



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ROMÁRIO DIVINO VILARINHO GALVÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E RIGIDEZ ARTERIAL CENTRAL  
EM IDOSOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

UBERLÂNDIA – MG  
2020

ROMÁRIO DIVINO VILARINHO GALVÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E RIGIDEZ ARTERIAL CENTRAL  
EM IDOSOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre.

**Linha de pesquisa:** Fisiologia das doenças e agravos à saúde.

**Temática:** Fisiopatologia das doenças pulmonares, cardiovasculares e renais.

**Orientador:** Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

G182 2020	<p>Galvão, Romário Divino Vilarinho, 1993- ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E RIGIDEZ ARTERIAL CENTRAL EM IDOSOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA [recurso eletrônico] / Romário Divino Vilarinho Galvão. - 2020.</p> <p>Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho . Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: <a href="http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.430">http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.430</a> Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. , Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho, 1952-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós- graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p>
--------------	---

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

# FOLHA DE APROVAÇÃO

04/06/2020

SEI/UFU - 2061064 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - copme@ufu.br



## ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 016/PPCSA				
Data:	29.05.2020	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	11712CSD029				
Nome do Discente:	Romário Divino Vilarinho Galvão				
Título do Trabalho:	ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E RIGIDEZ ARTERIAL CENTRAL EM IDOSOS HIPERTENSOS				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Fatores de risco associados à hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Anna Paula de Sá Borges (UEG/Faculdade Pitágoras), Cibele Aparecida Crispim (UFU) e Sebastião Rodrigues Ferreira Filho orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Cibele Aparecida Crispim, Professor(a) do Magistério**



**Superior**, em 29/05/2020, às 12:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anna Paula de Sá Borges, Usuário Externo**, em 29/05/2020, às 12:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, Usuário Externo**, em 29/05/2020, às 16:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2061064** e o código CRC **FD759C6A**.

*Dedico este trabalho à minha mãe Viviane  
e aos meus avós Nair e João.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus (autor da vida e consumidor da minha fé), por me permitir passar por essa experiência tão incrível: a busca do conhecimento.

Aos meus pais, por me desejarem e me conceberem a vida e sempre quererem o meu bem.

Aos meus avós, que sempre fizeram o possível e o impossível para que eu conseguisse realizar todos os meus sonhos.

Às minhas ex-professoras e amigas que sempre sonharam junto comigo, especialmente Márcia (*in memoriam*) e Mariana, que me ensinaram a ir além da graduação.

Em especial à Universidade Federal de Uberlândia, por proporcionar um curso de excelência.

Ao Professor Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho, por me proporcionar auxílio em todos os momentos que precisei. Saiba que sua ajuda foi extremamente importante para aquisição de meu conhecimento. Serei eternamente grato por seus ensinamentos. Agradeço por sua paciência e compreensão.

Aos participantes da pesquisa, usuários da saúde e funcionários dos serviços de saúde que, com atenção, dedicaram seu tempo.

Ao grupo de pesquisa EVOPIU, em especial ao Professor Dr. Denis Fabiano Souza, pelos ensinamentos, ao longo dessa caminhada.

Aos amigos que o Mestrado me proporcionou: Ercilhana Gonçalves Batista Freitas, Damianna Rodrigues Alves Resende Teixeira Lima, Walkíria de Almeida Martins Santos e Cristiane Sousa Pereira, agradeço pelo amparo e parceria. Para Erci, meu especial agradecimento pelo carinho e dedicação.

Às secretárias da Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia pela atenção prestada. E aos professores e colegas do mestrado que compartilharam seus conhecimentos e experiências.

**Obrigado a todos!**

*Mas os que esperam no Senhor renovarão as forças, subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão; caminharão, e não se fatigarão.*

Isaías 40:31

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento aumenta o risco de doenças crônicas, com uma certa ênfase para as doenças cardiovasculares, gerando modificações na anatomia e na fisiologia cardiovascular, mesmo na ausência de outras comorbidades. Inúmeros fatores de risco cardiovasculares (RCV), como o Diabetes Mellitus (DM) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), podem modificar as propriedades funcionais e estruturais de grandes vasos promovendo o aumento da rigidez arterial. **Objetivo:** Verificar se pacientes idosos hipertensos com DM têm maior rigidez arterial central do que idosos com HAS sem DM. **Métodos:** O Estudo da Velocidade de Onda de Pulso em Idosos, em área Urbana no Brasil (EVOPIU), incluiu 1192 pacientes com idade  $\geq 60$  anos que foram submetidos à tonometria de aplanção (TA) para a avaliação da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (c-fVOP). Desse banco de dados foram selecionados 1133 pacientes constituídos em seis grupos a saber: NND (normotensos não diabéticos; n: 127); ND (normotenso e diabético; n: 64); HCND (hipertensos controlados não diabéticos; n: 168); HCD (hipertenso controlado diabético; n: 275); HND (hipertenso não diabético; n: 217) e HD (hipertenso e diabético; n: 282). Todos os grupos foram submetidos a TA para obtenção da c-fVOP e pressões arteriais centrais e periféricas. **Resultados:** As velocidades de onda de pulso encontradas foram as seguintes, respectivamente: NND vs ND ( $8.9 \pm 0.2$  m/s vs  $9.4 \pm 0.2$ ;  $P = 0.103$ ); HCND vs HCD ( $9.0 \pm 0.2$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = 0.04$ ) e HND vs HD ( $9.2 \pm 0.1$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = 0.045$ ). Quando comparados entre si, os grupos portadores de DM não apresentaram valores diferentes para c-fVOP, o mesmo ocorreu na comparação entre os grupos não diabéticos. **Conclusões:** Pacientes idosos e hipertensos diabéticos apresentam maior rigidez arterial central do que aqueles hipertensos não diabéticos, independentemente do controle pressórico sistêmico. A rigidez arterial central, causada pelo envelhecimento vascular, parece ser o fator comum entre todos os grupos estudados.

**Palavras-chave:** Idosos. Rigidez Arterial. Hipertensão. Diabetes Mellitus. Velocidade de Onda de Pulso.

## ABSTRACT

**Introduction:** Aging increases the cardiovascular diseases, leading to changes in cardiovascular anatomy and physiology even in the absence of other comorbidities. Numerous cardiovascular risk factors (CVRFs), such as Diabetes Mellitus (DM) and systemic arterial hypertension (SAH), can modify the functional and structural properties of large vessels, increasing arterial stiffness. **Objective:** To determine whether elderly patients with hypertension and DM have greater central arterial stiffness than elderly patients with SAH without DM. **Methods:** The Study of Pulse Wave Velocity in the Elderly in an Urban Area in Brazil (EVOPIU) included 1,192 patients aged  $\geq 60$  years who underwent applanation tonometry (AT) to evaluate carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). From this database, 1,133 patients were selected from 6 groups: NDN (nondiabetic normotensives; n: 127); DN (diabetic normotensives; n: 64); NDCH (nondiabetic controlled hypertensives; n: 168); DCH (diabetic controlled hypertensives; n: 275); NDH (nondiabetic hypertensives; n: 217) and DH (diabetic hypertensives; n: 282). All groups underwent AT to obtain cfPWV and central and peripheral arterial pressures. **Results:** The pulse wave velocities found were as follows: NDN vs DN ( $8.9 \pm 0.2$  m/s vs  $9.4 \pm 0.2$ ;  $P = 0.103$ ); NDCH vs DCH ( $9.0 \pm 0.2$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = 0.04$ ) and NDH vs DH ( $9.2 \pm 0.1$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = 0.045$ ). When the diabetic groups were compared, there were no differences in cfPWV values, and the same occurred when the nondiabetic groups were compared. **Conclusions:** Elderly patients with diabetes and hypertension have greater central arterial stiffness than patients without diabetes and hypertension, regardless of systemic blood pressure control. The central arterial stiffness caused by vascular aging seems to be a common factor among all the studied groups.

**Keywords:** Elderly. Arterial Stiffness. Hypertension. Diabetes Mellitus. Pulse Wave Velocity

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Clinical and laboratory characteristics of the study groups.....	42
Tabela 2. Systemic arterial pressure and pulse wave velocity in elderly patients by study group.....	43
Tabela 3. Distribution of antihypertensive drugs in the studied groups.....	43

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Relação entre VOP e Idade .....	19
<b>Figura 2.</b> Comportamento da Pressão Arterial nos Indivíduos.....	23
<b>Figura 3.</b> Comparação da Composição da Parede Arterial .....	24
<b>Figura 4.</b> Prevalência de Diabetes Mellitus em Grupos Etários.....	27
<b>Figura 5.</b> Mudanças Estruturais no Envelhecimento Vascular.....	30
<b>Figura 6.</b> Propagação da Onda de Pulso gerada na contração cardíaca .....	31
<b>Figura 7.</b> Onda Reflexa Gerada na Bifurcação da Aorta.....	32
<b>Figura 8.</b> Aferição das pressões centrais e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E DE SIGLAS

<b>Aix</b>	Índice de Aumentação
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>FR</b>	Fatores de Risco
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IR</b>	Insuficiência Renal
<b>IRC</b>	Insuficiência Renal Crônica
<b>PA</b>	Pressão de Aumentação
<b>PAC</b>	Pressão Arterial Central
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistêmica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PNI</b>	Política Nacional do Idoso
<b>PP</b>	Pressão de Pulso
<b>RCV</b>	Risco Cardiovascular
<b>TA</b>	Tonometria de Aplanção
<b>VOP</b>	Velocidade de Onda de Pulso

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	17
2.1 Envelhecimento e Doenças Cardiovasculares .....	17
2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica .....	20
2.3 Diabetes Mellitus.....	25
2.4 Rigidez Arterial e Aferição da Velocidade de Onda de Pulso .....	29
2.5 Diabetes na Rigidez Arterial de Idosos Hipertensos.....	34
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVO .....	37
5 HIPÓTESES .....	38
6 ARTIGO .....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45
ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO .....	63
ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (Formulário Follow Up).....	65
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	68
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).....	68
ANEXO E - FAPEMIG: RESULTADO DE JULGAMENTO - PROPOSTAS APROVADAS NO EDITAL 16/2012 - PROGRAMA HIPERDIA MINAS - APQ- 00746-13 .....	76
ANEXO F – RESUMO PUBLICADO NO CONGRESSO HYPERTENSION SEOUL 2016.....	78
ANEXO G – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (1).....	80
Anexo H – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (2).....	89
Anexo I – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (3) .....	96

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é uma das causas mais importantes para o desenvolvimento da rigidez da aorta e grandes vasos arteriais encontrados em idosos. Essa rigidez dos vasos centrais é considerada fator de risco para morbimortalidade cardiovascular (LAURENT *et al.*, 2001; BOUTOUYRIE *et al.*, 2002; CHEITLIN, 2003; LAURENT *et al.*, 2003; WILLUM-HANSEN *et al.*, 2006; BEN-SHLOMO *et al.*, 2014; CHRISTEN *et al.*, 2015). Dentre as patologias que mais acometem os idosos estão a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM) (BENETOS *et al.*, 2002), que possuem mecanismos comuns de agressão ao sistema cardiovascular (TESAURO *et al.*, 2017). A prevalência global de HAS na população mundial é calculada em 22,1% (ZHOU *et al.*, 2017), enquanto o DM é de 9,3% (IDF, 2019).

Muitos dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela disfunção vascular no DM são determinados pelos níveis glicêmicos, que estão associados à ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios e ao aumento do estresse oxidativo (MAZZONE; CHAIT; PLUTZKY, 2008). Níveis elevados do produto final da degradação da glicose podem alterar a matriz celular da parede vascular (ARONSON, 2003). Além disso, alguns estudos mostram disfunção de células endoteliais e das células lisas musculares da parede dos vasos em indivíduos diabéticos, em comparação com seus respectivos controles normais. O DM tipo 2 pode reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, além de atenuar a sensibilidade das células do músculo liso em relação ao óxido nítrico (MCVEIGH *et al.*, 1992; WATTS *et al.*, 1996; TAN *et al.*, 2002; NAKA *et al.*, 2012).

Já na hipertensão, o estresse hemodinâmico crônico resulta em danos mecânicos na parede arterial. Esse fator desencadeia a redução do componente elástico pela liberação e ativação de metaloproteínases, além da fragmentação das lâminas de elastina e ativação de respostas inflamatórias com a deposição de cálcio e colágeno (NIGAM *et al.*, 2003; SAFAR; LEVY; STRUIJKER-BOUDIER, 2003; O'ROURKE; NICHOLS, 2005). As presenças concomitantes de HAS e de DM, associadas ao envelhecimento dos vasos, poderiam acelerar o processo de enrijecimento vascular nos idosos. Desse modo, o objetivo deste estudo foi verificar se pacientes idosos hipertensos com DM têm maior rigidez arterial central do que idosos com HAS, sem DM.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Envelhecimento e Doenças Cardiovasculares

Considerado historicamente como um fenômeno social, atualmente o envelhecimento é parte da realidade da maioria das sociedades, haja vista que a população mundial está envelhecendo progressivamente devido, entre outros fatores, ao aumento na qualidade de vida. Estima-se que no ano de 2050 a população mundial, composta por indivíduos com 60 anos ou mais, será superior a dois bilhões de pessoas, sendo que a maioria estará vivendo em países emergentes (BRASIL, 2006).

Nesse contexto, de acordo com a Política Nacional do Idoso (PNI), Lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994, e o Estatuto do Idoso, Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003, o termo idoso se conceitua como sendo pessoas com 60 anos ou mais. Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2002) definiu idoso a partir da idade cronológica. Dessa forma, um indivíduo idoso é aquele com 60 anos ou mais, em países em desenvolvimento e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos. Porém, é importante o reconhecimento de que a idade cronológica não é um marcador preciso para as transformações que acompanham o processo envelhecimento. Dessa forma, existem diferenças substanciais relacionadas ao estado de saúde, participação e níveis de independência entre pessoas que possuem a mesma idade (BRASIL, 2005).

De acordo com estimativas da Organização das Nações Unidas (ONU) (DESA, U. N, 2015), no ano de 2011 a população mundial de idosos já totalizava cerca de 800 milhões de pessoas, o que representava 11% da população à época. Sabe-se que desde o ano de 1950 a expectativa de vida tem aumentado nos países desenvolvidos, em média, 20 anos, fato este que aponta para um crescimento significativo na população idosa mundial (ROBERTS, 2011). Além disso, é importante considerar que a população de idosos americanos deverá chegar a 80 milhões de habitantes nas próximas três décadas (FEDERAL INTERAGENCY FORUM ON AGING-RELATED STATISTICS, 2009).

No ano de 2008, os idosos apresentavam representatividade de 9,5% da população brasileira, de forma que, caso as estimativas se confirmem, no ano de

2050 esse público representará aproximadamente 30% de toda população no Brasil (IBGE, 2008). Dessa forma, o país apresentará uma pirâmide populacional semelhante àquelas provenientes dos países da Europa, na atualidade, sendo que, nesse período, o Brasil poderá se tornar um dos países com o maior número de idosos do mundo (CARVALHO; GARCIA, 2003; IBGE, 2008).

Dentro desse total, de acordo com o DATASUS (2019), estima-se que no ano de 2012 havia 20.889.879 indivíduos idosos. Desse total, 9.569.516 estavam na região Sudeste do país. Quando se apurou essa busca para o estado de Minas Gerais, obteve-se um total de 2.337.624 idosos. Da população anteriormente referida, 63.259 eram idosos residentes no município de Uberlândia.

O envelhecimento é um processo natural que resulta em transformações graduais e inevitáveis relacionadas à idade e acontece independentemente do indivíduo apresentar ou não boa saúde ou um estilo de vida saudável. No ser humano esse fenômeno progressivo, além de originar o desgaste orgânico (biológico), acarreta alterações nos aspectos culturais, sociais e psicológicos (CIOSAK *et al.*, 2011).

O envelhecimento é algo que ocorre gradativamente, considerando-se que o indivíduo começa a envelhecer logo após o nascimento. No final da terceira década de vida, geralmente originam as primeiras alterações funcionais e estruturais e, a partir da década seguinte, há uma perda de aproximadamente 1% da função/ano, nos diferentes sistemas orgânicos (JACOB FILHO, 2000; SEGUN, 2001).

Portanto, o processo de envelhecimento é uma experiência que resulta da correlação de múltiplos processos de desenvolvimento, sendo influenciado por diversos fatores (biológicos, sociais e psicológicos), que interagem de modo contínuo (VELOSO, 2015). Nesse contexto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou um documento, em 2006, advertindo para as várias consequências que as modificações demográficas, causadas pelo aumento no número de idosos, podem ocasionar para a saúde pública mundial, como o aumento do número de indivíduos portadores de doenças crônicas (OMS, 2006).

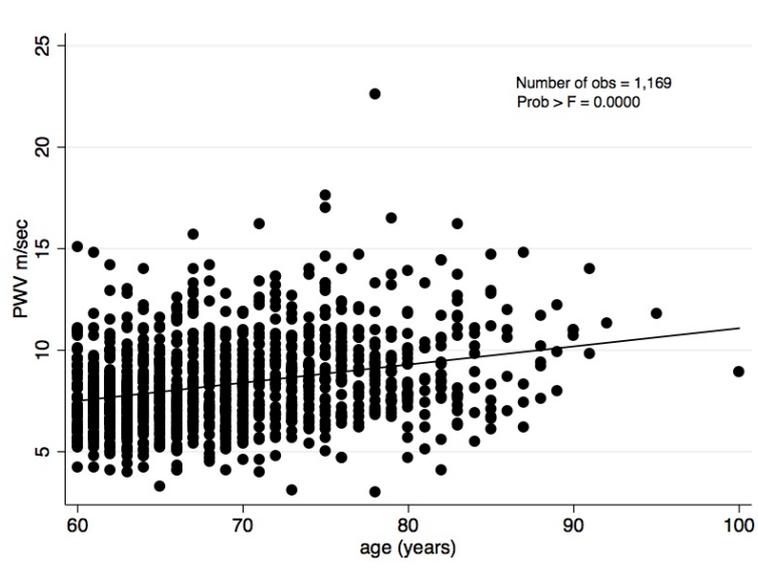
O envelhecimento reforça a relevância de se manter a saúde e a autonomia. O avançar da idade eleva o risco de doenças crônicas, com destaque para as Doenças Cardiovasculares (DCV). No entanto, o desenvolvimento dessas doenças

acomete diferencialmente os indivíduos com menor frequência e gravidade daqueles com trajetória e cotidiano mais saudáveis (PEREIRA; BARRETO; PASSOS, 2008).

Em decorrência do aumento da idade ocorrem alterações na anatomia e fisiologia cardiovascular, mesmo na ausência de doença. Apesar de alguns parâmetros cardiovasculares dependerem fortemente da idade, na maioria dos casos o declínio do desempenho cardiovascular não é apenas uma consequência do aumento da idade, mas sim da agregação de problemas cardiovasculares e não cardiovasculares (CHEITLIN, 2003; FERRARI; RADAELLI; CENTOULA, 2003).

Com o envelhecimento ocorre a elevação da prevalência de comorbidades, tais como as doenças arteriais coronarianas, cerebrovasculares, vasculares periféricas, renais e pulmonares, que podem acelerar as alterações da função cardiovascular (DALEY; SPINKS, 2000; CHEITLIN, 2003). Diversos fatores de risco (FR) cardiovasculares podem afetar as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias e, conseqüentemente, promover aumento da rigidez arterial. Esse aumento do enrijecimento aórtico é gradativo, pois a medida que os indivíduos envelhecem, ocorre diminuição da complacência arterial, fato este que pode ser expresso pela Velocidade de Onda de Pulso (VOP), conforme pode ser observado na Figura 1. Os resultados da hipertrofia e rigidez vasculares, associados ao envelhecimento, incluem também o aumento das resistências vasculares periféricas totais (FERRARI; RADAELLI; CENTOULA, 2003; SAFAR; LEVY; STRUIJKER-BOUDIER, 2003; DE MENDONÇA *et al.*, 2018).

**Figura 1.** Relação entre VOP e Idade



Fonte: DE MENDONÇA *et al.*, 2018

## 2.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de Pressão Arterial Sistêmica (PAS). Associa-se, frequentemente, a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Além disso, a HAS é um grave problema de saúde pública, responsável por inúmeras mortes e aumento dos custos com saúde pública e privada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; EDCED; BRAGA, 2013; KJELDSEN; AKSNES; RUILOPE, 2014).

Kearney *et al.* (2005) apontaram, em suas análises, que mais de um quarto da população mundial adulta, que totalizava cerca de 1 bilhão de pessoas, apresentavam hipertensão, no ano 2000, e fizeram estimativas que essa proporção poderia aumentar para 1.560 bilhão no ano de 2025. Em um dos estados brasileiros com pouca notificação aos serviços nacionais de saúde, como o Piauí, a HAS atingiu 290 mil habitantes, sendo que 43 mil tinham hipertensão associada ao DM. Esses dados foram revelados pela Secretaria Estadual de Saúde e engloba a população com mais de 40 anos (CASTRO *et. al.*, 2011). Picon *et al.* (2012), analisaram 40 estudos transversais e de coorte incluídos e apresentaram tendência à diminuição da prevalência, nos últimos trinta anos, de 36,1% para 31,0%.

Segundo o DATASUS (2019), no ano de 2012 foram internados 114.918 indivíduos em decorrência da HAS. Dentro desse total, 9.058 indivíduos eram do estado de Minas Gerais, o que representa uma alíquota de 7,88% de pessoas internadas por esse motivo. Quando se verificou a população idosa com hipertensão, observou-se um total de 63.012 indivíduos nessa condição clínica. Desse total, 4.801 indivíduos são provenientes do estado de Minas Gerais, o que representa 7,61% dessa população.

Magliano *et al.* (2013), em uma revisão sistemática de estudos que avaliaram adolescentes de 10 a 20 anos, com predominância das regiões Sudeste e Nordeste, encontraram prevalência global de HAS de 8,1%, com grande variabilidade entre os estudos. Estudos realizados por Mendes, Moraes e Gomes (2014) revelaram que a

prevalência de HAS foi superior a 55% da população idosa em todas as regiões geográficas brasileiras, valor superior ao encontrado nos países de primeiro mundo.

É válido salientar, porém, que muitos casos de pacientes internados com HAS são subnotificados, haja vista que o país ainda não tem o hábito de realizar notificações, quando comparado a países desenvolvidos. Além disso, há uma notada tendência que pacientes do sexo feminino tendem a procurar mais os serviços de saúde do que pacientes do sexo oposto. Portanto, é relevante levar em consideração trabalhos de cunho científico que visam a análise epidemiológica dessa doença.

De acordo com Scala; Magalhães e Machado (2015), no Brasil, a HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCV. Estudos realizados por Chor *et al.* (2015) desenvolvidos com 15.103 servidores públicos de seis capitais brasileiras apontaram prevalência de HAS em 35,8%. Além disso, os autores detectaram que 40,1% dos homens eram portadores de HAS, enquanto as mulheres perfaziam um total de 32,2%. Ressalta-se que a hipertensão assintomática, na maioria dos casos, é caracterizada como “assassina silenciosa” pelas elevadas taxas de morbimortalidade cardiovasculares relacionadas, envolvendo todas as faixas etárias (BRANDÃO; MOTA; MACHADO, 2007).

A avaliação inicial de um indivíduo com HAS inclui a suspeição, confirmação do diagnóstico, e a identificação da causa secundária, além da avaliação do risco cardiovascular. O diagnóstico da HAS, segundo a VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial é definido de acordo com os valores pressóricos, em que se determina e se constata níveis iguais ou superiores à Pressão Sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou Pressão Diastólica  $\geq 90$  mmHg, sendo estes identificados em três ou mais aferições da pressão arterial (SOUZA, 2012; SBC, 2016).

A abordagem terapêutica da pressão arterial elevada inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos cardiovasculares e renais. Medidas não medicamentosas têm se revelado mais eficientes na redução da pressão arterial, apesar de limitadas pela perda de adesão, a médio e a longo prazo (JAMES *et al.*, 2014). O tratamento não medicamentoso da HAS inclui controle ponderal, medidas

nutricionais, prática de atividades físicas, cessação do tabagismo, controle de estresse, entre outros (SBC, 2016).

O tratamento da HAS visa, em última análise, a redução da morbimortalidade cardiovascular. Há evidências científicas, por meio de estudos clínicos de desfechos, que mostram benefícios do tratamento realizado com o uso de diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de AT1 da angiotensina II, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de renina, além dos alfabloqueadores (KANNEL, 1996; WRIGHT; LEE; CHAMBERS, 1999; HANSSON *et al.*, 1999a; HANSSON *et al.*, 1999b; ; PROGRESS COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2002; ALLHAT, 2002; LEWINGTON *et al.*, 2003; DAHLÖF *et al.*, 2005; CLARK *et al.*, 2013; THOMOPOULOS; PARATI; ZANCHETTI, 2015a; THOMOPOULOS; PARATI; ZANCHETTI, 2015b).

O reconhecimento de diversos FR para HAS, dentre eles: a hereditariedade, a idade, o gênero, o grupo étnico, o nível de escolaridade, o status socioeconômico, a obesidade, o etilismo, o tabagismo e o uso de anticoncepcionais orais, contribuem para os avanços na epidemiologia cardiovascular e, conseqüentemente, nas medidas preventivas e terapêuticas dos altos índices pressóricos, os quais integram os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (ZAITUNE *et al.*, 2006).

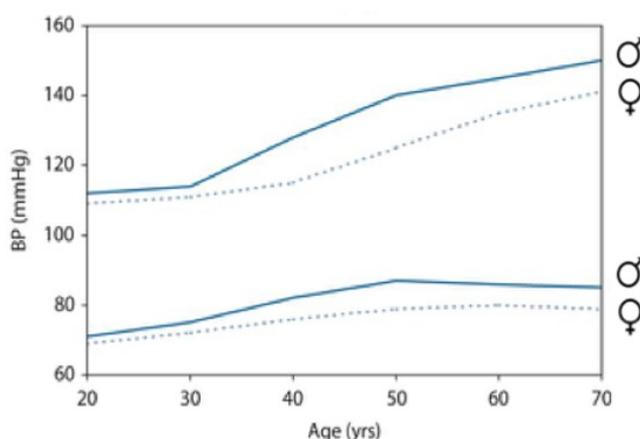
Apesar da disposição de medidas farmacoterapêuticas, conforme mencionado anteriormente, apenas 10% dos hipertensos têm a sua pressão arterial controlada no Brasil (BRANDÃO; MOTA; MACHADO, 2007). No entanto, quando se compara a um país desenvolvido, como os Estados Unidos, é sabido que sessenta e cinco milhões de indivíduos necessitam de tratamento para sua hipertensão (EGAN; ZHAO; AXON, 2010).

A elevação da pressão arterial sistêmica pode suscitar em uma morbidade substancial, que resulta em danos na função de órgãos-alvo, tais como: cérebro, coração, vasos sanguíneos e rim (WAEBER; DE LA SIERRA; RUILOPE, 2009). A HAS é uma das principais causas de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (FIRDAUS; SIVARAM; REYNOLDS, 2008 VEGLIO *et al.*, 2009; SAINI; SHUAIB, 2010), bem como cardiomiopatia hipertensiva (ZHOU *et al.*, 2009). Além disso, a falha renal crônica é considerada, muitas vezes, um resultado da hipertensão, denominada nefropatia hipertensiva (BAKRIS; RITZ, 2009;

HERRINGTON; MASON, 2009). Ademais, sabe-se que a HAS também pode contribuir para o Diabetes Mellitus tipo II, pois a pressão arterial sistêmica elevada está associada a níveis aumentados de glicemia (GROSSMAN; MESSERLI, 2008).

A pressão arterial sistêmica é determinada pela interação da resistência vascular periférica e da rigidez arterial; a primeira aumenta a pressão sistólica e diastólica, enquanto a última aumenta a pressão sistólica, mas reduz a pressão diastólica. Verificou-se que a pressão diastólica aumenta até cerca de 50 anos, estabiliza-se dos 50 aos 60 anos e diminui posteriormente, conforme pode ser observado na Figura 2. Assim, a pressão de pulso (sistólica menos diastólica), um indicador hemodinâmico útil da rigidez vascular arterial, aumenta com a idade. Essas alterações são consistentes com a noção de que em pessoas mais jovens, a pressão arterial é determinada em grande parte pela resistência vascular periférica, enquanto em indivíduos mais velhos é determinada pela rigidez dos grandes vasos arteriais centrais (FRANKLIN *et al.*, 1997; PEARSON *et al.*, 1997).

