central de 130/90 mmHg para ser usado como limite de corte para normalidade. Esse valor foi definido por demonstrar maior poder discriminatório para mortalidade cardiovascular na coorte de validação. O referido estudo representou um

passo importante para a aplicação do conceito de pressão central aos perfis dos fatores de risco clínicos para DCV. A Tabela 3 mostra uma proposta de valores para o diagnóstico baseada nesses resultados de medidas de pressão central⁷³

Tabela 3 - Valores diagnósticos limiares de pressão central

	PSc mmHg		PDC mmHg
PA ótima	< 110	E	< 80
Pré hipertensão	110-129	e/ou	80-89
Hipertensão	≥ 130	e/ou	≥ 90

Fonte: Adaptada JACC , 2013.

Um grande estudo, forneceu valores de referência da pressão sistólica central, por percentil, para populações normais (sem fator de risco para doença cardiovascular) e de referência (qualquer fator de risco para DCV) de acordo com idade e sexo⁷⁴. (Tabela 4)

Tabela 4 - Valores da pressão arterial sistólica central de acordo com as categorias de idade, para homens e mulheres, nas populações normal e de referência

Idades	População Normal		População de Referência	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
< 20 (n=1104)	97 (86, 91, 102, 109) n=350	105 (95, 99, 109, 113) n=290	99 (88, 93, 105, 120) n=182	109 (96, 102, 117, 127) n= 282
20-29 (n=4157)	95 (80, 88, 102, 110) n=1411	103 (92, 97, 109, 115) n= 880	101 (88, 94, 110, 124) n=888	110 (95, 102, 120, 130) n=974
30-39 (n=6386)	98 (84, 90, 108, 119) n= 1860	103 (88, 95, 112, 120) n=1259	111 (92, 100, 127, 141) n= 1373	114 (95, 103, 129, 144) n= 1889
40-49 (n=9595)	102 (87, 93, 113, 123) n= 2318	106 (90, 102, 114, 123) n= 2068	116 (95, 104, 133, 146) n= 2196	118 (97, 106, 132, 144) n= 2995
50-59 (n=11950)	110 (93, 100, 119, 127) n=2002	110 (96, 102,118, 126) n=1997	120 (100, 109, 134, 148) n= 4251	123 (102, 111, 137, 150) n= 3646
60-69 (n= 7779)	114 (97, 105, 122, 129) n= 1057	114 (97, 105, 122, 128) n=1410	128 (105, 115, 141, 154) n= 2656	128 (105, 115, 142, 155) n= 2629
70 + (n=4445)	118 (100, 109, 126, 131) n= 530	116 (99, 107, 124, 130) n=747	138 (113, 126, 152, 164) n= 1567	135 (113, 124, 147, 160) n= 1592

Fonte: Adaptada Eur Heart J, 2014. Os valores dados aqui são dos percentis 50 (10, 25, 75 e 90).

Outro marcador de grande importância na avaliação do comportamento da pressão central é o *Augmentation Index* (AI) ou índice de aumento/incremento. Nas artérias rígidas, a VOP aumenta e as ondas refletidas retornam mais precocemente às artérias centrais e aumentam a pressão sistólica da onda anterior⁷⁵. As ondas refletidas podem ser mensuradas em termos do quanto aumentam a onda de pressão incidente, como uma proporção da pressão de pulso. A diferença de pressão entre ondas refletidas e incidentes, como porcentagem da pressão de pulso, é conhecida como *Augmentation Index*^{25,28,76,77}. Assim, pode-se dizer que o

AI é uma medida da reflexão da onda de pulso que calcula quanto da pressão de pulso central é explicada pela onda de pulso refletida⁷⁸.

A amplitude de onda da pressão aórtica pode ser estimada a partir da forma de onda radial por meio de uma função de transferência ou pode ser aproximada da forma de onda da carótida comum⁷⁹. Assim, o AI pode ser determinado central ou periféricamente e reflete a rigidez arterial subjacente²⁸, sendo o resultado de vários fatores, não se limitando apenas à rigidez arterial⁸¹.

Percebe-se que a pressão arterial central deve apresentar um comportamento diurno semelhante ao da pressão arterial braquial. Já o AI central é inversamente relacionado com a frequência cardíaca; como a frequência cardíaca diminui à noite, ele aumenta à noite. A padronização do AI para uma frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (AIx) neutralizou o efeito da FC sobre essa variável⁷⁹.

Sabe-se que o *Augmentation Index* é afetado por uma série de variáveis, incluindo idade, altura, sexo e lipídios^{63,81}. Estudos^{78,82} mostraram que o AIx é significativamente maior nas mulheres do que nos homens, inversamente proporcional à altura, já que a redução da altura corporal está associada à chegada precoce de ondas refletidas à aorta ascendente^{83,84}, e à frequência cardíaca^{63,85-88}, e que o seu aumento com a idade é curvilíneo, se mostrando mais elevado com o envelhecimento arterial^{78,82,85,87}.

O AIx avaliado por análise de onda de pulso não invasiva tem-se mostrado um preditor independente de doença arterial coronariana, particularmente em indivíduos > 60 anos de idade⁸⁹. Já existem, também, evidências epidemiológicas de que o AIx seja um preditor independente de risco cardiovascular⁴⁵.

Observa-se uma forte correlação positiva entre o AI e VOP^{83,90}, pois uma maior VOP resulta na chegada antecipada das ondas refletidas que aumentam a pressão sistólica central durante a sístole precoce^{91,92}. O AI aórtico depende da rigidez arterial, mas também do tempo de reflexão das ondas⁸⁶.

Os valores de AIx central são determinados principalmente por dois fatores: a rigidez da aorta e a distância entre a raiz da aorta e principais locais de onda de reflexão⁹³. Existem poucos estudos prospectivos para validação de valores de referência do *Augmentation Index* para utilização na prática clínica. Um estudo⁹⁴, com indivíduos saudáveis definiu o valor médio de 100% para o AI periférico e de 40% para o AI central em indivíduos adultos. Esse mesmo estudo⁹⁴ propôs, também, valores de referência por década de idade segundo a tabela 5.

Tabela 5 - Valores de referência do AI por década de idade

	≤ 39 anos	40-49 anos	50-59 anos	≥ 60 anos	Todos
Número de pacientes	134	226	108	54	522
AI periférico (%)					
Média	81,2	89,2	91,7	94,7	88,3
P95	99,3	111,7	107,6	118,3	108,9
AI central (%)					
Média	23,4	28,9	29,7	34,1	28,2
P95	37,0	46,7	43,0	52,3	43,0

Fonte: Adaptada Korean Circ J, 2010.

Outros valores foram propostos levando em consideração o sexo. Um estudo que avaliou indivíduos de uma população europeia recomendou valores por sexo e faixa etária segundo a tabela 6 e estimaram para indivíduos saudáveis com idade média de 57 anos, limiares de 33% para homens e 37% para mulheres⁹⁵. Outra investigação recrutou aleatoriamente indivíduos de uma população sul africana, sem doença cardiovascular prévia conhecida. O valor determinado para um indivíduo adulto foi de 40%, aumentando cerca de 6% por década de vida⁴⁸.

Tabela 6 - Valores de *Augmentation Index Central* por faixa etária e sexo

	Homem					Mulher				
	Idade					Idade				
	<30	30-39	40-49	≥ 50	Todos	<30	30-39	40-49	≥ 50	Todos
n	106	51	33	38	228	134	64	56	52	306
Central (%)										
Média	-1,5	9,4	13,7	23,1	7,2	3,7	16,6	25,5	31,1	15,1
DP	12,1	10,7	11,4	10,6	14,6	14,3	10,2	10,6	8,7	16,3
P5	-20,0	-6,0	-2,5	0,0	-20,9	-20,9	-3,0	8,0	16,5	-15,0
P10	-17,7	-5,5	0,0	6,4	-12,2	-15,9	0,6	10,7	20,0	-8,6
P50	-2,1	8,4	14,0	24,7	6,4	4,0	16,8	25,6	31,2	17,0
P90	14,2	23,8	28,9	33,4	27,3	22,7	27,9	40,0	42,0	35,0
P95	20,0	27,3	35,4	42,8	30,8	27,0	30,5	42,9	44,4	40,0

Fonte: Adaptada Hypertens Res, 2006. DP (desvio padrão); P(percentil).

Anteriormente, a avaliação da rigidez arterial exigia métodos invasivos e procedimentos com um grau alto de complexidade, utilizando cateteres intra-arteriais de pressão e dificultando bastante a sua realização e a inclusão desses exames na rotina da prática clínica^{96,97}. Na época atual, a hemodinâmica central tem sido avaliada de forma não invasiva⁹⁸, utilizando equipamentos simples como: SphygmoCor^{®99-101}, Complior^{®102-104}, Tonômetro de aplanção^{®90,105-109} e mais recentemente o Mobil-O-Graph^{®100,105-109,110-113}.

Dispositivos que utilizam manguitos de braço, como o Mobil-O-Graph[®], capturam a pressão arterial braquial e as formas de onda braquiais, para estimar pressões centrais da aorta e estimar a velocidade da onda de pulso^{110,112}. Esses equipamentos vêm sendo aplicados em vários estudos, como também na prática clínica, para obtenção dos parâmetros de rigidez arterial e da hemodinâmica central, por serem um método simples e com boa reprodutibilidade^{31,114}. Os valores da VOP obtidos através do Mobil-O-Graph[®] foram validados por medida intra-arterial direta¹¹³.

O Mobil-O-Graph (DINA MAP CARDIOS – I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) é um dispositivo não invasivo de captura de medidas através da pressão braquial para monitoramento da pressão arterial (PA). Tem embutido o método ARCSolver (The ARCSolver Method, Austrian Institute of Technology). Este método utiliza uma função de transferência generalizada (TF), bem como a hemodinâmica da aorta através de médias obtidas de um modelo matemático (algoritmo) para estimar a pressão aórtica central com base na pressão de pulso braquial¹¹⁵. Resumidamente, após a verificação da pressão arterial braquial, as ondas de pulso são registradas, em nível da pressão diastólica por 10 segundos, utilizando o manguito braquial. Depois da digitalização, esse algoritmo é aplicado para avaliação da hemodinâmica central¹¹². O método foi validado com sucesso quando comparado com métodos invasivos e não invasivos^{79,100,110-112,116-119}, e está disponível comercialmente permitindo avaliar a hemodinâmica central por vários protocolos (medida única, medidas aleatórias, Triplo AOBP^(PWA) e medidas de 24h).

Sabe-se que vários estudos com PSc, AIX e VOP têm sido realizados em populações de indivíduos normais e com enfermidades cardiovasculares. Esses dados, em sua maioria, foram registrados através de medidas isoladas. Pouco se conhece sobre o comportamento dessas variáveis quando analisadas utilizando-se mais de uma medida (AOBP^(PWA) e medidas de 24h), especialmente considerando-se que a medida isolada realizada no consultório não permite relacionar os achados à presença de hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada. Tais condições necessitam da realização de medidas de PA fora do consultório

para a sua caracterização, seja pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), seja pela Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA)¹²⁰.

Um estudo¹²¹ buscou determinar o comportamento da pressão central em pacientes com diferentes categorias de controle da pressão arterial (hipertensão controlada, hipertensão mascarada (HM), hipertensão do avental branco (HAB) e hipertensão não controlada) e observou que houve substancial sobreposição da PAS central em todas as categorias de controle da PA avaliadas pela monitorização de 24 horas, sugerindo que uma combinação das informações fornecidas pela medida da PA central e da PA fora do consultório pode ser útil na prática clínica. Além disso, verificou-se um elevado grau de variabilidade da pressão central entre os pacientes das diferentes categorias, sendo a medida da pressão central potencialmente relevante na reclassificação de risco relacionado à pressão braquial.

Estudo multicêntrico brasileiro, avaliou o comportamento da pressão sistólica central pelas médias das medidas de 24h, da vigília e do sono em indivíduos normotensos, hipertensos e hipertensos do avental branco. O estudo avaliou 118 pacientes e um total de 5664 medidas, utilizando o equipamento Mobil-O-Graph[®] e mostrou que o comportamento da PSc foi estatisticamente diferente nos três grupos de pacientes estudados, colocando a hipertensão do avental branco em uma situação intermediária, em relação aos valores da pressão central, entre a normotensão e a hipertensão, e com médias menores durante o sono em todos os grupos¹²². Outro estudo¹²³ teve como objetivo avaliar a prevalência de hipertensão mascarada e sua associação com fatores de risco cardiovasculares em pacientes não tratados com resposta hipertensiva ao exercício. Observou-se que não houve diferença significativa na velocidade de onda de pulso ou na pressão de pulso central nos hipertensos mascarados quando comparados aos hipertensos verdadeiros.

