

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM GERONTOLOGIA**

Luiz Carlos Carneiro Pereira

**PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO
ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES
AMBULATORIAIS**

Santa Maria, RS
2022

Luiz Carlos Carneiro Pereira

**PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM
UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Gerontologia.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Diego Chemello

COORIENTADORA: Prof^ª Dr^ª. Patrícia Chagas

Santa Maria, RS
2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001.

Pereira, Luiz Carlos Carneiro
PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE
SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS / Luiz
Carlos Carneiro Pereira.- 2022.
60 p.; 30 cm

Orientador: Diego Chemello
Coorientadora: Patrícia Chagas
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Gerontologia, RS, 2022

1. Rigidez vascular 2. Hipertensão 3. Fatores de
risco para doenças cardíacas I. Chemello, Diego II.
Chagas, Patrícia III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2022

Todos os direitos reservados a Luiz Carlos Carneiro Pereira. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: luizgramatheus@gmail.com

Luiz Carlos Carneiro Pereira

**PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM
UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Gerontologia**.

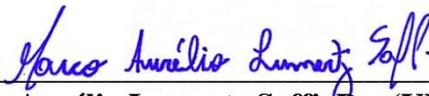
Aprovado em 19 de julho de 2022 por videoconferência:



Diego Chemello, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Patrícia Chagas, Dra. (UFSM)
(Coorientadora)



Marco Aurélio Lumertz Saffi, Dr. (UFRGS)



Mario Wiehe, Dr. (PUCRS)

Santa Maria, RS

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Adriane e aos meus filhos Willian e Lorenzo, a quem devoto meu amor, dedicação e zelo. A eles, que sempre compreenderam meus momentos ausentes em prol dessa conquista.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por haver proporcionado a oportunidade de avançar em meus estudos nesses tempos tão obscuros de pandemia; na contramão de qualquer expectativa o mais improvável aconteceu e aqui estou. A Ele minha eterna devoção e reconhecimento.

Ao meu orientador, professor doutor Diego Chemello, pelo seu vasto conhecimento e ideias que partilhou comigo nesse jornada, abrindo um leque de possibilidades de pesquisa mesmo quando a pandemia parecia ter fechado todas. Por sua generosidade e reconhecimento, dedicando o pouco tempo longe do hospital, docência e consultório para elucidar aquilo que, por vezes, obscuro me parecia.

Ao meus pais, Edejalmo (*in memoriam*) e Ivanir que, apesar das imensas adversidades e privações com que se depararam na vida, proporcionaram-me a possibilidade de estudar e criar novas perspectivas.

À minha mulher, Adriane, que sempre foi dedicada, amorosa, compreensiva e cúmplice em todos os momentos de minha vida, ajudando-me a concretizar mais esse sonho. A ela expresse meu permanente amor.

Aos meus filhos, Willian e Lorenzo, que começam a trilhar o brilhante caminho do estudo e conhecimento. Que meus passos lhes sirvam de incentivo, apesar da rudeza da estrada que leva à sapiência.

À Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) por disponibilizar o curso de Gerontologia em nível de mestrado e às equipes que empenharam-se em propiciar, em curto espaço de tempo, devido ao distanciamento social exigido pela pandemia, ferramentas digitais e ambientes virtuais para suprir a súbita demanda de aulas online em uma universidade focada em cursos presenciais.

Aos demais professores do curso que empenharam-se em passar o conhecimento adquirido, indo, muitas vezes, além do mero binômio aluno-professor, para que a educação por excelência fosse uma realidade, ainda que a comunicação se desse por aplicativos sociais, e-mail, sala virtual ou celular, num denodo singular e altruísta.

Aos meus colegas de curso, que passaram pelas mesmas provações e também chegaram a esse momento.

À Janice, Luiza e Suélen que, em posições de liderança no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), além da compreensão quanto à minhas limitações de tempo no preenchimento da escala de serviço mensal, mostraram-se verdadeiras amigas, olvidando sempre esforços no sentido de que meus estudos fossem levados adiante sem percalços.

Aos que não citei, mas que de alguma forma incentivaram-me a prosseguir: familiares, colegas e amigos. A todos minha sincera gratidão.

RESUMO

PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS

AUTOR: Luiz Carlos Carneiro Pereira
ORIENTADOR: Dr. Diego Chemello
COORIENTADORA: Dr^a. Patrícia Chagas

Fundamentação Teórica: Este estudo teve como objetivo identificar o ponto de corte ideal do escore SAGE, o qual indica alto risco de velocidade da onda de pulso (VOP) ≥ 10 m/s, em uma amostra de pacientes ambulatoriais com e sem hipertensão arterial sistêmica (HAS), no município de Santa Maria, RS. Em vista do escore SAGE não ter sido validado até o presente momento em populações sem o diagnóstico de HAS, a aplicabilidade desse na amostra de indivíduos não hipertensos envolveu uma análise de hipótese. Materiais e Métodos: Foi realizado uma análise em indivíduos com e sem diagnóstico de HAS, que realizavam acompanhamento em serviço de cardiologia privado e tiveram a VOP medida por método oscilométrico validado (Dyna-MAPA-AOP®, Cardios, São Paulo, Brasil). Foram incluídos 307 indivíduos, que tiveram dados coletados em prontuário. Após ser aplicado o escore SAGE, comparou-se os resultados com a VOP. A curva ROC foi elaborada utilizando o índice de Youden, a fim de estabelecer a melhor pontuação que identificasse pacientes com alto risco de VOP elevada. Resultados: A idade variou dos 30 aos 92 anos. VOP ≥ 10 m/s ocorreu somente em pacientes com idade ≥ 66 anos. O ponto de corte ideal no escore SAGE, conforme o Índice de Youden, foi identificado em 6. Em indivíduos como HAS (n=212), a curva ROC apresentou área sob a curva com acurácia de 93,8% (IC95% de 90,8% a 96,8%, $p \leq 0,001$). Dos 95 pacientes não hipertensos, o ponto de corte ≥ 6 foi encontrado como o de maior acurácia. A área sob a curva ROC determinou a acurácia do escore SAGE de 96,9% (IC95% de 94,0% a 99,8%, $p \leq 0,001$). Analisando-se a população total (com e sem HAS, n=307), observou-se a acurácia do escore SAGE em predizer VOP ≥ 10 m/s de 94,8% (IC95% de 92,9% a 97,0%, $p \leq 0,001$). Realizou-se uma análise qualitativa, buscando ainda a melhor especificidade do método. Um ponto de corte 7 no grupo com HAS (n=212) diminuiu a sensibilidade para 68%, mas aumentou a especificidade para 92%, com uma razão de verossimilhança negativa (RV-) de 0,3467; garantindo com precisão que aqueles com pontuações < 7 não teriam rigidez arterial elevada. No grupo de não hipertensos (n=95), o ajuste no ponto de corte para 7 diminuiu a sensibilidade para 70% e aumentou a especificidade para 95%, com uma RV- de 0,3169. Conclusão: Em uma análise transversal de pacientes com e sem HAS, observou-se um ponto de corte ≥ 6 pelo Índice de Youden, para predizer aqueles indivíduos com VOP ≥ 10 m/s. A análise qualitativa determinou o melhor ponto de corte como ≥ 7 para predizer VOP ≥ 10 m/s.