**Figura 2.** Comportamento da Pressão Arterial nos Indivíduos



**Fonte:** NICHOLS; MC DONALD; O' ROURKE, 2005

O espessamento da parede arterial e a disfunção endotelial observadas durante o envelhecimento, são acompanhadas de aumento na rigidez e redução na complacência vasculares. Tais modificações são atribuídas a uma série de fatores, como maior sensibilidade ao sal, estresse hemodinâmico crônico, fragmentação e desalinhamento das fibras de elastina, com subsequente substituição por fibras colágenas, facilitando a deposição de íons cálcio, conforme pode ser observado na

Figura 3 (LAKATTA, 2007). Dessa forma, a Figura 3 apresenta a comparação entre a parede arterial de um jovem à esquerda e de um idoso à direita. Nesse contexto, a parede arterial de um indivíduo não idoso apresenta predominância de fibras elásticas que são paralelas, retilíneas e não quebradiças (à esquerda) e por outro lado a parede vascular de um idoso (à direita) é o oposto do jovem (NICHOLS; MCDONALD; O'ROURKE, 2005).

**Figura 3.** Comparação da Composição da Parede Arterial



**Fonte:** NICHOLS; MC DONALD; O' ROURKE, 2005

O enrijecimento aórtico, em decorrência do envelhecimento vascular, aumenta as velocidades de propagação da onda de pulso arterial (VOP) em direção à circulação periférica (centrífuga) e das ondas reflexas que retornam ao coração (centrípeta). A superposição dessas duas ondas na fase protomesosistólica causa o aumento da pressão sistólica e o alargamento da pressão de pulso observadas nos idosos (O'ROURKE; NICHOLS, 2005).

A medida da VOP carotídeo-femoral é considerada atualmente padrão ouro para avaliar a rigidez arterial dos vasos centrais. Idosos com velocidades menores que 7,6 m/s, na ausência de comorbidades, são considerados portadores de boa saúde vascular e corresponderam, em amostra isolada, menos de 4% da população de indivíduos com mais de 60 anos (NIIRANEN *et al.*, 2017; FREITAS; SOUZA; FERREIRA-FILHO, 2018). Em determinada área urbana no Brasil, os valores da VOP encontrados em idosos, ajustadas para a pressão arterial, idade e gênero, foram em média de 9,1 m/s para normotensos e de 9,4 m/s para os hipertensos não controlados (DE MENDONÇA *et al.*, 2018).

### 2.3 Diabetes Mellitus

A etiologia do termo “diabetes” é proveniente do grego diabetes, e apresenta como significado “o que atravessa”, ou sifão pelo qual escoia a água, uma referência à diurese excessiva dos pacientes portadores de tal patologia (MOTTA, 2009). No que concerne, ainda, sobre a origem do termo “mellitus”, é sabido que na antiguidade o diabetes era diagnosticado pelo sabor adocicado na urina, haja vista que os médicos a experimentavam. Portanto, essa palavra, que em latim significa “mel”, foi incorporado posteriormente na literatura médica ocidental numa alusão à urina açucarada, que atraía abelhas (CARMO, 2014).

Dessa forma, o Diabetes Mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, na sua ação, ou por redução da sensibilidade dos tecidos, sendo uma síndrome de comprometimento da metabolização dos carboidratos, dos lipídios e proteínas (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 1994; DE OLIVEIRA; VENANCIO, 2014).

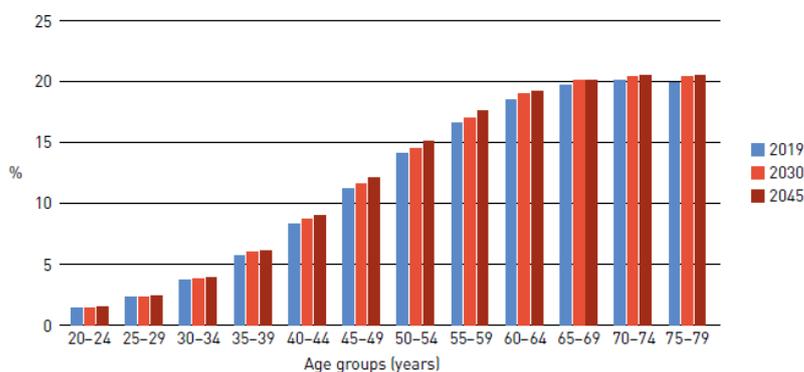
A maioria dos casos de DM está incluída em duas categorias amplas: o DM tipo 1 e DM tipo 2. O DM tipo 1 acomete, principalmente, o indivíduo na infância e adolescência; porém, pode apresentar-se em indivíduos adultos. Esse tipo de DM causa um rápido emagrecimento e é considerado o tipo mais agressivo dessa patologia. O DM tipo 1 é caracterizado pelo ataque autoimune das células  $\beta$  das Ilhotas de *Langerhans*, onde autoanticorpos (anti- GAD, por exemplo), destroem as células  $\beta$  interrompendo a produção de insulina pelo pâncreas (SMELTZER; BARE, 2002). O DM tipo 1 já foi denominado como diabetes juvenil ou com tendência à cetoacidose, ocorrendo em indivíduos na infância e maior incidência na idade entre 10 e 14 anos. Esse tipo de diabetes representa 10 a 20% da incidência de DM. O restante dos 80 a 90% dos pacientes possuem a segunda forma, DM tipo 2 ou DM de forma adulta (COTRAN, KUMAR, ROBBINS, 1994).

O DM tipo 2 é uma patologia heterogênea, caracterizada por distúrbios de secreção e ação da insulina, tendo um ou outro componente como predomínio. A causa específica desse tipo de diabetes ainda não foi claramente estabelecida como no tipo 1. Apresenta, portanto, etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais. Na maioria dos casos, o DM tipo 2 é

recorrente em indivíduos a partir dos 40 anos de idade, embora se descreva, em alguns países, a elevação na sua incidência em crianças e jovens. Trata-se de doença poligênica, com forte hereditariedade e ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco (SBD, 2017).

A prevalência de DM tem aumentado em virtude do crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, crescimento preponderante da obesidade, sedentarismo e maior sobrevida do paciente portador dessa patologia (EBERLY et al, 2003). Westphal *et al.* (2004) apontaram em seus estudos que até na década passada houve uma variação de 2% a 13% de pessoas com DM. Na década de 80, a predominância de diabetes na população brasileira era de cerca de 2%. Além disso, destacaram que na década de 90 encontrou-se uma preeminência mais alta, variando entre 7% e 13%.

Estimativas revelaram que em 1995 o DM atingia 4% da população adulta mundial e que em 2025 haverá uma ascensão para 5,4%, visto que nos países emergentes será observado em todas as faixas etárias, com hegemonia para grupos etários mais jovens, em comparação aos países desenvolvidos. Nesses últimos, o aumento ocorrerá principalmente na faixa etária de 45 a 64 anos (KING; AUBERT; HERMAN, 1998). O DM é um grave problema de saúde que atingiu níveis alarmantes em sua prevalência global, acometendo 463 milhões de pessoas adultas no mundo todo. Os indivíduos diabéticos adultos totalizavam 59 milhões, 48 milhões, 32 milhões e 19 milhões na Europa, América do Norte e regiões caribenhas, América do Sul e Central bem como na África, respectivamente. Na população idosa, a prevalência global para o DM apontavam um total de 704, 4 milhões de indivíduos na população mundial. As estimativas demonstram um crescimento significativo dessa doença nos próximos anos, apontando que em haverá 995,2 milhões e 1,4 bilhão de indivíduos idosos nos anos de 2030 e 2045, respectivamente (IDF, 2019). Tal aumento nas estimativas podem ser observados, de forma esquemática na Figura 4.

**Figura 4.** Prevalência de Diabetes Mellitus em Grupos Etários

**Fonte:** Adaptado de IDF (2019)

Pesquisas realizadas por Freitas e Garcia (2008) revelaram que em todas as regiões brasileiras a prevalência de DM, entre pessoas do sexo feminino, foi maior em comparação com os indivíduos do sexo masculino (a maior diferença entre os sexos foi identificada na região norte, a partir dos 60 anos). A região sul demonstrou prevalência mais elevada entre as mulheres de 70 a 79 anos, em torno de 21,5%. Entretanto, entre os homens da mesma faixa etária, a maior prevalência foi detectada na região centro-oeste, em torno de 17,3%. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se torna mais comum entre indivíduos com idade mais avançada, alcançando menos de 1,0% dos indivíduos entre 18 e 29 anos e mais de 10,0% dos indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Uma análise realizada em 2010 encontrou prevalência de 14,9% e 15,8% para homens e mulheres idosas, respectivamente (FRANCISCO *et al.*, 2010; FREITAS; GARCIA, 2012).

O DM é considerado uma patologia crônica que necessita de tratamento farmacológico e não-farmacológico que visa o controle dos níveis glicêmicos. O tratamento não-farmacológico envolve mudanças dos hábitos alimentares e atividade física, objetivando a redução dos níveis glicêmicos. Na terapia farmacológica são utilizados medicamentos anti-hiperglicemiantes orais (considerados fármacos que revertem a hiperglicemia) ou fármacos hipoglicemiantes orais (considerados fármacos que induzem a secreção da insulina). Dentre os anti-hiperglicemiantes encontram-se as biguanidas, as glitazonas, os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase. Na classe dos hipoglicemiantes encontram-se as sulfoniureias e as metiglinidas (KATZUNG, 2010; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2015).

A hiperglicemia persistente é o fator primordial desencadeador das complicações do DM. É comum o desenvolvimento das macroangiopatias, que comprometem as artérias coronarianas dos membros inferiores e as cerebrais, bem como o aumento da rigidez arterial. Outras complicações também são identificadas no DM e englobam as microangiopatias, afetando, especificamente, a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos (SCHEFFEL *et al.*, 2004; BARBOSA *et al.*, 2009; MARKUS *et al.*, 2019; CHIRINOS *et al.*, 2019).

Outro fenômeno caracterizado pela hiperglicemia crônica é uma complicação metabólica, a cetoacidose diabética. O não-reconhecimento dessa condição causa progressiva deterioração metabólica, podendo desencadear graves sequelas. A cetoacidose ocorre quando há defeitos na secreção de insulina, total ou parcial, estimulando a liberação de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento (BARONE *et al.*, 2007; DAMIANI; DAMIANI, 2008).

Muitos dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela disfunção vascular no diabetes são determinados pela hiperglicemia, que está associada à ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios e ao aumento do estresse oxidativo, levando à vasculopatia (MAZZONE; CHAIT; PLUTZKY, 2008). Níveis avançados de produto final de glicação avançada podem alterar a importante matriz de moléculas na parede do vaso (ARONSON, 2003). Além disso, alguns estudos mostram disfunção de células do músculo liso endotelial e vascular em indivíduos diabéticos em comparação com controles indicando que o Diabetes Mellitus tipo 2 pode reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial e atenuar a sensibilidade das células do músculo liso ao óxido nítrico, que pode promover a rigidez arterial, através de ligações covalentes cruzadas entre os produtos finais da degradação da glicose e o colágeno (MCVEIGH, 1992; BROWNLEE, 2005; GOLDIN *et al.*, 2006). Diante de tal fato, diversos estudos confirmaram que estados hiperglicêmicos, pré-diabetes bem como DM, estão intimamente relacionados ao aumento do enjucimento arterial (HENRY *et al.*, 2003; MITCHELL *et al.*, 2007; CHIRINOS *et al.*, 2013; PRENNER; CHIRINOS, 2015; GOTTSTER *et al.*, 2015; LOEHR *et al.*, 2016).

Além dos fatos abordados anteriormente, observa-se que as complicações do DM aumentam ao longo dos anos, e reconhecer essa associação pode ser um mecanismo para traçar medidas que diminuam o aparecimento precoce de

complicações. As características sociodemográficas e clínicas, juntamente com esse tipo de associação, podem nortear o gerenciamento do cuidado e programas educativos pelos profissionais de saúde e que permitam controlar os níveis glicêmicos dos usuários dos serviços de saúde com diabetes (PIMOUGUET *et al.*, 2011; BOZORGMEHR *et al.*, 2014).

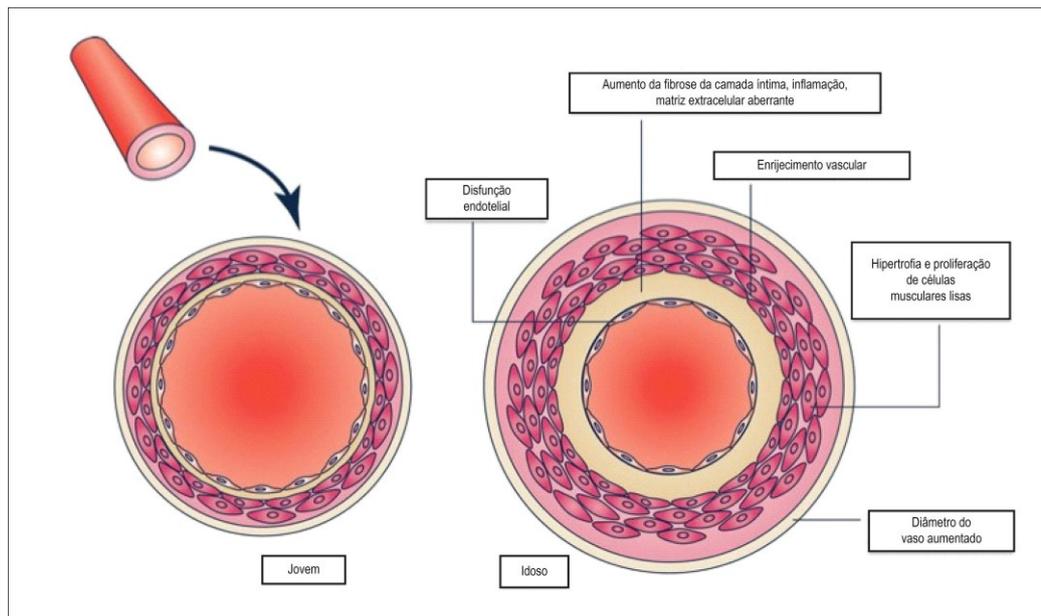
#### **2.4 Rigidez Arterial e Aferição da Velocidade de Onda de Pulso**

Conforme demonstrado anteriormente, com o aumento da idade ocorrem modificações na anatomia e fisiologia cardiovascular, independentemente da presença de doenças. No entanto, observa-se que quando fatores de riscos (supracitados) e/ou doenças, tais como a HAS e o DM estão presentes, há um certo sinergismo no que concerne ao enrijecimento arterial (CECELJA; CHOWIENCZYK, 2009).

Algumas hipóteses explicam o curso do envelhecimento arterial normal e, de uma forma abrangente, podem ser divididas em teorias da evolução e fisiológicas ou estruturais. Do ponto de vista cardiovascular, as principais teorias passam pela produção de radicais livres, estresse oxidativo, alterações neuroendócrinas e predisposição genética. A combinação desses fatores, atuando especialmente nos miócitos e na camada miointimal das artérias, leva ao incremento na rigidez ventricular e vascular, fenômeno intimamente relacionado ao processo de envelhecimento cardiovascular (CEFALU, 2011).

No leito arterial, as principais transformações estruturais e fisiológicas são provenientes da calcificação, aumento do diâmetro da parede e perda de elasticidade, resultante da deposição de colágeno e da fragmentação da elastina na camada média. Esse fenômeno é mais evidente em grandes artérias, mas também ocorre no leito vascular periférico (STRATTON *et al.*, 2003; COSTANTINO; PANENI; COSENTINO, 2016). Essas modificações contribuem para uma diminuição da complacência e da capacidade arterial de resistir ao estresse a que é submetida (BENETOS; SALVI; LACOLLEY, 2011). O processo apresentado nos parágrafos anteriores pode ser visualizado na Figura 5.

**Figura 5. Mudanças Estruturais no Envelhecimento Vascular**



Fonte: Adaptado de Mikael *et al.* (2017)

As modificações fisiopatológicas que acarretam o aumento da rigidez de grandes vasos podem ser divididas em componentes passivos e ativos. O componente passivo da rigidez arterial consiste nas transformações mecânicas da parede vascular. O componente ativo é o resultado de alterações da função endotelial e tônus do músculo liso (MENDES-PINTO; RODRIGUES-MACHADO, 2019).

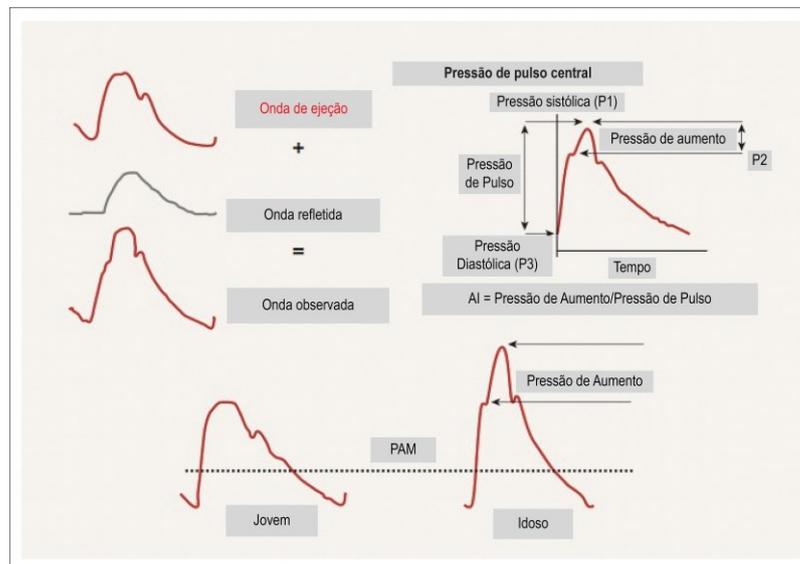
O enrijecimento vascular apresenta implicações hemodinâmicas adversas, pois à medida que a aorta se enrijece, conduz a um conjunto de modificações fisiopatológicas. Dessa forma, é menos capaz de acomodar o aporte sanguíneo ejetado pelo ventrículo esquerdo com maior incremento de pressão na sístole, expondo o miocárdio a pressões sistólicas mais elevadas e resultando em hipertrofia ventricular esquerda e fibrose. A associação entre redução do recolhimento elástico aórtico e da capacidade do reservatório leva a uma queda na pressão diastólica, ocasionando o aumento da pressão de pulso observada com a idade (LONDON *et al.*, 1993).

A rigidez arterial tem uma relação direta e positiva com a velocidade de onda de pulso (VOP), ou seja, quanto maior a velocidade, maior a rigidez arterial (DE MENDONÇA *et al.*, 2018). A aferição da VOP é normalmente aceita como o método mais simples, não invasivo, robusto e reprodutível para determinar a rigidez arterial (LAURENT *et al.*, 2006). A VOP se expressa na razão da distância entre dois pontos

do sistema arterial e o tempo gasto pela onda para percorrer essa distância (TOWNSEND *et al.*, 2015).

Sabe-se que a idade afeta a VOP, que é de aproximadamente 5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem e de aproximadamente 12 a 15 m/s em um indivíduo hipertenso de 60 anos de idade (PIZZI *et al.*, 2006). A VOP é reconhecida como o método padrão ouro para medir a rigidez arterial. É um preditor independente de morbimortalidade cardiovascular na população em geral; em idosos, e em pacientes com doenças cardiovasculares (WILLIUM- HANSEN *et al.*, 2006). Tal processo, apresentado nos parágrafos anteriores, pode ser identificado na imagem a seguir.

**Figura 6.** Propagação da Onda de Pulso gerada na contração cardíaca



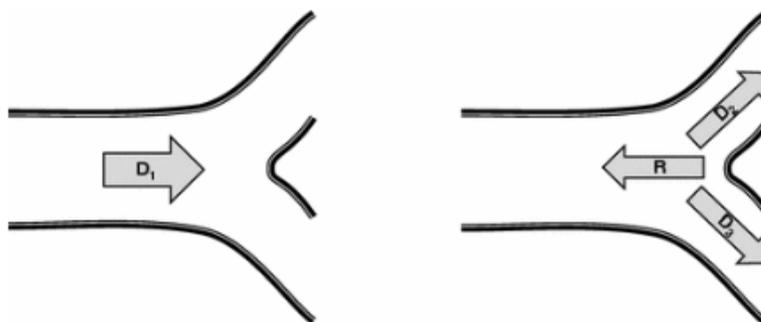
Fonte: Adaptado de Mikael *et al.* (2017)

A Pressão Arterial Sistólica (PAS) na aorta é menor e aumenta à medida que a onda de pulso é propagada para a periferia. A Pressão Arterial Diastólica (PAD) aumenta menos ou pode até diminuir. Dessa forma, a pressão de pulso (PP), que é a diferença entre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e a Pressão Arterial Diastólica (PAD), aumenta nas artérias periféricas, conforme apresentado na Figura 2 (MENDES-PINTO; RODRIGUES-MACHADO, 2019).

Portanto, a onda de pulso gerada pela contração do ventrículo esquerdo caminha pela árvore arterial numa velocidade de 5-15 m/s e, ao se deparar com bifurcações ou locais que apresentem maior resistência periférica, acarreta uma onda de reflexão que caminha no sentido retrógrado em direção ao coração (HAMILTON, *et al.*, 2007; BOUTOUYRIE, 2008; SALVI, 2012), conforme pôde ser

notado na Figura 6 e observado na Figura 7, apresentada abaixo. Em vista disso, pode se dizer que a onda reflexa percorre no sentido contrário à onda de pulso (HAMILTON, *et al.*, 2007; NAIDU; REDDY, 2012).

**Figura 7.** Onda Reflexa Gerada na Bifurcação da Aorta



Fonte: SALVI, 2012

Em decorrência do aumento da VOP, a onda reflexa chega previamente na aorta proximal no início da sístole. Tal fator leva ao aumento da Pressão Arterial Sistólica central (PASc). A Pressão de Aumentação (PA) mede a elevação absoluta entre os picos sistólicos. O Índice de Aumentação (AIx) é o resultado percentual, o aumento da pressão de pulso é consequente à onda retrógrada e é expresso pela razão entre PA e PP multiplicada por 100. Portanto, quanto maiores as reflexões das ondas de pulso, maior será o índice de aumento. Dessa forma, o AIx é apontado com um indicador indireto de rigidez arterial e um preditor de eventos cardiovasculares (LAURENT *et al.*, 2006; CHIRINOS *et al.*, 2012; HUSMANN *et al.*, 2015).

A análise da rigidez arterial pode ser realizada por métodos invasivos e não invasivos. Na clínica, os métodos não invasivos encontram aplicabilidade crescente e três técnicas podem ser utilizadas: avaliação da distensibilidade (dado pela medida simultânea do volume e da pressão intravascular) (GEPNER *et al.*, 2017), análise do formato da onda de pulso arterial (tonometria arterial) (CHESTER *et al.*, 2016) e medida da VOP. Este último, segundo consensos, o método padrão-ouro para medir a rigidez arterial (OLIVER; WEBB, 2003).

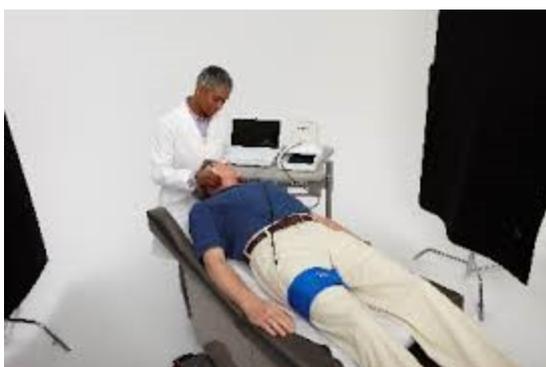
A Tonometria de Aplanção (TA) é o método pelo qual a morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria pode ser avaliada de maneira não invasiva, fornecendo o índice de rigidez (elasticidade) arterial. Essa técnica é

baseada nos princípios da tonometria ocular utilizada para aferição da pressão intraocular pela “aplanção” da superfície do globo ocular. É um sistema de análise da onda de pulso, que avalia, de maneira não invasiva, a rigidez do sistema arterial (BREVES, 2006; KIRIS *et al.*, 2012).

Para a determinação da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, são colocados dois transdutores sensíveis à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. É mensurado, pelo sistema, o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, à velocidade de registro de 150 mm/s (BREVES, 2006; GARCIA-ORTIZ *et al.*, 2012; DING *et al.*, 2013). A medida da distância entre os transdutores é, então, usada para calcular a VOP aórtica como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas (GARCIA-ORTIZ *et al.*, 2012; ACAR *et al.*, 2014).

O dispositivo SphygmoCor® (XCEL, modelo EM4C, AtCor Medical, Sydney, Austrália) é um dos mais utilizados para a realização de análise não invasiva da hemodinâmica central com foco na pressão arterial central e na medida de rigidez arterial. Pode-se, dessa forma, obter a forma de onda do pulso radial por TA com a calibração da pressão sanguínea braquial do braço e, então, calcular a Pressão Arterial Central (PAC) com cada algoritmo embutido. É um método indolor, rápido e fornece resultados instantâneos (GARCIA-ORTIZ *et al.*, 2012; DING *et al.*, 2013). O procedimento mencionado anteriormente pode ser visualizado na imagem a seguir.

**Figura 8.** Aferição das pressões centrais e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral



Fonte: EINST. SphygmoCor® XCEL. AtCor Medical (2019)

## 2.5 Diabetes na Rigidez Arterial de Idosos Hipertensos

A progressão da idade é considerada o principal fator biológico associado ao aumento da rigidez arterial. A obesidade, a dislipidemia, o DM, bem como a HAS são indicados como potenciais desencadeadores do incremento da rigidez arterial, sendo que as patologias crônicas com grande relevância são HAS e DM e, por sua vez, apresentam um componente inflamatório implícito (ALVIM *et al.*, 2017). A presença de DM e HAS está intimamente associada, e é difícil isolar os efeitos independentes e aditivos dessas condições nos valores da VOP (FERRANNINI; CUSHMAN, 2012).

Barnes *et al.* (2014) e Zubcevic *et al.* (2014) concluíram que o aumento da rigidez arterial, associado ao envelhecimento, está intimamente relacionado à elevação da atividade nervosa simpática e, conseqüentemente, da exacerbação do processo inflamatório. Os efeitos da HAS e DM sobre a rede vascular possuem aspectos comuns, pois ambos induzem respostas inflamatórias, aumento das fibras de colágeno em substituição a fibras elásticas e conseqüente depósito de íons de cálcio na parede arterial (ARONSON, 2003; BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; NIGAM *et al.*, 2003; SAFAR; LEVY; STRUIJKER-BOUDIER, 2003; O'ROURKE; NICHOLS, 2005), colaborando com a rigidez vascular encontrada nos pacientes portadores dessas doenças crônicas.

Muitos dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela disfunção vascular no diabetes são determinados pela hiperglicemia, que está associada à ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios e ao aumento do estresse oxidativo, levando à vasculopatia (MAZZONE; CHAIT; PLUTZKY, 2008). Níveis avançados de produto final de glicação avançada podem alterar a importante matriz de moléculas na parede do vaso (ARONSON, 2003). Além disso, alguns estudos mostram disfunção de células do músculo liso endotelial e vascular em indivíduos diabéticos em comparação com controles indicando que o Diabetes Mellitus tipo 2 pode reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial e atenuar a sensibilidade das células do músculo liso ao óxido nítrico (MCVEIGH, 1992).

Além disso, sabe-se que a HAS é um importante fator de risco cardiovascular e que a sua presença está intimamente relacionada ao enrijecimento de grandes artérias. Isso acontece em decorrência do estresse hemodinâmico crônico, que

resulta em danos mecânicos na parede arterial. Esse fator desencadeia a redução do componente elástico pela liberação e ativação de metaloproteinases, além da fragmentação das lâminas de elastina e ativação de respostas inflamatórias com a deposição de cálcio e colágeno (NIGAM *et al.*, 2003; SAFAR; LEVY; STRUIJKER-BOUDIER, 2003; O'ROURKE; NICHOLS, 2005).

Diversos estudos demonstraram que os pacientes com diabetes têm artérias mais rígidas que indivíduos normais, porém, vários fatores importantes associados também podem influenciar, tais como a idade do paciente, o gênero, a duração da doença, o grau de controle com o tratamento, o grau de complicações crônicas, podendo ocorrer também variações em função da artéria estudada (LUKICH *et al.*, 2010; VYSSOULIS *et al.*, 2012).