Assim, esse trabalho pretende contribuir para questões que emergem no estudo da hipertensão arterial e da saúde vascular, possibilitando o conhecimento e a interpretação do comportamento da PSc, da VOP e do AIx, utilizando-se 24 horas de monitorização e investigando o valor dessas informações nos diferentes fenótipos da HA: normotensos, hipertensos, hipertensos mascarados e hipertensos do avental branco.

1 OBJETIVOS

São objetivos do presente estudo:

1.1 Objetivo Geral

Avaliar o comportamento da PSc, velocidade de onda de pulso (VOP) e *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm (AIx) no consultório e em 24 horas de monitorização, pelos fenótipos de hipertensão em indivíduos sem tratamento anti-hipertensivo (normotensão – NT, hipertensão do avental branco – HAB, hipertensão mascarada – HM e hipertensão sustentada – HS) e nos indivíduos com tratamento anti-hipertensivo (hipertensão controlada – HC, hipertensão do avental branco não controlada – HABN, hipertensão mascarada não controlada – HMN, hipertensão sustentada não controlada – HSN).

1.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar os valores de pressão arterial braquial, pressão sistólica central, velocidade de onda de pulso e *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm obtidos no consultório com os valores ambulatoriais de 24 horas;
- b) Avaliar a correlação entre as medidas de consultório e a respectivas medidas ambulatoriais de 24 horas em indivíduos com ou sem tratamento anti-hipertensivo;
- e) Verificar o comportamento da massa ventricular esquerda avaliada pela ecocardiografia pelos fenótipos de hipertensão em indivíduos com ou sem tratamento anti-hipertensivo.

2 MÉTODOS

2.1 Caracterização do Estudo

Estudo transversal observacional, realizado no Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Maceió/AL). O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto em 18/12/2013, sob o protocolo nº 500.054.

2.2 População do Estudo

O estudo avaliou 692 indivíduos no período de 2014 a 2016, dos quais 454 não faziam uso de medicação antihipertensiva e 238 usavam medicamentos para reduzir a PA. Todos os voluntários eram maiores de 18 anos de idade e foram admitidos no estudo de acordo com seguintes critérios de exclusão:

Critérios de exclusão:

- a) Indivíduos com idade < 18 anos;
- b) Indivíduos que façam expediente de trabalho alternante ou trabalho noturno;
- c) Gravidez e lactação;
- d) Circunferência braquial $\leq 22\text{cm}$ e $\geq 42\text{cm}$;
- e) Portadores de arritmias importantes;
- f) Indivíduos cuja Monitorização de 24 horas registrou menos de 16 e 8 leituras diurnas e noturnas válidas, respectivamente.

2.3 Procedimentos de Investigação

- **Variáveis antropométricas**

A avaliação antropométrica foi realizada através de um único examinador e foram obtidas as seguintes variáveis:

Medida do peso corporal: Os indivíduos foram pesados descalços e com roupas leves, posicionados de costas para a balança, no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo mantido parado nessa posição. Foi utilizada uma balança antropométrica mecânica de marca FILIZOLA, com capacidade de 150 kg, com precisão de 100g e previamente calibrada¹²⁴.

Medida da Altura: A verificação da altura foi realizada em balança mecânica da marca FILIZOLA. O seu valor foi expresso em centímetros considerando a distância entre a planta dos pés e o vértex (ponto mais alto da cabeça). Para a verificação da altura, foi solicitado ao avaliado estar descalço ou com meias finas e o mínimo possível de roupas para que a posição do corpo pudesse ser vista. O peso distribuído em ambos os pés, e a cabeça posicionada no Plano Horizontal de Frankfurt. Foi solicitado ao avaliado que realizasse uma inspiração profunda e se mantivesse em posição completamente ereta sem que altere a massa corporal sobre os calcanhares. Neste momento o cursor da balança foi colocado sobre o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (foi solicitado que qualquer adorno de cabelo fosse removido).

Cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC): O cálculo do índice de massa corpórea (IMC) foi realizado a partir do peso e altura e calculado através da divisão do peso (Kg) pelo quadrado da altura (m).

- **Parâmetros periféricos e centrais**

Os parâmetros periféricos e centrais foram obtidos através de um método não invasivo, que verifica simultaneamente, a onda de pulso do fluxo sanguíneo arterial, permitindo a análise da PA, da PSc e PDc, da VOP e do AIx (método ARCSolver, Instituto Austríaco de Tecnologia). Este método determina a pressão com base em ondas de pulso braquial, gravada através de um manguito conectado ao aparelho oscilométrico Mobil-O-Graph® que verifica a pressão arterial. Em seguida, a obtenção dos parâmetros centrais é realizada, mantendo-se a insuflação por 10 segundos no nível da pressão arterial diastólica (PAD), utilizando-se braçadeiras convencionais para adultos disponíveis nos tamanhos 24-34 e 32-42 cm e um sensor (MPX50550, Freescale Inc. Tempe, AZ, USA) de pressão com alta fidelidade. O método considera a influência da impedância arterial usando uma função de transferência, bem como a hemodinâmica da aorta por meio de um método matemático.

O Mobil-O-Graph (DINA MAP CARDIOS – I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) é um dispositivo que permite medidas simultâneas da pressão central e periférica e que na dependência do protocolo utilizado, essas medidas podem ser realizadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Foi utilizada a mesma metodologia de preparo para medida da pressão arterial de consultório. Após a escolha do braço, utilizando uma braçadeira adequada, de acordo com a circunferência do mesmo, foi aplicado um manguito conectado ao equipamento Mobil-O-Graph, programado para realizar 15 minutos de monitorização, com disparos que avaliaram a pressão braquial e parâmetros centrais a cada 3 minutos, sendo consideradas para fins do estudo, as últimas três medidas ou as três medidas válidas (protocolo AOBP ^(PWA), também conhecido como Triplo PWA), que correspondeu à medida do consultório. Logo após essa verificação inicial, o equipamento foi programado para realização da monitorização de 24 horas, com medidas obtidas em intervalos de 30 minutos (vigília e sono). Para a análise atual, incluímos apenas sujeitos com pelo menos 16 e 8 leituras diurnas e noturnas válidas, respectivamente.

Para a monitorização de 24 horas o paciente recebeu as seguintes informações:

- a) Não tomar banho, em nenhuma hipótese, durante o período do exame;
- b) Manter o braço imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas;
- c) Como reajustar o manguito ao longo do dia e a colocação do monitor sob o travesseiro durante o período de sono;
- d) Não deitar sobre o braço que está com o manguito instalado;
- e) Não desconectar o monitor;
- f) Não trocar o manguito de braço;
- g) Manter suas atividades habituais durante o exame;
- h) O braço escolhido foi o não dominante conforme recomendações das diversas diretrizes.

A medida de PA periférica realizada fora do consultório serviu para a confirmação da condição de hipertensão ou normotensão, e também na identificação da hipertensão do avental branco (HAB) e da hipertensão mascarada (HM).

Após a realização da monitorização de 24 horas, os indivíduos incluídos no estudo foram classificados em quatro grupos (normotensos, hipertensos, hipertensos do avental branco e hipertensos mascarados)¹²⁵, conforme Tabela 7.

Tabela 7 - Classificação do comportamento da pressão arterial, considerando-se a PA de consultório e a monitorização de 24 horas

Fenótipos de hipertensão	Medida no Consultório (mmHg)	Monitorização de 24 horas (mmHg)
Normotensos	PAS < 140 e PAD < 90	PAS < 130 e PAD < 80
Hipertensos	PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 80
Hipertensos do avental branco	PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90	PAS < 130 e PAD < 80
Hipertensos mascarados	PAS < 140 e PAD < 90	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 80

Fonte: Adaptada J Hypertens, 2018

No presente estudo, os participantes que usavam medicamentos para diminuir a pressão arterial foram classificados da seguinte forma: hipertensão controlada – HC, hipertensão do avental branco não controlada – HABN, hipertensão mascarada não controlada – HMN, hipertensão sustentada não controlada – HSN¹²⁵.

Ecocardiografia

Os exames ecocardiográficos foram realizados por um médico experiente, utilizando aparelho Vivid 6S (General Electric, Milwaukee, WI, EUA) equipado com transdutor de 2,5 MHz. As dimensões do ventrículo esquerdo (VE) foram medidas a partir dos traçados M-mode guiados em 2D e a espessura relativa da parede foi calculada como: 2 x a espessura da parede posterior/diâmetro diastólico final do VE e índice de massa do VE definido como massa do VE/área de superfície corporal. Um total de 503 indivíduos, 73% da amostra total, realizaram o ecocardiograma.

2.4 Análise Estatística

Todos os dados coletados foram digitados e tabulados no programa computacional Excel[®] 2013. As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio-padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. No estudo 1, as comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas usando análise de variância unidirecional seguida de teste de Dunnett, enquanto que no estudo 2 as comparações foram feitas usando análise de variância unidirecional seguida de teste de Bonferroni para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado com correção de Bonferroni para variáveis categóricas. No

estudo 1, correlações bivariadas entre as medidas do consultório e as respectivas medidas ambulatoriais foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. No estudo 2, Medidas de VOP, AIX, índice de massa do VE e espessura relativa da parede também foram apresentadas como variáveis ajustadas sob a forma de média \pm erro padrão (considerando-se idade e sexo como variáveis de ajuste) a partir de modelos de regressão linear entre fenótipos de hipertensão. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa Stata (Software for Statistics and Data Science) versão 14.1 (Stata Corp. LP, College Station, TX, EUA). Valores de p foram considerados significativos quando menores que 0,05.

3 ARTIGOS

3.1 **Artigo 1** – “Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure.”

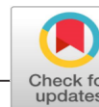
Neste artigo, o objetivo principal foi avaliar a correlação entre as medidas de pressão central, velocidade de onda de pulso e Augmentation Index corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm no consultório e as respectivas medidas ambulatoriais de 24 horas.

Artigo publicado: Paiva AMG, et al. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2019;21(2):335-337. doi: 10.1111/jch.13477. Epub 2019 Jan 28.

3.2 **Artigo 2** – “Impact of hypertension phenotypes on office and 24-hour pulse wave velocity and augmentation index in individuals using or not antihypertensive medications”

Neste artigo, o objetivo principal foi avaliar o comportamento da velocidade de onda de pulso e do *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm nas medidas de consultório e ambulatorial de 24 horas em indivíduos com diferentes fenótipos de hipertensão tratados ou não tratados com medicação anti-hipertensiva.

Artigo submetido: *Hypertension Research* em 03 de abril de 2019.



Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure

To the Editor,

Resting pulse wave velocity (PWV), central blood pressure (BP), and central augmentation index (cAIx) are established arterial health parameters, and add to the traditional brachial BP measurement predictive value for cardiovascular risk estimation.¹⁻³ In this sense, new devices jointly evaluate the 24-hour central BP, PWV, and cAIx, and available data suggest improvement of this combined approach in the estimation of cardiovascular remodeling in several clinical scenarios.⁴⁻⁷ However, little is known regarding the correlation between office and out-of-office measures of central BP, PWV, and cAIx. We compared the values of office and 24-hour ambulatory central BP, PWV, cAIx, and brachial BP measures and assessed the correlation between office and respective ambulatory measures in individuals untreated or treated with BP-lowering medications.

This cross-sectional study prospectively evaluated 697 individuals (450 untreated and 247 treated with BP-lowering medications) aged >18 years from the Clinical Research Center of the Cismac University Center from 2014 to 2016. All office and ambulatory measures of brachial BP, central BP, PWV, and cAIx were performed with the Mobil-O-Graph PWA monitor (IEM Healthcare, Stolberg, Germany), as previously reported.^{5,7} Office measures comprised one reading taken in the office after 5 minutes of rest in the sitting position. Ambulatory measures comprised 24-hour readings taken at 30-minute intervals. Only individuals with at least 16 valid daytime and eight valid nighttime readings were included in the analysis. The Ethics committee of the Pedro Ernesto University Hospital approved the study protocol, which conforms to the principles of the declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants. Descriptive data are presented as mean \pm SD. Comparisons between office and respective ambulatory (24-hour, daytime and nighttime) measures were performed using 1-way ANOVA followed by Dunnett's test. Bivariate correlations between office measures and respective ambulatory measures were assessed using Pearson's correlation coefficient. *P*-values < 0.05 were considered significant.