Descritores: Rigidez Vascular. Hipertensão. Fatores de risco para doenças cardíacas.

ABSTRACT

Background: This study aimed to identify the ideal cutoff point of the SAGE score, which indicates a high risk of pulse wave velocity (PWV) ≥ 10 m/s, in a sample of outpatients with and without systemic arterial hypertension (SAH), in the city of Santa Maria, RS. Because the SAGE score has not been validated so far in populations without the diagnosis of SAH, the applicability of sage in the sample of non-hypertensive individuals involved a hypothesis analysis. **Materials and Methods:** An analysis was performed in individuals with and without diagnosis of SAH, who underwent follow-up in a private cardiology service. The PWV was measured by oscillometric device (Dyna-MAPA-AOP®, Cardios, São Paulo, Brazil). A total of 307 individuals were included, who had data collected from medical records. After applying the SAGE score, the results were compared with the PWV. The ROC curve was elaborated using the Youden index in order to establish the best score that identifies patients at high risk of high PWV. **Results:** Age ranged from 30 to 92 years. PWV ≥ 10 m/s occurred only in patients aged ≥ 66 years. The ideal cutoff point in the SAGE score, according to the Youden Index, was identified in 6. In individuals with SAH (n=212), the ROC curve presented an area under the curve (AUC) with accuracy of 93.8% (95% CI from 90.8% to 96.8%, $p \leq 0.001$). Of the 95 non-hypertensives, the cutoff point ≥ 6 was found to be the most accurate. The AUC determined the accuracy of the SAGE score of 96.9% (95% CI from 94.0% to 99.8%, $p \leq 0.001$). Analyzing the total population (with and without SAH, n=307), it was observed the accuracy of the SAGE score in predicting VOP ≥ 10 m/s of 94.8% (95% CI from 92.9% to 97.0%, $p \leq 0.001$). A qualitative analysis was performed, also seeking the best specificity of the method. A cutoff point 7 in the group with SAH (n=212) decreased sensitivity to 68%, but increased specificity to 92%, with a negative likelihood ratio (LR-) of 0.3467. This ensured that those with SAGE score < 7 likely would not have high PWV. In the non-hypertensive group (n=95), the cutoff point adjustment to 7 decreased the sensitivity to 70% and increased the specificity to 95%, with an LR- of 0.3169. **Conclusion:** In a cross-sectional analysis of patients with and without SAH, a cutoff point ≥ 6 by Youden's statistics was predictive of those individuals with PWV ≥ 10 m/s. The qualitative analysis determined the best cutoff point as ≥ 7 to predict PWV ≥ 10 m/s.

Keywords: Vascular Stiffness. Hypertension. Heart Disease Risk Factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Amplificação periférica da pressão sistólica.	17
Figura 2 - Índice de aumento, idade e rigidez arterial.....	23
Figura 3 - Índice de amplificação sistólica.....	25

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1 - Flowchart for selection of participants. A total of 307 patients were included (212 diagnosed with systemic arterial hypertension and 95 non-hypertensive).	44
Figure 2 - ROC curve for measuring the SAGE score in predicting cardiovascular risk (PWV \geq 10 m/s) in hypertensive patients (n=212), in the study population (N=307).	45
Figure 3 - ROC curve for measuring the SAGE score in predicting cardiovascular risk (PWV \geq 10 m/s) in normotensive patients (n=95) in the study population (N=307).	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição da velocidade da onda de pulso (m/s) de acordo com a categoria etária na população de valores normais (1455 sujeitos)	24
Tabela 2 - Efeito comparativo de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a hemodinâmica central.....	27
Tabela 3: Acrônimo e pontuação do escore SAGE:.....	30
Tabela 4: Esquema de classificação.	30

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Acronym and definition of SAGE score.....	46
Table 2 - Sociodemographic, anthropometric, and clinical characteristics of hypertensive and non-hypertensive patients seen in a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil.	46
Table 3 - Detailed report for the sensitivity and specificity of different cut points of the SAGE score in patients with hypertension from a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil (N=212).	47
Table 4 - Detailed report for the sensitivity and specificity of different cut points of the SAGE score in non-hypertensive individuals from a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil (N=95).	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring
AVC	Acidente vascular cerebral
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CBPM	Central blood pressure measurement
CDK-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DC	Débito cardíaco
DCV	Doença cardiovascular
EAP	Edema agudo de pulmão
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GFR	Glomerular filtration rate
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICOR	Instituto do Coração de Santa Maria
MRPA	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
NPV	Negative predictive value
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAC	Pressão arterial central
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Pressão de pulso
PPV	Positive predictive value
PWV	Pulse wave velocity
ROC	Receiver operating characteristic
SAH	Systemic arterial hypertension
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBP	Systolic blood pressure
SE	Sensitivity

SP	Specificity
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VOP	Velocidade de onda de pulso
VOP-cf	Velocidade de onda de Pulso carotídeo-femoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 PRESSÃO ARTERIAL.....	17
3.2 MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL	18
3.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL E MORTALIDADE	19
3.4 RISCO RESIDUAL E MEDIDA DE RISCO PELA RIGIDEZ ARTERIAL	21
3.5 VOP E RISCO CARDIOVASCULAR.....	23
3.6 ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO (AIX) E RISCO CARDIOVASCULAR	25
3.7 PRESSÃO CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR	26
3.9 ESCORE SAGE	29
4 ARTIGO - A UTILIDADE DO ESCORE SAGE NA PREVISÃO DE VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO ELEVADA EM PACIENTES HIPERTENSOS: UM ESTUDO TRANSVERSAL RETROSPECTIVO.....	32
ABSTRACT	33
INTRODUCTION.....	34
METHODS	35
MEASUREMENT OF PULSE WAVE VELOCITY.....	36
CALCULATION OF THE SAGE SCORE	37
STATISTICAL ANALYSIS.....	37
RESULTS	38
DISCUSSION	39
CONCLUSION	41
REFERENCES.....	41
FIGURES.....	44
TABLES.....	46
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL.....	55
APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	56
APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	57
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	58

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O envelhecimento humano está caracterizado por processos internos e externos. A fisiologia do envelhecer, bem como os fatores que podem acelerar tal processo ainda estão sendo estudados e muito se tem feito nesse sentido em pesquisas que tentam melhor compreender a senescência celular, o encurtamento do telômero e os processos inflamatórios que promovem o envelhecimento humano (SEPULVIDA; MIRANDA, 2020). No meio externo, diversos fatores influenciam no envelhecimento, como hábitos de vida e alimentação (SANTOS; ANDRADE; BUENO, 2009).