Estudos demonstraram que pacientes portadores de DM com Insuficiência Renal Crônica (IRC), em estágio final, apresentam maior espessamento da camada íntima da artéria carótida que aqueles que têm isoladamente diabetes ou Insuficiência Renal (IR) em estágio final. Com relação à rigidez da parede arterial da carótida e da aorta, estas apresentam-se aumentadas na presença do DM. O Diabetes Mellitus, ao lado da hipertensão arterial e do envelhecimento, pode induzir tais alterações em diferentes territórios arteriais (SAFAR *et al.* 2003).

Tedesco *et al.* (2004) demonstraram que a rigidez arterial é maior em indivíduos hipertensos diabéticos. Bruno *et al.* (2012) consolidaram as evidências apontadas pelos autores ao apontarem que há um aumento na rigidez arterial de indivíduos hipertensos diabéticos em comparação aos hipertensos não diabéticos. Yeboah *et al.* (2016) concluíram que indivíduos hipertensos diabéticos apresentaram redução na complacência arterial ou aumento na rigidez arterial em comparação aos sujeitos que apresentavam apenas uma das patologias.

Portanto, de forma complementar Ferreira *et al.* (2015) concluíram que a melhoria no controle glicêmico, Pressão Arterial, bem como a diminuição da Frequência Cardíaca (FC) é primordial para aliviar o impacto causado ou prevenir a progressão da rigidez arterial em indivíduos diabéticos.

### 3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional tem crescido significativamente nas últimas décadas e com isso ocorre o surgimento ou agravamento de patologias cardiovasculares já existentes.

Dentre o grupo das doenças cardiovasculares, as que apresentam o maior destaque são: a HAS e DM. Tais doenças podem levar o indivíduo a eventos cardiovasculares como infarto e acidente vascular encefálico.

As doenças supracitadas levam ao aumento da rigidez arterial (complacência diminuída). O enrijecimento arterial é algo que ocorre devido a uma associação entre o envelhecimento e as doenças referidas anteriormente.

No intuito de verificar a rigidez arterial foram criados métodos que aferem a velocidade de onda de pulso. Essa onda é a demonstração da energia que se difunde em todo o sistema circulatório, gerada a cada contração cardíaca e que caminha a uma velocidade dependente da elasticidade das artérias.

Portanto, este trabalho apresenta como justificativa a necessidade de verificar se a presença concomitante da HAS e DM tem efeitos somatórios na rigidez vascular de indivíduos idosos. O conhecimento dessa interação entre HAS e DM poderá direcionar normas de tratamento e prevenção.

#### **4 OBJETIVO**

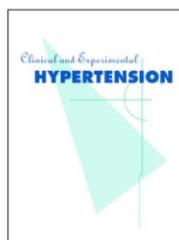
Verificar se pacientes idosos hipertensos com DM têm maior rigidez arterial central do que idosos com HAS sem DM.

## 5 HIPÓTESES

**5.1 Hipótese de Nulidade ( $H_0$ ):** A presença de Diabetes Mellitus em pacientes idosos hipertensos não está associada ao aumento da rigidez vascular.

**5.2 Hipótese Alternativa ( $H_1$ ):** A presença de Diabetes Mellitus em pacientes idosos hipertensos está associada ao aumento da rigidez vascular.

## 6 ARTIGO



Clinical and Experimental Hypertension

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iceh20>

## Association between diabetes mellitus and central arterial stiffness in elderly patients with systemic arterial hypertension

Romário Divino Vilarinho Galvão , Cristiane de Sousa Pereira , Ercilhana Gonçalves Batista Freitas , Damianna R. A. R. Teixeira Lima , Walkiria Almeida Martins Santos , Denis Fabiano Souza , Quintiliano Siqueira Schroden Nomelini & Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho

To cite this article: Romário Divino Vilarinho Galvão , Cristiane de Sousa Pereira , Ercilhana Gonçalves Batista Freitas , Damianna R. A. R. Teixeira Lima , Walkiria Almeida Martins Santos , Denis Fabiano Souza , Quintiliano Siqueira Schroden Nomelini & Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho (2020): Association between diabetes mellitus and central arterial stiffness in elderly patients with systemic arterial hypertension, Clinical and Experimental Hypertension

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1783547>



Published online: 23 Jun 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iceh20>



## Association between diabetes mellitus and central arterial stiffness in elderly patients with systemic arterial hypertension

Romário Divino Vilarinho Galvão, Cristiane de Sousa Pereira, Ercilhana Gonçalves Batista Freitas, Damianna R. A. R. Teixeira Lima, Walkiria Almeida Martins Santos, Denis Fabiano Souza, Quintiliano Siqueira Schroden Nomelini, and Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho

Internal Medicine Department, Federal University of Uberlândia (Universidade Federal De Uberlândia), Uberlândia, Brazil

### ABSTRACT

**Background:** Aging increases the risk of chronic diseases, especially cardiovascular diseases, leading to changes in cardiovascular anatomy and physiology even in the absence of other comorbidities. Numerous cardiovascular risk factors (CVRFs), such as diabetes mellitus (DM) and systemic arterial hypertension (SAH), can modify the functional and structural properties of large vessels, increasing arterial stiffness.

**Objective:** To determine whether elderly patients with hypertension with DM have greater central arterial stiffness than elderly patients with SAH without DM.

**Methods:** The Study of Pulse Wave Velocity in the Elderly in an Urban Area in Brazil (EVOPIU) included 1,192 patients aged  $\geq 60$  years who underwent applanation tonometry (AT) to evaluate carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). From this database, 1,133 patients were selected from 6 groups: NDN (nondiabetic normotensives; n: 127); DN (diabetic normotensives; n: 64); NDCH (nondiabetic controlled hypertensives; n: 168); DCH (diabetic controlled hypertensives; n: 275); NDH (nondiabetic hypertensives; n: 217) and DH (diabetic hypertensives; n: 282). All groups underwent AT to obtain cfPWV and central and peripheral arterial pressures.

**Results:** The pulse wave velocities found were as follows: NDN vs DN ( $8.9 \pm 0.2$  m/s vs  $9.4 \pm 0.2$ ;  $P = .103$ ); NDCH vs DCH ( $9.0 \pm 0.2$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = .04$ ) and NDH vs DH ( $9.2 \pm 0.1$  m/s vs  $9.6 \pm 0.1$  m/s;  $P = .045$ ). When the diabetic groups were compared, there were no differences in cfPWV values, and the same occurred when the nondiabetic groups were compared.

**Conclusions:** Elderly patients with diabetes and hypertension have greater central arterial stiffness than patients without diabetes and hypertension, regardless of systemic blood pressure control. The central arterial stiffness caused by vascular aging seems to be a common factor among all the studied groups.

### ARTICLE HISTORY

Received 30 April 2020  
Revised 3 June 2020  
Accepted 11 June 2020

### KEYWORDS

Elderly; arterial stiffness; hypertension; diabetes mellitus

### Introduction

Aging is one of the most important causes of the development of aortic and large arterial vessel stiffness in the elderly. This central vessel stiffness is considered a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality (1–6). Among the diseases that most affect the elderly, Systemic Arterial Hypertension (SAH) and Diabetes Mellitus type II (DM) (7) have common mechanisms of insult to the cardiovascular system (8). The global prevalence of SAH in elderly world population is calculated to be approximately 1 billion adults worldwide (9,10), while the prevalence of DM is 704.4 million (11).

Many of the pathophysiological mechanisms responsible for vascular dysfunction in DM are determined by glycemic levels, which are associated with the activation of pro-inflammatory transcription factors and increased oxidative stress (12). Elevated levels of the end products of glucose degradation may alter the cellular matrix of the vascular wall (13). In addition, some studies show dysfunction in endothelial cells and smooth muscle cells of the vessel wall in individuals with diabetes compared with that in normal controls. Type 2 DM can reduce the bioavailability of endothelial nitric oxide and

attenuate the sensitivity of smooth muscle cells to the nitric oxide (14–17).

In hypertension, chronic hemodynamic stress results in mechanical damage to the arterial wall. This factor triggers a reduction in the elastic component via the release and activation of metalloproteinases, in addition to the fragmentation of elastin sheets and the activation of inflammatory responses involving calcium and collagen deposition (18–20). Concomitant hypertension and DM associated with vessel aging may accelerate the vascular stiffening process in the elderly. The objective of this study was to determine whether elderly patients with hypertension and DM have greater central arterial stiffness than elderly patients with hypertension without DM.

### Materials and methods

#### EVOPIU study

The Study of Pulse Wave Velocity in the Elderly in an Urban Area in Brazil (Estudo da Velocidade de Onda de Pulso em Idosos em Área Urbana no Brasil – EVOPIU) is

a population-based prospective cohort study that aimed to determine the occurrence of cardiovascular events related to the pulse wave velocity in the elderly over a 4-year follow-up period (from 2014 to 2018). Participants aged 60 years or older were included, and those with chronic renal failure undergoing dialysis, known neoplasms, and those unable to remain in the supine position during the applanation tonometry (AT) examination or wheelchair-bound were excluded. The convenience sample size consisted of 1,204 elderly individuals and, after exclusion according to the cited criteria, the final sample comprised 1,192 participants (21). This study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Uberlândia (CAAE n. 37440114.3.0000.5152) and was funded by the Research Support Foundation of Minas Gerais (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG). All participants were informed about the study and signed an informed consent form.

#### **Association between DM and arterial stiffness in elderly patients with hypertension**

The present research was a cross-sectional study in which patients were selected during the first medical visit of the EVOPIU study. A total of 59 patients were excluded because they did not have brachial blood pressure (BP) measurements in triplicate; therefore, 1,133 patients were ultimately included in the study. Six groups were formed: NDN (nondiabetic normotensives; n: 127); DN (diabetic normotensives; n: 64); NDCH (nondiabetic controlled hypertensives; n: 168); DCH (diabetic controlled hypertensives; n: 275); NDH (nondiabetic hypertensives; n: 217) and DH (diabetic hypertensives; n: 282).

Brachial SAH was considered mean BP values  $\geq 140/90$  mmHg obtained for 3 consecutive BP measurements with the patient using, or not, antihypertensive drugs; controlled hypertension was considered BP  $< 140/90$  mmHg with the patient using antihypertensive drugs; and normotension was considered BP  $< 140/90$  mmHg with the patient not using antihypertensive drugs. DM was considered patients with fasting blood glucose  $> 100$  mg/dL, which included patients with prediabetes and diabetes, as well as all patients using oral hypoglycemics and/or insulin regardless of blood glucose values.

#### **Applanation Tonometry (AT)**

We measured AT with a SphygmoCor® XCEL device, (model EM4 C; AtCor Medical, Sydney, Australia), with which the brachial (b) and central (c) systolic, diastolic, pulse and mean arterial pressures (SPb, SPc, DPb, DPc, PPb and PPc, MAPb, MAPc, respectively), augmented pressure (AP), augmentation index adjusted for a heart rate of 75 bpm (Aix%), heart rate (HR) and carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV) were measured. The measurement of brachial arterial pressure was performed in triplicate with the patient at rest for 10 min and with the cuff fit to the circumference of the participant's arm.

#### **Brachial Blood Pressure Measurements (bBP)**

After 10 min of rest, brachial systemic blood pressure was assessed in a seated position three consecutive times at 3-min intervals labeled the first, second and third blood pressure measurements at each medical visit in the right arm. For the first two measurements, an automatic digital oscillometric blood pressure (BP) device (HE 7200 Intelli-Sense Omron Hem®, Brazil) was used; the third measurement was performed with a SphygmoCor®, Sydney, AU. We used triplicate measurements of blood pressure, considering each one of the three measures separately (named the first, second and third measurements) and reporting the arithmetic mean of the three measurements. The sizes of BP cuffs were adjusted to the arm circumference.

#### **Statistical analysis**

For all variables, a completely randomized design (CRD) model with one factor was used to determine significant differences between the groups. Assumptions regarding normality of distribution, independence of residuals and homogeneity of variances were tested. Only the variable body mass index (BMI), after logarithmic transformation, met the assumptions of the CRD model and was tested using the ANOVA F-test followed by the Scott-Knott multiple comparisons test. When the assumptions were not met, the nonparametric Kruskal-Wallis test was applied. The Shapiro-Wilk test for the normality of residuals, Levene's test for homogeneity of variances and Durbin-Watson test for independence of residuals were applied. Mean followed by standard error. Median followed by interquartile range. The analyses were performed using R version 2018 and Stata version 15 (StataCorp LLC).

#### **Results**

The results were separated into 3 tables. Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics of the analyzed groups. There was a greater predominance of females in all groups, except in the DN group; the oldest mean age was found in the NDH group. The highest blood glucose values were found in the DH group.

The BP profile and cfPWV of the evaluated groups are shown in Table 2. The highest SPb, PPb, SPc and PPc values were observed in the groups with hypertension, with and without DM (DH and NDH). Regarding cfPWV, the highest values were noted in the diabetic and hypertensive groups (DCH and DH), regardless of BP control.

Table 3 shows the distribution of antihypertensive drugs in the different studied groups. The most widely used drugs were angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) in the hypertensive groups with and without DM.

#### **Discussion**

The results obtained in this study show that elderly normotensive patients with and without DM have similar cfPWV values ( $8.9 \pm 0.2$  vs.  $9.4 \pm 0.2$  m/s,  $P = .103$ ). This finding suggests that

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of the study groups.

Variable	NDN n = 127 (11.21%)	DN n = 64 (5.65%)	NDCH n = 168 (14.83%)	DCH n = 275 (24.27%)	NDH n = 217 (19.15%)	DH n = 282 (24.89%)
Sex (n) (%)						
Age (years)	66.0 (9.0)	67.0 (8.0)	68.0 (11.0)	68.0 (10.0)	71.0 (13.0)	69.0 (9.0)
Height (m)	1.57 ± 0.008	1.58 ± 0.15	1.58 ± 0.007	1.58 ± 0.006	1.56 ± 0.007	1.57 ± 0.006
Weight (kg)	62.0 (15.3)	73.5 (16.5)	67.5 (18.0)	72.0 (19.2)	64.7 (20.0)	72.5 (19.6)
AC (cm)	89.0 (16.0) d	100.0 (11.0) ab	97.0 (15.0) bc	100.0 (13.0) a	95.0 (17.0) c	102.0 (15.0) a
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.87 ± 0.4 c	28.48 ± 0.6 a	27.33 ± 0.4 b	29.38 ± 0.3 a	27.16 ± 0.4 b	30.23 ± 0.3 a
TC (mg/dL)	200.0 (49.7) a	195.5 (49.0) ab	188.5 (51.2) b	184.0 (57.5) b	205.0 (49.2) a	185.0 (55.2) b
HDL-c (mg/dL)	51.0 (21.5) a	48.0 (18.0) bc	50.0 (21.7) ab	44.7 (19.0) c	51.5 (19.7) a	45.0 (18.0) c
LDL-c (mg/dL)	115.8 (45.2) ab	117.0 (46.0) abc	113.0 (41.2) bc	103.0 (44.9) d	124.0 (45.5) a	108.0 (49.0) cd
TG (mg/dL)	104.5 (70.3) d	142.0 (71.0) ab	116.0 (63.7) cd	149.0 (92.2) a	126.0 (71.3) bc	144.4 (89.2) a
Blood glucose (mg/dL)	91.0 (10.2) d	106.0 (10.5) c	91.0 (6.6) d	111.2 (24.9) b	91.9 (8.3) d	116.6 (33.5) a
UA (mg/dL)	4.9 (1.5) c	5.25 (2.2) bc	5.6 (2.4) b	6.0 (2.2) a	5.3 (1.9) b	6.1 (2.1) a
Urea (mg/dL)	29.9 (9.4) b	31.4 (14.4) ab	34.6 (15.9) a	34.0 (13.0) a	33.7 (15.0) a	32.8 (11.2) a
Creatinine (mg/dL)	0.74 (0.3) b	0.83 (0.3) a	0.83 (0.3) a	0.81 (0.3) a	0.84 (0.3) a	0.80 (0.3) a

AC: abdominal circumference; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; UA: uric acid. Means followed by different lowercase letters in rows differ significantly according to the Scott-Knott test at the 0.05 significance level for BMI; for the other variables, medians with interquartile ranges followed by different lowercase letters in rows differ significantly according to the Kruskal-Wallis test at the 0.05 significance level. The Shapiro-Wilk test for the normality of residuals, Levene's test for homogeneity of variances and Durbin-Watson test for independence of residuals were applied. Mean followed by standard error. Median followed by interquartile range.

under these specific conditions, the presence of DM in the absence of SAH was not sufficient to differentiate the 2 groups in regard to central arterial stiffness. In contrast, in the presence of hypertension, controlled or not, cPWV was higher in individuals with diabetes (Table 2).

Vascular health proposed by Niiranen et al. (22) assumes normotensive individuals without comorbidities and cPWV < 7.6 m/s. Thus, it is possible that elderly NDN patients already present structural damage to the vessel wall due to vascular aging because in the present study the cPWV values found are superior to those defined for vascular health. When comparing the cPWV of the NDN group with that of the DN group, we did not observe significant differences between them ( $8.9 \pm 0.2$  vs.  $9.4 \pm 0.2$  m/s;  $P = .103$ ), suggesting that possible increases in arterial stiffness caused by DM may not be detected by the method used. Li et al. (23) showed that patients with glucose intolerance have higher cPWV values than individuals with a normal glucose tolerance curve, but the studied groups were not exclusively composed of elderly individuals. In nonelderly normotensive adults, Alvim et al. (24) detected greater arterial stiffness in patients with diabetes than in controls without diabetes. However, these authors did not classify their groups by BP levels but rather by the presence or absence of DM. Therefore, the groups contained individuals with different BP values, which could explain the different results found by the authors and our study. In normotensive individuals, Yeboah, Antwi and Gyan (25) detected higher arterial stiffness in those with DM. However, the patients were not elderly, and the authors did not adjust the cPWV values found for MAPb. In our study, the cPWV values were different before and after adjusting for cofounders such as age, sex and MAPb, demonstrating the need for adjusting this variable.

The effects of SAH and DM on the vascular network have common pathophysiological aspects because both induce inflammatory responses, an increase in collagen fibers to replace elastic fibers and the deposition of calcium ions in the arterial wall (12,17–19,26). Because DM and SAH are closely associated in the elderly, it is difficult to isolate the independent

and additive effects of these conditions on central arterial stiffness (27). Data from the present study indicate that DM is a contributory factor to the increased cPWV values in elderly patients with controlled or uncontrolled hypertension.

Our results are similar to those described by Tedesco et al. (28) who reported greater arterial stiffness in individuals with diabetes and hypertension, albeit nonelderly. Additionally, Bruno et al. (29) showed that there was an increase in arterial stiffness in individuals with DM and SAH than in those without diabetes and with hypertension. In addition to this, Yeboah et al. (30) concluded that nonelderly individuals with diabetes and hypertension showed reduced arterial compliance or increased arterial stiffness compared with individuals with only one of these comorbidities. The present study indicates that increased arterial stiffness associated with diabetes and hypertension also occurs in the elderly.

When exploring the relationship between arterial stiffness and the incidence of DM, Muhammad et al. (31) found that elderly individuals with the highest tertile of cPWV exhibited a higher incidence of DM. In the initial group including all patients, 49% used antihypertensives, showing that there was no distinction between those who were hypertensive or not. These data corroborate the results found in our study because when comparing DCH and DH, cPWV was not different between these groups but was elevated compared with the corresponding controls without diabetes. Loehr et al. (32) in elderly patients with controlled hypertension confirmed that prediabetes or diabetes exhibited higher arterial stiffness compared to those with normal blood glucose levels.

Our study resulted in data not observed in other studies, such as the NDN group, whose vascular stiffness can be attributed only to the aging factor because its members did not have other comorbidities. This factor was important for comparing the additional effects on arterial stiffness caused by SAH and DM. The present study has limitations inherent to cross-sectional studies because BP and AT measurements, as well as the laboratory and anthropometric data of patients, were obtained on a single occasion. These values

**Table 2.** Systemic arterial pressure and pulse wave velocity in elderly patients by study group.

Variable	NDN	DN	NDCH	DCH	NDH	DH
	n = 127 (11.21%)	n = 64 (5.65%)	n = 168 (14.83%)	n = 275 (24.27%)	n = 217 (19.15%)	n = 282 (24.89%)
SPb (mmHg)	125.5 (12.5) c	127.0 (11.0) bc	128.0 (14.1) bc	127.0 (14.0) b	152.0 (18.8) a	153.0 (18.6) a
DPb (mmHg)	73.0 (11.7) bc	75.5 (12.3) b	74.0 (11.0) b	72.0 (10.7) c	84.0 (16.0) a	84.0 (13.9) a
HRb (bpm)	73.0 (13.0) a	75.0 (14.0) a	73.0 (16.0) a	74.0 (18.0) a	74.0 (19.0) a	75.0 (16.0) a
PPb (mmHg)	51.0 (14.1) c	51.0 (9.2) c	52.0 (11.9) c	54.0 (12.7) b	70.0 (16.3) a	71.0 (15.7) a
MAPb (mmHg)	90.2 (10.9) bc	92.6 (10.3) b	92.4 (10.8) b	90.6 (8.5) c	107.1 (13.1) a	107.22 (12.0) a
SPc (mmHg)	117.0 (15.7) d	122.5 (13.0) cd	122.5 (18.5) bc	124.0 (19.0) b	141.5 (22.7) a	144.0 (18.0) a
DPc (mmHg)	79.0 (13.0) b	80.0 (11.0) b	80.0 (14.0) b	80.0 (13.0) b	90.0 (17.7) a	89.0 (13.0) a
HRc (bpm)	72.0 (14.0) a	73.5 (16.0) a	72.0 (15.0) a	73.0 (19.0) a	73.0 (20.0) a	75.0 (16.0) a
PPc (mmHg)	39.0 (13.0) d	39.5 (15.0) cd	42.0 (15.5) c	45.0 (18.7) b	52.5 (24.7) a	54.0 (18.7) a
MAPc (mmHg)	93.0 (12.0) c	98.0 (8.0) bc	96.0 (13.7) b	98.0 (14.7) b	110.5 (17.5) a	112.0 (14.0) a
AP (mmHg)	14.0 (8.0) b	12.5 (12.0) b	15.0 (11.0) b	15.0 (14.0) b	17.0 (16.0) a	19.0 (14.0) a
Aix (%)	33.0 (17.3) a	29.0 (18.2) a	31.0 (18.3) a	34.0 (20.4) a	33.0 (18.6) a	34.0 (19.6) a
Adj cFPWV (m/s)	8.9 ± 0.2 b	9.4 ± 0.2 b	9.0 ± 0.2 b	9.6 ± 0.1 a	9.2 ± 0.1 b	9.6 ± 0.1 a

SPb: brachial systolic pressure; DPb: brachial diastolic pressure; HRb: brachial heart rate; PPb: brachial pulse pressure; MAPb: brachial mean arterial pressure; SPc: central systolic pressure; DPc: central diastolic pressure; PPc: central pulse pressure; HRc: central heart rate; MAPc: central mean arterial pressure; AP: augmented pressure; Aix: augmentation index; cFPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. Means with standard errors with different lowercase letters in rows differ significantly by the Scott-Knott test at the 0.05 significance level for cFPWV; for the other variables, medians with interquartile ranges followed by different lowercase letters in rows differ significantly by the Kruskal-Wallis test at the 0.05 significance level. The Shapiro-Wilk test for normality of residuals, Levene's test for homogeneity of variances and Durbin-Watson test for independence of residuals were applied.

**Table 3.** Distribution of antihypertensive drugs in the studied groups.

	NDN	DN	NDCH	DCH	NDH	DH
<b>Pharmacological Class</b>	n = 127	n = 64	n = 168	n = 275	n = 217	n = 282
a	0%	0%	64%	64%	44%	60%
B	0%	0%	35%	37%	35%	39%
C	0%	0%	12%	22%	19%	27%
D	0%	0%	75%	79%	57%	66%

a: Diuretics, B: B-blockers, C: Calcium channel blockers and D: Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). Percentages (%). NDCH vs DCH vs NDH vs DH:  $P > 0.05$ .

may differ from those that would be obtained in a longitudinal study. The antihypertensives prescribed to the hypertensive groups with and without DM could change the cFPWV, but the percentage of use of these drugs was similar among the groups (Table 3).

Based on our data, it is concluded that elderly patients with diabetes and hypertension have greater central arterial stiffness than patients without these diseases regardless of systemic BP control. The central arterial stiffness caused by vascular aging seems to be a common factor among all the groups studied.

### Authors' contributions

All authors are responsible for designing the study, writing the manuscript and approving the final version to be published.

### Ethics statement

This study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Uberlândia (CAAE n. 37440114.3.0000.5152), and the participants signed an informed consent form.

### Acknowledgments

Research Support Foundation of Minas Gerais (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG)

### Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### Funding

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG.

### References

- Cheitlin MD. 2003. Cardiovascular physiology-changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* 12(1):9–13. doi:10.1111/j.1076-7460.2003.01751.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, 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(7):636–46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. 2001. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 37(5):1236–41. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1236.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos a, Lacolley P, Laurent S. 2002. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 39(1):10–15. doi:10.1161/hy0102.099031.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. 2003. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 34(5):1203–06. doi:10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
- William-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. 2006. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 113(5):664–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.10.5579342.
- Benetos A, Waerber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. 2002. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* 15(12):1101–08. doi:10.1016/S0895-7061(02)03029-7.
- Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Danielli N. 2017. Arterial ageing: from

- endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 281(5):471–82. doi:10.1111/joim.12605.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
  10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blish MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update a Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):28–292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
  11. International Diabetes Federation. *IDF Atlas.* 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4.
  12. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. 2008. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *lancet.* 371(9626):1800–09. doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
  13. Aronson D. 2003. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens.* 21(1):3–12. doi:10.1097/00004872-200301000-00002.
  14. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. 1992. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 35(8):771–76. doi:10.1007/bf00429099.
  15. Naka KK, Papatheassiou K, Bechlioulis A, Kazakos N, Pappas K, Tigas S, Makriyannis D, Tsatsoulis A, Michalis LK. 2012. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 11(1):127. doi:10.1186/1475-2840-11-127.
  16. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. 2002. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 25(6):1055–59. doi:10.2337/diacare.25.6.1055.
  17. Watts GF, O'Brien SF, Silvester W, Millar JA. 1996. Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia. *Clin Sci.* 91(5):567–73. doi:10.1042/cs0910567.
  18. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC. 2003. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 92(4):395–99. doi:10.1016/s0002-9149(03)00656-8.
  19. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. 2003. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 107(22):2864–69. doi:10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4.
  20. O'Rourke MF, Nichols WW. 2005. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 45(4):652–58. doi:10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8.
  21. Mendonça GS, Souza DF, Brunelli ACA, Peres CIO, Freitas EGB, Lacerda GN, Dorneles MC, Peixoto AJ, Ferreira-Filho SR. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertension.* 2018;20(9):1285–93. doi:10.1111/jch.13358. Epub 2018 Jul 24.
  22. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a Western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2017;70(2):267–74. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026. Epub 2017 May 30.
  23. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):658–62. doi:10.1210/jc.2011-2595. Epub 2012 Feb 15.
  24. Alvim RO, Santos PCJL, Musso MM, Cunha RS, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC. 2013. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr.* 5(1):45. doi:10.1186/1758-5996-5-45.
  25. Yeboah K, Antwi DA, Gyan B. Arterial stiffness in nonhypertensive type 2 diabetes patients in Ghana. *Int J Endocrinol.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/6107572.
  26. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. 2008. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(6):940–50. doi:10.1590/S0004-27302008000600005.
  27. Ferrannini E, Cushman WC. 2012. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet.* 380(9841):601–10. doi:10.1016/S0140-6736(12)60987-8.
  28. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R. 2004. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 18(7):469. doi:10.1038/sj.jhh.1001690.
  29. Bruno RM, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, Landini L, Cartoni G, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2012;55(6):1847–55. doi:10.1007/s00125-012-2517-1. Epub 2012 Mar 13.
  30. Yeboah K, Antwi DA, Gyan B, Govoni V, Mills CE, Cruickshank JK, Amoah AGB. Arterial stiffness in hypertensive and type 2 diabetes patients in Ghana: comparison of the cardio-ankle vascular index and central aortic techniques. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):53. doi:10.1186/s12902-016-0135-5.
  31. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, Nilsson PM, Engström G. Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1739–45. doi:10.2337/dc17-1071. Epub 2017 Sep 29.
  32. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, Pankow JS, Wright JD, Griswold ME, Wagenknecht LE, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC study. *Am J Hypertens.* 2016;29(9):1038–45. doi:10.1093/ajh/hpw036. Epub 2016 Apr 11.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACAR, R. D. *et al.* P-wave dispersion and its relationship to aortic stiffness in patients with acute myocardial infarction after cardiac rehabilitation. **ARYA atherosclerosis**, v. 10, n. 4, p. 185, 2014.