Participants not using BP-lowering medications were 51% males and had average age = 44.7 \pm 15.5 years and body

mass index = 27.4 \pm 4.1 kg/m², while participants treated with BP-lowering medications were 45% males and had average age = 51.5 \pm 14.3 years and body mass index = 27.9 \pm 4.5 kg/m². Compared to office measures, all 24-hour, daytime and nighttime central BP, PWV, cAIx, and brachial BP measures were significantly lower in both treated and untreated participants, except for daytime PWV and cAIx measures (Table 1).

Office and ambulatory central systolic BP measures showed correlation coefficients ranging from 0.45 to 0.63, while stronger correlations (*r* = 0.54-0.76) were observed between office and ambulatory central diastolic BP measures in the two studied populations. Analogous results were obtained for brachial BP measures (Table 1). Correlation coefficients between office and ambulatory cAIx ranged from 0.37 to 0.62, while office and ambulatory PWV measures showed correlation coefficients ranging from 0.95 to 0.97 (Table 1 and Figure 1).

The present results show that ambulatory measures of PWV and cAIx are lower than respective office measures, independently of anti-hypertensive medications use. Similar results were found for central and brachial BP, which are in agreement with previous data.^{4,8} We also found a moderate correlation between office and ambulatory central BP measures, even though diastolic BP measures tended to have stronger relationship than systolic BP ones. In addition, while office and ambulatory cAIx measures had only weak to moderate correlation, office and ambulatory PWV measures had a very strong relationship. These findings suggest that office and ambulatory measures of PWV, but not of central BP and cAIx, might have similar clinical meaning regardless of BP-lowering medication use.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ORCID

Wilson Nadruz  <https://orcid.org/0000-0002-0003-5102>

TABLE 1 Office and ambulatory values of studied measures and correlation coefficients between office and respective ambulatory measures in individuals treated and untreated with BP-lowering medications

Variable	Untreated with BP-lowering medications (n = 457)				Treated with BP-lowering medications (n = 240)			
	Office	24 h	Daytime	Nighttime	Office	24 h	Daytime	Nighttime
Mean ± SD								
Brachial SBP, mm Hg	132.1 ± 17.2	120.8 ± 11.1***	123.8 ± 11.2***	115.6 ± 12.5***	136.9 ± 18.4	123.7 ± 12.2***	126.2 ± 12.6***	119.6 ± 13.6***
Brachial DBP, mm Hg	86.6 ± 12.8	77.0 ± 9.2***	80.1 ± 9.8***	71.8 ± 9.8***	90.5 ± 14.4	78.9 ± 10.5***	81.5 ± 11.0***	74.5 ± 11.1***
Central SBP, mm Hg	122.1 ± 16.1	112.6 ± 10.4***	114.7 ± 10.6***	109.0 ± 11.9***	127.5 ± 17.4	115.6 ± 11.5***	117.2 ± 12.0***	113.1 ± 13.2***
Central DBP, mm Hg	88.0 ± 13.4	78.4 ± 9.6***	81.9 ± 10.4***	72.9 ± 10.2***	92.2 ± 14.5	80.5 ± 10.9***	83.4 ± 11.4***	75.6 ± 12.1***
cAix, %	25.8 ± 11.6	23.4 ± 8.7**	24.7 ± 8.5	21.3 ± 11.1***	28.5 ± 11.2	25.9 ± 8.6*	26.4 ± 8.0	25.0 ± 11.4***
PWV, m/s	7.20 ± 1.90	6.86 ± 1.79*	6.94 ± 1.77	6.72 ± 1.84***	8.01 ± 1.91	7.60 ± 1.76*	7.66 ± 1.74	7.49 ± 1.80**
Correlation coefficients								
Brachial SBP, mm Hg	–	0.61***	0.59***	0.55***	–	0.62***	0.63***	0.51***
Brachial DBP, mm Hg	–	0.71***	0.71***	0.60***	–	0.73***	0.73***	0.63***
Central SBP, mm Hg	–	0.61***	0.61***	0.53***	–	0.60***	0.63***	0.45***
Central DBP, mm Hg	–	0.64***	0.65***	0.54***	–	0.75***	0.76***	0.63***
cAix, %	–	0.53***	0.57***	0.37***	–	0.56***	0.62***	0.40***
PWV, m/s	–	0.97***	0.97***	0.96***	–	0.97***	0.97***	0.95***

BP, blood pressure; cAix, central augmentation index; DBP, diastolic blood pressure; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ compared with respective office measures in untreated or treated individuals.

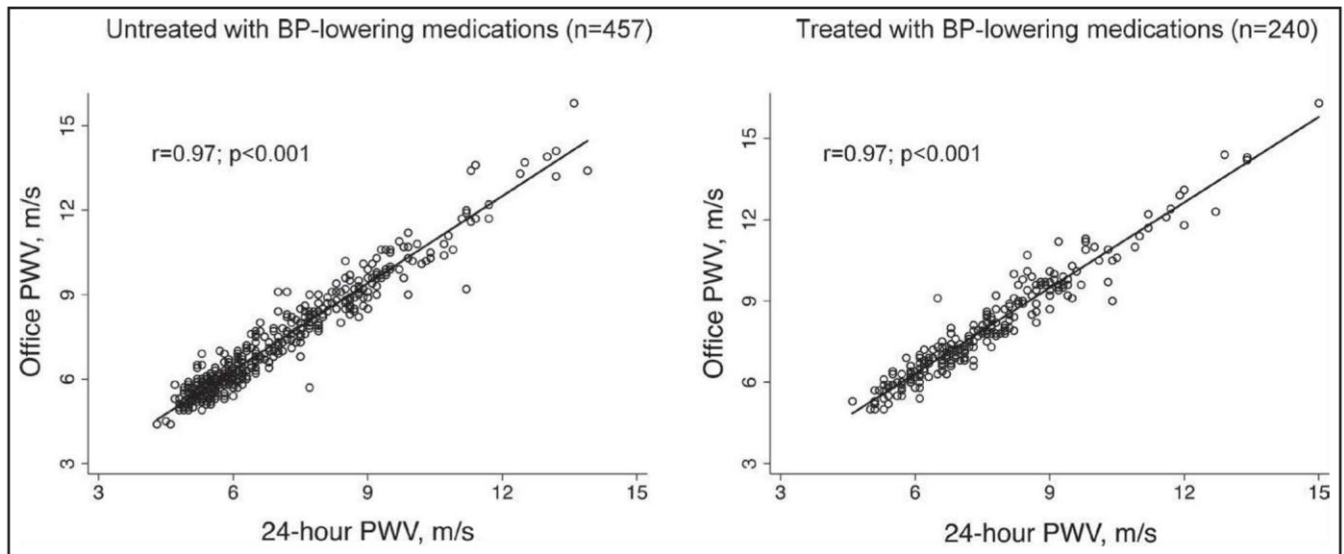


FIGURE 1 Correlation between office and 24-h PWV in individuals treated and untreated with BP-lowering medications. BP, blood pressure; PWV, pulse wave velocity

Annelise M. G. Paiva MSc^{1,2}
 Andréa A. Brandão MD, PhD¹
 Audes D. M. Feitosa MD, MSc^{3,4,5}
 Gabriela C. A. Novais²
 Emanuelle M. Cantarelli²
 Maria Inês C. M. Gomes²
 Camila L. D. M. Feitosa⁴
 Andrei C. Sposito MD, PhD⁶
 Wilson Nadruz JrMD, PhD^{3,6} 
 Marco A. Mota-Gomes MD, PhD²

¹School of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Centro de Pesquisas Clínicas do Centro, Universitário Cesmact/Hospital do Coração de Alagoas, Maceió, AL, Brazil

³Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

⁴Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

⁵MCor, Memorial São José Hospital—Rede D'Or São Luiz, Recife, PE, Brazil

⁶Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

Email: wilnj@fcm.unicamp.br

mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-1871.

- McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35:1719-1725.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636-646.
- Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-four-hour ambulatory pulse wave analysis in hypertension management: current evidence and perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:72.
- Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens*. 2014;32:1805-1814.
- Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, et al. Ambulatory aortic stiffness is associated with narrow retinal arteriolar caliber in hypertensives: the SAFAR study. *Am J Hypertens*. 2016;29:626-633.
- Scheppach JB, Raff U, Toncar S, et al. Blood pressure pattern and target organ damage in patients with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2018;72:929-936.
- Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens*. 2013;26:27-33.

REFERENCES

- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause

Impact of hypertension phenotypes on office and 24-hour pulse wave velocity and augmentation index in individuals using or not antihypertensive medications

Journal:	<i>Hypertension Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Paiva, Annelise; Centro Universitário CESMAC, Centro de Pesquisas Clínicas Gomes, Maria Inês; Centro Universitário CESMAC, Centro de Pesquisas Clínicas Campana, Erika; UERJ, Internal Medicine Feitosa, Audes; Universidade de Pernambuco, Serviço de Hipertensão, MAPA e MRPA Sposito, Andrei; State University of Campina, Cardiology Mota-Gomes, Marco; Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Faculdade de Medicina Nadruz Junior, Wilson; State University of Campinas, Internal Medicine; Brandão, Andrea; Pedro Ernesto University Hospital. State University of Rio de Janeiro, Clinics
Keyword:	arterial stiffness, ambulatory blood pressure monitoring, white-coat hypertension, masked hypertension
Category:	BP Measurement

SCHOLARONE™
Manuscripts

Impact of hypertension phenotypes on office and 24-hour pulse wave velocity and augmentation index in individuals using or not antihypertensive medications

Short title: BP phenotype, PWV and AIx

Annelise M. G. PAIVA ^{1,2}; Maria I. C. M. GOMES ²; Érika M. G. CAMPANA¹; Audes D. M. FEITOSA^{3,4,5}; Andrei C. SPOSITO ⁶; Marco A. MOTA-GOMES²; Wilson NADRUZ Jr. ^{3,6}; Andréa A. BRANDÃO ¹.

- 1) School of Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, RJ.
- 2) Centro de Pesquisas Clínicas do Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brazil.
- 3) Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.
- 4) Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.
- 5) MCor, Memorial São José Hospital – Rede D’Or São Luiz, Recife, PE, Brazil.
- 6) Department of Internal Medicine, State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

Address for correspondence:

Prof. Andréa A. Brandão
Rua General Tasso Fragoso, 24/503.
Rio de Janeiro, RJ, Brazil
CEP 22470-170
Tel: +55 21 28688382
Email: andreaabrandao@terra.com.br

Sources of Funding: None

ABSTRACT

Data on the association of blood pressure (BP) phenotypes with office and out-of-office markers of vascular stiffness are sparse. This study investigated office and 24h measures of brachial BP, pulse wave velocity (PWV) and central augmentation index (AIx) across hypertension phenotypes among individuals not using BP-lowering medications [normotension (NT), white-coat hypertension (WH), masked hypertension (MH) and sustained hypertension (SH)] and using BP-lowering medications [controlled hypertension (CH), white-coat uncontrolled hypertension (WUCH), masked uncontrolled hypertension (MUCH) and sustained uncontrolled hypertension (SUCH)].

We evaluated 454 untreated individuals (age=45±15 years, 50% males) and 238 treated individuals (age=52±15 years, 45% males) who underwent office and 24h brachial BP, PWV and AIx measures using a Mobil-O-Graph PWA monitor. In analysis adjusted for age and sex, WH had higher ($p<0.05$) office PWV (7.53 ± 0.09 vs 6.89 ± 0.05), office AIx (27.9 ± 1.3 vs 23.8 ± 0.8) and daytime AIx (24.6 ± 0.7 vs 22.7 ± 0.4) compared with NT, while WUCH had higher ($p<0.05$) office PWV (8.28 ± 0.11 vs 7.43 ± 0.08) and 24h PWV (7.54 ± 0.09 vs 7.21 ± 0.07) than CH. MH had higher ($p<0.05$) 24h PWV (7.00 ± 0.09 vs 6.69 ± 0.04) and 24h AIx (24.3 ± 0.9 vs 21.9 ± 0.4) than NT, whereas MUCH had higher ($p<0.05$) 24h PWV (7.64 ± 0.13 vs 7.21 ± 0.07) than CH. Lastly, SH or SUCH had significantly higher office and 24h PWV and AIx than NT and CH, respectively.