O envelhecimento vascular também sofre o impacto dos fatores inerentes à idade. A descrição clássica a respeito da progressão da doença cardiovascular (DCV) apontava diversos fatores de risco, como hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemias, tabagismo e obesidade. A carência nesse modelo, no entanto, está no fato de focar demasiadamente apenas em aspectos fisiopatológicos progressivos que culminavam na formação aterosclerótica, ignorando outros determinantes para o risco cardiovascular, como o próprio envelhecimento cardiovascular, ocasionado por alterações físicas e mecânicas das estruturas vasculares. Mesmo o índice pressórico atrelado ao envelhecimento, incluído nessa descrição clássica, apresentava apenas valores não-invasivos da artéria braquial, valorizando tão somente a parte sistólica e diastólica da onda de pressão para definir “pressão normal” e “hipertenso” (DZAU; ANTMAN; BLACK; HAYES *et al.*, 2006a; b)

Hoje sabe-se que a pressão arterial medida pelo esfigmomanômetro não é um dos melhores preditores para as alterações hemodinâmicas advindas do envelhecimento cardiovascular, já que o aumento da pressão sistólica braquial não acompanha a elevação da velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica. Dos 20 aos 80 anos, a pressão sistólica braquial tem um aumento que pode chegar a 25%, enquanto no mesmo período, a VOP da aorta proximal aumenta em cerca de 200% (FEITOSA; JR; TOLEDO, 2020). Estudos apontam que a pressão de pulso (PP), principalmente na aorta (bem como a VOP) são preditores muito mais confiáveis quando comparados à pressão sistólica e diastólica medidas pelo esfigmomanômetro (O'ROURKE; SAFAR, 2005; SETHI; RIVERA; OLIVEROS; CHILTON, 2014).

A tomada de decisão clínica para tratamento cardiológico somente pode ser realizada após preciso diagnóstico do risco cardiológico envolvido, reduzindo a morbimortalidade e danos a órgãos-alvo. A VOP elevada é considerada um dos biomarcadores mais confiáveis para estimativa da rigidez arterial, com capacidade de avaliar o risco cardiovascular e permitir o

início do tratamento precoce. Nesse quesito são identificados três tipos básicos de indivíduos: aqueles que possuem envelhecimento arterial além da idade biológica, os que mantêm o envelhecimento arterial compatível com a idade e outros que, embora minoria, possuem o envelhecimento arterial aquém da idade biológica (OLIVEIRA; SOUZA, 2020).

Em 2018, as diretrizes da *European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Hypertension (ESH)* para hipertensão, recomendaram que a VOP deva ser considerada como parte integrante na avaliação geral em indivíduos hipertensos (WILLIAMS; MANCIA; SPIERING; AGABITI ROSEI *et al.*, 2018). A capacidade preditiva obtida pela mensuração da VOP tem aberto um novo conceito na avaliação de indivíduos com ou sem fatores de risco pré-existentes. Sabe-se que a HAS, quando associada à mensuração da VOP, é capaz de estabelecer com precisão o risco para DCV, embora seja possível mensurar esse risco independente de qualquer fator associado (PODOLEC; SINIARSKI; PAJAŁ; ROSTOFF *et al.*, 2019).

A otimização de processos que se valem da VOP tem permitido maior acessibilidade ao exame. No entanto, essa técnica é predominante nas instituições terciárias de saúde, algo que está mudando rapidamente com a introdução de novas tecnologias capazes de estimar a VOP sem a necessidade de procedimentos invasivos, como o sistema Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany), comercializado no Brasil como Dyna-MAPA AOP® (Cardios, Brasil) que, dentre muitas informações, pode identificar a PP e a VOP, gerando laudos em forma de gráficos que contemplam a pressão central, a pressão periférica, a rigidez arterial de grandes e pequenas artérias, além de estimar a idade arterial (BARBOSA, E. C. D.; EIBEL, B.; FINIMUNDI, H., 2020).

Em um estudo realizado com o intuito de estimar indivíduos com VOP elevada, permitindo que estes sejam priorizados na execução do exame, obteve-se a validação do escore SAGE. A validação se deu num estudo multicêntrico que definiu sua aplicabilidade e eficácia. Esse escore é capaz de prever com boa acurácia quais indivíduos hipertensos possuem rigidez arterial elevada, permitindo que esses sejam tratados de modo mais agressivo e precoce para DCV. A vantagem do escore SAGE deve-se à sua facilidade na aplicação, que pode ser feita por qualquer clínico em um posto de saúde ou consultório médico. O escore baseia-se na validação de um sistema de pontuação clínica simples, que identifica com precisão valores elevados de VOP em pacientes hipertensos e utiliza elementos que podem ser facilmente obtidos: pressão arterial sistólica, idade, glicose plasmática em jejum e taxa de filtração glomerular estimada (XAPLANTERIS; VLACHOPOULOS; PROTOGEROU; AZNAOURIDIS *et al.*, 2019).

As principais diretrizes nacionais e internacionais de cardiologia consideram a VOP um instrumento adicional importante para avaliação do risco cardiológico (MANCIA, DE BACKER, DOMINICZAK, 2007; MALACHIAS, FERREIRA FILHO, SOUZA et al, 2016) Ela é considerada um exame adequado e confiável na determinação da rigidez arterial, que está diretamente associada ao risco para doença cardiovascular. No entanto, existe limitação do acesso aos exames que podem fazer esse diagnóstico. Pensando nesse problema, o escore SAGE auxilia na identificação de indivíduos hipertensos com VOP elevada, sendo ferramenta de baixo custo para diagnóstico de pacientes com risco para DCV, principalmente nas unidades de saúde da rede de atenção básica, onde a avaliação da VOP não faz parte da gama de exames disponíveis ao médico que atua na saúde pública.