ALLHAT, O. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipi. **Jama**, v. 288, p. 2981-2997, 2002.

ALVIM, R. O *et al.* Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 5, n. 1, p. 45, 2013. doi:10.1186/1758-5996-5-45

ALVIM, R. O *et al.* Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 433-441, 2017. doi: 10.5935/2359-4802.20170053

ARONSON, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. **Journal of hypertension**, v. 21, n. 1, p. 3-12, 2003. doi:10.1097/00004872-200301000-00002

BAKRIS, G. L.; RITZ, E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. **J Am Soc Hypertens.**, v. 3, p. 80-83, 2009.

BARBOSA, J. H. P. *et al.* Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 1, p.113-124, 2009. doi:10.1590/s1415-52732009000100011

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940-950, 2008. doi:10.1590/s0004-27302008000600005

BARNES, J. N. *et al.* Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. **Hypertension**, v. 63, n. 2, p. 303-308, 2014.  
doi:10.1161/hypertensionaha.113.02393

BARONE, B *et al.* Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, p. 9, 2007.  
doi:10.1590/s0004-27302007000900005

BENETOS, A. *et al.* Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. **American journal of hypertension**, v. 15, n. 12, p. 1101-1108, 2002. doi:10.1016/s0895-7061(02)03029-7

BENETOS, A.; SALVI, P.; LACOLLEY, P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the ‘hypertension era’?. **Journal of hypertension**, v. 29, n. 4, p. 646-652, 2011. doi:10.1097/hjh.0b013e3283424be0

BEN-SHLOMO, Y. *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 7, p. 636-646, 2014. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063

BLACHER, J. *et al.* Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. **Journal of hypertension**, v. 17, n. 2, p. 237-244, 1999. doi:10.1097/00004872-199917020-00008

BORTOLOTTO, L. A. Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas. **147 American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison**, p. 161, 2004.

BOUTOUYRIE, P. *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. **Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 10-15, 2002. doi:10.1161/hy0102.099031

BOUTOUYRIE, P. New techniques for assessing arterial stiffness. **Diabetes & metabolism**, v. 34, p. 21-26, 2008. doi:10.1016/s1262-3636(08)70099-5

BOZORGMEHR, K. *et al.* Practice network-based care management for patients with type 2 diabetes and multiple comorbidities (GEDIMApplus): study protocol for a

randomized controlled trial. **Trials**, v. 15, n. 1, p. 243, 2014. doi:10.1186/1745-6215-15-243

BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 4 p. 553, 2010.

BRANDÃO, A.A.; MOTA, M.M.; MACHADO, C.A. Livro Hipertensão-Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2007.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). População brasileira envelhece em ritmo acelerado. 2008. Disponível em: <https://objetodignidade.wordpress.com/2012/06/15/ibge-populacao-brasileira-envelhece-em-ritmo-acelerado/>. Acesso em: 28 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores de Morbidade. Taxa de Internação hospitalar (SUS) por causas selecionadas. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d29.def>. Acesso em 27 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília : Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde. **Envelhecimento ativo: uma política de saúde**. Brasília-DF, 2005

BREVES, C. Augmentation Index–novo preditor de risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens vol**, v. 13, n. 1, p. 63-64, 2006.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615-1625, 2005. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615

BRUNO, R. M. *et al.* Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. **Diabetologia**, v. 55, n. 6, p. 1847-1855, 2012. doi:10.1007/s00125-012-2517-1

CARMO, W. F. S. A. **Percepção sobre alimentação e os medicamentos entre portadores de diabetes tipo 2 frequentadores de uma associação filantrópica.** Dissertação (mestrado acadêmico). Universidade Federal de Juiz de Fora. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Juiz de Fora, 2014.

CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 725-733, 2003. doi:10.1590/s0102-311x2003000300005

CASTRO, A. B. S. *et al.* Observatório Epidemiológico. n. 2, 37. ed., 2011.

CECELJA, M.; CHOWIENCZYK, P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. **Hypertension**, v. 54, n. 6, p. 1328-1336, 2009. doi:10.1161/hypertensionaha.109.137653

CEFALU, C. A. Theories and mechanisms of aging. **Clinics in geriatric medicine**, v. 27, n. 4, p. 491-506, 2011. doi:10.1016/j.cger.2011.07.001

CHEITLIN, M. D. Cardiovascular physiology—changes with aging. **The American journal of geriatric cardiology**, v. 12, n. 1, p. 9-13, 2003. doi:10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x

CHESTER, R. *et al.* Reflection Magnitude, a measure of arterial stiffness, predicts incident congestive heart failure in men but not women: multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 13 Supplement, p. 1314, 2016. doi:10.1016/s0735-1097(16)31315-8

CHIRINOS, J. A. *et al.* Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 21, p. 2170-2177, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.054

CHIRINOS, J. A. *et al.* Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. **Diabetes care**, v. 36, n. 8, p. 2359-2365, 2013. doi: 10.2337/dc12-1463

CHIRINOS, J. A. et al. Impact of diabetes mellitus on ventricular structure, arterial stiffness, and pulsatile hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 4, p. e011457, 2019. doi: 10.1161/JAHA.118.011457

CHRISTEN, A. I. et al. Velocidad de la onda de pulso: relevancia de la edad en normotensión, hipertensión esencial e hipertensión limítrofe. **Rev. Argent. Cardiol**, v. 83, n.1, p. 112-118, 2015. doi:10.7775/rac.es.v83.i2.4619

CHOR, D. et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil study. **PLOS one**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0127382

CIOSAK, S. I. et al. Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, p. 1763-1768, 2011. doi:10.1590/s0080-62342011000800022

CLARK, M. A. et al. **Farmacologia ilustrada-5**. Artmed Editora, 2013.

COSTANTINO, S.; PANENI, F.; COSENTINO, F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 8, p. 2061–2073, 2016. doi:10.1113/jp270538

COTRAN, S. R.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Pâncreas. **Patologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan. 1994. Cap. 17.

DAHLÖF, B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 366, n. 9489, p. 895-906, 2005. doi:10.1016/s0140-6736(05)67185-1

DALEY, M. J.; SPINKS, W. L. Exercise, mobility and aging. **Sports Medicine**, v. 29, n. 1, p. 1-12, 2000. doi:10.2165/00007256-200029010-00001

DAMIANI D.; DAMIANI D. Complicações Hiperglicêmicas. no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 2, p. 367-374, 2008. doi:10.1590/s0004-27302008000200025

DE MENDONÇA, G. S. *et al.* Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 9, p. 1285-1293, 2018. doi:10.1111/jch.13358

DE OLIVEIRA, J. E. P.; VENCIO, S. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014**. Grupo Gen-AC Farmacêutica, 2014.

DESA, U. N. United nations department of economic and social affairs, population division. World population prospects: The 2015 revision, key findings and advance tables. In: **Technical Report**. Working Paper No. ESA/P/WP. 241, 2015.

DING, F. H. *et al.* Comparison of the SphygmoCor and Omron devices in the estimation of pressure amplification against the invasive catheter measurement. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 1, p. 86-93, 2013. doi:10.1097/hjh.0b013e32835a8eca

EBERLY, L. E. *et al.* Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 848-854, 2003. doi:10.2337/diacare.26.3.848

EDCED D. A.; BRAGA D. C. **Interação entre pré-hipertensão e obesidade na incidência de hipertensão em adultos assistidos pelo programa médico de família de Niterói, Brasil**. Niterói: UFF, 2013.

EGAN, B. M.; ZHAO, Y.; AXON, R. Neal. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. **Jama**, v. 303, n. 20, p. 2043-2050, 2010. doi:10.1001/jama.2010.650

EINST. SphygmoCor® XCEL. AtCor Medical. Disponível em: <https://www.einstinc.com/sphygmocor-xcel/>. Acessado em: 03 de setembro de 2019.

Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Statistical Data of Older Americans 2009. 2009, p. 1-16. Disponível . Acesso em: 30 Ago. 2019.

FERRANNINI, E.; CUSHMAN, W. C. Diabetes and hypertension: the bad companions. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 601-610, 2012. Ferrannini, E., & Cushman, W. C. (2012). doi:10.1016/s0140-6736(12)60987-8

FERRARI, A.; RADAELLI, A.; CENTOULA, M. Aging and the cardiovascular system. **J Appl Physiol**, v. 95, n. 1, p. 591-2597, 2003.

FERREIRA, M. T. *et al.* Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. **Diabetes Care**, v. 38, n. 5, p. 897-904, 2015. doi:10.2337/dc14-2791

FIRDAUS, M.; SIVARAM, C. A.; REYNOLDS, D. W. Prevention of Cardiovascular Events by Treating Hypertension in Older Adults: An Evidence-Based Approach. **The journal of clinical hypertension**, v. 10, n. 3, p. 219-225, 2008. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07428.x

FRANCISCO, P. M. S. B. *et al.* Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. **Cadernos de saúde pública**, v. 26, p. 175-184, 2010. doi:10.1590/S0102-311X2010000100018

FRANKLIN, S. S. *et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 96, n. 1, p. 308-315, 1997. doi: 10.1161/01.CIR.96.1.308

FREITAS, E. G. B.; SOUZA, D. F.; FERREIRA-FILHO, S. R. Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 43, n. 6, p. 1765-1771, 2018. doi: 10.1159/000495634

FREITAS, L. R. S.; GARCIA, L. P. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 1, p. 07-19, 2012. doi: 10.5123/S1679-49742012000100002

GARCIA-ORTIZ, L. *et al.* Comparison of two measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. **Hypertension Research**, v. 35, n. 6, p. 617-623, 2012. doi:10.1038/hr.2012.3

GEPNER, A. D. *et al.* Progression of carotid arterial stiffness with treatment of hypertension over 10 years: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 87-95, 2017. doi:10.1161/hypertensionaha.116.08402

GOLDIN, A. *et al.* Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, n. 6, p. 597-605, 2006. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854

GOTTSÄTER, M. *et al.* Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 5, p. 957, 2015. doi: 10.1097%2FHJH.0000000000000520

GROSSMAN, E.; MESSERLI, F. H. Hypertension and diabetes. **Adv Cardiol.**, v. 45, p. 82-106, 2008. doi:10.1159/000115189

HAMILTON, P. K. *et al.* Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. **Clinical Science**, v. 113, n. 4, p. 157-170, 2007. doi:10.1042/cs20070080

HANSSON, L. *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. **The Lancet**, v. 354, n. 9192, p. 1751-1756, 1999a. doi:10.1016/s0140-6736(99)10327-1

HANSSON, L. *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. **The Lancet**, v. 353, n. 9153, p. 611-616, 1999b. doi:10.1016/s0140-6736(98)05012-0

HENRY, R. M. A *et al.* Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. **Circulation**, v. 107, n. 16, p. 2089-2095, 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000065222.34933.FC

HERRINGTON, W. G.; MASON, P. D. Slowing the progression of chronic kidney disease. **British Journal of Hospital Medicine (2005)**, v. 70, n. 11, p. 634-638, 2009. doi:10.12968/hmed.2009.70.11.45052

HUSMANN, M. *et al.* Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. **Vasa**, v. 44, n. 5, p. 341-8, 2015. doi: 10.1024/0301-1526/a000452

International Diabetes Federation. IDF Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.

IZZO, J. L. Brachial vs. central systolic pressure and pulse wave transmission indicators: a critical analysis. **American journal of hypertension**, v. 27, n. 12, p. 1433-1442, 2014. doi:10.1093/ajh/hpu135

JACOB FILHO, W. Envelhecimento e atendimento domiciliário. In: Duarte YAO, Diogo MJD'E. **Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico**. p. 19-26. São Paulo: Atheneu; 2000.

JAMES, P. A. *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **Jama**, v. 311, n. 5, p. 507-520, 2014.

JANNER, J. H. *et al.* High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. **European journal of preventive cardiology**, v. 20, n. 6, p. 1005-1012, 2013. doi:10.1177/2047487312449588

KANNEL, W. B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. **Jama**, v. 275, n. 20, p. 1571-1576, 1996. doi:10.1001/jama.1996.03530440051036

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Tradução de Patrícia Lydie Voeux. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1046 p.

KEARNEY, P. M. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **The lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217-223, 2005. doi:10.1016/s0140-6736(05)17741-1

KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes care**, v. 21, n. 9, p. 1414-1431, 1998. doi:10.2337/diacare.21.9.1414

KIRIS, A. *et al.* Carotid-femoral pulse wave velocity in patients with isolated coronary artery ectasia: an observational study. **Anadolu Kardiyol Derg**. v. 12, n. 4, p. 313-319, 2012. doi:10.5152/akd.2012.095

KJELDSEN, S. E.; AKSNES, T. A.; RUILOPE, L. M. Clinical implications of the 2013 ESH/ESC hypertension guidelines: targets, choice of therapy, and blood pressure monitoring. **Drugs in R&D**, v. 14, n. 2, p. 31-43, 2014. doi: 10.1007/s40268-014-0049-5

LAKATTA, E. G. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 1, n. 5, p. 302-340, 2007. doi: 10.1016/j.jash.2007.05.001

LAURENT, S. *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p. 1236-1241, 2001. doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236

LAURENT, S. *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. **Stroke**, v. 34, n. 5, p. 1203-1206, 2003. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64

LAURENT, S. *et al.* Harry Struijker-Boudier on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. 2006.

LAURENT, S. *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European heart journal**, v. 27, n. 21, p. 2588-2605, 2006b. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254

LEWINGTON, S. *et al.* 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. **The Lancet**. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in: **Lancet**. 2003;361(9362):1060.

LOEHR, L. R. *et al.* Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC study. **American journal of hypertension**, v. 29, n. 9, p. 1038-1045, 2016. doi:10.1093/ajh/hpw036

LONDON, G. M.; MARCHAIS, S. J.; GUERIN, A.P.; METIVIER, F.; PANNIER, B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. **Kidney Int Suppl.**, v. 41, p. S42-9, 1993.

LUKICH, E. *et al.* Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and

normal controls. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 26, n. 5, p. 365-370, 2010. doi: 10.1002/dmrr.1086

MAGLIANO, E. S. *et al.* Prevalence of arterial hypertension among Brazilian adolescents: systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 833, 2013. doi: 10.1186/1471-2458-13-833

MALACHIAS, M. V. B et a. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 7-13, sept. 2016. doi: 10.5935/abc.20160152

MARKUS, M. R. P et al. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. **Cardiovascular diabetology**, v. 18, n. 1, p. 145, 2019. doi: 10.1186/s12933-019-0948-4

MAZZONE, T.; CHAIT, A.; PLUTZKY, J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. **The lancet**, v. 371, n. 9626, p. 1800-1809, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0

MCVEIGH, G. E. *et al.* Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 35, n. 8, p. 771-776, 1992. doi: 10.1007/BF00429099

MENDES, G. S.; MORAES, C. F.; GOMES, L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 32, p. 273-278, 2014. doi: 10.5712/rbmfc9(32)795

MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, M. G. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. **J. vasc. bras**, v. 18, p. 1-9, 2019. doi: 10.1590/1677-5449.009318

MIKAEL, L. R. *et al.* Envelhecimento vascular e rigidez arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 3, p. 253-258, 2017. doi: 10.5935/abc.20170091

MITCHELL, G. F. et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community. **Circulation**, v. 115, p. 2628-2636, 2007. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667733

MOTTA, D. G. Educação nutricional e diabetes tipo 2: compartilhando saberes, sabores e sentimentos. Piracicaba: Jacintha, 2009.

MUHAMMAD, I. F. *et al.* Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. **Diabetes care**, v. 40, n. 12, p. 1739-1745, 2017. doi: 10.2337/dc17-1071

NAIDU, M. U. R.; REDDY, C. P. Non-invasive measurement of aortic pressure in patients: Comparing pulse wave analysis and applanation tonometry. **Indian journal of pharmacology**, v. 44, n. 2, p. 230, 2012. doi: 10.4103/0253-7613.93855

NAKA, K. K, *et al.* Determinantes da função vascular em pacientes com diabetes tipo 2. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, n.1, p.127, 2012.

NIEDERHOFFER, N. *et al.* Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. **Hypertension**, v. 29, n. 4, p. 999-1006, 1997. doi: 10.1161/01.HYP.29.4.999

NICHOL, W. W.; MCDONALD D. A.; O'ROURKE, M. F. McDonald's Blood Flow in Arteries 5Ed: Theoretical, experimental and clinical principles. **Taylor & Francis**, 570p., 2005

NIGAM, A *et al.* Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. **The American journal of cardiology**, v. 92, n. 4, p. 395-399, 2003.  
doi: 10.1016/S0002-9149(03)00656-8

NIIRANEN, T. J. *et al.* Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a Western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 70, n. 2, p. 267-274, 2017. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026

NÜRNBERGER, J. *et al.* Augmentation index is associated with cardiovascular risk. **Journal of hypertension**, v. 20, n. 12, p. 2407-2414, 2002.  
doi:10.1097/00004872-200212000-00020

O'ROURKE, M. F.; NICHOLS, W. W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. **Hypertension**, v. 45, n. 4, p. 652-658, 2005. doi: /10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8

OLIVER, J. J.; WEBB, D. J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 4, p. 554-566, 2003. doi: 10.1161/01.ATV.0000060460.52916.D6

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION) *et al.* Healthy ageing profiles. Guidance for producing local health profiles of older people: report of WHO consultation. **World Health Organization, Geneva**. Available at: <http://www.euro.int/document E>, v. 91887, 2006.

PEARSON, J. D. *et al.* Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 52, n. 3, p. M177-M183, 1997. doi: 10.1093/gerona/52A.3.M177

PEREIRA, J. C.; BARRETO, S. M.; PASSOS, V. M. A. O perfil de saúde cardiovascular dos idosos brasileiros precisa melhorar: estudo de base populacional. **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 1, p. 1-10, 2008. doi: 10.1590/S0066-782X2008001300001

PICON, R.V. *et al.* Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. **PLOS one**, v. 7, n. 10, p. e48255, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0048255

PIMOUGUET, C. *et al.* Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. **Cmaj**, v. 183, n. 2, p. E115-E127, 2011. doi: 10.1503/cmaj.091786

PIZZI, O. *et al.* Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 59-62, 2006.

PRENNER, S. B.; CHIRINOS, J. A. Arterial stiffness in diabetes mellitus. **Atherosclerosis**, v. 238, n. 2, p. 370-379, 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023

PROGRESS COLLABORATIVE GROUP *et al.* Randomized trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. **ACC Current Journal Review**, v. 2, n. 11, p. 30, 2002.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier Brasil, 2015.

ROBERTS, L. 9 Billion? **Science**, v. 333, p. 540–543, 2011. doi: 10.1126/science.333.6042.540

SAFAR, M. E.; LEVY, B. I.; STRUIJKER-BOUDIER, H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. **Circulation**, v. 107, n. 22, p. 2864-2869, 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4

SAINI, M.; SHUAIB, A. Blood pressure lowering and stroke. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 10, n. 2, p. 225-241, 2010. doi: 10.1586/ern.09.162

SALVI, P. Pulse waves. **How vascular hemodynamics affects Blood pressure**, 2012.

SBC, SBH. SBN. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 1, n. 1, p. 1-51, 2010.

SBC, SBH. SBN. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia: VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, supl. 3, 2016.

SCALA, L. C.; MAGALHÃES, L. B.; 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.

SCALA, L.C.N.; PÓVOA R.; PASSARELLI JR, O. O que mudou na VI diretriz brasileira de hipertensão. **Revista Factores de Risco**, Nº24 jan-mar 2012 p. 14-21

SCHEFFEL, R. S. *et al.* Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes

mellitus. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004. doi: 10.1590/s0104-42302004000300031

SCIATTI, E. *et al.* The role of type 2 diabetes mellitus on hypertensive-related aortic stiffness. **Echocardiography**, v. 35, n. 6, p. 798-803, 2018. doi: 10.1111/echo.13841

SEGUN, E. O idoso aqui e agora. Rio de Janeiro: Júris; 2001.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 37.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES ((SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOUZA, W. S. B. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente, Goiânia, GO, **Arq Bras Cardiologia**, v.99, n.1, p.576-585, 2012.

SQUIRE, A. *et al.* **Saúde e bem-estar para pessoas idosas: fundamentos básicos para a prática**. 2005.

STRATTON, J. R. *et al.* Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 11, p. 2077-2083, 2003. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00418-2

STRAZZULLO, P. *et al.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. **Bmj**, v. 339, p. b4567, 2009. doi:10.1136/bmj.b4567

TAN, K. C. *et al.* Produtos finais de glicação avançada e disfunção endotelial no diabetes tipo 2. **Diabetes care**, v. 25, n. 6, p.1055-1059, 2002.

TEDESCO, M. A. *et al.* Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. **Journal of human hypertension**, v. 18, n. 7, p. 469, 2004. doi: 10.1038/sj.jhh.1001690

TESAURO, M. *et al.* Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. **Journal of internal medicine**, v. 281, n. 5, p. 471-482, 2017. doi: 10.1111/joim.12605

THOMOPOULOS, C.; PARATI, G.; ZANCHETTI, A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. **J Hypertens**. v. 33, n. 7, p. 1321-1341, 2015. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276

VEGLIO, F. *et al.* Hypertension and cerebrovascular damage. **Atherosclerosis**, v. 205, n. 2, p. 331-341, 2009. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.028

VELOSO, A. S. T. **Envelhecimento, saúde e satisfação: efeitos do envelhecimento ativo na qualidade de vida**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Economia. Universidade de Coimbra. Coimbra - Portugal, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/29711>. Acesso em: 30 Ago 2019.

VYSSOULIS, G. *et al.* Early adverse effect of abnormal glucose metabolism on arterial stiffness in drug naive hypertensive patients. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 9, n. 1, p. 18-24, 2012. doi: 10.1177/1479164111422827

WAEBER, B.; DE LA SIERRA, A.; RUILOPE, L. M. Target organ damage: how to detect it and how to treat it?. **Journal of hypertension**, v. 27, p. S13-S18, 2009. doi: 10.1097/01.hjh.0000356767.24507.8d

WAHLQVIST, M. L. *et al.* Putative determinants of arterial wall compliance in NIDDM. **Diabetes care**, v. 11, n. 10, p. 787-790, 1988. doi: 10.2337/diacare.11.10.787

WATTS, G. F. *et al.* Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia. **Clinical Science**, v. 91, n. 5, p. 567-573, 1996. doi: 10.1042/cs0910567

WEBER, T. *et al.* Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. **Circulation**, v. 109, n. 2, p. 184-189, 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3

WESTPHAL, M. F. *et al.* Informações básicas sobre as doenças não transmissíveis e fatores de risco para elaboração de análises econômicas incluindo prevalência, duração das doenças, mortalidade e outras informações básicas: estudo 4. 2004.

WILDMAN, R. P. *et al.* Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 468-473, 2003. doi: 10.1161/01.HYP.0000090360.78539.CD

WILLUM-HANSEN, T. *et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. **Circulation**, v. 113, p. 664-670, 2006. doi: 10.1097/01.hjh.0000249703.57478.78

WRIGHT, J. M.; LEE, C. H.; CHAMBERS, G. K. Systematic review of antihypertensive therapies Does the evidence assist in choosing a first-line drug?. **Canadian Medical Association Journal**, v. 161, n. 1, p. 25-32, 1999. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/161/1/25.short>. Acesso: 30 Ago 2019

WYKRETOWICZ, A. *et al.* Indices of vascular stiffness and wave reflection in relation to body mass index or body fat in healthy subjects. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 10, p. 1005-1009, 2007. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04666.x

YEBOAH, K. *et al.* Arterial stiffness in hypertensive and type 2 diabetes patients in Ghana: comparison of the cardio-ankle vascular index and central aortic techniques. **BMC endocrine disorders**, v. 16, n. 1, p. 53, 2016. doi: 10.1186/s12902-016-0135-5

YEBOAH, K.; ANTWI, D. A.; GYAN, B. Arterial stiffness in nonhypertensive type 2 diabetes patients in Ghana. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016. doi: 10.1155/2016/6107572

ZAITUNE, M. P. A. *et al.* Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 285-294, 2006. doi: 10.1590/S0102-311X2006000200006

ZHOU, L. *et al.* Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. **Current diabetes reviews**, v. 5, n. 3, p. 171-184, 2009. doi: 10.2174/157339909788920938

ZHOU, B. *et al.* Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 37-55, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5

ZUBCEVIC, J. *et al.* Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension**, v. 63, n. 3, p. 542-550, 2014. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02722

## ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

ScholarOne Manuscripts™ Sebastiao Ferreira-Filho ▾ Instructions & Forms Help

---

**Clinical and Experimental Hypertension**  Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

---

[Home](#) [Author](#) [Review](#)

[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

---

### Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

<b>Submitted to</b>	Clinical and Experimental Hypertension
<b>Manuscript ID</b>	LCEH-2020-0142
<b>Title</b>	Association between Diabetes Mellitus and Central Arterial Stiffness in Elderly Patients with Systemic Arterial Hypertension.
<b>Authors</b>	Galvão, Romario Souza, Denis Pereira, Cristiane Freitas, Ercilhana Lima, Damianna Santos, Walkiria Nomelini, Quintilhiano Ferreira-Filho, Sebastiao
<b>Date Submitted</b>	30-Apr-2020

---

[Author Dashboard](#)



---

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2020. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.  
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

## ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (Formulário Follow Up)

Estudo da velocidade de onda de pulso em idosos em Uberlândia – EVOPIU		
ID: _____	UNIDADE: _____	
DATA: ____/____/____	PRONTUÁRIO: _____	
NOME: _____		
NOME DA MÃE: _____		
GÊNERO: F ( ) M ( )	IDADE: _____	DATA NASC: ____/____/____
CIDADE: _____	UF: _____	CEP: _____
ENDEREÇO: _____		BAIRRO: _____
TEL 1: _____	TEL 2: _____	CONTATO: _____
OCUPAÇÃO: ( ) INATIVO: _____		( ) ATIVO: _____
COR: ( ) NEGRO ( ) BRANCO ( ) OUTRO		

### COMORBIDADES PRÉVIAS A INCLUSÃO

<b>Sedentarismo:</b> Sim ( ) Não ( ) *obs.: <3x/semana
<b>Tabagismo:</b> Não ( ) Sim ( ) nº cigarros/dia: _____
<b>Câncer:</b> Não ( ) Sim ( ) <b>AVC:</b> ( ) Não ( ) Sim: ( ) Isquêmico ( ) Hemorrágico
<b>HAS:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>DM:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>D. Reumática:</b> ( ) Não ( ) Sim
<b>Ortopnéia:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>Claudicação:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>Desconf. Precordial</b> ( ) Não ( ) Sim
<b>Palpitação:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>Déficit motor:</b> ( ) Não ( ) Sim <b>Síncope:</b> ( ) Não ( ) Sim
<b>Hist. Família:</b> ( ) Não ( ) Sim: _____
<b>Outros:</b> _____

### DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Evento: ( 1 ) : _____	Data: ____/____/____			
Angina ( )	Infarto ( )	Isquemia silenciosa ( )	ICC ( )	AVC ( )
Arritmia ( )	Angioplastia ( )	Stent ( ) _____	Revascularização ( )	
Mesmos de cima:		Resposta favorável ( )		
Em caso de DAC número de vasos acometidos: _____				
Associação da doença da Carótida com VOP _____				

CLASSE DE MEDICAÇÃO	Nome:	Dosagem	Horário
<b>Diuréticos:</b>	Hidroclorotiazida ( )		( ) M T( ) N( )
	Furosemida ( )		( ) M T( ) N( )
	Indapamida ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Betabloqueador:</b>	Atenolol ( )		( ) M T( ) N( )
	Propranolol ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Bloqueador do canal de Ca+:</b>	Anlodipina ( )		( ) M T( ) N( )
	Nifedipina( )		( ) M T( ) N( )
	Verapamil ( )		( ) M T( ) N( )
	Diltiazem ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Vasodilatador:</b>	Hidralazina ( )		( ) M T( ) N( )
	Minoxidil ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Inibidor de ECA:</b>	Enalapril ( )		( ) M T( ) N( )
	Captopril ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Bloqueador dos receptores de angiotensina:</b>	Losartana ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )
<b>Outros:</b>	AAS ( )		( ) M T( ) N( )
	Sinvastatina ( )		( ) M T( ) N( )
	Metformina ( )		( ) M T( ) N( )
	Glicazida ( )		( ) M T( ) N( )
	Insulina ( )		( ) M T( ) N( )
			( ) M T( ) N( )

**EXAME FÍSICO****Dados da pressão central:**

VOP: \_\_\_\_\_ Aix: \_\_\_\_\_ PP: \_\_\_\_\_ Medidas: C: \_\_\_\_\_  
 PAS: \_\_\_\_\_ PAM: \_\_\_\_\_ PAD: \_\_\_\_\_ C-F: \_\_\_\_\_

**Dados da pressão braquial:**

**1ª Aferição:** PAS: \_\_\_\_\_ PAM: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ Ass.: \_\_\_\_\_

**2ª Aferição:** PAS: \_\_\_\_\_ PAM: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ Ass.: \_\_\_\_\_

**Dados antropométricos**

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Circunferência Abdominal: \_\_\_\_\_ ICM: \_\_\_\_\_ Baixo  
 peso: ( ) Normal:( ) Sobrepeso:( ) Obesidade 1:( ) Obesidade 2 ( ) Obesidade 3( )

**BIOQUÍMICA**

Colesterol Total: _____		Triglicerídeos: _____	
HDL: _____	LDL: _____	VLDL: _____	
Uréia: _____	Creatinina: _____	Hemograma: _____	
Proteinúria / Creatinina: _____		Glicose: _____	
Ac. Úrico: _____		TFG: _____	

**ELETROCARDIOGRAMA**

Sokolow:

Cornell:

**FATORES DE RISCO:**

- Hipertensão Arterial: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Diabetes Mellitus: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Dislipidemia: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Ex tabagismo: ( ) Sim ( ) Não
- Se sim, parou há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Fumou por quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Doença vascular periférica: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Estresse: ( ) Sim ( ) Não
- Atividade física: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, qual frequência e intensidade? \_\_\_\_\_
- Internação recente: ( ) Sim ( ) Não / Se sim, qual o motivo e quando foi? \_\_\_\_\_
- Você está acostumado a esquecer de tomar seu remédio? ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_
- Você costuma esquecer o horário de tomar a medicação ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_
- Quando você está se sentindo bem as vezes você suspende a medicação? ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_
- Quando você toma seu remédio e se sente pior você para de tomar sua medicação? ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

## ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada Estudo da velocidade de onda de pulso em idosos do programa Hiperdia, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Professor Dr Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli, médico Aloisio Daher de Melo, acadêmico de enfermagem (UFU) Alberto Lopes Ribeiro Júnior.**

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a pressão dentro do coração e saber se essa **pressão pode ter alguma relação com derrame, infarto ou algum problema de saúde que a pressão alta pode causar.**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelos pesquisadores **enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli, médico Aloisio Daher de Melo, acadêmico de enfermagem (UFU) Alberto Lopes Ribeiro Júnior,** nas unidades de atenção primária e unidades integradas do programa Hiperdia na cidade de Uberlândia, durante as consultas padronizadas pelo programa, que normalmente são realizadas de segunda a sexta feira no horário comercial.