In conclusion, these results suggest that individuals with masked BP phenotypes have increased out-of-office markers of vascular stiffness, while individuals with white-coat phenotypes have increased office and out-of-office markers of vascular stiffness compared with individuals with normal BP levels.

Keywords: arterial stiffness; masked hypertension; white-coat hypertension; ambulatory blood pressure monitoring

INTRODUCTION

Elevated blood pressure is a major modifiable risk factor for cardiovascular events.^{1,2} In clinical practice, BP is usually evaluated in the office, but this approach may underestimate or overestimate true BP levels. Therefore, assessment of ambulatory or home BP has been encouraged by current BP guidelines to determine the presence of white-coat and masked BP phenomena and to identify clinically relevant phenotypes, such as white-coat hypertension (WH), masked hypertension (MH) in individuals not using BP-lowering medications, and white-coat uncontrolled hypertension (WUCH) and masked uncontrolled hypertension (MUCH) in individuals using BP-lowering medications individuals.^{3,4,5}

Several clinical and epidemiological studies have shown that MH and MUCH have poorer prognosis and greater cardiovascular damage when compared with normotension (NT) and controlled hypertension (CH), respectively.^{6,7} By contrast, whether individuals with white-coat phenotypes have worse prognosis remains a controversial issue, since similar and higher long-term risk have been reported for this population in comparison with individuals with normal BP values.^{6,8,9,10}

Novel devices have allowed the joint evaluation of office and 24h BP and markers of vascular stiffness, including pulse wave velocity (PWV) and central augmentation index (AIx), which may improve the estimation of vascular damage and risk.^{11,12,13,14} However, the impact of hypertension phenotypes on out-of-office measures of vascular stiffness is sparse.^{13,14} This study aimed to investigate office and 24h measures of BP, PWV and AIx as well as echocardiography markers of cardiac remodelling across the hypertension phenotypes of individuals not using BP-lowering medications [NT, WH, MH and sustained hypertension (SH)] and using BP-lowering medications [CH, WUCH, MUCH and sustained uncontrolled hypertension (SUCH)].

METHODS

Study population

This cross-sectional observational study evaluated 692 subjects (454 not using and 238 using BP-lowering medications), with age > 18 years, enrolled from the Clinical Research Center of the Cesmac University Center from 2014 to 2016. All participants underwent measures of office and ambulatory brachial BP, PWV, and AIx. The study protocol conforms to the principles of the declaration of Helsinki and was approved by The Ethics committee of the Pedro Ernesto University Hospital. All participants provided written informed consent.

Office and ambulatory BP, PWV and AIx measures.

Office and 24h brachial systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), PWV and AIx measures were obtained using a Mobil-O-Graph PWA monitor (IEM Healthcare, Stolberg, Germany), as previously reported.^{13,15} Three office brachial BP, PWV and AIx readings were taken after 5 minutes of rest in the sitting position and their means were considered as office measures. Ambulatory measures of brachial BP, PWV and AIx comprised 24h readings obtained at 30-minute intervals. For the current analysis, we only included subjects with at least 16 and 8 valid daytime and nighttime readings, respectively.

Hypertension phenotypes and clinical characteristics

Hypertension phenotypes among subjects not using BP-lowering medications were defined as: NT (office SBP < 140 mmHg and DBP < 90 mmHg and 24h SBP < 130 mmHg and DBP < 80 mmHg), WH (office SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg and 24h SBP < 130 mmHg and DBP < 80 mmHg), MH (office SBP < 140 mmHg and DBP < 90 mmHg and 24h SBP \geq 130 mmHg or DBP \geq 80 mmHg) and SH (office SBP \geq 140 or DBP \geq 90 mmHg and 24h SBP \geq 130 or DBP \geq 80 mmHg).⁴ The corresponding terminologies were used among participants using BP-lowering medications: CH, WUCH, MUCH, and SUCH, respectively.

Data on age, sex, body mass index, use of anti-diabetic and lipid-lowering medications and current smoking were obtained from all participants. All participants were also actively asked regarding performance of physical activity and those who stated that regularly performed physical activity (e.g., walking, jogging, running, cycling, training at the gym, performing sports) at least 3 days a week were considered as physically active.

Echocardiography

In 503 participants (73% of the total sample), echocardiography exams were performed by a skilled physician using a Vivid 6S apparatus (General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with a 2.5-MHz transducer, as previously described.^{16,17} Left ventricular (LV) dimensions were measured from 2D guided M-mode tracings and relative wall thickness was calculated as: $2 * \text{posterior wall thickness} / \text{LV end-diastolic diameter}$ and LV mass index was defined as LV mass/body surface area.

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation, while categorical variables are presented as proportions. Comparisons of continuous variables among the studied groups were performed using 1-way ANOVA followed by Bonferroni's test, while comparisons of categorical variables were performed using Bonferroni-corrected chi-square test. PWV, AIX, LV mass index and relative wall thickness measures were also presented as multivariable adjusted mean \pm standard error (considering age and sex as adjusting variables) from linear regression models across hypertension phenotypes. P-values < 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using Stata software Version 14.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

RESULTS

Clinical characteristics and BP measures of participants untreated and treated with antihypertensive medications.

Clinical characteristics and BP measures of participants not using BP-lowering medications (n=454, mean age=45±15 years, 50% males) are shown in Table 1. There were 43%, 15%, 8%, and 34% with NT, WH, MH and SH, respectively. SH had higher age than NT, while the studied groups had similar sex distribution, body mass index and prevalence of physical activity. The prevalence of current smokers, and the use of lipid-lowering and anti-diabetic medications were low (at least $\leq 5\%$ within each group) and similar among the studied groups. NT had lower office and ambulatory SBP and DBP measures compared to all other groups. SH had higher BP measures compared with the other groups, except for office SBP which was similar to WH, and ambulatory SBP and nighttime DBP measures, which were similar to MH. As expected, WH had higher office BP measures and lower ambulatory BP measures than MH.

Among participants using BP-lowering medications (n=238, mean age=52±15 years, 45% males), there were 31%, 19%, 9%, and 41% with CH, WUCH, MUCH and SUCH, respectively (Table 2). Age, sex distribution, body mass index, prevalence of current smokers and physical activity, and use of lipid-lowering and anti-diabetic medications were similar among the studied groups. In general, CH had the lowest office and ambulatory BP measures, while SUCH had the highest office and ambulatory BP measures among the studied groups. In addition, WUCH had higher office BP but lower ambulatory BP levels compared with MUCH.

Vascular and cardiac characteristics of participants untreated and treated with antihypertensive medications.

Vascular and cardiac characteristics of participants not using BP-lowering medications according to hypertension phenotypes are shown in Table 3. In analyses adjusted for age and sex, WH and SH showed the highest office PWV and AIx values, while MH and SH had the highest ambulatory PWV and 24h AIx values among the studied groups. In addition, WH had higher daytime AIx compared with NT. In the subgroup of individuals who performed echocardiography (n=321), LV mass index and relative wall thickness values were similar among NT, WH, MH and SH, except for a lower relative wall thickness in SH compared with WH (Table 3).

Regarding the participants using BP-lowering medications, those with WUCH and SUCH had similar office PWV values, which were higher than those with MUCH and CH (Table 4). WUCH and MUCH had similar ambulatory PWV values, which were higher than CH, but lower than SUCH. By contrast, MUCH and SUCH tended to show the highest numerical office and AIx ambulatory values among the studied groups. In the subsample of individuals treated with antihypertensive medications who performed echocardiography (n=182), LV mass index and relative wall thickness values were similar among the studied groups, except for a higher LV mass index in SUCH compared with WUCH (Table 4).

DISCUSSION

The present study evaluated the impact of hypertension phenotypes on office and 24h BP, PWV and AIx in individuals untreated or treated with antihypertensive medications and provided three major findings. First, WH had higher office PWV and AIx, and daytime AIx compared with NT, while WUCH had higher office and ambulatory 24h PWV than CH. Second, MH had higher ambulatory PWV and AIx than NT, whereas MUCH had higher

ambulatory PWV than CH. Third, SH or SUCH had higher office and ambulatory PWV and AIx than NT and CH, respectively. In general, these results suggest that individuals with masked BP phenotypes have increased out-of-office markers of vascular stiffness, while individuals with white-coat BP phenotypes have increased office and out-of-office markers of vascular stiffness compared with individuals with normal BP levels. These findings might contribute to explain the adverse outcomes reported for individuals with white-coat and masked BP elevation.^{6,7,8}

Although some studies have not provided a consistent association,^{9,10} alternative epidemiological evidence has suggested that white-coat BP elevation has worse long-term outcomes compared with normal office and out-of-office BP levels.^{6,8} However, the mechanisms underlying the higher cardiovascular risk related to white-coat BP phenomena are not well elucidated. In the present study, we found that WH had higher office PWV and AIx than NT, which agrees with evidence obtained in other populations,^{18,19} and supports the notion that WH is coupled with adverse vascular characteristics. Conversely, our analysis of ambulatory measures of PWV and AIx revealed that WH only had greater daytime AIx compared with NT. These latter results suggest that WH might be associated with limited impact on ambulatory markers of arterial stiffness among individuals not using BP-lowering medication. By contrast, when analyzing the sample using BP-lowering medications, we observed that WUCH had higher office, 24h, daytime and nighttime PWV than CH. Besides confirming that WUCH has greater office PWV,¹⁸ our data provide novel evidence that ambulatory measures of PWV are also abnormal in WUCH, reinforcing the idea that there is a consistent vascular damage in this hypertension phenotype. This latter finding contrasts with a recent study performed in treated patients with chronic kidney disease, which did not observe differences in ambulatory 24h PWV measures between WUCH and CH.¹³ The reasons for these discrepancies are not clear but the lower age in our sample and differences in clinical

characteristics and sample size between the studied populations might have played a role in this regard.

In the present report, MH and MUCH had higher ambulatory PWV measures when compared with NT and CH, respectively. These findings strengthen the notion that masked BP phenotype is associated with increased vascular damage, and therefore, adverse long-term outcomes.^{6,7} Furthermore, they agree with data from a mixed sample of south-African individuals using and not using BP-lowering medications¹⁴ and patients with chronic kidney disease,¹³ which showed higher 24h, daytime and nighttime values of PWV among individuals with masked BP phenotype. Interestingly, consistent with former evidence,^{20,21} we found that office PWV did not differ between individuals with masked BP phenotype and those with normal office and ambulatory BP levels, suggesting that ambulatory rather than office PWV measures might be more representative of vascular damage in individuals with masked BP phenotype. In addition, 24h, daytime and nighttime AIx values were not influenced by masked BP phenotype, which indicates that PWV and AIx might not share similar clinical value among individuals with MH or MUCH.

Some aspects of the current report deserve further comments. First, we found that SH and SUCH had higher office and ambulatory PWV and AIx than NT and CH, respectively, confirming that sustained BP higher levels are related to adverse vascular characteristics not only in the office, but also out of the office.^{13,14,19,22} In addition, office PWV and AIx tended to be similar between white-coat and sustained elevated BP phenotypes, while ambulatory PWV and AIx values of masked and sustained elevated BP phenotypes were more comparable. Therefore, markers of vascular stiffness appear to reproduce the office and out-of-office BP variation patterns of hypertension phenotypes. Second, we found no major differences in LV cardiac structure among the studied groups. Although we must acknowledge that echocardiograms were available only in 73% of the studied sample, thus

limiting the statistical power of the analysis, these findings indicate that vascular changes in altered BP phenotypes are not followed by concomitant alterations in cardiac structure. Furthermore, they suggest that vascular changes might occur earlier than cardiac alterations in individuals with abnormal BP behavior. Third, the prevalence of WH and WUCH was 15% and 19% while the frequency of WH and WUCH ranged was 8% and 9%, respectively. These rates are similar to those recently reported for a large alternative Brazilian population evaluated by home blood pressure monitoring,²³ and might therefore be suggestive of the prevalence of white-coat and masked BP phenotypes in Brazil.

This study has some limitations. The cross-sectional nature of the protocol limits the ability to infer a causal relationship between hypertension phenotypes and markers of vascular stiffness. Data on relevant covariates, including glycemia, visceral obesity, lipid profile and creatinine, were not available. Additionally, the lack of information on adverse outcomes at follow-up precludes the ability to confirm the prognostic importance of office and ambulatory markers of vascular stiffness.