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado a excelente acurácia do escore SAGE na predição de VOP elevada (≥ 10 m/s). O estudo de validação inicial apresentou excelente acurácia, com uma especificidade de 91% e uma sensibilidade de 55% para um ponto de corte de 8 (XAPLANTERIS; VLACHOPOULOS; PROTOGEROU; AZNAOURIDIS *et al.*, 2019). Outro estudo japonês, que validou o escore SAGE entre os nipônicos, conseguiu valores similares com um ponto de corte de 7 (TOMIYAMA; VLACHOPOULOS; XAPLANTERIS; NAKANO; SHIINA; ISHIZU *et al.*, 2020). No Brasil, até o presente momento, existe apenas um estudo de validação do escore SAGE, no qual a habilidade preditiva equiparou-se ao modelo grego (OLIVEIRA; BARROSO; VITORINO *et al.*, 2021). Santa Maria, embora seja um grande centro educacional, com universidades de cunho privado e federal, sendo referencial para atendimento de diversos municípios da região central do Estado do Rio Grande do Sul, não possui nenhum estudo sobre esse assunto.

Diante disso, o objetivo dessa dissertação é identificar o ponto de corte ideal do escore SAGE, que indicaria um alto risco de VOP ≥ 10 m/s, medido por dispositivo oscilométrico, em uma amostra de pacientes ambulatoriais no município de Santa Maria, RS, e realizar uma análise de hipótese da utilização do escore SAGE em uma amostra de indivíduos não hipertensos (o escore não foi validado até agora nessa população).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Os dados epidemiológicos anteriores ao advento da COVID-19 mostraram que a principal causa de mortes no Brasil de 2005 a 2016 em idosos com 70 anos ou mais, de ambos os sexos, era a doença cardíaca isquêmica. Em segundo lugar a Doença de Alzheimer e outras demências, e em terceiro lugar o acidente vascular cerebral (AVC) (BRASIL, 2019).

Os dados estatísticos, por si só, evidenciam a importância de diagnósticos precoces e o correto manejo das comorbidades progressivas e cumulativas que levam o indivíduo ao óbito por Doenças Cardiovasculares.

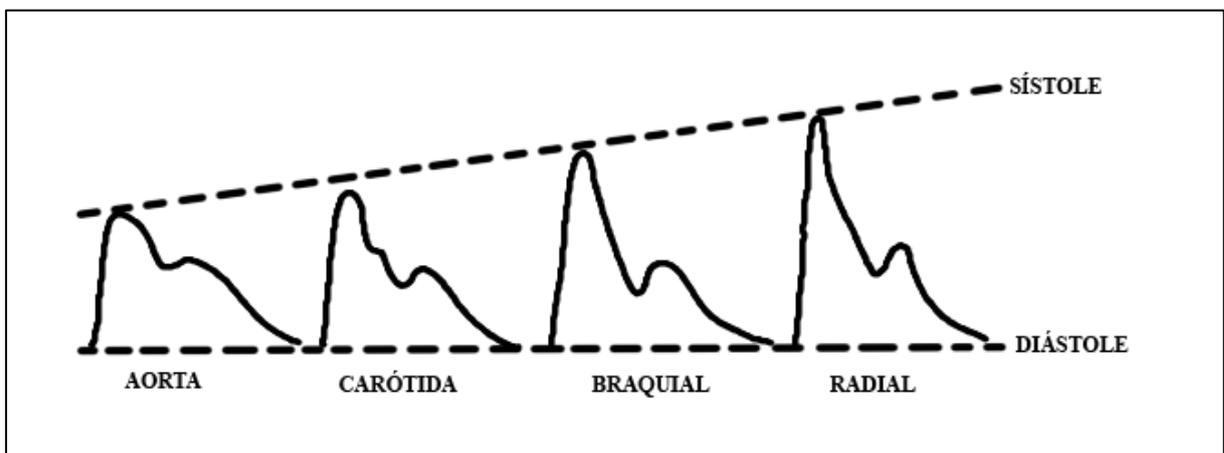
3.1 PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é resultante da função cardíaca ao bombear o sangue pelas artérias, causando certa força contra as paredes arteriais. Essa circulação sanguínea transporta nutrientes, oxigênio, células de defesa e possui um complexo sistema de coagulação (TORTORA; GRABOWSKI, 2006).

Desde que o médico russo Nikolai Korotkov (1906), partindo dos estudos pioneiros do médico italiano Riva-Rocci, conseguiu identificar os sons da pressão arterial sistólica e diastólica, comprimindo um manguito pneumático sobre a artéria braquial e auscultando com um estetoscópio, a medicina conseguiu delimitar importante parâmetro capaz de influenciar os eventos cardiovasculares (SILVA; BORGES; LIMA, 2008; BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020).

A tecnologia dos equipamentos que medem a pressão arterial evoluiu bastante. No entanto, a maneira como verificamos a pressão arterial pouco mudou. Isso é relevante porque, embora a pressão arterial diastólica e média permaneçam relativamente constantes, a pressão sistólica, no entanto, pode aumentar em até 40 mmHg na artéria braquial em relação à pressão sistólica na aorta. A esse fato chamamos de amplificação sistólica periférica (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020) (Figura 1). Essa variação na pressão arterial sistólica possui significância, como veremos adiante.

Figura 1 - Amplificação periférica da pressão sistólica.



Fonte: desenho do autor. Adaptado de Barbosa; Eibel; Finimundi, 2020

3.2 MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL

As primeiras medidas de pressão arterial se deram em animais. O pioneiro foi o inglês Stephen Hales (1677-1761) (LEWIS, 1985), que inseriu um comprido e estreito tubo de vidro na artéria crural de uma égua doente e pôde observar a coluna de sangue elevar-se na sístole cardíaca e diminuir um pouco na diástole (INTROCASO, 1998). Contudo, a descoberta da pressão arterial não encontrou aplicabilidade por praticamente um século, quando Jean Léonard Marie Poiseuille (1799-1869) criou o “hemodinamômetro”, aparelho que media a pressão arterial de maneira invasiva. No entanto, tal aparelho servia apenas para pesquisas em laboratório (BOOTH, 1977). Karl Vierordt (1814-1884) postulou em 1855, que para se medir a pressão arterial de maneira não-invasiva seria necessário que a pulsação cessasse. Seus testes não foram promissores, embora estivesse certo em seu raciocínio (INTROCASO, 1998). Em 1856 um cirurgião chamado J. Faivre fez a primeira medição detalhada da pressão arterial em um homem. Durante uma cirurgia ele inseriu um cateter na artéria femoral e conectou-o a um manômetro, obtendo 120 mmHg, depois repetiu o processo na artéria braquial, obtendo 115 a 120 mmHg. Dessa forma procurou-se encontrar os valores de referência para padrões normais de pressão arterial (BOOTH, 1977). Após isso, vários aparelhos foram adaptados das descobertas anteriores, com a criação de dispositivos que comprimiam a artéria braquial e uma coluna de mercúrio ou relógio devidamente calibrado marcava o valor pressórico. Então Riva-Rocci (1863-1937) em 1896, relatou a invenção de um novo esfigmomanômetro. Dessa forma, a pressão arterial sistólica já podia ser medida de maneira prática, não-invasiva e confiável (PARATI; POMIDOSSI, 1988; INTROCASO, 1998). No entanto, a obtenção da pressão diastólica só foi possível pelo trabalho inovador de Nicolai Sergeivich Korotkoff (1874-1920) que em 1906 descreveu como a pressão sistólica e diastólica poderiam ser auscultadas. A técnica dele pode ser resumida da seguinte forma: a artéria braquial é ocluída pela compressão de um manguito pneumático (esfigmomanômetro). Com um estetoscópio capaz de amplificar o som posicionado sobre a artéria braquial após o ponto de compressão, libera-se gradativamente a pressão do manguito, permitindo que a circulação arterial se restabeleça aos poucos. Com isso, sons pressóricos começaram a ser ouvidos, determinando a pressão sistólica. Quando os sons deixam de ser ouvidos, obtemos a pressão diastólica, indicando livre passagem do fluxo de sangue na artéria (MULTANOVSKY, 1970; INTROCASO, 1998).