Na sua participação, você permitirá que a pressão dentro do seu coração e no seu braço seja verificada de forma não invasiva ou seja, não haverá nenhum corte, ponto ou ferimento em sua pele ou procedimento que gere algum tipo de dor ou desconforto. Nós não coletaremos nenhum material além dos que o seu médico/enfermeiro(a) solicita rotineiramente, todavia, os exames que forem pedidos por seu médico/enfermeiro incluiremos no banco de dados dessa pesquisa. Nós realizaremos uma entrevista onde serão feitas perguntas sobre seus costumes, se você faz alguma atividade física, se é portador de alguma doença como pressão alta, colesterol alto, glicemia alta (diabetes) e se você toma os remédios na hora e quantidade certa, se você esquece de tomar ou deixa se estiver se sentindo bem, ou para o uso do medicamento por algum mal estar que sinta quando faz o uso.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em o único risco é que sua identidade seja exposta, todavia nós utilizaremos um código numérico para evitar que isso ocorra com você. Os benefícios serão que pretendemos entender melhor a pressão alta especialmente a pressão alta dentro do coração e a velocidade que o sangue caminha no seu corpo (onda de pulso). Os benefícios serão gerar um banco de dados onde pretendemos estudar a pressão alta, o tratamento correto, a importância

do uso correto dos remédios e conhecer os riscos adicionais às pessoas com a pressão alta.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: **Professor Dr Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli, médico Aloisio Daher de Melo, acadêmico de enfermagem (UFU) Alberto Lopes Ribeiro Júnior nos telefones, 3218-2389 e 3218-2000 na avenida Pará 1720 bairro Umuarama Uberlândia/MG CEP 38400-902.** Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, ..... de .....de 20.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

## ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO (VOP) E DAS PRESSÕES CENTRAL E PERIFÉRICA EM IDOSOS ATENDIDOS NO PROGRAMA HIPERTENSÃO NA CIDADE DE UBERLÂNDIA-MG

**Pesquisador:** Sebastião Rodrigues

Ferreira-Filho **Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37440114.3.0000.5152

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:**

908.393 **Data da**

**Relatoria:**

27/11/2014

#### Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (1-4). Além disso, a HAS é um grave problema de saúde pública, responsável por inúmeras mortes e aumentos dos custos com saúde pública e privada (1,2).

Apresenta prevalência entre 35 a 45% da população acima de 60 anos, todavia pode ocorrer em pessoas em todas as idades. Os avanços no conhecimento da hipertensão arterial já permitem classificá-la com uma doença sistêmica que envolve o sistema cardiovascular e os vasos artérias. Existem várias etiologias para a HAS, mas a disfunção endotelial e distúrbios na elasticidade arterial tais como alterações na estrutura e espessura e da parede do miocárdio são causas e conseqüências da hipertensão (3-6).

A procura por métodos que permitam o diagnóstico precoce e a monitorização das alterações estruturais do coração, das artérias, dos rins é prioridade no quesito hipertensão arterial. Atualmente, grandes estudos populacionais avaliam os fatores que se associam a hipertensão envolvendo a identificação dos fatores tradicionais e não tradicionais (10-12).

Em 1970, O'Rourke aplicou os conceitos de transmissão da pressão de pulso (PP) a pacientes hipertensos, estudando as grandes artérias na hipertensão e no uso das drogas anti-

<b>Endereço:</b> Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
<b>Bairro:</b> Santa Mônica <b>CEP:</b> 38.408-144
<b>UF:</b> MG <b>Município:</b> UBERLÂNDIA
<b>Telefone:</b> (34)3239-4131 <b>Fax:</b> (34)3239-4335 <b>E-mail:</b> cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 908.393

hipertensivas. Com o advento do ultrassom, a análise dinâmica da complacência e distensibilidade arterial foram muito facilitadas. Análises computadorizadas mostram que a curva de pressão arterial pode ser dividida em dois componentes: um fixo e estável, a PAM- pressão arterial média, e um componente pulsátil, a PP (diferença entre PAS- Pressão arterial sistólica e PAD- pressão arterial diastólica.). Enquanto a PAM é quase constante ao longo da árvore arterial, a PP aumenta marcadamente quando se “propaga” das artérias mais centrais para as mais periféricas, indicando que cada artéria deve ser caracterizada de acordo com a sua própria curva de pressão de pulso (12-14).

Esse conceito implica grandes modificações nos métodos usados para identificar a relação entre fatores mecânicos e a estrutura e função das grandes artérias. Está claro que, na hipertensão arterial, as grandes artérias não devem mais ser consideradas tubos passivos, mas, sim, em termos de sua resposta ativa a forças mecânicas a que são submetidas. Novos aspectos na investigação da HAS envolvem não apenas mecanismos genéticos, celulares e moleculares, mas também mecanismos hemodinâmicos que refletem mudanças na matriz extracelular e influenciam o remodelamento estrutural dos vasos (14-16).

As propriedades mecânicas das paredes arteriais também são determinantes da propagação e da reflexão das ondas de pressão ao longo das artérias. A ejeção ventricular gera uma onda de pressão que caminha do coração em determinada velocidade, denominada velocidade de onda de pulso (VOP), que aumenta com o enrijecimento arterial (17,18). A onda de pulso é normalmente refletida em qualquer ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica da árvore arterial, gerando uma onda refletida, que caminha em sentido retrógrado através da árvore arterial. O enrijecimento arterial (complacência diminuída) tem dois efeitos adversos sobre a circulação central e sobre a interação entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta (12-14,16).

Primeiro, como consequência do enrijecimento aórtico local, a ejeção de sangue do VE gera uma onda de pressão de maior amplitude na aorta do que no VE. Isso é efeito óbvio e direto da complacência aórtica diminuída. Mas há um efeito secundário indireto de, no mínimo, igual importância. O aumento da rigidez arterial causa aumento na velocidade de propagação da onda de pulso pela aorta e grandes artérias (aumento da velocidade da onda de pulso – índice de rigidez arterial) (19,20).

A VOP aumentada resulta em retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia para a aorta ascendente e para o VE, ainda na sístole, ao invés de na diástole, e causa aumento adicional na pressão na parte final da sístole. Isso aumenta as pressões aórtica

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 908.393

e ventricular esquerda, aumenta o consumo miocárdico de oxigênio e promove hipertrofia ventricular esquerda (21,22).

Os dois fenômenos, aumento local da rigidez aórtica (impedância) e retorno precoce das ondas refletidas, podem ser avaliados pela alteração na amplitude e na morfologia da onda de pressão das artérias centrais. Assim, o enrijecimento arterial determina grande diminuição da sua complacência (14,16).

Diversos métodos têm sido utilizados para a determinação de índices de enrijecimento. Um desses métodos, a medida da VOP, que expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência, da seguinte forma:  $VOP = \text{Enrijecimento} + \text{Complacência} + \text{elasticidade}$  (14)

A tonometria de aplanção e o método pelo qual a morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria pode ser avaliada de maneira não invasiva, fornecendo o índice de rigidez (elasticidade) arterial. Esta técnica é baseada nos princípios da tonometria ocular utilizada para aferição da pressão intraocular pela "aplanção" da superfície do globo ocular. É um sistema de análise da onda de pulso, que avalia, de maneira não invasiva, a rigidez do sistema arterial. Seu software é equipado com uma função de transferência, pela qual através da leitura da onda (10-16)

Para a determinação da velocidade da onda de pulso carótido-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, são colocados dois transdutores sensíveis à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. É mensurado, pelo sistema, o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, à velocidade de registro de 150 mm/s (10,23,24).

A medida da distância entre os transdutores é, então, usada para calcular a VOP aórtica, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas. A idade nitidamente afeta a VOP, que é de, aproximadamente 5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem e de, aproximadamente, 12 a 15 m/s em um indivíduo hipertenso de 60 anos de idade (24,25).

Em um indivíduo normotenso jovem, a reflexão da onda é evidente na curva de pressão aórtica como uma onda de pressão diastólica secundária, vista imediatamente após a incisura que marca o fechamento da valva aórtica (16,26).

A VOP é, ainda, fortemente influenciada pela HA, pela PP na aorta, pela geometria vascular e pelas propriedades visco-elásticas do material da parede. A principal causa do enrijecimento arterial é o acúmulo de colágeno que se sabe ser influenciado, entre outros, pelo sódio, sistema renina-angiotensina-aldosterona

<b>Endereço:</b>	Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica		
<b>Bairro:</b>	Santa Mônica	<b>CEP:</b>	38.408-144
<b>UF:</b>	MG	<b>Município:</b>	UBERLANDIA
<b>Telefone:</b>	(34)3239-4131	<b>Fax:</b>	(34)3239-4335
		<b>E-mail:</b>	cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 908.393

(SRAA), pelos receptores da angiotensina II e sofre mediação, pelo menos em parte, pela função endotelial. Atualmente, tem-se conhecimento de ampla gama de fatores que influenciam o estado das artérias e, como consequência, a VOP (12-14,27,28).

Diversos fatores genéticos, metabólicos, nutricionais, hormonais, inflamatórios e até mesmo infecciosos têm suas correlações com a VOP bem estabelecidas. Já é bem demonstrada a influência de polimorfismos genéticos dos sistemas endotelina, aldosterona sintetase, dos receptores tipo I da angiotensina II e da angiotensina II, entre outros, sobre a VOP. A deficiência de apolipoproteína-E, a ativação plaquetária, a proteína C-reativa de alta sensibilidade, os níveis plasmáticos e os índices de resistência à insulina, a excreção urinária de albumina, os peptídeos natriuréticos, a adiponectina, a adrenomedulina, todos esses vêm mostrando relações (29) com a VOP (13,27,30).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo geral**

Determinar se variações na morfologia ou na velocidade da onda de pulso e na pressão central são preditores de eventos cardiovasculares

**Objetivos específicos**

- Avaliar a velocidade de onda de pulso entre idosos em diferentes faixas etárias em acompanhamento nas unidades de saúde do município de Uberlândia.
- Analisar a velocidade de onda de pulso arterial em indivíduos portadores de hipertensão sistêmica em terapia medicamentosa.
- Descrever a morfologia velocidade da onda de pulso, relacionando com a função renal do indivíduo.
- Avaliar se há correlação de alterações no VOP e PASc entre os diferentes com síndrome metabólica.
- Demonstrar o perfil clínico dos portadores de hipertensão arterial sistêmica quanto aos valores da PASc e PASb no programa hiperdia em Uberlândia – MG;
- Criar um banco de dados com informações de pacientes idosos com ou sem hipertensão arterial, no município de Uberlândia, relativo às velocidades de onda de pulso (VOP), pressões arteriais central e periférica PAc, PAp);
- Demonstrar o perfil epidemiológico dos portadores de hipertensão arterial sistêmica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores:

O único risco estimado é o de quebra de sigilo de informações, contra o qual os pesquisadores se comprometem em seguir a resolução 466/12. O principal benefício do presente estudo é conhecer as pressões centrais (aferida na aorta central de forma não invasiva) e a velocidade

<b>Endereço:</b> Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
<b>Bairro:</b> Santa Mônica <b>CEP:</b> 38.408-144
<b>UF:</b> MG <b>Município:</b> UBERLANDIA
<b>Telefone:</b> (34)3239-4131 <b>Fax:</b> (34)3239-4335 <b>E-mail:</b> cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 908.393

de onda de pulso nos indivíduos idosos e, com isso determinar fatores preditivos para eventos cardiovasculares. Estes resultados podem favorecer a clínica diária na detecção futura de eventos morbidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desfecho Primário: Ocorrência de acidente vascular encefálico, infarto, insuficiência renal ou morte por causa cardiovascular.

Desfecho Secundário: Ocorrência de hospitalizações por consequência de elevação na PASc e PASb ou elevação na velocidade de onda de pulso.

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.200 participantes.

Orçamento Financeiro: Total em R\$ R\$ 63.100,00. O aparelho para tonometria de aplanação foi aprovado pela FAPEMIG. E pertencente a Universidade Federal de Uberlândia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos foram apresentados.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências listadas no Parecer Consubstanciado do CEP No. 878.271, de 19 de Novembro de 2014, foram respondidas em documento do WORD; e as alterações foram realizadas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: julho de 2017.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que: a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144

**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 908.393

C- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

UBERLÂNDIA, 11 de Dezembro de 2014

**Assinado por:**

**Sandra Terezinha de Farias Furtado  
(Coordenador)**

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br

**ANEXO E - FAPEMIG: RESULTADO DE JULGAMENTO - PROPOSTAS APROVADAS NO EDITAL 16/2012 - PROGRAMA HIPERDIA MINAS - APQ-00746-13**



**RESULTADO DE JULGAMENTO - PROPOSTAS APROVADAS PARA CONTRATAÇÃO  
Edital 16/2012 - Programa Hiperdia Minas**

**ATENÇÃO :** Todas as instituições que tiverem propostas aprovadas deverão atualizar seu credenciamento na FAPEMIG até 10 dias corridos da publicação dos resultados, sob pena de desclassificação das propostas. A situação cadastral das instituições poderá ser verificada no endereço : <http://www.fapemig.br/cadastro/>

#	PROC.	COORDENADOR	TÍTULO	INSTITUIÇÃO	VALOR
1	APQ-00054-13	Mônica Barros Costa	Estudo Da Rede De Atenção As Doenças Crônicas Não Degenerativas E Detecção De Seus Fatores De Risco	Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia	124.718,04
2	APQ-00148-13	Suzel Regina Ribeiro Chavaglia	Determinantes Sociais E De Risco De Pessoas Diabéticas Com Úlcera De Extremidades No	Universidade Federal do Triângulo Mineiro	64.701,00
3	APQ-00404-13	Simone de Melo Costa	Gestão Da Clínica: Avaliação Da Adesão Ao Tratamento Medicamentoso E Qualidade De Vida De Usuários Hipertensos E Diabéticos No Centro Hiperdia De Brasília De Minas, Minas Gerais, Brasil.	Universidade Estadual de Montes Claros	24.444,00
4	APQ-00415-13	Tania Maria Delfraro Carmo	Monofilamento De Semmes-Weinstein: Uma Avaliação Da Sensibilidade Protera Dos Pés Na Prevenção Da Úlcera Plantar E Indicação Do Uso De Palmilhas	Fundação de Ensino Superior de Passos	88.547,00
5	APQ-00509-13	Marcus Gomes Bastos	Educação E Letramento Em Saúde – Um Novo Olhar Sobre Intervenções No Centro Hiperdia Minas – Juiz De Fora	Universidade Federal de Juiz de Fora	24.142,13
6	APQ-00525-13	Rita de Cássia Gonçalves Alfenas	Impacto Da Educação Nutricional Visando O Aumento Da Ingestão De Cálcio Na Antropometria, Na Composição Corporal E Nos Parâmetros Bioquímicos, Em Diabéticos Tipo 2	Universidade Federal de Viçosa	32.970,00
7	APQ-00543-13	João Carlos Bouzas Marins	Avaliação E Tratamento De Diabetes E Hipertensos Atendidos No Centro Hiperdia Em Viçosa	Universidade Federal de Viçosa	104.527,50
8	APQ-00672-13	Rodrigo Ribeiro Resende	Identificação De Biomarcadores Para Hipertensão E Acidente Vascular Cerebral	Universidade Federal de Minas Gerais	82.471,28
9	APQ-00729-13	Antônio Prates Caldeira	Gestão Do Cuidado De Pacientes Hipertensos: Uma Abordagem Com Ênfase No Risco Cardiovascular	Universidade Estadual de Montes Claros	55.230,00
10	APQ-00746-13	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Análise Econômica Da Aplicação Da Telessaúde Na Triagem Da Retinopatia Diabética Nos Centros Hiperdia Do Estado De Minas Gerais	Universidade Federal de Minas Gerais	78.093,41
11	APQ-00796-13	Sebastiao Rodrigues Ferreira Filho	Comparação Entre Os Valores Da Pressão Arterial Central E Braquial Em Portadores De Hipertensão Arterial Sistêmica.	Universidade Federal de Uberlândia	68.623,79

12	APQ-00896-13	Heloisa de Carvalho Torres	Avaliação Da Efetividade Do Programa Educativo Em Diabetes Mellitus Na Atenção Primária À Saúde Do Município De Divinópolis-Minas Gerais	Universidade Federal de Minas Gerais	90.311,76
13	APQ-00922-13	Fernando Antonio Basile Colugnati	Análise Dos Custos E Evolução Clínica Do Tratamento De Usuários Com Doenças Crônicas Não Transmissíveis Do Centro Hiperdia Juiz De Fora – Uma Perspectiva Do Sus	Universidade Federal de Juiz de Fora	20.827,80
<b>#</b>	<b>PROC.</b>	<b>COORDENADOR</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INSTITUIÇÃO</b>	<b>VALOR</b>
14	APQ-00931-13	Natália Maria da Silva Fernandes Suassuna	Avaliação Comparativa Da Eficácia Da Visita Eletrônica Com A Visita Presencial No Controle Clínico De Usuários Com Doença Renal Crônica Em Tratamento Conservador.	Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia	26.726,44
15	APQ-00947-13	Ana Cristina Simões e Silva	Doença Renal Crônica	Universidade Federal de Minas Gerais	111.247,50
16	APQ-00962-13	Francisco de Assis Acurcio	Monitoramento Da Efetividade Clínica E Custos Com O Tratamento De Pacientes Com Hipertensão Arterial E Diabetes Mellitus Em Minas Gerais	Universidade Federal de Minas Gerais	103.809,24
Resultado divulgado no site dia 22/05/13 e publicado no DOE dia 25/05/13. Belo Horizonte, 19 de junho de 2013.					<b>1.101.390,89</b>

## ANEXO F – RESUMO PUBLICADO NO CONGRESSO HYPERTENSION SEOUL 2016

Hypertension Seoul 2016



**SCIENTIFIC INFORMATION**

- Program at a Glance
- Daily Program at a Glance
- Detailed Program
- Scientific Program Overview
- Invited Speakers
- Satellite Symposia
- Abstract Submission
- Awards
- Travel Grants

FI IC FK I

Step 1

Presenting Author's Information

Step 2

Co-Author's Information

Step 3

Abstract Details

Step 4

Reviewing

Step 5

Confirmation

#### 4. Reviewing (Printed version)

#### Agreement among sequential carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) measurements in elderly hypertensive patients(\*)

Denis Fabiano Souza<sup>1</sup>, Ana Claudia de Alvarenga Brunelli<sup>1</sup>, Cristina Illa Peres<sup>1</sup>, Michele Caixeta Dorneles<sup>1</sup>, Gabriela de Assis Nolasco<sup>1</sup>, Guilherme Silva Mendonca<sup>1</sup>, Ercilhana Gonçalves Freitas<sup>1</sup>, Aldo Jose Peixoto<sup>2</sup>, Sebastiao Rodrigues Ferreira-Filho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Federal University of Uberlandia, Brazil

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, U.S.A.

**Objective:** Measurement of cf-PWV using aplanation tonometry requires that patients remain in the supine position for a considerable amount of time to allow multiple measurements that can be averaged. This may pose a problem to elderly patients with difficulty lying supine for prolonged periods. We assessed the agreement among repeated sequential cf-PWV measurements to evaluate the necessity of more than one measurement in clinical practice.

**Design and Method:** We performed cf-PWV in 3 sequential measurements made by the same trained observer in 38 elderly hypertensive patients using the SphygmoCor device (AtCor Medical, Sydney, Australia). Subjects were in the supine position for at least 10 minutes and we performed cf-PWV measurements in 10-minute intervals.

**Results:** Subjects averaged  $67 \pm 5.8$  years, with average BP  $131/75 \pm 21/11$  mmHg, heart rate  $72 \pm 11$  bpm., and cf-PWV  $7.8 \pm 2.0$  m/s. Three successful measurements were obtained in all subjects. We quantified the limits of agreement among measurements

using Bland-Altman plots. The average difference (SD) was 0.09(1.98) m/s, 0.14(2.01) m/s and 0.06(1.98) m/s between the first and second, first and third, and second and third measurements, respectively. Therefore, the 95% limits of agreement were 3.88 m/s, 3.94 m/s and 3.88 m/s, respectively. The range of measurements within individual subjects was 0.39 m/s (range 0 to 1.7 m/s). Only 3 subjects had a range of variation  $>1$  m/s, and 26 subjects had a range  $<0.5$  m/s. Lin concordance coefficients for the 38 sets of triplicate measurements (114 comparisons) was 0.978 (95% limits 0.968-0.985), indicating "substantial" agreement among measurements (figure).

**Conclusions:** Sequential measurements of cf-PWV showed almost perfect agreement (arbitrarily defined when Lin's coefficient is  $>0.99$ ) and most measurements were within 0.5-1 m/s of each other. We conclude that a single measurement of cf-PWV provides enough precision in elderly hypertensive patients. This has particular relevance to the practicability of its implementation in clinical practice. \*:supported by FAPEMIG

**Hypertension Seoul 2016 Secretariat**

InSession International Convention Services, Inc.

4Fl. 10, Yeoksam-ro 7-gil, Gangnam-Gu, Seoul, 06244, Korea [Privacy Policy](#)

E-mail: [info@ish2016.org](mailto:info@ish2016.org) Tel: +82-2-3452-7213 Fax: +82-2-521-8683 Business License

No.: 220-82-62630 President: Cheol-Ho

Kim [http://www.ish2016.org/02\\_scientific\\_information/oral/step4\\_2.html?Abs\\_idx=1193](http://www.ish2016.org/02_scientific_information/oral/step4_2.html?Abs_idx=1193)

Página 2 de 2



## ANEXO G – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (1)

Received: 15 November 2017 | Revised: 4 May 2018 | Accepted: 21 May 2018

DOI: 10.1111/jch.13358



ORIGINAL PAPER

WILEY

## Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil

Guilherme Silva de Mendonça RN<sup>1</sup> | Denis Fabiano de Souza RN<sup>1</sup> | Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Brunelli RN<sup>1</sup> | Cristina Ila de Oliveira Peres RN<sup>1</sup> | Ercilhana Gonçalves Batista Freitas RN<sup>1</sup> | Gabriela Nolasco Lacerda RN<sup>1</sup> | Michelle Caixeta Dorneles RN<sup>1</sup> | Aldo José Peixoto MD<sup>2</sup> | Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho MD<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil

<sup>2</sup>Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

**Correspondence:** Sebastião R. Ferreira-Filho, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil (sebahferreira@gmail.com).

**Funding information**  
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais; Brazil (FAPEMIG).

Data on arterial stiffness in older populations, according to blood pressure (BP) levels, are scarce in Brazil. The objective of this study was to establish reference values for core measures of arterial stiffness, including carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and aortic augmentation index (Alx), in a cohort of older individuals with normotension (NT) and hypertension. Cross-sectional analysis was performed with applanation tonometry data from 1192 patients aged 60 years or older. The authors classified patients according to their BP levels as having NT, controlled hypertension (CH), and uncontrolled hypertension (UH). The cf-PWV values were  $9.11 \pm 0.16$  m/s (NT),  $9.12 \pm 0.18$  m/s (CH), and  $9.42 \pm 2.2$  m/s (UH) ( $P < 0.005$ ; UH vs NT and CH). The Alx was 33.3% for the entire cohort and similar across all groups. The cf-PWV increased with age but reached a ceiling at 75 years. Compared with men, women had a higher Alx but similar cf-PWV levels. In conclusion, the markers of arterial stiffness were similar among individuals with NT/CH and higher among individuals with UH.

### 1 | INTRODUCTION

Evaluation of vascular function is a key element in mapping cardiovascular health. Arterial pulse wave velocity (PWV) is a well-established indirect measure of arterial wall stiffness and an independent predictor of cardiovascular events.<sup>1,2</sup> Human aging is among the most important cardiovascular risk factors and is associated with changes in the function and structure of the heart and vascular network.<sup>3</sup> Changes in the walls of large arteries include calcium deposition, progressive substitution of elastic fibers by collagen, and stiffening of the walls, with segmental dilatation and presence of atherosclerosis.<sup>4,5</sup> These changes lead to an increased pulse pressure, which, in turn, is associated with increased morbidity and mortality in an older population. Aortic wall stiffness changes the PWV and Alx of the central pulse wave generated by the ventricular systole.<sup>6,7</sup> These factors are considered independent predictors of cardiovascular and total mortality,

as demonstrated in several studies from different regions of the world.<sup>8-11</sup>

In the literature, reference values for PWV and Alx are mainly from Asia, the United States, Australia, and Europe.<sup>10,12,13</sup> However, compared with European or North American populations, Latin American populations<sup>14-16</sup> differ in the stature, as well as in the arterial stiffness. Latin American countries are traditionally characterized by a high degree of miscegenation between whites and blacks, resulting in a high percentage of "morenos" (brown), which makes the assessment of ethnic differences challenging.

Additionally, there are scarce data on PWV reference values, especially for the elderly population, according to hypertensive status and race. Measuring the carotid-femoral PWV (cf-PWV) is a simple, noninvasive, and reproducible method that is considered by various authors the gold standard for evaluating central artery stiffness.<sup>17-19</sup> The objective of the present analysis was to establish the reference PWV values in a large cohort of elderly persons

with NT and hypertension in both sexes and different races in an urban area of Brazil.

## 2 | METHODS

The present study is a cross-sectional analysis of the data obtained during the first medical visit of the Study of PWV in Elderly Individuals in Uberlândia, a large urban area of Brazil (EVOPIU [Estudo da Velocidade da Onda de Pulso em Idosos de Uberlândia], Uberlândia, MG; Brazil). EVOPIU is a longitudinal, prospective, observational, multiclinic study with a planned 4-year follow-up. Enrollment occurred from August 2014 to October 2015, and the end of the study is scheduled for 2018. Participants are followed biannually. During the follow-up visits, clinical history, biochemical/hematological tests, electrocardiograms (ECGs), and applanation tonometry are assessed. All collected data are stored electronically and are the responsibility of the Federal University of Uberlândia, MG, Brazil. This study was approved by the research ethics committee under CAAE number 37440114.3.0000.5152 and was financed by the Minas Gerais State Agency for Research and Development (FAPEMIG).