In conclusion, the present results suggest that individuals with masked BP phenotypes have increased out-of-office markers of vascular stiffness, while individuals with white-coat BP phenotypes have increased office and out-of-office markers of vascular stiffness compared with individuals with normal BP levels. These data might contribute to explain the adverse outcomes reported for individuals with white-coat and masked BP elevation.^{6,7,8}

Acknowledgments: None

Conflicts of Interest: None

REFERENCES

- 1) Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, Folsom AR, Solomon SD, Cheng S. Racial Disparities in Risks of Stroke. *N Engl J Med.* 2017;376:2089-2090.
- 2) Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, Folsom AR, Solomon SD, Cheng S. Widening Racial Differences in Risks for Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2018;137:1195-1197.
- 3) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2199-2269.
- 4) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:2284-2309.
- 5) Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:7-13.
- 6) Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med.* 2018;378:1509-1520.
- 7) Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol.* 2018;3:583-590.
- 8) Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846-853.

- 9) Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:508-515.
- 10) Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-2198.
- 11) Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:72.
- 12) Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, Achimastos A, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens.* 2014;32:1805-1814.
- 13) Scheppach JB, Raff U, Toncar S, Ritter C, Klink T, Störk S, Wanner C, Schlieper G, Saritas T, Reinartz SD, Floege J, Janka R, Uder M, Schmieder RE, Eckardt KU, Schneider MP. Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2018;72:929-936.
- 14) Ware LJ, Rennie KL, Gafane LF, Nell TM, Thompson JE, Van Rooyen JM, Schutte R, Schutte AE. Masked hypertension in low-income South African adults. *J Clin Hypertens.* 2016;18:396–404.
- 15) Paiva AMG, Brandão AA, Feitosa ADM, Novais GCA, Cantarelli EM, Gomes MICM, Feitosa CLDM, Sposito AC, Nadruz W Jr, Mota-Gomes MA. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. *J Clin Hypertens* 2019;21:335-337.
- 16) Sales ML, Ferreira MC, Leme CA Jr, Velloso LA, Gallani MC, Colombo RC, Franchini KG, Nadruz W Jr. Non-effect of p22-phox -930A/G polymorphism on end-organ damage in Brazilian hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:504–506
- 17) Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta CS, Cipolli JA, Cardoso CC, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W Jr. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. *Am J Hypertens.* 2010;23:649-654.
- 18) Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97:e12888.

- 19) Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 2013;61:1346-1353.
- 20) Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Dipla K, Zarifis H, Arseniou P, Lazaridis A, Douma S. Non-invasive assessment of myocardial perfusion in different blood pressure phenotypes and its association with arterial stiffness indices. *Am J Hypertens*. 2019 doi: 10.1093/ajh/hpz039.
- 21) Wojciechowska W, Stolarz-Skrzypek K, Olszanecka A, Klima Ł, Gąsowski J, Grodzicki T, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Subclinical arterial and cardiac damage in white-coat and masked hypertension. *Blood Press*. 2016;25:249-256.
- 22) Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-hour arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens*. 2015;2015:601812.
- 23) Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, Oliveira PC, Feitosa CLDM, Lima-Filho JL, Sposito AC, Nadruz W Jr. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1745-1747.

Table 1. Clinical and blood pressure characteristics of participants not using blood pressure-lowering medications.

	NT (n=194)	WH (n=68)	MH (n=38)	SH (n=154)
Male sex, n (%)	86 (44)	36 (53)	22 (58)	85 (55)
Age, years	42.2 ± 15.6	45.7 ± 16.7	46.8 ± 15.2	47.1 ± 14.5*
Body mass index, k/m ²	27.0 ± 4.2	27.6 ± 4.3	27.5 ± 3.3	28.8 ± 11.4
Hypolipemiant med, n (%)	7 (4)	4 (6)	2 (5)	7 (5)
Anti-Diabetic med, n (%)	8 (4)	3 (4)	0 (0)	8 (5)
Physical activity, n (%)	63 (33)	26 (38)	12 (32)	43 (28)
Current smoking, n (%)	2 (1)	0 (0)	1 (3)	6 (4)
Office SBP, mmHg	120.8 ± 10.3	140.2 ± 12.4*	124.7 ± 10.2†	144.5 ± 16.9*‡
Office DBP, mmHg	77.4 ± 7.6	89.5 ± 8.9*	82.4 ± 7.4*†	98.1 ± 10.9*†‡
24h SBP, mmHg	113.5 ± 7.7	118.0 ± 6.1*	126.9 ± 9.2*†	129.7 ± 9.6*†
24h DBP, mmHg	70.3 ± 5.9	73.6 ± 4.4*	82.1 ± 5.4*†	85.8 ± 6.8*†‡
Daytime SBP, mmHg	116.3 ± 7.8	121.1 ± 7.4*	130.0 ± 8.8*†	133.0 ± 9.3*†
Daytime DBP, mmHg	73.3 ± 6.5	76.4 ± 5.3*	84.9 ± 6.6*†	89.1 ± 7.6*†‡
Nighttime SBP, mmHg	108.9 ± 9.2	113.0 ± 7.4	121.2 ± 12.1*†	123.2 ± 15.2*†
Nighttime DBP, mmHg	65.2 ± 6.8	69.1 ± 5.3*	77.1 ± 6.3*†	79.9 ± 8.6*†

* P<0.05 compared with NT; † P<0.05 compared with WH; ‡ P<0.05 compared with MH.

DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; med – medications; NT – normotension; WH – white-coat hypertension; MH – masked hypertension; SH – sustained hypertension.

Table 2. Clinical and blood pressure characteristics of participants using blood pressure-lowering medications.

	CH (n=74)	WUCH (n=44)	MUCH (n=22)	SUCH (n=98)
Male sex, n (%)	25 (34)	13 (30)	15 (68)	55 (56)
Age, years	53.6 ± 13.3	54.9 ± 15.2	46.1 ± 13.8	49.9 ± 14.1
Body mass index, k/m ²	27.7 ± 3.9	28.1 ± 4.9	28.1 ± 3.7	27.8 ± 5.0
Hypolipemiant med, n (%)	26 (35)	13 (30)	4 (18)	22 (22)
Anti-Diabetic med, n (%)	9 (12)	6 (14)	1 (5)	12 (12)
Physical activity, n (%)	26 (35)	13 (30)	6 (27)	26 (27)
Current smoking, n (%)	1 (1)	2 (5)	0 (0)	3 (3)
Office SBP, mmHg	121.8 ± 9.8	143.1 ± 16.0*	121.5 ± 12.2†	148.8 ± 15.0*‡
Office DBP, mmHg	78.7 ± 7.6	91.0 ± 10.7*	79.3 ± 9.2†	101.4 ± 11.9*†‡
24h SBP, mmHg	113.9 ± 6.6	118.7 ± 7.0*	123.3 ± 6.5*	133.4 ± 11.1*†‡
24h DBP, mmHg	70.0 ± 6.2	72.6 ± 5.1	81.2 ± 4.3*†	88.0 ± 8.2*†‡
Daytime SBP, mmHg	116.0 ± 7.3	121.2 ± 8.2*	125.0 ± 6.8*	136.2 ± 10.7*†‡
Daytime DBP, mmHg	72.5 ± 7.0	74.8 ± 5.3	83.4 ± 4.2*†	90.9 ± 8.4*†‡
Nighttime SBP, mmHg	110.4 ± 8.4	114.0 ± 8.3	120.7 ± 8.1*	127.7 ± 17.8*†
Nighttime DBP, mmHg	66.1 ± 6.5	68.6 ± 6.7	77.1 ± 6.5*†	82.9 ± 10.0*†‡

* P<0.05 compared with CH; † P<0.05 compared with WUCH; ‡ P<0.05 compared with MUCH. DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; med – medications; CH – controlled hypertension; WUCH – white-coat uncontrolled hypertension; MUCH – masked uncontrolled hypertension; SUCH – sustained uncontrolled hypertension.

Table 3. Markers of vascular and cardiac damage among participants not using blood pressure-lowering medications.

	Unadjusted#				Adjusted for age and sex#			
	NT (n=194)	WH (n=68)	MH (n=38)	SH (n=154)	NT (n=194)	WH (n=68)	MH (n=38)	SH (n=154)
Vascular								
Office PWV, m/s	6.60 ± 1.69	7.63 ± 2.03*	7.12 ± 1.89	7.80 ± 1.89*	6.89 ± 0.05	7.53 ± 0.09*	6.90 ± 0.12†	7.54 ± 0.06*‡
24h PWV, m/s	6.40 ± 1.64	6.90 ± 1.90	7.22 ± 1.98*	7.35 ± 1.74*	6.69 ± 0.04	6.80 ± 0.07	7.00 ± 0.09*	7.09 ± 0.05*†
Daytime PWV, m/s	6.47 ± 1.63	6.99 ± 1.88	7.29 ± 1.94*	7.44 ± 1.70*	6.75 ± 0.04	6.89 ± 0.07	7.07 ± 0.09*	7.19 ± 0.05*†
Nighttime PWV, m/s	6.29 ± 1.67	6.78 ± 1.95	7.09 ± 2.09	7.18 ± 1.84	6.58 ± 0.05	6.68 ± 0.07	6.87 ± 0.10*	6.92 ± 0.05*†
Office AIx	24.1 ± 11.7	27.7 ± 10.7	25.2 ± 11.5	27.4 ± 11.6*	23.8 ± 0.8	27.9 ± 1.3*	25.7 ± 1.7	27.6 ± 0.8*
24h AIx	22.1 ± 8.7	22.9 ± 8.9	23.9 ± 8.1	25.1 ± 8.7*	21.9 ± 0.4	23.0 ± 0.7	24.3 ± 0.9*	25.2 ± 0.5*†
Daytime AIx	23.1 ± 8.5	24.4 ± 8.4	25.4 ± 7.3	26.7 ± 8.4*	22.7 ± 0.4	24.6 ± 0.7*	26.0 ± 1.0*	26.9 ± 0.5*†
Nighttime AIx	20.7 ± 11.2	20.8 ± 11.9	21.2 ± 10.6	22.3 ± 10.6	20.8 ± 0.6	20.8 ± 1.0	21.3 ± 1.3	22.1 ± 0.6
Cardiac §								
LV mass index, g/m ²	88.4 ± 36.2	93.6 ± 26.0	90.7 ± 32.6	89.0 ± 27.3	90.1 ± 2.8	94.0 ± 4.1	88.8 ± 5.1	87.6 ± 2.9
RWT	0.33 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.34 ± 0.09	0.32 ± 0.07	0.33 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.32 ± 0.01†

* P<0.05 compared with NT; † P<0.05 compared with WH; ‡ P<0.05 compared with MH. # Unadjusted data are presented as mean ± standard deviation, while adjusted data are presented as mean ± standard error. § Cardiac data were available in 118, 55, 35 and 113 of NT, WH, MH and SH participants, respectively. PWV – pulse wave velocity; AIx – augmentation index; LV – left ventricular; RWT – relative wall thickness; NT – normotension; WH – white-coat hypertension; MH – masked hypertension; SH – sustained hypertension.

Table 4. Markers of vascular and cardiac damage among participants using blood pressure-lowering medications.