O método inventado por Riva-Rocci e aperfeiçoado por Korotkoff tem mais de um século e ainda hoje é o mais usado clinicamente para obtenção da pressão arterial em pacientes do mundo todo.

3.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL E MORTALIDADE

A HAS é considerada a doença crônica não transmissível que possui maior predominância entre a população acima dos 60 anos de idade. Estudos indicam que mais de 60% da população idosa brasileira além dos 65 anos é hipertensa ([VI Brazilian Guidelines on Hypertension], 2010). O famoso Estudo de Framingham conseguiu acompanhar indivíduos que fizeram parte da pesquisa pela vida inteira, o que evidenciou o alarmante índice de 90% de novos casos de HAS em indivíduos que tiveram pressão sanguínea normal até aos 55 anos de idade (MALACHIAS; FERREIRA FILHO; SOUZA; RIBEIRO *et al.*, 2016).

O Comitê de Peritos da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 1978 as definições para as diversas linhas pressóricas. Considerava normotenso aqueles que possuíam Pressão Arterial Sistólica (PAS) menor que 140 mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) menor que 90 mmHg. Hipertensos os indivíduos com PAS maior ou igual a 160 mmHg e PAD maior ou igual a 95 mmHg. Os hipertensos “borderline” (limítrofes) quando com PAS maior que 140 mmHg, no entanto, menor que 160 mmHg, e/ou PAD Maior que 90 mmHg, mas menor que 95 mmHg (LOLIO, 1990). Essa concepção evoluiu bastante nas décadas que se passaram até os dias atuais. Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) apresentou as novas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2020), nas quais foram alterados os valores limites para a Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA), quando o indivíduo faz a verificação na própria residência. Nesse caso, já é considerado hipertenso quando a medida for maior ou igual a 130mmHg por 80 mmHg. Isso se deve a novos consensos mundiais de que a pressão arterial aferida em casa deve ter um valor de referência um pouco mais baixo do que anteriormente. Outra mudança importante diz respeito ao pré-hipertenso, que foi definido como aquele que tem PAS entre 130 e 139 mmHg e/ou PAD entre 85 mmHg e 89 mmHg. A pressão arterial ótima é aquela que fica abaixo de 120/80 mmHg. A faixa que vai de 120 a 129 mmHg de sistólica e 80 a 84 mmHg de diastólica é considerada normal, porém não ótima e necessita de acompanhamento. Tais valores foram modificados propositalmente para chamar a atenção quanto à adoção de medidas preventivas que modifiquem os processos progressivos que levam à hipertensão arterial e suas complicações cumulativas (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES *et al.*, 2021).

As doenças do aparelho circulatório causam aproximadamente 17 milhões de mortes por ano em todo o mundo. Desse total, mais da metade (55,3%) são causadas por complicações advindas da HAS (LOBO; CANUTO; DIAS-DA-COSTA; PATTUSSI, 2017). Esses números se refletem diretamente nos serviços de emergência médica, que recebem casos de crise e urgência hipertensiva, além de outros eventos agudos graves, como AVC (isquêmico e/ou hemorrágico), infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável, edema agudo de pulmão (EAP), dissecação de aorta e lesão renal (MALACHIAS; BARBOSA; MARTIM; ROSITO *et al.*, 2016)

O envelhecimento do sistema vascular é considerado o principal aspecto para a elevação da pressão arterial no idoso, acometendo a arquitetura dos vasos sanguíneos e causando progressiva rigidez arterial (MALACHIAS; FERREIRA FILHO; SOUZA; RIBEIRO *et al.*, 2016). As modificações biológicas naturalmente progridem com a idade e, num certo sentido, a cronologia estendida também expõe esse mesmo sistema vascular a diversos fatores de risco, além de aumentar o tempo de deterioração dos mecanismos encarregados de reparar a estrutura vascular (CUNHA, 2020). O entendimento médico-científico sobre essa questão sanitária levou a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) a incluir em 2016, importante parâmetro hemodinâmico em sua diretriz sobre hipertensão, a fim de melhorar a acurácia de achados vasculares intimamente ligados à essa comorbidade:

A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão inclui a medida de rigidez arterial e da espessura íntima-média da artéria carótida como métodos para avaliação do risco adicional no paciente hipertenso. A medida da VOP constitui o padrão-ouro para a avaliação da rigidez arterial, por conta da reprodutibilidade e confiabilidade do método, além da demonstração de sua associação com o risco cardiovascular em diferentes populações (DE OLIVEIRA ALVIM; SANTOS; BORTOLOTTI; MILL *et al.*, 2017).

A aferição da pressão arterial por manguito pneumático tem sido alvo de estudos a fim de determinar a sua acurácia em acertar os valores sistólicos e diastólicos. Um estudo envolvendo três meta-análises que avaliaram a medida da pressão arterial (PA) aórtica intra-arterial, a PA braquial intra-arterial e a PA do manguito entre 1950 e 2016, evidenciou que a esfigmomanometria do manguito braquial geralmente subestima a pressão sistólica e superestima a pressão diastólica, enquanto que houve melhor precisão nas medidas intra-arteriais. Esse fato é extremamente relevante porque muitos pacientes não foram corretamente classificados quanto ao seu real risco cardiológico em função de resultados não fidedignos nas medidas de PA não-invasivas (PICONE; SCHULTZ; OTAHAL; AAKHUS *et al.*, 2017).