### 2.1 | Inclusion/Exclusion criteria

A total of 1204 elderly individuals were invited to enroll in the study and were required to meet the following inclusion criteria: age 60 years and older, ambulatory, able to perform activities of daily living without assistance, and not hospitalized. Exclusion criteria were chronic kidney failure (on dialysis), known malignant neoplasms expected to result in death during follow-up, inability to remain in a supine position, and disagreement to participate in the study. The recruitment resulted in a final sample of 1192 patients. The patients came from nine different outpatient clinics (eight public and one private).

### 2.2 | Anthropometric/biochemical/hematological data and ECG

General demographic and clinical data were collected for each patient. The color/race (white, black or nonblack) of each participant was determined based on skin color, as reported by the researcher. The ethnic classification was performed by interviewers based on skin color, hair pattern, and facial features. These criteria were arbitrarily used as follows: individuals with white skin and light eyes were labeled as white, those with dark skin and curly hair were labeled as black, and those who did not meet the two previous criteria were labeled as nonblack. In the present study, no participants were considered indigenous or Asian. Serum levels of uric acid, urea, and creatinine; blood glucose; and the lipid profile were assessed using colorimetric methods (Cobas® 6000; Roche Hitachi, Brazil), whereas hematological examination was performed with a Sysmex® XED-2100, São Paulo, Brazil. The ECG was obtained with an Innomed Heart Screen device, model EKG HS 60G (Innomed®, São Paulo, Brazil). Glomerular filtration rate

was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.<sup>20</sup> Patients were considered to have hypercholesterolemia when they had total fasting cholesterol >200 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL, triglycerides >190 mg/dL, or used statins; diabetes mellitus was considered when fasting plasma glucose was  $\geq$  126 mg/dL or when patients were using insulin/oral hypoglycemic drugs. Smoking status was defined as never, prior, or current smoker.

### 2.3 | BP measurements

#### 2.3.1 | Brachial BP

After 10 minutes of rest, brachial blood pressure (bBP) was assessed in a seated position by means of three consecutive measurements at 3-minute intervals. For the first two measurements, an automatic digital oscillometric blood pressure (BP) device (HE 7200 Intelli Sense Omron Hem, Brazil) was used; the third measurement was performed with a SphygmoCor device. Individual values represented the arithmetic means of the three measurements in millimeters of mercury. The sizes of BP cuffs were adjusted to the arm circumference. We used the bBP (systolic/diastolic) levels for the classification of the hypertensive status of the patients. Patients with bBP <140/90 mm Hg were considered to have NT; those with bBP <140/90 mm Hg and using antihypertensive drugs were considered to have controlled hypertension (CH); and those with bBP  $\geq$  140/90 mm Hg, whether using antihypertensive drugs or not, were considered to have uncontrolled hypertension (UH).

#### 2.3.2 | Central BP, PWV, and Alx

Central BP values, cf-PWV, and the aortic augmentation index (Alx) were obtained by applanation tonometry with a SphygmoCor XCEL device, model EM4C (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia); cf-PWV was measured in meters per second, with the patient in a supine position. The carotid-femoral distance (centimeters) was obtained and multiplied by 0.8 (direct method).<sup>21</sup> The device automatically determines the best wave for the calculation and generates cf-PWV values, central pulse pressure, central systolic BP (cSBP), central diastolic BP (cDBP), and Alx values. The Alx was automatically adjusted for a heart rate of 75 beats per minute since the heart rate is an important modifier of Alx. Applanation tonometry was performed in a single measurement, based on our own pilot study, which demonstrated high measurement reproducibility in this patient population.<sup>22</sup>

### 2.4 | Sample Size

The sample size was calculated for the analysis of cardiovascular outcomes in this cohort and is therefore not applicable to the present analysis. The present analysis represents the evaluation of the entire cohort at baseline.

## 2.5 | Statistical analysis

We assessed the normality of the data set using the Kolmogorov-Smirnov test and found that all variables were normally distributed. Thus, the data are expressed as means and standard deviations. Two groups were compared with Student *t* test, whereas three or more groups were compared by analysis of variance and the Bonferroni posttest. The cf-PWV, Alx, and augmentation pressure values were adjusted for sex, age, and mean arterial pressure (MAP). Univariate analyses were performed between cf-PWV and age for the different groups studied (Figure 1). To estimate cf-PWV values at predetermined ages (60, 70, and 80 years), the linear regression was performed, adjusted for sex and MAP, and their respective 95% confidence intervals were determined for the different ages (Figure 3). Significance was set at 0.05 in all analyses. STATA software version 14.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical analyses.

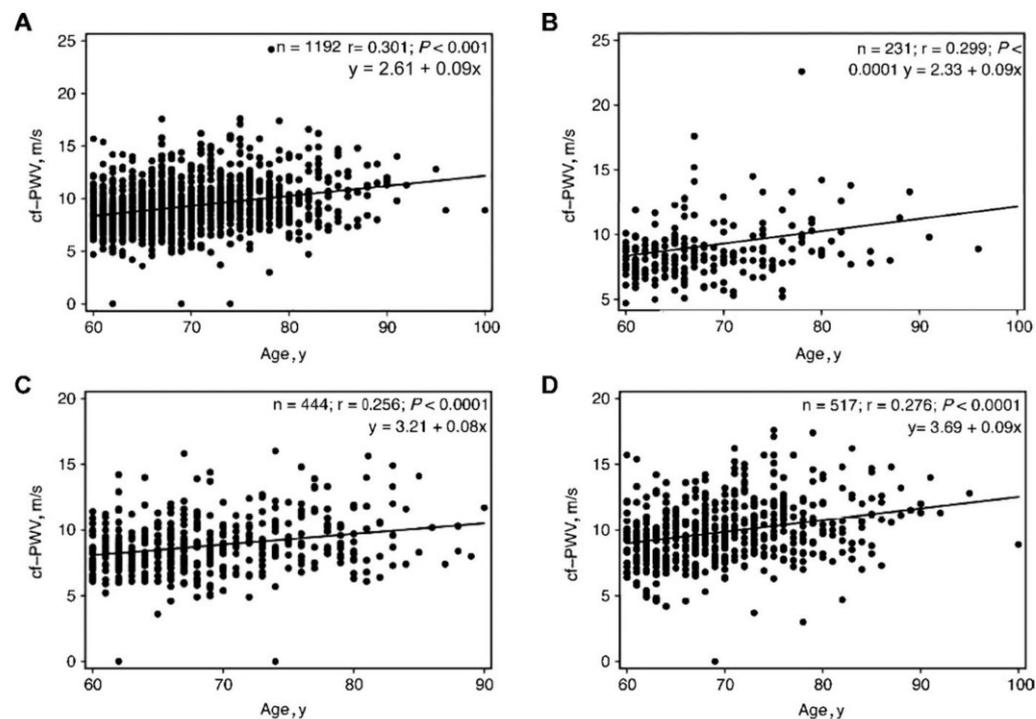
## 3 | RESULTS

Of all participants, 81% were diagnosed with systemic arterial hypertension and 60% were women. Table 1 lists the clinical and

laboratory characteristics of the participants according to their BP status. The population was generally overweight and of relatively short stature. In general, both peripheral and central BP values and the measures of arterial stiffness were similar between the patients with NT and those with CH. By contrast, patients with UH were older than both patients with NT and those with CH and had higher values for all BP parameters, as well as for cf-PWV. The distending pressure has a direct effect on cf-PWV (higher pressure, higher PWV); therefore, all analyses of cf-PWV were adjusted for central MAP (cMAP).

The CH group had a higher number of patients using antihypertensive medications than the UH group. The NT group had a lower number of comorbidities than the other groups.

Table 2 lists the BP values in the NT, CH, and UH groups, stratified by sex. In general, women were younger (except in the UH group) and had a higher central BP and higher Alx but not a higher cf-PWV. Table 3 shows the hemodynamic data stratified by color/race. Although nonblack patients were the majority, no significant differences were observed between the listed categories. Table 4 shows the BP values, cf-PWV, Alx, and augmentation pressure according to antihypertensive drug classes. Compared with that of other antihypertensive medications, the use of  $\beta$ -blockers was



**FIGURE 1** Linear regression between age and unadjusted carotid-femoral pulse wave velocity values in all patients (A) and in the normotension (B), controlled hypertension (C), and uncontrolled hypertension (D) groups

**TABLE 1** Peripheral and central blood pressure, pulse wave velocity, and Alx in patients with NT, CH, and UH

	All patients (N = 1192)	NT (n = 231)	CH (n = 444)	UH (n = 517)	P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
Age, years	69.2 ± 7.0	68.1 ± 7.0	68.7 ± 6.6	70.2 ± 7.2	0.636	0.002
Male/female sex, %	39.5/60.5	43/57	32/68	39/61	0.0001	0.0001
Race, No./%						
White	99/8.3	22/9.5	38/8.6	39/7.5	0.0001	0.0001
Black	237/20	36/15	95/21.4	106/20.5	0.0001	0.0001
Nonblack	834/70	171/74	301/67.8	362/70	0.0001	0.0001
Height, m	1.57 ± 0.09	1.58 ± .09	1.58 ± .08	1.56 ± .0.9	1	0.015
Weight, kg	70.4 ± 15.2	66.3 ± 13.3	71.8 ± 15.2	70.9 ± 15.8	1	0.258
Abdominal circumference, cm	98.2 ± 13.0	93.1 ± 12.1	99.4 ± 12.3	99.6 ± 13.5	0.347	0.463
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.4 ± 6.0	26.6 ± 4.9	28.8 ± 6.2	28.9 ± 6.0	<0.001	1
Heart rate, beats per min	69.2 ± 11.6	68.3 ± 10.1	69.2 ± 11.9	69.6 ± 11.9	0.696	1
Blood pressure, mm Hg						
bSBP	138.7 ± 20.0	124.8 ± 10.1	125.1 ± 10.1 <sup>a</sup>	156.6 ± 15.1	1	<0.0001
bDBP	78.1 ± 11.1	78.0 ± 9.9	78.7 ± 10.9	88.2 ± 12.5	1	<0.0001
bPP	55.3 ± 19.3	47.3 ± 13.7	49.4 ± 13.3	64.3 ± 21.8	0.422	<0.0001
bMAP	101.3 ± 12.9	93.6 ± 8.5	94.2 ± 8.8	110.9 ± 11.1	1	<0.0001
cSBP	132.1 ± 19.2	119.2 ± 13.1	123.5 ± 14.3	144.4 ± 17.6	0.004	<0.0001
cDBP	84.0 ± 12.6	78.9 ± 9.9	79.6 ± 10.8	98.8 ± 12.6	0.742	<0.0001
cPP	48.1 ± 14.4	41.0 ± 10.7	43.9 ± 11.6	54.4 ± 15.2	0.018	<0.0001
cMAP	100.1 ± 13.5	92.5 ± 9.9	94.6 ± 10.8	108.1 ± 12.7	0.076	<0.0001
Arterial stiffness <sup>c</sup>						
AP, mm Hg	16.7 ± 0.59	14.8 ± 0.73	16.0 ± 0.53	19.4 ± 0.52	0.165	<0.0001
Alx, %	33.3 ± 0.77	33.0 ± 0.96	33.3 ± 0.69	33.7 ± 0.68	0.803	0.76
cf-PWV, m/s	9.21 ± 0.84	9.11 ± 0.16	9.12 ± 0.18	9.42 ± 2.2	0.924	0.043
Medications in use, No./%						
Diuretic	502/42	0	260/58.5	242/46.8		0.0002
ACEI	347/29	0	194/43.6	153/29.6		0.0001
ARB	321/27	0	163/36.7	161/31.1		0.0649
β-Blocker	297/25	0	147/33.1	149/28.8		0.1502
CCB	179/15	0	78/17.5	101/19.5		0.4446
Direct vasodilators	37/3	0	16/3.1	21/4.0		0.7174
Statins	348/29.1	36/15.5	165/37.1	147/28.4	0.0001	0.0037
Comorbidities, No./%						
Diabetes mellitus	524/44	75/32	213/48	236/46	0.0001	0.4717
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	382/32	20/8.6	161/36.2	201/38.9	0.0001	0.0001
Dyslipidemia	365/31	39/18	173/39	153/30	0.0001	0.4717
Current and ex-smokers	645/54	136/58.8	233/52.4	276/53.3	1	1
Previous CVE	184/15.4	38/16.4	45/10.1	101/19.5	0.0179	0.0001

Values are expressed as mean ± standard error.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; Alx, augmentation index; AP, augmentation pressure; ARB, angiotensin receptor blocker; bDBP, brachial diastolic blood pressure; bMAP, brachial mean arterial pressure; BMI, body mass index; bPP, brachial pulse pressure; bSBP, brachial systolic blood pressure; CCB, calcium channel blocker; cDBP, central diastolic blood pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; cPP, central pulse pressure; cSBP, central systolic blood pressure; CVE, cardiovascular event.

<sup>a</sup>P: normotension (NT) vs controlled hypertension (CH).

<sup>b</sup>P: CH vs uncontrolled hypertension (UH).

<sup>c</sup>Adjusted by central mean arterial pressure (cMAP), sex, and age.

**TABLE 2** Peripheral and central blood pressure, pulse wave velocity, and Alx in patients with NT, CH, and UH by sex

	NT (n = 231)			CH (n = 444)			UH (n = 517)		
	Male	Female	P value	Male	Female	P value	Male	Female	P value
No.	100	131		170	274		201	316	
Age, y	70.2 ± 7.6	66.3 ± 5.9	<0.0001	70.5 ± 6.4	67.6 ± 6.4	<0.0001	70.3 ± 7.6	70.1 ± 7.0	0.3861
Heart rate, beats per min	67.0 ± 9.7	69.2 ± 10.6	0.9478	65.9 ± 12.0	71.6 ± 11.7	<0.0001	67.4 ± 11.9	70.5 ± 11.8	<0.0001
Race, No./%									
White	10/10	12/9	1	19/11	19/7	1	21/10	18/6	1
Black	20/20	18/14	1	40/24	55/20	1	37/18	69/22	1
Nonblack	70/70	101/77	1	111/65	200/63	1	143/72	229/72	1
Height, m	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	<0.0001	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	<0.0001	1.6 ± 0	1.5 ± 0	<0.0001
Weight, kg	70.5 ± 1.3	63 ± 0.1	<0.0001	75.1 ± 1.1	69.7 ± 0.9	0.0002	75.2 ± 1.1	68.2 ± 0.8	<0.0001
Abdominal circumference, cm	94.3 ± 1.2	92.4 ± 1.0	0.1043	99.9 ± 0.9	99.1 ± 0.7	0.2603	100.2 ± 1.0	99.2 ± 0.7	0.2115
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 0.4	27.1 ± 0.4	0.9335	27.3 ± 0.3	29.8 ± 0.4	1	27.9 ± 0.3	29.6 ± 0.3	0.9977
Blood pressure, mm Hg									
bSBP	126 ± 9.0	123 ± 9.7	0.0081	124 ± 11.8	125 ± 8.9	0.2706	154 ± 13.7	156 ± 16.5	0.0216
bDBP	74 ± 7.5	72 ± 7.7	0.0045	72 ± 8.1	72 ± 7.8	0.5877	86 ± 11.6	83 ± 10.3	0.0002
bPP	47 ± 14.4	48 ± 12.8	0.5096	49 ± 13.1	49 ± 12.6	0.4904	60 ± 21.2	64 ± 23.0	<0.0001
bMAP	94 ± 8.1	92 ± 8.9	0.0865	94 ± 8.6	94 ± 8.9	0.7135	111 ± 11.0	110 ± 11.2	0.4331
cSBP	117 ± 12.0	120 ± 13.7	0.0121	121 ± 13.5	125 ± 14.6	0.0049	139 ± 16.2	147 ± 17.7	<0.0001
cDBP	79 ± 9.1	77 ± 10.0	0.6897	79 ± 10.1	80 ± 11.1	0.1867	90 ± 12.6	89 ± 12.6	0.8598
cPP	38 ± 9.0	43 ± 11.4	0.0002	42 ± 11.7	45 ± 11.4	0.0064	48 ± 12.8	58 ± 15.5	<0.0001
cMAP	92 ± 9.4	92 ± 10.3	0.6783	93 ± 10.2	95 ± 11.1	0.0269	107 ± 12.6	108 ± 12.7	0.0779
Arterial stiffness <sup>a</sup>									
AP, mm Hg	11.6 ± 1.0	16.8 ± 0.96	0.0003	13.4 ± 0.84	17.7 ± 0.66	<0.0001	15.4 ± 0.78	22.0 ± 0.64	<0.0001
Alx, %	27.8 ± 12.9	36.5 ± 13.3	<0.0001	28.0 ± 14.2	36.7 ± 14.3	<0.0001	29.2 ± 14.8	36.5 ± 13.5	<0.0001
cf-PWV, m/s	9.04 ± 0.18	9.20 ± 0.20	0.5585	8.96 ± 0.12	9.36 ± 0.16	0.0491	9.33 ± 0.12	9.56 ± 0.14	0.2038

Values are expressed as mean ± standard error.

Alx, augmentation index; AP, augmentation pressure; bDBP, brachial diastolic blood pressure; bMAP, brachial mean arterial pressure; bPP, brachial pulse pressure; bSBP, brachial systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; cPP, central pulse pressure; cSBP, central systolic blood pressure.

<sup>a</sup>Adjusted by central mean arterial pressure (cMAP), sex, and age.

associated with lower cf-PWV values. The most frequent  $\beta$ -blocker used by the patients was atenolol. Figure 1 shows the overall correlation between age and unadjusted cf-PWV in all patients (A) and in the NT (B), CH (C), and UH (D) groups. Despite the wide variability in the distribution, there was a positive linear relationship between age and cf-PWV ( $r = 0.301$ ;  $P < 0.001$ ). Figure 2 shows the cf-PWV values adjusted for sex and cMAP and separated by age (in 5-year strata). The values in the highest age groups (75–80 and >80 years) were similar ( $P = 0.99$ ), thus indicating a "ceiling" for the cf-PWV. Figure 3 shows the cf-PWV slope of predictive margins of cf-PWV, stratified by group (NT, CH, and UH) at 60, 70, and 80 years of age, and the respective confidence intervals, adjusted by MAP and age.

## 4 | DISCUSSION

This study provides detailed normative data on the central BP and measures of arterial stiffness in a large population of patients with NT, CH, and UH from an older urban-living Brazilian cohort. Arterial stiffness has been evaluated in other large Brazilian cohorts; however, unlike that in the present study, these cohorts were not restricted to the elderly, and the studies focused on other clinical and epidemiological factors, not directly related to hypertension.<sup>23–26</sup> Our data provide relevant novel information on the impact of age, sex, race, and hypertensive status on arterial stiffness in an older population, the major target of arterial stiffening.

**TABLE 3** Peripheral and central blood pressure, pulse wave velocity, and Alx by race

	All patients (N = 1192)	White (n = 99)	Black (n = 237)	Nonblack (n = 856)	P value	P value <sup>a</sup>
Age, y	69.2 ± 0.20	70.7 ± 0.75	68.6 ± 0.42	69.2 ± 0.24	0.055	0.701
Male/female sex, %	39.5/60.5	51/49	40/60	39/61	0.0792	0.5179
Weight, kg	70.4 ± 0.41	68.8 ± 1.58	71 ± 0.99	70.2 ± 0.53	0.197	0.3594
Abdominal circumference, cm	98.2 ± 0.38	96.6 ± 1.42	97.3 ± 0.86	98.5 ± 0.45	0.6775	0.2033
Blood pressure, mm Hg						
bSBP	138.7 ± 0.58	138.5 ± 1.93	140.1 ± 1.34	138.1 ± 0.67	1	0.739
bDBP	82.8 ± 0.85	80.5 ± 1.20	85.0 ± 0.81	82.3 ± 0.43	0.009	0.014
bPP	55.5 ± 0.56	55.6 ± 1.91	53.5 ± 1.28	56.0 ± 0.65	1	0.213
bMAP	101.3 ± 0.38	99.8 ± 1.2	103.3 ± 0.86	100.9 ± 0.44	0.078	0.047
cSBP	132.4 ± 0.57	130.2 ± 1.82	133.4 ± 1.30	132.1 ± 0.67	0.478	1
cDBP	84.2 ± 0.37	81.7 ± 1.21	86.4 ± 0.83	83.7 ± 0.44	0.005	0.011
cPP	48.2 ± 0.42	48.4 ± 1.30	47.0 ± 0.93	48.4 ± 0.50	1	0.506
cMAP	100.1 ± 0.39	97.9 ± 1.30	102.1 ± 0.91	99.8 ± 0.47	0.026	0.073
Arterial stiffness <sup>b</sup>						
AP, mm	16.7 ± 0.59	17.4 ± 1.09	15.6 ± 0.70	17.7 ± 0.37	0.178	0.008
Alx, %	33.3 ± 0.77	32.4 ± 1.42	32.7 ± 0.91	33.9 ± 0.48	0.944	0.127
cf-PWV, m/s	9.21 ± 0.84	9.22 ± 0.20	9.42 ± 0.13	9.22 ± 0.07	0.988	0.1821

Values are expressed as mean ± standard error.

Alx, augmentation index; AP, augmentation pressure; bDBP, brachial diastolic blood pressure; bMAP, brachial mean arterial pressure; bPP, brachial pulse pressure; bSBP, brachial systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; cPP, central pulse pressure; cSBP, central systolic blood pressure.

P: white vs black.

<sup>a</sup>P: black vs nonblack.

<sup>b</sup>Adjusted by central mean arterial pressure (cMAP), sex, and age.

Evidence from several observational and controlled randomized trials suggests that antihypertensive treatment reduces arterial wall thickening. This effect seems to be attributed to not only reduced brachial systolic BP but also to arterial remodeling. Moreover, cf-PWV data can be considered strong evidence of arterial destiffening.<sup>27–30</sup> Our data suggest that elderly patients with hypertension whose BP is controlled by antihypertensive medication have cf-PWV values similar to those of aged individuals without hypertension. The data shown in Table 4 confirm that patients who used  $\beta$ -blockers for antihypertensive therapy had the lowest cf-PWV values. It should be noted that  $\beta$ -blockers (atenolol) could be combined with other antihypertensive agents and that the observed reduction in cf-PWV has been previously described.<sup>31</sup> The recognized effectiveness of inhibitors of the renin-angiotensin system<sup>31,32</sup> in reducing vascular wall thickening was not demonstrated by our analysis. However, our study was not designed for this specific analysis. Because we did not design our study to compare the effects of individual classes of medications on arterial stiffness, we cannot rule out confounding by indication and other possible confounders relevant to this analysis.

Regarding the race/ethnicity classification, analysis of BP values showed significant differences in cMAP, cDBP, and bDBP between whites and blacks, whereas the vascular thickening markers (cf-PWV and Alx) were not different. Comparison of nonblacks and

blacks showed the same results. It is necessary to consider that the classification used in our work was arbitrary and dependent on the interpretation by the researchers. In contrast to the data based on the Brazilian Institute for Geographic Statistics classification, which uses a self-reference for race determination, our percentage of whites was equal to that of blacks, while nonblacks constituted the overwhelming majority. Therefore, we are cautious about making strong comments about the impact of race/ethnicity on our results.

Another interesting observation is that the cf-PWV values (not adjusted for sex and cMAP) progressively increase throughout older age ranges (Figure 1); however, after adjustment, the cf-PWV values seem to reach a plateau after age 75 (Figure 2). We speculate that at the age of 75 years and older, new damage to the arterial wall results in a modest increase in cf-PWV. However, this pattern was not observed for Alx. Of note, the Alx is generally not considered an accurate marker of arterial stiffness because it is strongly influenced by heart rate, height, and contractility and decreases in older age.<sup>3,33</sup>

The cf-PWV values were indistinguishable between the NT and CH groups. Figure 3 shows an overlap in the predictive values of cf-PWV and age between patients with NT and those with CH at age 60, 70, and 80 years. The patients with UH had higher cf-PWV values than patients with NT and CH in all age strata, but the

**TABLE 4** Peripheral and central blood pressure, pulse wave velocity, Alx, and antihypertensive drugs

	Diuretic	ARB	ACEI	$\beta$ -Blocker	CCB
No.	501	324	347	296	179
Age, years	69.8 $\pm$ 0.3	69.3 $\pm$ 0.3	69.5 $\pm$ 0.3	68.8 $\pm$ 0.3	70.3 $\pm$ 0.5
Heart rate	77.2 $\pm$ 1.5	73.8 $\pm$ 0.7	74.5 $\pm$ 0.7	68 $\pm$ 1.4 <sup>d</sup>	75.5 $\pm$ 2.0
Blood pressure, mm Hg					
bSBP	139.5 $\pm$ 2.57	141.3 $\pm$ 1.14	139.3 $\pm$ 1.15	138.3 $\pm$ 2.21	141.6 $\pm$ 3.30
bDBP	86.7 $\pm$ 1.60 <sup>b</sup>	83.5 $\pm$ 0.70	82.5 $\pm$ 0.71 <sup>c</sup>	81.2 $\pm$ 1.36	82.9 $\pm$ 2.03
bPP	54.5 $\pm$ 2.44	57.6 $\pm$ 1.08	55.6 $\pm$ 1.09	57.7 $\pm$ 2.09	59.9 $\pm$ 3.12
bMAP	104.4 $\pm$ 1.66	102.7 $\pm$ 0.71	101.5 $\pm$ 0.74	100.3 $\pm$ 1.4	103.7 $\pm$ 1.07
cSBP	132.7 $\pm$ 2.49	136.5 $\pm$ 1.08	132.3 $\pm$ 1.09 <sup>a</sup>	134.2 $\pm$ 1.25	133.8 $\pm$ 3.11
cDBP	84.2 $\pm$ 0.57	85.0 $\pm$ 0.73	83.8 $\pm$ 0.67	83.8 $\pm$ 0.77	85.2 $\pm$ 1.03
cPP	49.8 $\pm$ 0.67	51.4 $\pm$ 0.81	48.6 $\pm$ 0.79	53.3 $\pm$ 0.89	52.8 $\pm$ 1.20
cMAP	102.3 $\pm$ 1.75	102.1 $\pm$ 0.76	100.0 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	99.7 $\pm$ 1.47	102.5 $\pm$ 0.73
Arterial stiffness <sup>e</sup>					
AP, mm Hg	14.5 $\pm$ 1.0	19.0 $\pm$ 0.96	17.5 $\pm$ 0.84	21.3 $\pm$ 0.66	15.3 $\pm$ 0.78
Alx, %	31.7 $\pm$ 1.77	34.5 $\pm$ 0.78	33.4 $\pm$ 0.78	36.9 $\pm$ 1.50 <sup>d</sup>	30.7 $\pm$ 2.22
cf-PWV, m/s	9.72 $\pm$ 0.23	9.48 $\pm$ 0.11	9.48 $\pm$ 0.11	8.39 $\pm$ 0.21 <sup>d</sup>	9.47 $\pm$ 0.15

Values are expressed as mean  $\pm$  standard error.

AP, augmentation pressure; Alx, augmentation index; bDBP, brachial diastolic blood pressure; bMAP, brachial mean arterial pressure; bPP, brachial pulse pressure; bSBP, brachial systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity cPP, central pulse pressure; cSBP central systolic blood pressure.

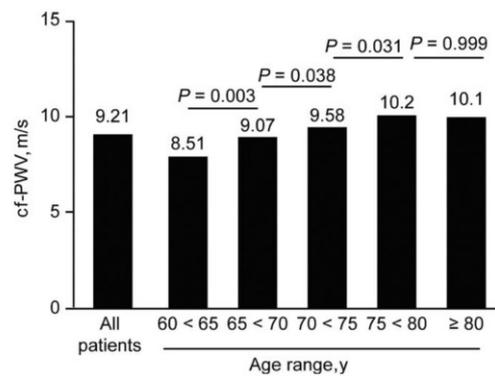
<sup>a</sup>Angiotensin receptor blocker (ARB) vs angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI):  $P = 0.047$ .

<sup>b</sup> $\beta$ -Blocker vs diuretic:  $P = 0.0093$ .

<sup>c</sup>IECA vs diuretic:  $P = 0.016$ .

<sup>d</sup> $\beta$ -Blocker vs diuretic, ACEI, ARB, and calcium channel blocker (CCB).

<sup>e</sup> $P < 0.05$ : adjusted by age and central mean arterial (cMAP).