	Unadjusted#				Adjusted for age and sex#			
	CH (n=74)	WUCH (n=44)	MUCH (n=22)	SUCH (n=98)	CH (n=74)	WUCH (n=44)	MUCH (n=22)	SUCH (n=98)
Vascular								
Office PWV, m/s	7.68 ± 1.71	8.70 ± 2.32*	6.92 ± 1.37†	8.21 ± 1.84*	7.43 ± 0.08	8.28 ± 0.11*	7.61 ± 0.15†	8.43 ± 0.07*‡
24h PWV, m/s	7.45 ± 1.70	7.94 ± 2.09	7.00 ± 1.38	7.72 ± 1.70	7.21 ± 0.07	7.54 ± 0.09*	7.64 ± 0.13*	7.93 ± 0.06*‡
Daytime PWV, m/s	7.50 ± 1.65	7.99 ± 2.06	7.01 ± 1.35	7.80 ± 1.69	7.26 ± 0.07	7.60 ± 0.09*	7.65 ± 0.12*	8.01 ± 0.06*‡
Nighttime PWV, m/s	7.37 ± 1.77	7.79 ± 2.12	6.94 ± 1.43	7.59 ± 1.74	7.13 ± 0.08	7.39 ± 0.10*	7.60 ± 0.14*	7.81 ± 0.07*†
Office AIx	27.9 ± 11.5	28.4 ± 13.6	30.1 ± 9.2	28.4 ± 10.4	26.7 ± 1.2	26.7 ± 1.6	32.6 ± 2.2*†	29.5 ± 1.1
24h AIx	26.1 ± 8.3	26.1 ± 9.0	23.5 ± 6.4	26.0 ± 9.0	24.5 ± 0.7	23.8 ± 0.9	27.0 ± 1.3	27.5 ± 0.6*†
Daytime AIx	26.2 ± 7.6	26.1 ± 8.4	24.3 ± 6.2	27.1 ± 8.4	24.9 ± 0.7	24.1 ± 0.9	27.2 ± 1.3	28.3 ± 0.6*†
Nighttime AIx	26.0 ± 11.6	26.6 ± 10.6	22.7 ± 10.3	24.1 ± 11.6	23.9 ± 1.0	23.7 ± 1.3	27.1 ± 1.9	25.9 ± 0.9
Cardiac §								
LV mass index, g/m ²	96.3 ± 34.5	87.8 ± 25.2	99.4 ± 25.1	98.8 ± 27.6	96.4 ± 3.8	86.1 ± 5.1	101.9 ± 6.9	98.9 ± 3.2†
RWT	0.32 ± 0.06	0.33 ± 0.05	0.34 ± 0.08	0.34 ± 0.06	0.32 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.34 ± 0.01

* P<0.05 compared with CH; † P<0.05 compared with WUCH; ‡ P<0.05 compared with MUCH. # Unadjusted data are presented as mean ± standard deviation, while adjusted data are presented as mean ± standard error. § Cardiac data were available in 55, 33, 17 and 77 of CH, WUCH, MUCH and SUCH participants, respectively. PWV – pulse wave velocity; AIx – augmentation index; LV – left ventricular; RWT – relative wall

thickness; CH – controlled hypertension; WUCH – white-coat uncontrolled hypertension; MUCH – masked uncontrolled hypertension; SUCH – sustained uncontrolled hypertension.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo comparou parâmetros periféricos e centrais realizados no consultório com os obtidos com a monitorização por 24 horas. Em comparação com as medidas de consultório, as medidas da pressão central de 24 h, vigília e sono, VOP, AIx e PA braquial de 24h foram significativamente menores, tanto nos participantes sob uso de medicação antihipertensiva, quanto nos não tratados, exceto as medidas da vigília de VOP e AIx. Esses achados confirmam resultados de estudos prévios.

Estudo¹²⁶ utilizando o dispositivo Mobil-O-Graph®, com pacientes normotensos e hipertensos, constatou pela primeira vez que os valores da pressão central são diferentes da pressão periférica, não apenas durante a atividade diurna regular, mas também durante o período noturno. Recentemente, um estudo¹²⁷ mostrou que a VOP diminui do dia para a noite (0,7 m/s), enquanto a AIx aumenta (2,3%).

No presente estudo, a pressão arterial sistólica central obtida no consultório se correlacionou de forma positiva e moderada com a medida de 24 horas e a pressão arterial diastólica se correlacionou ainda mais fortemente. O AIx teve uma correlação um pouco mais fraca, mas as medidas de velocidade de onda de pulso de consultório e ambulatoriais de 24 horas apresentaram um coeficiente de correlação muito elevado ($r=0,95$ à $r=0,97$), nos pacientes com e sem medicação antihipertensiva. Esses achados sugerem que as medidas de consultório e média de VOP de 24h, podem ter significado clínico semelhante, independentemente do uso de medicamentos antihipertensivos.

O fato de haver uma forte correlação entre as medidas de consultório e de 24 horas não exclui a importância da verificação desses parâmetros durante as 24 horas. Há um grande corpo de evidências que indica que a ausência de queda noturna satisfatória da pressão arterial, por exemplo, é um preditor particularmente sensível de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Vários estudos demonstraram que a redução do descenso noturno da PA foi associada com prognóstico ruim, independentemente dos níveis pressóricos de 24 horas¹²⁸.

Cada vez mais atenção tem sido dada à variabilidade da PA que também demonstrou relevância prognóstica, predizendo danos em órgãos e eventos cardiovasculares¹²⁹. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o impacto do comportamento nas 24h das variáveis de hemodinâmica central e VOP sobre a morbidade e mortalidade CV.

Um grande avanço na compreensão do risco cardiovascular relacionado à pressão arterial foi o reconhecimento de que a PAS difere em toda a árvore arterial, com pressões mais elevadas na periferia (braquial) do que nas artérias centrais (aórtica). Com a evolução

tecnológica, tem sido possível medir parâmetros centrais de forma não invasiva e precisa, e determinar valores normais e de referência⁷⁴. O potencial valor da agregação das medidas centrais à medida da PA braquial convencional é enfatizado pelo acúmulo de evidências indicando que a PAS central está mais fortemente associada à lesão em órgãos-alvos¹³⁰ e pode ser um melhor preditor de desfechos cardiovasculares⁴⁵.

Com as evidências científicas sobre os benefícios da obtenção da PA ambulatorial 24h e PAS central, além da PA convencional, a avaliação de parâmetros centrais por monitorização ambulatorial de 24 horas permite a avaliação tanto do efeito cumulativo de 24 horas da carga sistólica sobre os órgãos-alvo, quanto o verdadeiro pico de carga sistólica, pois é medido no nível central.¹³¹ Atualmente, estão disponíveis uma pequena quantidade de equipamentos e técnicas para monitoramento simultâneo da pressão periférica, pressão central e parâmetros de rigidez arterial em condições ambulatoriais de 24 horas¹³². Esta abordagem pode fornecer uma oportunidade para melhorar, ainda mais, a estratificação de risco cardiovascular precoce.

Embora as diretrizes continuem recomendando a medida da pressão arterial periférica, obtida em ambiente de consultório, como padrão ouro para o manejo da hipertensão¹²⁵, sabe-se que a PA de 24 horas é superior à PA de consultório¹³³ na predição de dano pré-clínico¹³⁴ e desfecho cardiovascular¹³⁵. A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) foi um avanço no entendimento do risco cardiovascular e agrega numerosos benefícios, como coleta múltipla de medidas que fornecem informações abrangentes da PA (valores médios da PA de 24 horas, vigília e sono, descenso noturno e variabilidade da PA a curto prazo) e a capacidade de identificar padrões de pressão arterial (hipertensão sustentada, avental branco, mascarada, e noturna) que não é possível ser detectada apenas com a pressão no consultório^{128,136}.

Dados do presente estudo também demonstraram o impacto dos fenótipos de hipertensão sobre a VOP e o AIx no consultório e de 24 horas, em indivíduos utilizando ou não medicamentos anti-hipertensivos. Os três principais achados do estudo foram:

- a) Nos indivíduos sem medicação anti-hipertensiva, os hipertensos do avental branco apresentaram maior VOP, AIx no consultório e AIx na vigília, em comparação com os indivíduos normotensos, enquanto que entre os indivíduos em uso de anti-hipertensivos, os hipertensos do avental branco não controlados apresentaram maior VOP no consultório e ambulatorial de 24h quando comparados aos indivíduos hipertensos controlados;

- b) Os indivíduos sem medicação antihipertensiva caracterizados como hipertensos mascarados apresentaram maior VOP e AIX ambulatorial de 24h do que os normotensos; enquanto os pacientes hipertensos mascarados não controlados apresentaram maior VOP ambulatorial do que os pacientes hipertensos controlados em uso de fármacos para HA;
- c) Os pacientes com hipertensão sustentada ou não controlada, tiveram maior velocidade de onda de pulso e AIX no consultório e ambulatorial que os normotensos e os hipertensos controlados, respectivamente.

Um dos primeiros estudos realizados com o Mobil-O-Graph com a metodologia de 24 horas teve como finalidade comparar a pressão matinal (periférica e central) apenas em indivíduos hipertensos e normotensos¹²⁶. Nos dois grupos, a pressão sistólica central foi significativamente menor que a PAS periférica durante o dia ou durante a noite, sendo a queda noturna na pressão central menor do que a queda da pressão periférica, tanto em indivíduos normotensos como em pacientes hipertensos. Outro estudo com parâmetros centrais de 24 horas mostrou que a VOP e o AIX médios eram significativamente maiores em hipertensos (119,3 mmHg, 10,3 m/s e 24,7%) do que em controles normotensos (105,6 mmHg, 10,0 m/s e 11,0%)¹³⁷. Esses resultados são semelhantes ao estudo em questão, onde os valores médios desses parâmetros também se expressaram significativamente maiores no grupo de pacientes hipertensos quando comparados aos normotensos.

Embora alguns estudos não tenham encontrado uma associação consistente^{138,139}, evidências epidemiológicas sugerem que a elevação da PA nos indivíduos hipertensos do avental branco não pode ser considerada inocente, tendo associação com piores desfechos a longo prazo, em comparação com os níveis normais de PA no consultório e fora do consultório^{140,141}.

No grupo de indivíduos não tratados, a VOP e o AIX no consultório mostraram-se maiores no grupo de pacientes HAB, quando comparados aos normotensos. Esse achado concorda com evidências obtidas em outras populações. Um estudo de base comunitária com 1257 indivíduos, sem tratamento antihipertensivo, investigou, durante 15 anos, as relações do envelhecimento arterial com o efeito do avental branco, a pré hipertensão e a hipertensão do avental branco nas lesões de órgão alvo e na mortalidade por doença cardiovascular chegando a evidências de que o fenômeno do avental branco é relacionado, principalmente, ao envelhecimento arterial, que o indivíduo com HAB tem maior risco de mortalidade cardiovascular do que o pré-hipertenso, possivelmente por meio de reflexões de ondas de pulso intensificadas que acompanham o envelhecimento arterial¹⁴². Uma meta-análise avaliou

a relação entre a hipertensão do avental branco e a rigidez arterial. Verificou-se que os indivíduos adultos com HAB apresentaram significativamente maior VOP do que a população normal, indicando maiores riscos de doenças cardio-cerebro-vasculares nesses pacientes e reforçando o conceito de que a HAB está associada a características vasculares adversas. Entretanto, os adolescentes não mostraram o fenômeno, provavelmente atribuível à curta duração da HAB e a um baixo grau de rigidez arterial¹⁴³.

Por outro lado, nossa análise das medidas ambulatoriais de 24h da VOP e do AIX revelou que os indivíduos com HAB apresentaram apenas maior AIX no período da vigília em comparação aos normotensos. Estes últimos resultados sugerem que a HAB pode estar associada a um menor impacto nos marcadores de rigidez arterial entre os indivíduos que não usam medicação para reduzir a pressão arterial. Em contrapartida, ao analisar a amostra em uso de medicações anti-hipertensivas, observou-se que hipertensos do avental branco não controlados apresentaram maior VOP no consultório, na medidas de 24h, vigília e sono, do que os hipertensos controlados.

Além de confirmar que HAB tem maior VOP de consultório¹⁴³ nossos dados fornecem novas evidências de que medidas ambulatoriais de VOP também são anormais em HABN, reforçando a ideia de que há um dano vascular consistente nesse fenótipo de hipertensão. Este último achado contrasta com um estudo recente realizado em pacientes tratados, com doença renal crônica, que não observaram diferenças nas medidas de VOP ambulatorial de 24h entre HABN e hipertensos controlados¹⁴⁴. As razões para essas discrepâncias não são claras, mas a menor idade em nossa amostra e diferenças nas características clínicas e no tamanho da amostra entre as populações estudadas podem ter desempenhado um papel nesse sentido.

No presente trabalho, a HM e a HMN apresentaram maiores médias de VOP ambulatorial quando comparadas com os normotensos e os hipertensos controlados, respectivamente. Esses achados fortalecem a noção de que o fenótipo mascarado da HA está associado ao aumento do dano vascular e, portanto, a desfechos adversos em longo prazo^{140,145}.

Um estudo¹⁴⁶, com adultos sul-africanos, concorda com os esses achados quando os voluntários do estudo com hipertensão mascarada apresentaram valores de VOP de 24 h e AIX significativamente maiores que os indivíduos normotensos. Mais ainda, outra investigação com pacientes com doença renal crônica¹⁴⁴ apresentou valores mais altos de 24h, diurnos e noturnos de VOP entre indivíduos com o fenótipo mascarado de HA. Curiosamente, de acordo com evidências anteriores^{147,148}, percebe-se que a VOP no consultório não diferiu entre indivíduos com fenótipo mascarado de HA e aqueles com níveis normais de PA de

consultório e de pressão arterial ambulatorial, sugerindo que medidas de VOP em ambulatório, e não em consultório, poderiam ser mais representativas de lesão vascular em indivíduos com fenótipo mascarado da HA. Além disso, os valores de 24 horas, vigília e sono do AIX não foram influenciados pelo fenótipo mascarado da PA, o que indica que a VOP e a AIX podem não compartilhar valor clínico semelhante entre indivíduos com hipertensão mascarada ou hipertensão mascarada não controlada.