3.4 RISCO RESIDUAL E MEDIDA DE RISCO PELA RIGIDEZ ARTERIAL

A HAS é um fator de risco que tende a se agravar quando outros fatores de risco estiverem presentes, como obesidade, colesterol alto e diabetes mellitus (DM) tipo 2. Essa conjunção tende a ampliar o dano cardiovascular e o envelhecimento arterial precoce (MIKAEL; PAIVA; GOMES, 2017). Para tratar todos esses fatores de risco que levam ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é importantíssimo que se quantifique o risco do paciente hipertenso, ou seja, a probabilidade que essa pessoa tem de desenvolver DCV num determinado período de tempo (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES; BRANDÃO; FEITOSA; MACHADO et al, 2020). Ainda assim, os pacientes que atingem a meta de redução da pressão arterial (braquial), utilizando terapia anti-hipertensiva, ajustada para os fatores clássicos de risco, permanecem apresentando importante risco cardiovascular residual. Isso acontece devido à diferença entre valores pressóricos da aorta e da artéria braquial (VILELA-MARTIN; YUGAR-TOLEDO, 2015). Entende-se por risco residual aquele que permanece mesmo após instituído tratamento para os fatores de risco conhecidos, utilizando-se os protocolos clínicos validados (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES; BRANDÃO; FEITOSA; MACHADO et al, 2020).

A medida pressórica braquial tende a subestimar os valores centrais da aorta devido ao fenômeno da amplificação periférica, que sofre influência de vários fatores, como alterações no nível de sódio, idade, comorbidades e alterações de impedância entre as grandes artérias e as de médio e pequeno porte (VILELA-MARTIN; YUGAR-TOLEDO, 2015). Devido a isso, a estratificação de risco utilizando a rigidez arterial pode diagnosticar precocemente inclusive aquele paciente com risco para DCV na fase assintomática (MIKAEL; PAIVA; GOMES, 2017). Um dos principais biomarcadores para a avaliação de risco cardiovascular é justamente a VOP. Quando essa medida central é acrescentada à estratificação clássica do risco para DCV, pode reclassificar pacientes para patamares mais altos e implicar em mudança na conduta com objetivo de se conseguir maior proteção cardiovascular (YUGAR-TOLEDO; JUNIOR; GUS; ROSITO; SCALA; MUXFELDT; ALESSI et al, 2020; BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES; BRANDÃO; FEITOSA; MACHADO et al, 2020; MIKAEL; PAIVA; GOMES, 2017; LAURENT; BRIET; BOUTOUYRIE, 2012).

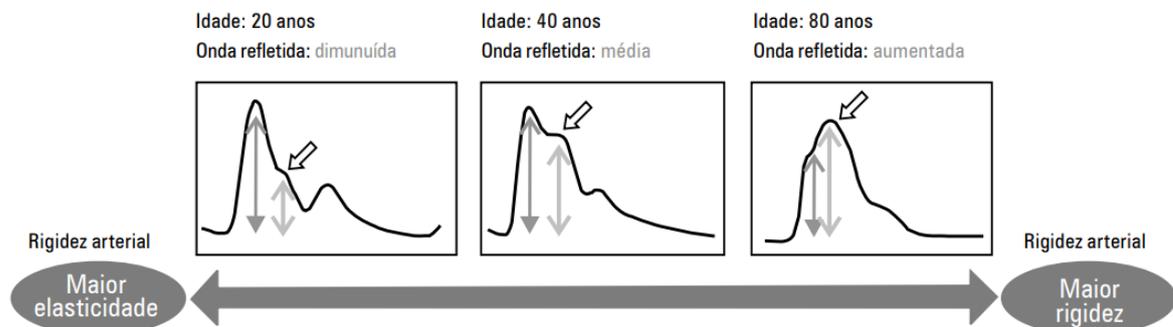
Ainda na década de 1970 o débito cardíaco foi estudado em consonância com a HAS, e o enrijecimento arterial enquadrado como outra característica distinta do risco cardiovascular (SAFAR; LEVY; STRUIJKER-BOUDIER, 2003).

Para que a rigidez arterial seja compreendida, é preciso considerar melhor o trabalho circulatório. A hemodinâmica cardíaca faz com que o sangue ejetado pelo coração seja recebido pelas artérias, que se ajustam ao volume recebido, mantendo o débito cardíaco e a perfusão permanente dos órgãos e tecidos corporais. Esse trabalho arterial biomecânico foi melhor entendido através da Equação de Moens-Korteweg, que modelou a relação entre a velocidade que o sangue percorre pelas artérias e a elasticidade incremental da parede dos vasos ou sua distensibilidade (IKONOMIDIS; ABOYANS; BLACHER; BRODMANN *et al.*, 2019; SAFAR; ASMAR; BENETOS; BLACHER *et al.*, 2018).

No entanto, é necessário entendermos também o conceito de onda, que foi muito bem definido por Hughes et al (2008) ao afirmar que “onda é uma mudança na pressão e no fluxo que se propaga ao longo de um vaso sanguíneo” (HUGHES; PARKER; DAVIES, 2008). Essa onda de pulso que se propaga a partir do coração em direção à periferia circulatória possui certa velocidade, também chamada de velocidade de onda de pulso (VOP) (MYNARD; KONDIBOYINA; KOWALSKI; CHEUNG; SMOLICH, 2020). Essa onda pode sofrer alterações em sua velocidade por diversos fatores, sendo a rigidez arterial o fator preponderante (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020). A rigidez arterial resulta em uma pressão de pulso aumentada, sendo ela a diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica, ou seja, a pressão necessária para bombear o sangue. Quanto maior a pressão diastólica (a pressão resultante do ciclo cardíaco), maior ainda terá que ser a pressão sistólica (no início do próximo ciclo) para que o sangue seja movimentado (SEPULVIDA; MIRANDA, 2020).

A VOP possui correlação direta com o índice de aumentação (índice de incremento, ou *augmentation index*), que é a pressão resultante da onda de ejeção somada à onda refletida (a onda que retorna ao coração de forma retrógrada devido às diferenças de calibres arteriais, bifurcações e sinuosidades fisiológicas da ramificação arterial). Essa pressão central se refere à pressão que o sangue exerce na raiz da aorta (MOTA-GOMES; FEITOSA; BRANDÃO; CHAVES, 2006; MAGALHÃES; MERCÊS; PIMENTEL, 2021). A figura 2 mostra a significância do índice de aumento no decorrer da idade.

Figura 2 - Índice de aumento, idade e rigidez arterial.



Fonte: (MOTA-GOMES; FEITOSA; BRANDÃO; CHAVES, 2006).