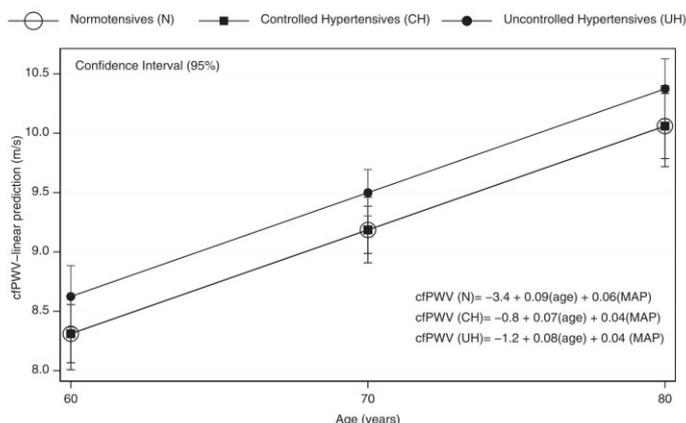
**FIGURE 2** Carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) values adjusted for sex and central mean arterial pressure and stratified by each 5 y of age

slope of the age-related increase was similar in all three groups. In addition, all components of bBP and central BP in the CH group exhibited values similar to those of the NT group, thus suggesting that antihypertensive therapy maintains the above parameters at levels indistinguishable from those in patients with NT. Because

of the cross-sectional nature of our data, we do not know whether control of BP would lead to normalization of arterial stiffness during follow-up. Our longitudinal analysis of patients with UH at baseline will allow us to address this question in the future.

Regarding sex-related differences, hypertensive women had higher systolic values than men, but PWVs were similar between both sexes (Table 2). Among the values observed in elderly men and women, brachial systolic BP, central pulse pressure, brachial pulse pressure, and Alx were higher among women in the UH and CH groups (Table 3). Differences between sexes regarding the central pressure and arterial wall thickening are not completely understood.<sup>34</sup> Furthermore, the higher Alx in women could be attributable to an early return of the wave reflection caused by their shorter height<sup>13</sup> or decreased aortic diameter<sup>35</sup>; it could also be associated with sex-related hormonal differences.<sup>36</sup>

The PWV values in elderly patients from the urban center in Brazil were higher than those obtained in other studies from Latin American countries. In Argentina, Diaz et al<sup>15</sup> reported a PWV value for patients aged 60 to 70 years that was below the overall value obtained in the present study (8.4 vs 9.3 m/s, respectively). The data from the Argentine study were closer to those found in our NT and CH groups. In Uruguay, Farro et al<sup>14</sup> reported a PWV value of 10.4 m/s for a hypertensive population younger than 60 years. In Brazil, for healthy patients aged between 55 and 65 years, Baldo



**FIGURE 3** Predictive values of adjusted carotid-femoral pulse wave velocity, stratified by group (normotension, controlled hypertension, and uncontrolled hypertension) at 60, 70, and 80 y of age

et al<sup>37</sup> reported a mean cf-PWV value ( $9.48 \pm 1.39$  m/s)<sup>37</sup> similar to that found in our study for individuals with NT. Data from Boutouyrie et al<sup>38</sup> from different European centers showed cf-PWV values of 9.3 m/s and 11.1 m/s in elderly patients with NT and hypertension, respectively,<sup>38</sup> and Fu et al<sup>39</sup> have reported a cf-PWV value of 12.5 m/s for Chinese patients with hypertension. Both studies showed values slightly higher than those found in our study.

## 5 | STUDY LIMITATIONS

The present investigation has limitations typical of cross-sectional studies, such as the measurements of BP and applanation tonometry on a single occasion. These values may differ from those of repeated measurements on different occasions, although the reproducibility of these measurements (at the same BP) is usually adequate.<sup>40</sup>

## 6 | CONCLUSIONS

In an urban cohort of older Brazilian individuals, central BP and cf-PWV values were higher in patients with UH than in patients with NT and CH. The PWV values increased with age even in this older cohort, reaching a peak at an approximate age of 75 years. Women had a higher AIx, which was possibly attributable to their shorter stature, but their cf-PWV values were similar to those of their male counterparts. Patients with NT and CH exhibited similar cf-PWV values, thus suggesting that effective antihypertensive treatment may delay or reverse the hypertension-associated arterial stiffening.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

## ORCID

Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho  <http://orcid.org/0000-0003-4176-9572>

## REFERENCES

1. 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(7):636-646.
2. Currie G, Delles C. Healthy vascular aging. *Hypertension*. 2017;70:229-231.
3. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511-1522.
4. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta*. 1996;245(1):73-84.
5. Bruno RM, Duranti E, Ippolito C, et al. Different impact of essential hypertension on structural and functional age-related vascular changes. *Hypertension*. 2017;69(1):71-78.
6. 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(5):426-444.
7. McEnery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension*. 2010;56(1):36-43.
8. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-431.
9. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-881.
10. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377-1383.
11. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):667-673.
12. Cabrera-Sole RM, Rivera LU, Lucas CT, Salazar DC, Saldana MA. Isolate systolic hypertension and central pressures in elderly

- patients. Differences between men and women with similar peripheral pressures. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(suppl 1):e2-e3.
13. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 pt 1):573-577.
  14. Farro I, Bia D, Zocalo Y, et al. Pulse wave velocity as marker of pre-clinical arterial disease: reference levels in a uruguayan population considering wave detection algorithms, path lengths, aging, and blood pressure. *Int J Hypertens*. 2012;2012:169359.
  15. Diaz A, Galli C, Tringler M, Ramirez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *Int J Hypertens*. 2014;2014:653239.
  16. Brant LC, Hamburg NM, Barreto SM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Relations of digital vascular function, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001279.
  17. Zheng X, Jin C, Liu Y, et al. Arterial stiffness as a predictor of clinical hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(8):582-591.
  18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-1762.
  19. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605.
  20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
  21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448.
  22. Souza DF, Brunelli AC, Peres CI, et al. Agreement among sequential carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) measurements in elderly hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. Supplement, 2016;10(4):e36-e37.
  23. Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):897-904.
  24. Meyerfreund D, Goncalves C, Cunha R, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Age-dependent increase in blood pressure in two different Native American communities in Brazil. *J Hypertens*. 2009;27(9):1753-1760.
  25. Zaniqueli D, Alvim RO, Luiz SG, Ollosa PR, de Sa Cunha R, Mill JG. Ethnicity and arterial stiffness in children and adolescents from a Brazilian population. *J Hypertens*. 2017;35:2257-2261.
  26. Alvim RO, Horimoto AR, Oliveira CM, Bortolotto LA, Krieger JE, Pereira AC. Heritability of arterial stiffness in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *J Hypertens*. 2017;35(1):105-110.
  27. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*. 2010;28(11):2336-2341.
  28. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29(6):1034-1042.
  29. Koumaras C, Tzimou M, Stavrinou E, et al. Role of antihypertensive drugs in arterial 'de-stiffening' and central pulsatile hemodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(3):143-156.
  30. Laurent S, Boutouyrie P, Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014;64(4):709-716.
  31. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008;21(6):663-667.
  32. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(2):74-82.
  33. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):554-566.
  34. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens*. 2011;29(6):1023-1033.
  35. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo JJ. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):96-103.
  36. Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men. *J Hypertens*. 2001;19(12):2205-2212.
  37. Baldo MP, Cunha RS, Molina M, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *Int J Cardiol*. 2018;251:90-95.
  38. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-2350.
  39. Fu S, Luo L, Ye P, Xiao W. Multimarker analysis for new biomarkers in relation to central arterial stiffness and hemodynamics in a Chinese community-dwelling population. *Angiology*. 2015;66(10):950-956.
  40. Papaioannou TG, Protogerou AD, Nasothimiou EG, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? *J Hum Hypertens*. 2012;26(10):594-602.

**How to cite this article:** de Mendonça GS, de Souza DF, de Alvarenga Cunha Brunelli AC, et al. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1285-1293. <https://doi.org/10.1111/jch.13358>

## Anexo H – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (2)

**Kidney  
&  
Blood Pressure  
Research**

Kidney Blood Press Res 2018;43:1765-1771

DOI: [10.1159/000495634](https://doi.org/10.1159/000495634)

Published online: 1 December 2018

© 2018 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel  
[www.karger.com/kbr](http://www.karger.com/kbr)

**Karger**  
Open access

1765

Accepted: 21 November 2018

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes as well as any distribution of modified material requires written permission.

Original Paper

## Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up

ErCILHANA G B FREITAS<sup>a</sup> Denis F Souza<sup>a</sup> Sebastião R Ferreira-Filho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

### Key Words

Elderly • Vascular health • Prehypertension • Blood pressure

### Abstract

**Background/Aims:** Elderly patients with normal systemic arterial blood pressure associated with femoral carotid pulse velocity (cf-PWV) less than 7.6 m/s and without associated comorbidities are considered to have good vascular health. The aim of the current study was to verify the probability that elderly patients with good vascular health have at least one blood pressure measurement above the different thresholds for systolic blood pressure (120, 130 and 140 mmHg) during two years of follow-up. **Methods:** We selected 72 normotensive patients (<140/90 mmHg) without comorbidities and divided them into group A, with cf-PWV < 7.6 m/s (n = 27; 65 ± 4 years), and group B, with cf-PWV ≥ 7.6 m/s (n = 45; 66 ± 8 years). These patients were followed for two years and were observed in 3 outpatient visits (0, 12 and 24 months). At each visit, the brachial pressures were indirectly measured in triplicate, and applanation tonometry was performed. **Results:** When group A and group B were compared, the odds ratio (OR) of having a systolic pressure measurement ≥ 140 mmHg in two years of follow-up was 0.22 (P < 0.0001); ≥ 130 mmHg, the OR was 0.49 (P < 0.0007), and ≥ 120 mmHg, the OR was 0.54 (P < 0.001). Group A and group B showed increased values of cf-PWV during the two years of follow-up (P < 0.05). Changes in the average systolic brachial pressure were not significant during the two years in groups A or B. **Conclusion:** Vascular health in elderly individuals seems to protect against occasional elevations in systemic arterial pressure.

© 2018 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel

Sebastião R Ferreira-Filho SR

Internal Medicine, Nephrology Unit, Federal University of Uberlândia, Mg  
Rua Pará s/n, Uberlândia, Minas Gerais (Brazil)  
E-Mail [sebahferreira@gmail.com](mailto:sebahferreira@gmail.com)

**KARGER**

### Introduction

Vascular health in aging has been defined as carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV)  $<7.6$  m / s (mean  $\pm$  SD 2 of a reference group of individuals  $<30$  years of age) in combination with the absence of arterial hypertension [1]. This definition is consistent with evidence that increased cf-PWV is an independent predictor of cardiovascular events and improves prediction over traditional risk factors alone, including high blood pressure (BP) [2-4]

Information about longitudinal changes in PWV and SBP parameters in people with good vascular health come from Sardinian data examining the simultaneous trajectories of repeated measures of PWV and SBP, and this analysis demonstrated a remarkable dissociation in the paths of these parameters with advancing age [5]. On the other hand, there are different definitions to consider for the limits of arterial hypertension, especially after reports that lower systolic levels are consistent with a reduction in the morbimortality rate [6]. Thus, the possibility of older adults defined as having good vascular health becoming hypertensive is dependent upon the criteria adopted for the definition of arterial hypertension.

The present study aimed to verify the probability that elderly patients with good vascular health will have at least one blood pressure measurement with levels above different thresholds for systolic blood pressure (120, 130 and 140 mmHg) during two years of follow-up.

### Materials and Methods

The present study is a longitudinal analysis of normotensive elderly patients who have been included in the data bank of Estudo da Velocidade da Onda de Pulso em Idosos de região Urbana no Brasil - Pulse Wave Velocity in the Elderly in a Brazilian Urban Area (EVOPIU), which was a prospective, observational, multiclinic study with a planned four-year follow-up and was designed to correlate cardiovascular endpoints with different groups of elderly hypertensive patients. A total of 1192 elderly individuals were enrolled in EVOPIU, and subjects were followed with laboratory exams and applanation tonometry performed at each medical visit [7]. All the collected data are stored electronically and are the responsibility of the Federal University of Uberlândia, MG, Brazil. EVOPIU was approved by the Research Ethics Committee under CAAE number 37440114.3.0000.5152 and was financed by the Minas Gerais State Agency for Research and Development (FAPEMIG).

#### *Elderly patients with vascular health conditions: Inclusion/Exclusion Criteria*

Data from normotensive patients were extracted from the EVOPIU database according to the following inclusion/exclusion criteria: age  $\geq 60$  y.o. and baseline systemic arterial blood pressure  $<140/90$  mmHg without the use of antihypertensive drugs or diuretics. Patients with related comorbidities, such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, and known malignant neoplasm, were excluded from this study. After the inclusion and exclusion criteria were applied, a total of 72 normotensive patients constituted our sample. The present article represents a preliminary study of the first two years of follow-up. The patients were examined at baseline (0) and after one (1) and two (2) years of follow up, respectively denoted visits V0, V1 and V2. Patients were separated into two groups: group A, with baseline cf-PWV  $<7.6$  m / s ( $n = 27$ ), and group B, the control group, with basal cfPWV  $\geq 7.6$  m/s ( $n = 45$ ).

#### *Biochemical/Hematological Data*

General demographic and clinical data were collected for each subject. Serum levels of uric acid, urea, creatinine, blood glucose, and the lipid profile were assessed using colorimetric methods (Cobas 6000; Roche Hitachi®, Brazil, As 2400® (Roche®, Brazil), whereas hematological examination was performed with a Sysmex XED-2100®, Sysmed Brazil, JP. Patients were considered to have hypercholesterolemia when they had total fasting cholesterol  $> 200$  mg/dL, HDL cholesterol  $< 40$  mg/dL, triglycerides  $> 190$  mg/dL, or used statins; diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dL or when patients were

using insulin/oral hypoglycemic drugs; and chronic kidney disease was defined as a glomerular filtration rate < 60 ml/min/m<sup>2</sup> and urinary creatinine/protein < 0.2 mg/g.

#### *Blood Pressure Measurements- Brachial (bBP)*

After 10 min of rest, brachial systemic blood pressure was assessed in a seated position three consecutive times at 3-min intervals labeled the first, second and third blood pressure measurements at each medical visit. For the first two measurements, an automatic digital oscillometric blood pressure (BP) device (HE 7200 Intelli-Sense Omron Hem®, Brazil) was used; the third measurement was performed with a SphygmoCor®, Sydney, AU. We used triplicate measurements of blood pressure, considering each one of the three measures separately (named the first, second and third measurements) and reporting the arithmetic mean of the three measurements. A total of 603 blood pressure measurements were taken from the 72 patients, who attended three medical visits in two years of follow up. For analysis, we considered three different cutoffs for the definition of elevated blood pressure or hypertension status: 120, 130 and 140 mmHg.

#### *Central blood pressure, PWV, and AIx*

Central BP values, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and the aortic augmentation index (AIx) were obtained by direct-method applanation tonometry with a SphygmoCor® XCEL device, model EM4C (AtCor Medical, Sydney, Australia); cf-PWV was measured in meters per second, with the patient in a supine position. The AIx was automatically adjusted for a heart rate of 75 bpm since the heart rate is an important modifier of AIx.

#### *Statistical analysis*

We assessed the normality of the data set using Skewness/Kurtosis tests. For comparisons of two samples with a parametric distribution, Student's t-test was used, and for nonparametric data, a Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test was used with the data being shown as the mean +/- standard error and median (p50) +/- interquartile interval (IQR), respectively. For comparison of three or more normal variables, analysis of variance (ANOVA) was performed with Bonferroni posttest adjustment, and for nonparametric variables, the Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test was used. The cf-PWV values were not adjusted for sex, age or mean arterial pressure (MAP) because of the small number of participants in each group. The odds ratio was calculated using a 2 x 2 table, and chi-square and Fisher's exact test were applied. The null hypothesis is as follows: the group with good vascular health would have all arterial pressure measurements at all medical visits below normal values. The alternative hypothesis is as follows: at least one of the pressure measurements would be above normal values during medical appointments. Significance was set at p < 0.05 in all analyses. The STATA 15.1 and Prisma 5.0 software programs were used for statistical analyses.

## **Results**

Elderly patients who met the criteria for vascular health corresponded to 2.2% (A) and the control group (B) to 3.7% of the EVOPIU database. Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics of normotensive patients with cfPWV < 7.6 m/s (A) and with cf-PWV ≥ 7.6 m/s (B). Table 1 shows the cfPWV values adjusted by brachial blood arterial pressure, gender and age. Table 2 shows the probability for the patients to have at least one high blood pressure reading in a medical visit in two years of follow-up according to the different thresholds for systolic blood pressure. Fig. 1 demonstrates the cf-PWV values without adjustments in the first, second and third medical visits for groups A and B. Fig. 2 shows the systolic blood pressure box plot for each visit for both groups (Table 1). Fourteen patients did not continue the study for 24 months: 2 died from pneumonia (group A), and 12 were followed only by telephone contact. These patients did not have their data included in this study.

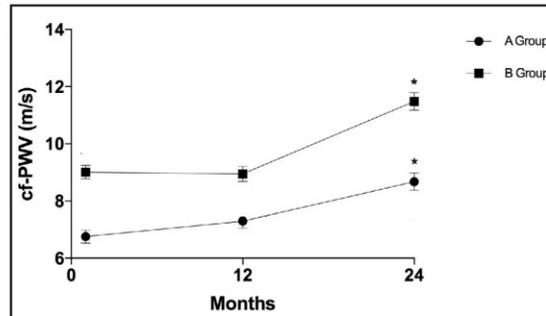
**Table 1.** Clinical and Laboratory Characteristics of the Patients by Group and Medical Visit. Mean  $\pm$  SD; Median (Iq); SBP, DBP, PP, MAP: Systolic, Diastolic; Pulse Pressure and Mean Arterial blood pressure; b: brachial, c: central; cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity; Aix: augmentation Index; HDL and LDL High and Low density cholesterol; \*\* P<0.05 A versus B,  $\ddagger$ : P<0.05 intergroup.

Parameter	Visits (months)					
	0		12		24	
	Groups					
	A (n:27)	B (n:45)	A (n:27)	B (n:44)	A (n:21)	B (n:37)
Age (years)	65 (4)	66 (8)	66 (4)	67 (7)	66 (3.5)	66 (7)
HR (bpm)	72 (12)	71 (16)	72 (13)	68 (12)	72 (11)	72 (17)
Gender (F/M) (%)	74/26	45/55	74/26	46/54	72/28	46/54
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (8.1)	26.2 (4.7)	25.6 (9.2)	26.2 (5.3)	25.5 (10.4)	25.6 (17.3)
Abdominal waist (cm)	87.9 $\pm$ 15.5	91.6 $\pm$ 12.9	89.8 $\pm$ 12.7	94.3 $\pm$ 11.1	93.3 $\pm$ 13.9	93.3 $\pm$ 12.0
Race (%)						
White	4	14	5	14	9	8
Non White	96	86	95	86	91	92
Blood Pressure (mmHg)						
bSBP	118.4 $\pm$ 9.3	121.2 $\pm$ 6.8	121.0 $\pm$ 14.1	125 $\pm$ 12.2	119.2 $\pm$ 10.8	119.5 $\pm$ 12.3
bDBP	69.2 $\pm$ 7.6	71.0 $\pm$ 6.6	70.2 $\pm$ 8.8	72.8 $\pm$ 8.7	69.8 $\pm$ 7.6	70.0 $\pm$ 7.4
bPP	47 (18)	49 (12)	50 (11)	51 (11)	48 (13)	49 (13)
bMAP	85.5 $\pm$ 6.4	87.7 $\pm$ 5.6	86.9 $\pm$ 9.3	90.1 $\pm$ 9.3	86.3 $\pm$ 7.0	86.5 $\pm$ 8.4
cSBP	111 $\pm$ 10.5	115 $\pm$ 7.5	116 $\pm$ 9.1	118 $\pm$ 11.7	115 $\pm$ 12.0	112 $\pm$ 11.8
cDBP	72.8 $\pm$ 7.1	76.4 $\pm$ 8.1**	77.4 $\pm$ 9.1	78.7 $\pm$ 8.5	77.2 $\pm$ 6.9	75.9 $\pm$ 9.7
cPP	39 (16)	38 (9)	38 (13)	39 (12)	37 (12)	34 (13)
cMAP	88.4 $\pm$ 7.1	91.8 $\pm$ 7.4**	92.7 $\pm$ 8.3	93.9 $\pm$ 9.2	92.8 $\pm$ 9.9	90.9 $\pm$ 9.9
Hypertensive Patients (n)(%)	0	0	0	5 (13.5)	0	8 (21.6)
Tonometry						
cf-PWV (m/s)	6.9 (1.1)	8.6 (1.4)**	7.2 (1.4)	9.3 (2.3)**	8.4 (2.1)*	11 (2.6)**
Aix (%)	36.5 $\pm$ 16.3	28.1 $\pm$ 16.0**	34.7 $\pm$ 16.7	26.3 $\pm$ 10.9**	26.5 $\pm$ 0.2	26.0 $\pm$ 17.4
Laboratory						
Total cholesterol (mg%)	197 (30)	203 (45)	212 (20)	199 (63.5)	204 (34)	185 (68)
HDL (mg%)	50 (8)	53 (20)	54 (15.5)	49 (15)	51 (14)	47 (15.5)
LDL (mg%)	117 (52.3)	118 (39)	131.5 (24.9)	120 (52.6)	134 (35.7)	120 (49.9)
Triglycerides	108 (6.3)	110 (9.3)	122 (4.5)	108 (5.3)	96 (4.6)	107 (38.5)
Glucose (mg%)	93 (9.1)	92 (14.8)	89 (9)	91 (17.5)	85 (12)	85 (24)
Uric acid (mg%)	4.9 (1.1)	5 (1.8)	4.5 (0.9)	5.1 (2.1)	4.8 (0.7)	5.4 (1.6)
Creatinine (mg%)	0.6 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1**	0.7 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1**	0.9 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1**
Hematocrit (%)	41.5 (4.9)	42.7 (3.7)	42.2 (5.7)	42.7 (4.2)	42.3 (3.7)	42.7 (5.2)
Hemoglobin (%)	13.8 (1.5)	14.3 (1.4)	14.2 (2.5)	14.2 (1.8)	13.6 (1.1)	14.0 (1.7)
Urinary Protein/creatinine	0.12 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01

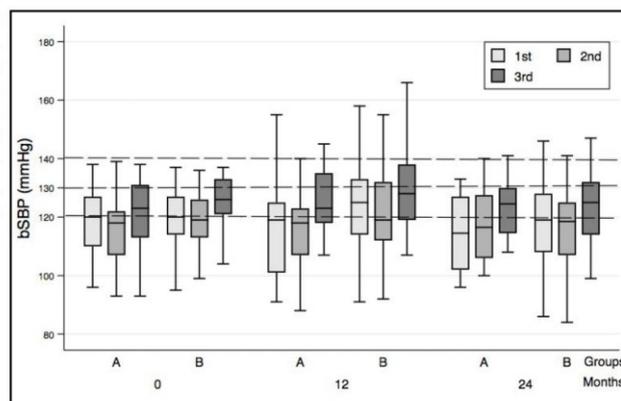
**Table 2.** Pulse Wave Velocity and chance of high Systemic Blood Pressure in Two Years of Follow-up. SBPM\*: Systemic Blood Pressure measurements of Systolic (SBP), Diastolic (DBP) and Pulse Pressure (PP);N\*: number of SBPM by group.

Variable	SBPM				Odds Ratio [95% Conf. Interval]	P value
	A group		B group			
	N*	%	N*	%		
SBP (mmHg)						
<140	182	96.3	353	85.2	1	
$\geq$ 140	7	3.7	61	14.8	0.2256 (0.0843 - 0.5011)	0,0001
< 130	152	80.4	277	66.9	1	
$\geq$ 130	37	19.6	137	33.1	0.4921 (0.3161 - 0.7554)	0,0007
<120	88	46.6	254	61.3	1	
$\geq$ 120	101	53.4	160	38.7	0.5488 (0.3818 - 0.7888)	0,001
DBP (mmHg)						
< 90	188	99.5	375	90.5	1	
$\geq$ 90	1	0.5	39	9.5	0.0511 (0.0012 - 0.3080)	< 0.0001
< 80	164	86.7	312	75.3	1	
$\geq$ 80	25	13.3	102	24.7	0.4662 (0.2773 - 0.7685)	0,0014
PP (mmHg)						
<50	98	51.8	191	46.1	1	
$\geq$ 50	91	48.2	223	53.9	0.8546 (0.6078 - 1.2012)	0,3463

**Fig. 1.** Unadjusted values of cf-PWV in two groups of normotensive elderly patients with cf-PWV < 7.6 (A) and  $\geq 7.6$  m/s over two years of follow-up.



**Fig. 2.** Box-plot showing the values of the first, second and third systolic pressure measurements (n=603) during three outpatient visits of normotensive elderly patients in groups A and B. Dashed lines represent the different cutoffs.



## Discussion

Our study showed that elderly patients in a healthy vascular condition have a low chance of becoming hypertensive during two years of follow up. Finding older adults who meet the criteria necessary to diagnose good vascular health is not an easy task. Thus, 2.1% of the 1192 patients participating in EVOPIU could be included in these criteria using a cutoff for systolic blood pressure < 140 mmHg. Elderly patients belonging to this select group of individuals did not have diabetes, had no other comorbidities common to the elderly, and did not use any antihypertensive medications. On the other hand, normotensive patients, without comorbidities but with a cf-PWV > 7.6 m/s, were also not a frequent finding in our database, representing only 4.0% of the sample total.

When we compared the cf-PWV of both groups from V0 to V2, we found that the cf-PWV of group B remained significantly higher than that observed in group A.

If increases in cfPWV are associated with increases in vascular stiffness, one would suppose that group B had more vascular damage than group A and did not yet show arterial hypertension. Although arterial stiffness has long been considered to be a complication of hypertension, there is growing evidence that arterial stiffening can precede the increase in SBP, and an elevation of SBP further augments arterial stiffness [8-11].

Our study also demonstrated the cfPWV behavior in elderly patients with low and high cfPWV during two years of follow-up (Fig. 1). In the unadjusted model, the cfPWV increased

after two years in both groups, but only group B showed eight hypertensive patients at 24 months (Table 1). These findings indicate that values of  $cfPWV > 7.6$  m/s may be associated with so-called prehypertension.

It was interesting to note that the average values of arterial pressures obtained by triplicate measurements did not change during the follow-up examinations of both groups, which did not mean that any of the measures did not exceed the cutoff values established for the diagnosis of arterial hypertension. Table 2 shows that for group A, the chance of having at least one arterial systolic pressure measurement higher than 140 mmHg is 77.7% lower than the risk for group B. For the cutoff of 130 mmHg, group A has a 51% lower chance than group B, and for a cutoff of 120 mmHg, group A has a 46% lower risk than group B. The data show that the lower the cutoff value for systolic blood pressure is, the lower the difference in the risk of individuals with and without vascular health to become hypertensive. Another explanation for the same data is shown in Fig. 2. As we can see, the systolic variations above 140, 130 and 120 mmHg are more notable in group B. For diastolic pressures, the same occurred, demonstrating that the elderly patients who fit within the vascular health criteria with any cutoff are less likely to have at least one high blood pressure measurement for two years than those in group B.

It can be argued that only a measure of BP above the stipulated cutoff would not have clinical significance, but many studies are proving that pressure-ability cannot be called physiological, and these oscillatory levels of blood pressure represent damage to target organs [12, 13]. It is interesting to note that the widening of the pulse pressure, considered one of the indicators of vascular rigidity [14], did not show different odds in the two groups studied. The increase in bPP occurred similarly between the high- and low- $cfPWV$  groups. A follow-up time greater than that used in our study may be able to reveal the outcomes for the elderly patients in both groups.

An SBP target  $<130$  mmHg has been proposed as reasonable in primary prevention with a low overall and cardiovascular risk [15]. Prehypertension is also an independent predictor of decreased glomerular filtration rate in the general population, with the effect being more pronounced in the elderly [16]. If systolic values higher than 130 mmHg are classified as a prehypertensive condition, the elderly with a  $cfPWV <7.6$  m/s have a 51% lower risk of developing prehypertension. Even with lower limits for the diagnosis of prehypertension, elderly patients with vascular health are more protected from higher systolic and diastolic levels over two years (Table 2).

Other parameters obtained by tonometry show different values for Aix, but the number of female individuals in group A is proportionally higher than that in group B, justifying this finding [17]. The same reasoning applies to the different serum creatinine levels in both groups. We also did not find different values for the central pressures between the groups over two years of follow-up, nor for the laboratory data obtained. As limitations of our study, we would point out the small number of participants in each group and the blood pressure measurements being performed in the office. The ambulatory blood pressure measurement (ABPM) is perhaps more appropriate for this type of study.