Observou-se, também, que os indivíduos com hipertensão sustentada e hipertensão sustentada não controlada tinham maior valor de VOP e AIX no consultório e nas medidas de 24 horas que os normotensos e os hipertensos controlados, respectivamente, confirmando que níveis pressóricos sustentados de PA estão relacionados a características vasculares adversas, não apenas no consultório, mas também fora do consultório^{137,142,144,146}. Além disso, a VOP e o AIX de consultório tenderam a ser similares entre os fenótipos de hipertensão sustentada e do avental branco, enquanto os valores de VOP e AIX de 24 horas, mostravam valores comparáveis entre os fenótipos de hipertensão sustentada e de hipertensão mascarada. Portanto, os marcadores de rigidez vascular parecem reproduzir os padrões de variação da PA no consultório e fora do consultório dos fenótipos de hipertensão.

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, não foram encontradas diferenças relevantes na estrutura cardíaca do VE entre os grupos estudados, embora deve-se reconhecer que os ecocardiogramas estavam disponíveis em apenas 73% da amostra estudada, limitando assim o poder estatístico da análise. Esses achados sugerem que alterações vasculares podem ocorrer mais precocemente do que alterações cardíacas em indivíduos com comportamento anormal da PA.

No estudo SAFAR^{149,150}, a PAS central e braquial de 24h medida pelo dispositivo Mobil-O-Graph foram superiores às medidas convencionais de PA no consultório na predição de dano cardíaco relacionado à PA (hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo) em 230 indivíduos (75% com hipertensão arterial). No mesmo estudo, a PAS central de 24 h também estava mais associada à hipertrofia ventricular esquerda do que a PAS braquial de 24 horas ($r = 0,51$ vs. $r = 0,40$).

Embora, ainda exista pouca evidência sobre a utilidade clínica dos parâmetros centrais obtidos em 24 horas de monitoramento e nenhuma recomendação sobre seu uso tenha sido emitida por diretrizes clínicas, o método tem muitas vantagens para ajudar na abordagem dos pacientes. A tecnologia, além de acessível e de menor custo do que as utilizadas em laboratórios universitários, é de fácil aplicação e amplia a possibilidade de avaliar parâmetros como PSc, VOP e o AIX nas condições de vida diária, permitindo que medidas sejam obtidas

tanto na vigília como no sono¹³². Já se sabe que a pressão arterial de 24 horas é prognosticamente superior à PA no consultório¹³³. No entanto, mais estudos precisam ser desenvolvidos para demonstrar se esses parâmetros centrais monitorados por 24 horas têm superioridade sobre as medidas correspondentes no consultório.

Algumas limitações do presente estudo devem ser mencionadas. A natureza transversal do protocolo limitou a capacidade de inferir uma relação causal entre fenótipos de hipertensão e marcadores de rigidez vascular. Dados sobre covariáveis relevantes, incluindo glicemia, obesidade visceral, perfil lipídico e creatinina não foram coletadas. Além disso, a falta de informações sobre desfechos clínicos adversos relevantes no seguimento impede a avaliação da importância prognóstica dos marcadores de rigidez vascular de consultório e ambulatorial de 24h.

CONCLUSÃO

As principais conclusões deste estudo são:

Observou-se correlação moderada entre as medidas de PA de consultório e de PA central de 24h; entretanto, as correlações entre VOP de consultório e de 24h foram fortes, independentemente do uso de medicamentos.

Indivíduos com fenótipo de HA mascarada têm maiores médias de marcadores de rigidez vascular fora do consultório, enquanto indivíduos com fenótipos de HA do avental branco apresentam valores maiores dos marcadores de rigidez vascular tanto no consultório como fora do consultório quando comparados com indivíduos com níveis normais de PA.

Pacientes hipertensos e hipertensos não controlados, apresentaram valores de VOP e AIx significativamente maiores no consultório e nas 24 horas de monitorização, do que os normotensos e os hipertensos controlados, respectivamente.

A VOP e o AIx no consultório e nas 24h mostraram comportamentos diferentes entre os fenótipos de HA e podem contribuir para explicar os resultados adversos relatados em indivíduos com HA do avental branco e hipertensão mascarada.

REFERÊNCIAS

1. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
2. Pinho NA, Pierin AMG. O controle da hipertensão arterial em publicações brasileiras. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):65-73.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628.
4. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 780-5.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
6. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1827-47.
7. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
8. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Webb DJ. Age, arterial stiffness and the endothelium. *Age Ageing*. 1997;26-S4:53-60.
9. Cohn JN. Arteries, myocardium, blood pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1998;16:2117-24.
10. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(1):59-62.
11. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases radial artery compliance in humans. *Am J Physiol*. 1994; 267:H1368-H1376.
12. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti V, Capra A, Viscardi L, Bianchi F, Vitale G, Lanzetta M, Mancina G. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertens*. 2005;45:608-11.
13. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancina G. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertens*. 1995;26:491-6.

14. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertens*. 2009; 54(6): 1328-36.
15. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105(10):1202-7.
16. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*.1985;71(2): 202-10.
17. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):90-97.
18. Schillaci G, Pucci G. Central and 24-h blood pressure: dwarfs standing upon the shoulders of giants? *J Hypertens*2011; 29:430–3.
19. Boutouyrie P, Bruno R. The Clinical Significance and Application of Vascular Stiffness Measurements. *Am J Hypertens*. 2019;32(1):4-11.
20. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, et al. "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)" *Eur Heart Journal*. 2012;33(13): 1635–701.
21. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. "Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population". *Circulation*. 2006;113(5):664–70.
22. Mitchell GF, Hwang S, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. "Arterial stiffness and cardiovascular events: the framingham heart study," *Circulation*. 2010;121(4):505–11.
23. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002;15:453–8.
24. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95:67–74.
25. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554–66.
26. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426–44.
- 27.

- Pannier B, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15:743–53.
28. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:1527–35.
 29. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertens* 2001;38:914–21.
 30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
 31. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T. On behalf of the American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens* 2015;66:698–722.
 32. Brandão AA, Amodeo C, Cristina Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian positioning on central arterial pressure. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(2): 100-8.
 33. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, et al. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2805-12.
 34. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens* 2001;37:1236–41.
 35. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–9.
 36. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Park CG. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens* 2007;20:1163–9.
 37. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–90.
 38. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–63.
 39. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005;69: 259–64.

40. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384–90.
41. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–70.
42. Feistritz H-J, Reinstadler SJ, Klug G, Kremser C, Seidner B, Esterhammer R, et al. Comparison of an Oscillometric Method with Cardiac Magnetic Resonance for the Analysis of Aortic Pulse Wave Velocity. *PLoS ONE*. 2015;10(1): e0116862.
43. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *JACC* 2014; 63(7): 636-46.
44. Verwoert GC, Elias-Smale SE, Rizopoulos D, Koller MT, EW Steyerberg EW, Hofman A, Kavousi M, Sijbrands EJG, Hoeks APG, Reneman RS, Mattace-Raso FUS, Witteman JCM. Does aortic stiffness improve the prediction of coronary heart disease in elderly? The Rotterdam Study. *J Hum Hypertens* 2012; 26(1): 28-34.
45. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2010;55:1318–27.
46. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–87.
47. Van Bortel LM, Stephane Laurent, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, de Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012, 30:445–8.
48. Shiburi CP, Staessen JA, Maseko M, Wojciechowska W, Thijs L, Van Bortel LM, Woodiwiss AJ, Norton GR. Reference Values for SphygmoCor Measurements in South Africans of African Ancestry. *Am J Hypertens* 2006;19:40–6.
49. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: To establish normal and reference values. *European Heart Journal*. 2010;31(19):2338-50.
50. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, Nilsson PM, Scuteri A, Sousa N. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-45.
51. Bortolotto LA, Safar ME. Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:166-9.

52. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
53. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age isolated systole hypertension. *Hypertens* 2005;45:652-8.
54. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25.
55. Kroeker EJ, Wood EH. Beat-to-beat alterations in relationship of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during Valsalva maneuver and prolonged expiration in man. *J Appl Physiol* 1956;8:483-94.
56. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, Retallick C, Franklin SS, Brown MJ, Lloyd RC, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertens* 2005;46:221-6.
57. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertens* 2007;50:197-203.
58. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999;100:1387-93.
59. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?. *J Hypertens* 2009;27:461-7.
60. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010;28:384-8.
61. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000;57:2634-43.
62. Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerová J, Filipovsky J, Bruthans J, Adámková V, Cífková R. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens*. 2012;26(1):14-9.
63. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002;15(1Pt1):24-30.
64. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *JACC*. 2008 24;51(25):2432-9.

65. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertens*. 2008;51(4):848-55.
66. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
67. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006; 113:1212-25.
68. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001; 19(6):1139-47.
69. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in Blood Pressure, Arterial Stiffness and Wave Reflections With a Very-Low-Dose Perindopril/Indapamide Combination in Hypertensive Patient A Comparison With Atenolol. *Hypertens* 2001;38:922-6.
70. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, on behalf of the REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *JACC* 2004; 43:92–9.
71. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice?. *Lancet* 2004;364:1684–9.
72. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension?. A Meta-Analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–53.
73. Cheng H, MD, Chuang S, Sung S, Yu W, Pearson A, Lakatta EG, Pan W, Chen C. Derivation and Validation of Diagnostic Thresholds for Central Blood Pressure Measurements Based on Long-Term Cardiovascular Risks. *JACC*.2013; 62:1780–7.
74. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, On behalf of The Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122-33.
75. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007;50: 1–13.
76. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res* 2005;58:173–8.

77. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:647–51.
78. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens* 2010;23:180–5.
79. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, Staessen JA, Boggia J. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertension Res* 2012; 35:980–7.
80. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(1):263–70.
81. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *JACC* 1997;30:1863–71.
82. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652–9.
83. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse wave velocity in healthy men. *Hypertens* 2001;37:1429–33.
84. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *JACC* 1998;31:1103–09
85. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. Use of radial applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic augmentation in subjects with treated hypertension. *JACC* 1998;32:1214–20.
86. Gatzka DC, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2001;14:573–7.
87. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertens* 2001;38:1461–6.
88. Alfie J, Waisman GD, Galarza CR, Camera MI. Contribution of stroke volume to the change in pulse pressure pattern with age. *Hypertens* 1999;34:808–12.
89. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B: Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.
90. Yasmin Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 1999; 92:595–600.
91. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993;11:327–37.

92. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for Non Invasive Investigation of Large Arteries. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. *Artery Res* 2007;1:2-12.
93. Shimizu M, Kario K. Role of the augmentation index in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(1):25–35.
94. Chung JW, Lee YS, Kim JH, Seong MJ, Kim SY, Lee JB, et al. Reference Values for the Augmentation Index and Pulse Pressure in Apparently Healthy Korean Subjects. *Korean Circ J* 2010;40:165-71.
95. Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerová J, Stolarz K, et al. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res* 2006;29:475-83.
96. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hyperten* 1997;30:654-9.
97. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertens* 2001;38:932-7.
98. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stamatelepoulos KS, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des.* 2009;15:245-53.
99. Ding FH, Fan WX, Zhang RY, Zhang Q, Li Y, Wang JG. Validation of the noninvasive assessment of central blood pressure by the SphygmoCor and Omron devices against the invasive catheter measurement. *Am J Hypertens* 2011;24:1306–131.
100. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, Van der Giet M. Central Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monitor* 2012;17:128-31.
101. Millasseau S, Agnoletti D. Non-invasive estimation of aortic blood pressures: a close look at current devices and methods. *Curr Pharm Des* 2015;21:709–18.
102. Stea F, Bozec E, Millasseau S, Khettab H, Boutouyrie P, Laurent S. Comparison of the Complior Analyse device with Sphygmocor and Complior SP for pulse wave velocity and central pressure assessment. *J Hypertens.* 2014;32(4):873-80.
103. Pereira T, Maldonado J, Coutinho R, Cardoso E, Laranjeiro M, Andrade I, Conde J. Invasive validation of the Complior Analyse in the assessment of central artery pressure curves: a methodological study. *Blood Press Monitor.* 2014;19(5):280-7.
104. Benas D, Kornelakis M, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, Varoudi M, et al. Pulse wave analysis using the Mobil-O-Graph, Arteriograph and Complior device: a comparative study. *Blood Press.* 2019;28(2):107-13.