Em 1987 sugeriu-se que a VOP poderia estimar com maior precisão a rigidez arterial, principalmente em grandes artérias. As evidências da confiabilidade da VOP carotídeo-femoral (VOPcf) para estimar a rigidez aórtica fizeram dela o padrão-ouro nesse quesito, passando a ser considerada um dos maiores preditores independentes de eventos cardiovasculares (IKONOMIDIS; ABOYANS; BLACHER; BRODMANN *et al.*, 2019; SAFAR; ASMAR; BENETOS; BLACHER *et al.*, 2018).

A elasticidade da parede arterial, que faz com que o fluxo pulsátil seja transformado gradativamente em fluxo periférico contínuo, fica comprometida quando os elementos estruturais da parede vascular, como a elastina, o colágeno, a pressão de distensão vascular e o tônus do músculo liso vascular são alterados, ocasionando o remodelamento da parede do vaso, tornando-a mais rígida. A rigidez arterial é uma das maiores causas do aumento da pressão arterial central (PAC) e da pressão de pulso (PP), que são preditores significativos de complicações cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (IC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVC. A resistência periférica está associada às modificações estruturais vasculares e é comumente encontrada em pacientes hipertensos. Os componentes fibróticos envolvidos na rigidez arterial propiciam o espessamento da parede vascular e a redução do lúmen, o que gera progressiva resistência ao fluxo de sangue (MOTA-GOMES; PAIVA; VILELA-MARTIN, 2020).

3.5 VOP E RISCO CARDIOVASCULAR

A medida de pressão atualmente utilizada de forma ampla no meio clínico, devido ao seu baixo custo e facilidade na execução, é aquela feita com o esfigmomanômetro pneumático,

de forma não-invasiva, sobre a artéria braquial. Valores referência há muito validados são utilizados como parâmetros para determinar o risco cardiológico dos indivíduos. No entanto, importantes órgãos-alvo como coração, rins e as artérias principais que fazem a irrigação cerebral são mais expostos à pressão arterial aórtica e não à pressão braquial. Por isso, os eventos cardiovasculares podem estar mais diretamente relacionados à pressão central do que periférica, como vimos. A VOP-cf, é uma medida de pressão central capaz de estabelecer a correta relação entre rigidez arterial e gradiente de risco para eventos cardiovasculares (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020).

A VOP pode ser utilizada tanto entre a população em geral como em indivíduos que possuam risco cardiovascular aumentado, principalmente aqueles com diabetes, hipertensão e insuficiência renal crônica (JANNASZ; SONDEJ; TARGOWSKI; DOBROWOLSKI *et al.*, 2019). A VOP também pode ser considerada um preditor independente da pressão arterial para o envelhecimento vascular (FORTIER; SIDIBÉ; DESJARDINS; MARQUIS *et al.*, 2017). Um estudo longitudinal de 2002 estabeleceu a primeira evidência concreta de que a rigidez aórtica, avaliada pela VOP, é um preditor independente de eventos coronários primários em pacientes hipertensos (BOUTOUYRIE; TROPEANO; ASMAR; GAUTIER *et al.*, 2002)

Apesar da capacidade preditiva da VOP para eventos cardiovasculares independente dos fatores de risco tradicionais, a aplicação na prática clínica era dificultada pela falta de valores de referência validados em uma gama significativa de indivíduos de uma população. Essa lacuna foi preenchida pelo primeiro grande estudo multicêntrico que envolveu 16.867 indivíduos de oito países europeus. Os valores normais foram propostos com base nos valores da VOP encontrados no subgrupo não hipertenso e sem outros fatores de risco para eventos cardiovasculares (MATTACE-RASO; HOFMAN; VERWOERT; WITTEMANA *et al.*, 2010)

Tabela 1: Distribuição da velocidade da onda de pulso (m/s) de acordo com a categoria etária na população de valores normais (1455 sujeitos)

Categoria etária (anos)	Média (± 2 DP)	Mediana (10-90 pc)
<30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
≥ 70	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

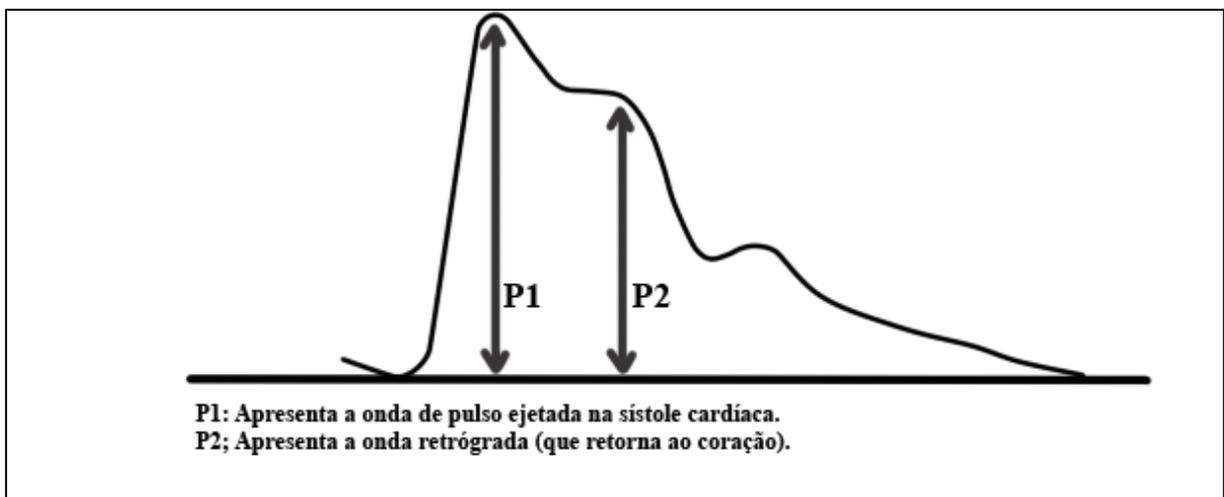
DP, desvio padrão; 10 pc, o limite superior do 10º percentil; 90 pc, o limite inferior do 90º percentil.

Fonte: Adaptado de Mattace-Raso; Hofman; Verwoert; Wittemana et al., 2010.

3.6 ÍNDICE DE AUMENTAÇÃO (AIX) E RISCO CARDIOVASCULAR

A rigidez arterial pode ser avaliada usando preditores centrais: a pressão arterial sistólica central, a velocidade de onda de pulso e o índice de aumento (Aix). A pressão de aumento (PAo) faz parte da pressão de pulso (PP) e é a resultante da onda de reflexão que chega de forma retrógrada ao coração, medindo a elevação absoluta de pressão entre o pico sistólico de ejeção e o pico gerado pelo incremento da onda retrógrada. Em uma pessoa sem rigidez arterial esse incremento melhora o débito cardíaco e o suprimento coronário (Figura 3). O índice de aumento, por sua vez, mede em percentual o aumento da pressão que se dá devido ao retorno precoce da onda refletida. Utiliza a seguinte fórmula: $Aix = (PAo \div PP) \times 100$. O aumento do Aix pode ocasionar consequentemente um aumento na pós-carga ventricular esquerda e comprometer o adequado fluxo coronário. Hoje sabe-se que o Aix é um preditor independente para eventos cardiovasculares e de mortalidade (SANTOS; GOMES; PINHO; NEVES-ALVES et al, 2021).