In conclusion, patients with good vascular health seem to be better protected against occasional elevations in systemic arterial pressure than other groups without these conditions. Longer-term studies should be performed to verify the cardiovascular outcomes of these patients.

#### Acknowledgements

FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

### Disclosure Statement

No conflicts of interest exists.

### References

- ▶1 Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS: Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2017;70:267-274.
- ▶2 Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, 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.
- ▶3 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
- ▶4 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;113:664-670.
- ▶5 Scuteri A, Morrell CH, Orru M, Strait JB, Tarasov KV, Ferrelli LA, Loi F, Pilia MG, Delitala A, Spurgeon H, Najjar SS, AlGhatrif M, Lakatta EG: Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertension* 2014;64:1219-1227.
- ▶6 Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
- ▶7 Mendonca GS, Souza DF, Brunelli AC, Oliveira CI, Freitas EGB, Lacerda GN, Dorneles MC, Peixoto AJ, Ferreira-Filho SR: Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1285-1293.
- ▶8 Mitchell GF: Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension* 2014;64:210-214.
- ▶9 Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF: Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012;308:875-881.
- ▶10 Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, Lob HE, Santhanam L, Mitchell G, Cohen RA, Seta F: Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension* 2013;62:1105-1110.
- ▶11 Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR: Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension* 2018;71:389-402.
- ▶12 Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K: Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013;36:151-157.
- ▶13 Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Masoura K, Pietri P, Vysoulis G, Ioakeimidis N, Stefanadis C, Tousoulis D: Office blood pressure is a predictor of aortic elastic properties and urinary protein excretion in subjects with white coat hypertension. *Int J Cardiol* 2016;203:98-103.
- ▶14 Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D: Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:263585.
- ▶15 Tsioufis C, Thomopoulos C, Kreutz R: Treatment Thresholds and Targets in Hypertension: Different Readings of the Same Evidence? *Hypertension* 2018;71:966-968.
- ▶16 Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G: Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis* 2016;67:89-97.
- ▶17 Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ: Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:96-103.

## Anexo I – ARTIGO PUBLICADO GRUPO EVOPIU (3)

ISSN: 2469-5858

Dorneles et al. J Geriatr Med Gerontol 2020, 6:089

DOI: 10.23937/2469-5858/1510089

Volume 6 | Issue 2

Open Access



Journal of  
Geriatric Medicine and Gerontology

## RESEARCH ARTICLE

## Characteristics of Brachial Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Elderly Individuals with Atrial Fibrillation: an EVOPIU Retrospective Sub-Study

Michelle C N Dorneles, Denis F Souza, Ercilhana G B Freitas and Sebastião R Ferreira-Filho\*

Unity of Graduate Studies in Medicine, Federal University of Uberlândia, MG, Brazil

\*Corresponding author: Sebastião R. Ferreira-Filho, Unity of Graduate Studies in Medicine, Federal University of Uberlândia, MG, Brazil



### Abstract

Aging and hypertension are common factors in increased central arterial stiffness and the prevalence of atrial fibrillation (AF). Individualized weighing of the risk-benefit of anticoagulation is recommended in patients with AF who have low established risk scores or, conversely, are at increased risk for bleeding. Parameters of arterial stiffness and wave reflection could improve risk stratification.

The objective of the present study was to determine whether pulse pressure (PP), pulse wave velocity (PWV), and pulse wave morphology, considered markers of vascular stiffness, change during episodes of paroxysmal AF in elderly patients.

Elderly patients with paroxysmal AF (n = 23) attended biannual appointments for four years, totaling 28 sinus rhythm appointments and 33 AF appointments. Brachial and central PP and PWV were assessed using Applanation tonometry (TA). In patients under AF, brachial PP was reduced (from  $67.1 \pm 23.7$  to  $56.9 \pm 17.7$  mmHg;  $P = 0.027$ ) and PWV was maintained (from  $11.0 \pm 0.5$  to  $10.2 \pm 0.5$  m/s;  $P = 0.313$ ). These patients showed early reflected wave return, assessed by the inflection point (Pi) during ventricular systole (from  $39.8 \pm 15.5$  to  $34.0 \pm 11.5$  mm;  $P = 0.048$ ). No changes were observed in the augmentation index (from  $26.7 \pm 15.2$  to  $29.8 \pm 17.4\%$ ;  $P = 0.224$ ). In the multivariate analysis, only age influenced PWV ( $P < 0.001$ ). The arterial vascular stiffness markers (PWV and PP) had different behaviors during episodes of paroxysmal AF, and these biomarkers could be conducted to different risk stratification in patients with AF.

### Introduction

Aging promotes marked changes in the cardiovas-

cular system, especially in large arterial vessels. All arterial vessels layers undergo important modifications, such as the proliferation of collagen fibers, accumulation of glucose degradation products, and reduction in elastin, among others [1]. Such changes promote a loss of elasticity of the great vessels and a consequent increase in arterial stiffness [2]. In these circumstances, the arterial pulse wave velocity (PWV) increases as vascular stiffness progresses as a result of aging [2,3]. Measurement of the PWV in the carotid-femoral section (c-fPWV) using applanation tonometry (AT) is considered the gold standard for the detection of vascular stiffness [4]. The AT is also able, among other measures, to identify the morphology of the wave generated by the ventricular contraction and the reflected wave that returns to the heart, in addition to being able to measure the central pressures and identify parts of the cardiac cycle [5,6]. c-fPWV can detect vascular stiffness before the patient becomes hypertensive [7], and it is directly related to cardiovascular risk (CVR) [8].

The association of certain arrhythmias, such as atrial fibrillation (AF), with vascular stiffness, is cited by several authors [9,10]. Some of the predisposing factors of AF are the same factors that promote arterial stiffness, such as aging and systemic arterial hypertension (SAH), and the prevalence increases with age [11], high morbidity, and mortality [12]. The constant search for biomarkers that can predict AF episodes and parameters of arterial stiffness and wave reflection that could



**Citation:** Dorneles MCN, Souza DF, Freitas EGB, Ferreira-Filho SR (2020) Characteristics of Brachial Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Elderly Individuals with Atrial Fibrillation: an EVOPIU Retrospective Sub-Study. J Geriatr Med Gerontol 6:089. doi.org/10.23937/2469-5858/1510089

**Accepted:** April 22, 2020; **Published:** April 24, 2020

**Copyright:** © 2020 Dorneles MCN, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

improve risk stratification may, in the future, indicate the best pathway for the treatment and prevention of AF [13]. In this regard, c-fPWV and arterial pulse pressure (PP) have been associated with several markers of vascular rigidity with inconsistent results [14-16] and are considered in the stratification of CVR [17]. Examples of biomarkers include everything from pulse and blood pressure to basic chemicals to more complex laboratory tests of blood and other tissues. As quantifiable medical signs, c-fPWV, and PP fall into the category of biomarkers that modern laboratory science allows us to measure reproducibly [18]. This study aimed to verify whether these two biomarkers (PP and c-fPWV), would change their values during episodes of paroxysmal AF in elderly patients.

### Materials and Methods

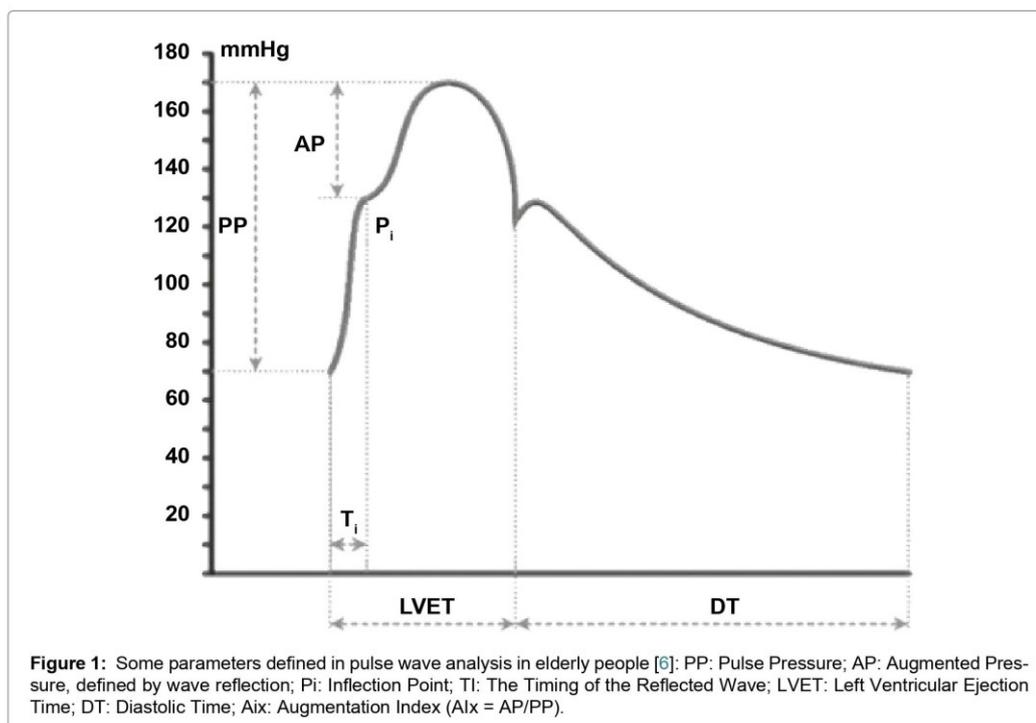
This retrospective study used the Study of the Pulse Wave Velocity in the Elderly from the Urban Area in Brazil (EVOPIU for its acronym in Portuguese) database of patients evaluated from 2014 to 2016, and the Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia approved it (UFU; CAAE-37440114.3.0000.5152) with support from FAPEMIG (Minas Gerais Research Foundation). EVOPIU followed up 1,192 patients older than 60 years, for four years (2014 to 2019), with semiannual clinical and laboratory evaluations including AT to evaluate c-fPWV, central pressures, and pulse wave morphology. Further details on EVOPIU were previous-

ly published [19]. For the present study, patients who presented with paroxysmal AF during follow-up, i.e., with a repetitive pattern in AF, sometimes with AF and sometimes with sinus rhythm (SR) detected by an electrocardiogram (ECG) performed at each medical visit, were included. All patients were evaluated at least once regarding SR and once in AF. Three patients were evaluated more than once in SR and AF throughout the study.

### Applanation tonometry

Aortic PWV was measured with AtCor SphygmoCor Xcel device, model EM4C (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia) by sequentially recording electrocardiogram-gated carotid and femoral artery pressure waves, using the intersecting tangent algorithm to determine the foot of the waveform. Each result already being calculated as the ensemble average over (on average) 11 beats (standard deviation between repeat PWV measurements were 0.97 m/s before and 0.66 m/s after. For patients with unstable heart rates, the 20-second capture may be required to obtain a valid measurement. The automatic capture section always happens when the signal quality of the waves is valid (the signal turns to green). Once the SphygmoCorXCEL system detects seconds of regular carotid pulse period, the femoral cuff will be inflated [20].

After AT, if the occurrence of AF was confirmed, the patient was referred to the outpatient clinic for treatment. In the subsequent medical visit, only those pa-



tients without a previous history of cardioversion or using antiarrhythmic drugs specific for AF were included in the study. Patients whose c-fPWV measurements were not concomitant with an ECG were excluded from the study. Of the 1,192 patients included in the EVOPIU database, 2,689 ECGs were examined during a 4-year follow-up, and 26 patients with AF compatible with the inclusion criteria were found. Three patients were excluded because they did not perform an ECG concomitant with the c-fPWV measurement. The 23 patients included in the present study attended semiannual consultations, totaling 28 consultations in SR and 33 consultations in AF. The following were evaluated: systolic (bSBP), diastolic (bDBP), pulse (bPP), and mean (bMAP) brachial pressures; centralsystolic (cSBP), diastolic (cDBP), pulse (cPP), and mean (cMAP) pressures; pressure amplitude (PA); augmentation index (Aix); and c-fPWV. For wave morphology, ventricular ejection (VT) duration in milliseconds, the relative time of ventricular ejection (RTVE) in %, the height of the reflected wave inflection on the ventricular ejection wave (P1) in mmHg, final systolic pressure (FSP) in mmHg, and amplification of pulse pressure (bPP/cPP) were evaluated. Figure 1 shows the details of the arterial pulse wave [6].

### Statistics

The data were tested for normality using the Shap-

iro-Wilk test and for homogeneity with the Levene test. For the differences between means, Student's t-test or the Mann-Whitney test were used according to the distribution. c-fPWV was adjusted considering it as the dependent variable and bMAP, age, and sex as the independent variables. Univariate and Stepwise multivariate were used to assess possible associations. An alpha error of 0.05 was considered significant. For the statistical calculations, the program STATA v. 16.1 was used.

### Results

Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics and the AT values for the patients when experiencing SR and AF. The mean interval between visits was  $11.1 \pm 1.4$  months. Table 2 shows the univariate and multivariate analyses in which c-fPWV is the dependent variable. (Figure 1) shows the morphology of the pulse wave of an elderly patient and the respective parameters evaluated in the present study. The average ages of patients with and without AF are similar because some patients were first examined with AF and then at a sinus rhythm, while other patients had the opposite clinical sequence. The percentage of patients using antihypertensive drugs was similar in both periods, with the exception of calcium channel blockers that reduced their use during the PA period. We found significant in-

**Table 1:** Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with/without AF (n = 23).

	Sinus Rhythm	Atrial Fibrillation	P Value
Number of visits in the 4-year follow-up period	28	33	-
Age (y)	76.1 $\pm$ 5.5	74.0 $\pm$ 6.1	0.079
Men/women (%)	57/43	57/43	0.37
Body mass index	29.0 $\pm$ 6.8	29.3 $\pm$ 7.5	0.442
Diabetes mellitus (%)	32.10%	18.20%	0.34
Coronary artery disease (%)	7.1	9	0.784
Heart failure (%)	0	0	1
Smoking (%)	3	3	0.358
<b>Antihypertensives</b>			
CCB (%)	25	7.1	0.025
BB (%)	64.3	45.5	0.598
ACEi (%)	35.7	33.3	0.847
ARB (%)	28.6	21.2	0.509
Diuretic (%)	64.3	51.5	0.033
<b>Laboratory</b>			
Glucose (mg/dL)	104 $\pm$ 8.6	109 $\pm$ 8.6	0.357
Uric acid (mg/dL)	6.0 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 1.4	0.478
Hb (g/L)	13.7 $\pm$ 1.3	13.7 $\pm$ 1.3	0.46
Ht (%)	41.7 $\pm$ 3.4	41.4 $\pm$ 3.9	0.393
Creatinine (mg/dL)	1.06 $\pm$ 0.25	1.04 $\pm$ 0.21	0.406

Urea (mg/dL)	47.7 ± 16.4	39.8 ± 16.2	0.086
Total cholesterol (mg/dL)	175 ± 42.2	166 ± 31.9	0.25
HDL cholesterol (mg/dL)	44 ± 8.7	48 ± 11.8	0.113
LDL cholesterol (mg/dL)	102 ± 38.9	94 ± 20.7	0.222
Triglycerides (mg/dL)	141 ± 82.0	116 ± 32.9	0.102
<b>Tonometry</b>			
Heart rate (beats/min)	67.3 ± 14.8	76.5 ± 17.0	0.013
bSBP (mmHg)	145.0 ± 29.6	137.9 ± 22.5	0.143
bDBP (mmHg)	77.8 ± 13.3	81.0 ± 14.6	0.18
bPP (mmHg)	67.1 ± 23.7	56.9 ± 17.7	0.027
bMAP (mmHg)	100.3 ± 16.9	100.0 ± 15.6	0.476
cSBP (mmHg)	136.2 ± 26.5	134.0 ± 20.2	0.352
cDBP (mmHg)	84.3 ± 13.7	89.5 ± 15.2	0.083
cPP (mmHg)	51.9 ± 21.5	44.4 ± 17.1	0.065
cMAP (mmHg)	104.4 ± 17.4	108.5 ± 16.8	0.177
cfPWV (m/s)	11.1 ± 3.3	10.1 ± 3.0	0.116
Adj cfPWV, m/s (*)	11.0 ± 0.5	10.2 ± 0.5	0.313
Aix 75, %	26.7 ± 15.2	29.8 ± 17.4	0.224
Adj Aix 75, % (*)	25.9 ± 2.8	30.6 ± 2.7	0.238
Aortic augmentation (AP) (mmHg)	17.1 ± 12.6	14.5 ± 13.8	0.227
Period HR (ms)	940 ± 236	829 ± 226	0.032
Ejection duration (ms)	303 ± 44.8	295 ± 47.3	0.257
Ejection duration (%)	33.2	36.9	0.013
Aortic T2 (ms)	210 ± 23.8	208 ± 28.3	0.362
P1 height (mmHg)	39.8 ± 15.5	34.0 ± 11.5	0.048
PTI systole (mmHg)	2446 ± 621	2731 ± 778	0.058
PTI diastole (mmHg)	3819 ± 595	3779 ± 454	0.382
End systolic pressure (mmHg)	124.9 ± 22.6	125.1 ± 19.1	0.483

(\*): ± SE; b: brachial; c: central; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure;

PP: pulse pressure; MAP: mean arterial pressure; cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity;

Adj: adjusted carotid-femoral pulse wave velocity adjusted by bMAP: gender: and age;

Aix 75: augmentation index normalized for a heart rate of 75 bpm; Aortic T2: duration from the start of

the pulse to the 2<sup>nd</sup> systolic peak; P1 height: primary wave pressure at T1; PTI: the area under the pressure pulse during systole and diastole; CCB: calcium-channel blocker; BB: beta-blocker (Atenolol); ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; HB: hemoglobin; Ht: hematocrit; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

creases in HR during PA compared to the period in sinus rhythm in addition to reductions in bPP and P1 height.

## Discussion

The data obtained show that during episodes of AF, the adjusted values of c-fPWV remain unchanged, while bPP decreases significantly. Additionally, the reflected wave arrives earlier in the heart at the beginning of ventricular systole (P1) during episodes of AF (Table 1). Since c-fPWV is a gold standard method to measure the arterial stiffness and, therefore, with structural alteration of the vascular wall [4], it would be rational to think that c-fPWV values do not change during paroxysmal AF. By adjusting the c-fPWV values by bMAP, we eliminated the possibility

that blood pressure reductions or elevations could be interpreted as real changes in the structure of large arterial vessels. Even so, the c-fPWV values adjusted or not remained constant during episodes of AF compared to those found during the SR period. Chu, et al. demonstrated that patients with AF had a higher PWV than that found in the control group with SR [21].

However, these authors studied patients with permanent AF, and after PWV adjustment by heart rate (HR), the values were similar to those of the control group. Lee, et al. also found higher PWV in 33 patients with chronic AF, regardless of age; however, the authors do not cite PWV adjustment by MAP [9].

**Table 2:** Association between c-f PWV and independent variables in elderly with Atrial Fibrillation (n = 23).

Univariate	Multivariate			
	r		B	P
Age(Y)	0.561	0.005	0.111	0.000
HR(bpm)	0.521	0.011	0.004	0.782
bSBP	0.800	0.000	0.005	0.855
bDBP	0.770	0.000	0.056	0.539
bPP	0.331	0.112		
bMAP	0.881	0.000		
cSBP	0.780	0.000	0.016	0.701
cDBP	0.789	0.000	0.015	0.891
cPP	0.180	0.412		
cMAP	0.885	0.000	0.016	0.782

b:brachial; c: central; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure;

PP: pulse pressure; MAP: mean arterial pressure; c-fPWV: carotid-femoral pulse wave velocity.

On the other hand, PP has long been described as a measure of the stiffness of large arterial vessels [22]. However, it is potentially influenced by other factors related to cardiac function, such as HR, systolic volume and ventricular ejection pattern [23], which seems to have occurred in our study, where the VE time was shortened about the total cardiac cycle during the AF period (Table 1). Besides, AF may be associated with significant hemodynamic consequences, such as several detrimental effects on cardiac hemodynamic data [24-26] including loss of the atrial contribution to ventricular filling with a reduction in end-diastolic pressure and volume in the left and right ventricles [27], and consequently reduction in systolic and pulse blood pressures, an increase in the mean diastolic pressure in the atria [27], a reduced interval for passive diastolic filling [28-30] and possible atrioventricular valvular regurgitation [28].

Some antihypertensive drugs may affect cSBP and cPP. The CAFÉ (Conduit Artery Functional Evaluation) study showed that reductions in cSBP and cPP were higher in patients who used vasodilators than in those who used diuretics and beta-blockers (BB) [31]. In contrast to our study, in the AF period, patients showed a significant decrease in bPP and a tendency to reduce cPP levels, although the use of BB remained constant between the AF and SR periods. This fact was possibly due to the presence of arrhythmia rather than the possible effects of anti-hypertensive medication.

An essential element, which characterizes the systolic phase of the pulse waveform, is the inflection point (Pi), which represents the point where forward and backward waves meet. When it appears on the pulse wave, it is "shoulder shaped." Ti defines the time delay in the backward wave, and Pi is the particular inflection point. Thus, the lower the Pi height, the earlier the reflex

wave arrives during ventricular systole [6]. Regarding the morphology of the pulse wave, it was observed that the height of P1 in mmHg was lower in AF than in SR. This finding demonstrates that the reflected wave returns earlier to the heart during periods of AF. Increased HR (from  $67.3 \pm 14.8$  to  $76.5 \pm 17.0$  bpm;  $P = 0.013$ ) and the relative reduction in the ventricular ejection period (from 33.2 to 36.9%;  $P = 0.013$ ) may explain this fact.

Our data differ from those presented by Wilkinson, et al. [32], who demonstrated an increase in Ti (correspondent an increase of Pi) of patients with cardiac pacemakers after increasing the number of regular heartbeats per minute. However, the changes detected by these authors were acute; the Ti mean values were shown without a separation between young and elderly patients, and the results of Alx were not normalized to the frequency of 75 bpm. Moreover, for the elderly, it is known that arterial stiffness causes an increased pulse wave velocity through the arterial system. Therefore, if the forward (centrifugal) pressure wave travels faster owing to increased arterial stiffness, similarly, the backward (centripetal) pressure wave goes back to the center at a higher speed. Under reduced arterial viscoelasticity, the earlier superimposition of the two waves, in the protomesosystolic phase of the cardiac cycle, produces a further increase in systolic blood pressure and pulse pressure values [6]. Finally, due to irregular beating frequencies of the heart in AF patients, the Pi height could be different from those authors.

As expected, the PWV values found in our study are quite high, exceeding by more than 30% of the values found in elderly individuals with good vascular health [7]. On the other hand, the age of patients with AF persists associated with arterial stiffness, even after multivariate analysis, where the central and peripheral pressures are the other dependent variables (Table 2). When the multivariate analysis was performed, the age of the patients was the independent variable that most influenced c-fPWV.

However, each of the systemic pressure variables was also significant in the univariate analysis. We believe that the age factor, when present in the analyses, is so dominant that it would hide the participation of other independent variables. Cecelja, et al. [33], in a systematic revision study, showed that age and blood pressure were significantly independently associated with c-fPWV in 90% of studies, but in 90% of the total studies, the patients had under 60-years-old.

Our study has some limitations, such as the small number of paroxysmal AF patients, opening the possibility of "effect size" in the statistical analyses (type II error). The absence of measures of ventricular function could have excluded possible patients with heart failure, since central PP, Alx, but also aortic c-fPWV, key measures of arterial function, are susceptible to the left

ventricular performance [31]. It could have detected asymptomatic patients with heart failure, which would make the studied sample more homogeneous concerning heart function. However, patients were their controls, which could make the error constant both with and without AF.

C-fPWV and brachial PP are two different entities. C-fPWV represents the aortic component (central), and brachial PP represents the peripheral component. Both represent the stiffness of arterial walls. Instead, bPP to be easily obtained in the clinical practice, it cannot represent the real conditions of the vessels about the stiffness in patients with AF fibrillation. In conclusion, the present data suggest that the markers of vascular stiffness (c-fPWV and PP) had different behaviors in paroxysmal AF: while c-fPWV did not change, a reduction in bPP was observed in the periods in which the patient presented with AF and these biomarkers could conduct to different risk stratification in patients with AF. Future studies with a larger number of patients should be conducted.

### Support

FAPEMIG (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

### Disclose funding received for this work

None.

### Conflicts of interest

None.

### References

- Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG (2017) The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol* 69: 1952-1967.
- Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Cheng S, Gouskova N, et al. (2016) Correlates of Segmental Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens* 29: 114-122.
- McEnery CM, Wilkinson IB, Avolio AP (2007) Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 665-671.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al. (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27: 2588-2605.
- Salvi P, Palombo C, Salvi GM, Labat C, Parati G, et al. (2013) Left ventricular ejection time, not heart rate, is an independent correlate of aortic pulse wave velocity. *J Appl Physiol* (1985) 115: 1610-1617.
- Salvi P (2017) *How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*. (2<sup>nd</sup> edn), Springer International Publishing.
- Freitas EGB, Souza DF, Ferreira-Filho SR (2018) Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up. *Kidney Blood Press Res* 43: 1765-1771.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, et al. (2014) 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* 63: 636-646.
- Lee SH, Choi S, Jung JH, Lee N (2008) Effects of atrial fibrillation on arterial stiffness in patients with hypertension. *Angiology* 59: 459-463.
- Borschel CS, Rubsamen N, Ojeda FM, Wild PS, Hoffmann BA, et al. (2019) Noninvasive peripheral vascular function and atrial fibrillation in the general population. *J Hypertens* 37: 928-934.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH (2017) Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 120: 1501-1517.
- Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøhll N, Jensen GB (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 14: 666-672.
- Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, Vemmos E, Kalos T, et al. (2019) Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension. *Curr Med Chem* 26: 888-897.
- Odaira M, Tomiyama H, Matsumoto C, Yoshida M, Shiina K, et al. (2012) Strength of relationships of the pulse wave velocity and central hemodynamic indices with the serum N-terminal fragment B-type natriuretic peptide levels in men: A worksite cohort study. *Circ J* 76: 1928-1933.
- Levy D, Hwang SJ, Kayalar A, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. (2007) Associations of plasma natriuretic peptide, adrenomedullin, and homocysteine levels with alterations in arterial stiffness: The Framingham Heart Study. *Circulation* 115: 3079-3085.
- Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, et al. (2005) Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: A population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 180: 189-195.
- Mitchell GF (2009) Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk. *Artery Res* 3: 56-64.
- Strimbu K, Tavel JA (2010) What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 5: 463-466.
- de Mendonça GS, de Souza DF, de Alvarenga Cunha Brunelli AC, de Oliveira Peres CI, Freitas EGB, et al. (2018) Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 20: 1285-1293.
- (2012) XCEL S Operator's Manual SphigmoCor XCEL System v1. In: AtCor Medical. (7<sup>th</sup> edn), Pty Ltd SA, Sydney, 34-48.
- Chu CY, Lin TH, Hsu PC, Lee WH, Lee HH, et al. (2013) Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and arterial stiffness. *Int J Med Sci* 10: 1295-1300.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, et al. (1999) Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281: 634-639.
- Yu K, Bai XJ, Jin B, Zhao X, Han LL, et al. (2018) Central Blood Pressure Parameters Correlate with Cardiac Structure and Function in Healthy Chinese Individuals without Cardiovascular Disease. *Cardiology* 140: 1-7.
- Morris JJ Jr, Entman M, North WC, Kong Y, McIntosh H (1965) The Changes in Cardiac Output with Reversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *Circulation* 31: 670-678.

25. Shapiro W, Klein G (1968) Alterations in cardiac function immediately following electrical conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Circulation* 38: 1074-1084.
26. Resnekov L, McDonald L (1971) Electroversion of lone atrial fibrillation and flutter including haemodynamic studies at rest and on exercise. *Br Heart J* 33: 339-350.
27. Samet P, Bernstein W, Levine S (1965) Significance of the Atrial Contribution to Ventricular Filling. *Am J Cardiol* 15: 195-202.
28. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS (1983) The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 106: 284-291.
29. Skinner NS, Jr., Mitchell JH, Wallace AG, Sarnoff SJ (1964) Hemodynamic Consequences of Atrial Fibrillation at Constant Ventricular Rates. *Am J Med* 36: 342-350.
30. Herbert WH (1973) Cardiac output and the varying R-R interval of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 6: 131-135.
31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, et al. (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113: 1213-1225.
32. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, et al. (2000) Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A case-control study. *Lancet* 355: 618-621.
33. Cecelja M, Chowienzyk P (2009) Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension* 54: 1328-1336.