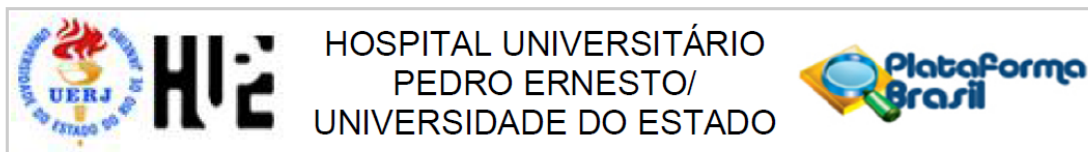
105. Da Fonseca LJS, Mota-Gomes MA, Rabelo LA. Radial Applanation Tonometry as an Adjuvant Tool in the Noninvasive Arterial Stiffness and Blood Pressure Assessment. *World J Cardiovasc Dis* 2014;4:225-35.
106. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Cocalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures with Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc* 2010;85:460-72.
107. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure Wave Reflection Assessed from the Peripheral Pulse. Is a Transfer Function Necessary? *Hypertension* 2003 41, 1016-20.
108. Crilly M, Coch C Bruce M, Clark H, Williams D. Repeatability of Central Aortic Blood Pressures Measured Non-Invasively Using Radial Applanation Tonometry and Peripheral Pulse Wave Analysis. *Blood Pressure* 2007;16:262-9.
109. Paiva AMG, Goulart MDF, Gomes MAM. Estudo clínico, nutricional e metabólico de portadores de hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada e avaliação não invasiva da função vascular. *Rev Bras Hipertens.* 2010; 17(13):140-8.
110. Weiß W, Tölle M, Zidek W, Giet M. Validation of the Mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monitoring*, 2010;15(4):225-8.
111. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010;15(4):229-31.
112. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension.* 2011;58(5):825-32.
113. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Holzinger A, Eber B, Weber T. Wave reflection quantification based on pressure waveforms alone--methods, comparison, and clinical covariates. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013;109(3):250-9.
114. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Stergiou GS, Stefanadis CI. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013; 169(1):57-61.
115. Wassertheurer S, Mayer C, Breitenacker F. Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements. *Simulat Model Pract Theor.* 2008;16:988 -97.
116. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens.* 2012.;25(8):876-82.
117. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Haiden A, Hametner B, Eber B. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes. *Hypertens.* 2012;60(2):534-41.

118. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18(3):173-6.
119. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):498-504.
120. Nobre F, Mion Jr. D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, et al. 6^a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4^a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110(5Supl.1):1-29.
121. Schultz MG, Gilroy D, Wright L, Bishop WLJ, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Out-of-office and central blood pressure for risk stratification: a cross-sectional study in patients treated for hypertension. *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (4): 393–401
122. Gomes MAM, Gomes ACM, Gomes MICM, Lyra JV, Brandao AA, Martin JFV, Schettino G.. Comportamento da Pressão Sistólica Central com medidas de 24h na vigília e no sono numa população de hipertensos do avental branco. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3supl2):1-141.
123. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens.* 2011;24(8):898-903.
124. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneve; 1995.
125. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:2284-309.
126. Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens.* 2013;26:27–33.
127. Boggia J, Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, Robaina S, Thijs L, et al. The diurnal profile of central hemodynamics in a general Uruguayan population. *Am J Hypertens.* 2016;29:737–46.
128. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res,* 2012;35:695–701.
129. Schillaci G, Pucci G, Parati G. Blood pressure variability: an additional target for antihypertensive treatment? *Hypertens* 2011;58:133–5.
130. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of central versus brachial blood pressure with target organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertens* 2016;67:183–90.

131. Schutte AE, Laurent S. Is 24-Hour Central Blood Pressure Superior to 24-Hour Brachial Blood Pressure for Predicting Organ Damage? *Hypertens* 2017;70(6):1082–3.
132. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-four-hour ambulatory pulse wave analysis in hypertension management: current evidence and perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:72.
133. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359–66.
134. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528–536.
135. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA*. 1999;282:539–46.
136. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, Myers MG, Ogedegbe G, Schwartz JE, Townsend RR, Urbina EM, Viera AJ, White WB, Wright JT Jr; on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens*. 2019;73(5):e35–e66.
137. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-hour arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens*. 2015;2015:1–10.
138. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508–15.
139. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–8.
140. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018; 378:1509–20.
141. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertens*. 2006;47:846–53.

142. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertens*. 2013;61:1346-53.
143. Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97:42e(12888).
144. Scheppach JB, Raff U, Toncar S, Ritter C, Klink T, Störk S, Wanner C, Schlieper G, Saritas T, Reinartz SD, Floege J, Janka R, Uder M, Schmieder RE, Eckardt KU, Schneider MP. Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertens*. 2018;72:929-36.
145. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol*. 2018;3:583-90.
146. Ware LJ, Rennie KL, Gafane LF, Nell TM, Thompson JE, Van Rooyen JM, et al. Masked hypertension in low-income South African adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:396-404.
147. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Dipla K, Zarifis H, Arseniou P, Lazaridis A, Douma S. Non-invasive assessment of myocardial perfusion in different blood pressure phenotypes and its association with arterial stiffness indices. *Am J Hypertens*. 2019;32(6):557-563.
148. Wojciechowska W, Stolarz-Skrzypek K, Olszanecka A, Klima Ł, Gąsowski J, Grodzicki T, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Subclinical arterial and cardiac damage in white-coat and masked hypertension. *Blood Press*. 2016;25:249-56.
149. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens*. 2014;32:1805-14.
150. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Papaioannou TG, Tountas C, Konstantonis GD, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens*. 2015;29:442-8.

ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da rigidez arterial pela pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e Augmentation Index corrigido para a frequência cardíaca (AIx), utilizando protocolo de 15 minutos de monitorização em sala de espera e da excreção urinária de sódio numa população sem tratamento anti-hipertensivo.

Pesquisador: Annelise Machado Gomes de Paiva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23874713.6.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 500.054

Data da Relatoria: 18/12/2013

Apresentação do Projeto:

Esse trabalho pretende dar algumas respostas para questões que emergem no estudo da hipertensão arterial e da saúde vascular. Pouco se sabe sobre o comportamento de variáveis que estudam a hemodinâmica central cardiovascular. Marcadores novos, como Pressão Sistólica central (PSc), Velocidade de onda de Pulso (VOP) e Augmentation Index corrigido para a frequência cardíaca (AIx), têm comprovado valor na avaliação prognóstica de indivíduos hipertensos, quase sempre estudados separadamente, e com medidas isoladas realizadas em consultórios.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a rigidez arterial pela pressão sistólica central, velocidade de onda de pulso e Augmentation Index em indivíduos sem tratamento anti-hipertensivo.

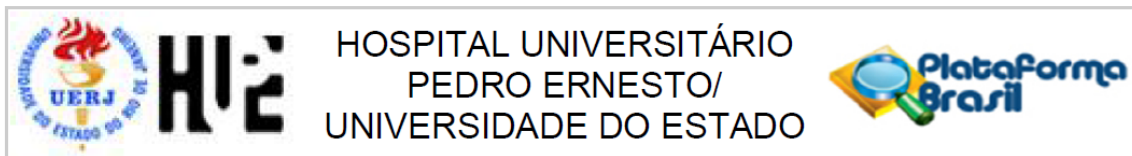
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos relacionados à coleta de sangue venoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo clínico com procedimentos não-invasivos.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 500.054

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora atendeu as solicitações do CEP/HUPE

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

= Foram analisados as documentações e as mesmas se encontram dentro das normas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^{a.}, que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 18 de Dezembro de 2013

Assinador por:
ANTONIO FELIPE SANJULIANI
 (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Eu,....., tendo sido convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo **“Avaliação da rigidez arterial pela pressão sistólica central (PSc), velocidade de onda de pulso (VOP) e Augmentation Index corrigido para a frequência cardíaca (AIx), utilizando protocolo de 15 minutos de monitorização em sala de espera e da excreção urinária de sódio numa população sem tratamento anti-hipertensivo.”**, que será realizada no Hospital Universitário Pedro Ernesto – Departamento de Cardiologia / Setor de Hipertensão e na Clínica de Exames Cardiológicos e Ecografia Ltda – CLINICOR, recebi dos(as) Sr(as) Andréa Araújo Brandão, Médica, e/ou Annelise Machado Gomes de Paiva, nutricionista, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

1) Que o estudo se destina a avaliar a rigidez arterial, isto é, avaliar se o vaso que leva sangue do coração para as diversas partes do corpo está endurecido, além de saber o quanto de sódio você está eliminando através da urina e comparar esses dados com a quantidade de sódio que você está ingerindo através da alimentação.

2) Que a importância deste estudo é a possibilidade de estudar o comportamento dos parâmetros que medem a rigidez arterial em populações diferentes quanto ao comportamento da pressão e buscar a relação dos achados com o consumo de sal.

3) Que os resultados que se desejam alcançar são algumas respostas para questões relacionadas com o estudo da hipertensão arterial e da saúde das artérias.

4) Que este estudo começará em dezembro de 2013 e terminará em dezembro de 2018;

5) Que eu participarei do estudo da seguinte maneira: Através da coleta de dados demográficos (data de nascimento, sexo, idade, etnia), hábitos sociais (tabagismo, inatividade física, uso de álcool) e alimentares (inquérito dietético recordatório de 24 horas), história médica atual e passada, e medicação em uso; Dados Sócio-econômicos (critério de classificação econômica Brasil - CCEB); - Esses dados serão obtidos através de entrevista; Dados clínicos (medida da pressão arterial periférica, medidas domiciliares da pressão arterial e parâmetros da hemodinâmica central (PSc, VOP, AIx) – As medidas de pressão arterial e da rigidez dos vasos que levam sangue do coração para o corpo serão obtidos através de um equipamento chamado Mobil-O-Graph. Esse aparelho é similar a um aparelho de medição automática da pressão arterial. Durante esse exame a pressão será verificada por 15 minutos, em média cinco vezes no primeiro momento (medida de consultório) e depois por 24h com intervalo de 30 minutos a cada medida e registrada automaticamente no equipamento; Dados antropométricos (peso, altura para cálculo do IMC e circunferência da cintura-CC) – O peso e a altura serão obtidos através de balança e estadiômetro e para verificação da CC utilizaremos fita métrica ; Dados laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c e triglicérides, creatinina, potássio, ácido úrico e excreção urinária de 24h de sódio-Na) e ECG (exame para verificar os batimentos do coração) – Serão realizados uma única vez por profissional habilitado e sem qualquer custo para o paciente.

6) Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são quase inexistentes. O estudo inclui procedimentos que representam risco mínimo e algum incômodo aos pacientes, já que consiste em entrevistas para avaliação dietética, coleta de medidas antropométricas de peso e altura, exames bioquímicos e urina coletada pelo paciente durante 24 horas, além da avaliação da hemodinâmica central e as médias de pressão arterial. Possíveis inconveniências durante a coleta de sangue são leves e passageiras e podem incluir desconforto, breve sangramento de pequena intensidade, escoriações e/ou hematoma local.

7) Que os pesquisadores adotarão as seguintes medidas para minimizar os riscos: somente profissionais habilitados farão a coleta de sangue e você deverá seguir as orientações deste profissional durante todo o procedimento;

8) Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação são o conhecimento das informações quanto a todas as avaliações realizadas. Quanto à avaliação dietética, após tratamento

dos dados, estes serão fornecidos a(o) senhor(a) no sentido de contribuir para ações de intervenção, e assim para uma maior efetividade do seu tratamento;

10) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;

11) Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo;

12) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto;

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dela participar e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Atenção: para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa –Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Endereço: Av 28 de Setembro, 77 / térreo - Vila Isabel - Rio de Janeiro – RJ. CEP: 20551-030Tel: 2868-8253. e-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

_____, _____ de _____ de _____

Nome do sujeito de pesquisa	Assinatura	Data
Nome da testemunha (se necessário)	Assinatura	Data
Nome (ou carimbo) do Investigador	Assinatura	Data