Figura 3 - Índice de amplificação sistólica



Fonte: desenho do autor. Adaptado de Mota-Gomes; Feitosa; Brandão; Chaves, 2006

A VOP e o Aix são medidas centrais que podem prever a rigidez arterial, mas não podem ser usadas de forma intercambiável. Diferente da VOP, o Aix pode ser mais facilmente modificado pela inclusão de medicamentos, conforme foi demonstrado no estudo CAFé (Conduit Artery Function Evaluation) (WILLIAMS, B.; LACY, P. S.; THOM, S. M.; CRUICKSHANK, K., et al, 2006; JANNER; GODTFREDSSEN; LADELUND; VESTBO, et

al, 2010). Além disso, a frequência cardíaca (FC) pode alterar o resultado do AIx. A FC baixa, por exemplo, causa o alongamento do ciclo cardíaco e do tempo de ejeção. Dessa forma a onda refletida chega à aorta proximal ainda durante a sístole. Com o aumento da FC a onda refletida tende a chegar à raiz da aorta na diástole novamente. Para contornar esse problema, foi criado o AIx@75, que é calibrado para uma FC de 75 batimentos cardíacos. O ajuste se dá pela seguinte fórmula: $AIx@75 = Aix - 0.39 \times (75 - FC)$ (MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, 2019).

Um estudo transversal feito na Dinamarca e envolvendo 2.660 homens e 3.577 mulheres entre 20 e 97 anos evidenciou que o AIx foi maior em mulheres que nos homens, e persiste aumentando até os 60 anos, onde o estudo apontou estabilização (JANNER; GODTFREDSSEN; LADELUND; VESTBO, et al, 2010). Apesar do AIx ser uma medida de hemodinâmica central, que possui a capacidade de reconhecer o risco cardiovascular, sua interpretação é limitada pelo fenômeno da redução da taxa de aumento em todos os pacientes com mais de 60 anos, não sendo tal evento atribuído a nenhum achado fisiológico específico (NAMASIVAYAM; ADJI; O'ROURKE, 2010). Devido a isso, sugere-se que o AIx tenha mais utilidade clínica em pacientes mais jovens (SHIMIZU; KARIO, 2008).

3.7 PRESSÃO CENTRAL E RISCO CARDIOVASCULAR

Embora a pressão arterial média tenda a permanecer constante em diferentes artérias de grosso calibre, as pressões de pulso da artéria aorta e braquial podem diferir significativamente em função da velocidade de onda de pulso, que interfere diretamente no tempo em que a onda refletida retorna à raiz da aorta. Por isso, a pressão central pode evidenciar com mais precisão a carga miocárdica do ventrículo esquerdo, o que se relaciona diretamente com lesão de órgãos-alvo (ROMAN; DEVEREUX; KISER; LEE, et al, 2007). Pacientes que reduzem apenas a pressão média tendem a continuar morrendo por eventos cardiovasculares. A pressão central serve como marcador de risco tanto para hipertensos quanto para normotensos, devido à capacidade de diagnosticar precocemente elevações que as medidas convencionais (braquial) não identificam (MOTA-GOMES; FEITOSA; BRANDÃO; CHAVES, 2006; MAGALHÃES; MERCÊS; PIMENTEL, 2021).

O estudo REASON demonstrou que o tratamento de pacientes hipertensos com inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) perindopril associado a um diurético do grupo das tiazidas (indapaminda), foi mais eficaz e seguro quando comparados com enalapril, losartana ou irbesartana isolados, refletindo diretamente na redução de parâmetros centrais,

como a PP, e na melhora dos parâmetros da massa ventricular esquerda. (MOTA-GOMES; FEITOSA; BRANDÃO; CHAVES, 2006; MAGALHÃES; MERCÊS; PIMENTEL, 2021; DE LUCA; MALLION; O'ROURKE; O'BRIEN, et al, 2004).

A pressão central tem demonstrado ser mais confiável na avaliação de risco cardiovascular, principalmente no que se refere ao espessamento médio-intimal da carótida e hipertrofia ventricular esquerda. Uma análise de dados do *Framingham Offspring Cohort* demonstrou forte correlação entre a pressão central aórtica e a ocorrência de eventos cardiovasculares (COOPER; RONG; BENJAMIN; LARSON, 2015).

Os tratamentos anti-hipertensivos têm sido relacionados não apenas à redução da pressão arterial periférica, mas também a efeitos sobre as propriedades elásticas das grandes artérias, modificando a pressão central aórtica e a VOP carotídeo-femoral. A tabela 2 mostra os efeitos das diferentes classes de anti-hipertensivos na hemodinâmica central (BRANDÃO; AMODEO; ALCÂNTARA; BARBOSA, et al, 2017).

Tabela 2 - Efeito comparativo de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a hemodinâmica central.

Classes de anti-hipertensivos	PCaS	PCaD	Amplificação	Reflexão	VOPcf	PAP
Betabloqueadores	↑↑	↔	↓	↑	↔	↓
Bloqueadores dos canais de cálcio	↓	↓/↔	↑	↓	↓	↓
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	↓↓	↓	↑	↓	↓	↓
Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II	↓	↓/↔	↑/↔	↓	↓	↓
Diuréticos	↔	↔	↔/↓	↔	↔	↓
Nitratos	↓	↓	↓	↓	↔	↔/↓ ↓

PCaS: pressão central aórtica sistólica; PCaD: pressão central aórtica diastólica; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; PAP: pressão arterial periférica.

Fonte: (BRANDÃO; AMODEO; ALCÂNTARA; BARBOSA, et al, 2017).

3.8 FORMAS DE MEDIDA DE RIGIDEZ ARTERIAL

Existem vários métodos para se obter a medida das pressões centrais, bem como da VOP. O método mais direto é pelo cateterismo cardíaco, que é um procedimento invasivo e realizado em hospital, envolvendo riscos. O exame é feito por um cateter inserido pela artéria

radial ou femoral até ao coração, onde é realizada a medida das pressões e da VOP. Trata-se de um exame excludente exatamente pela sua especialização, alto custo, riscos inerentes ao procedimento e ser inadequado como escolha para triagem de uma população (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020).

Outra forma de avaliar a rigidez arterial pode ser feita através da análise da onda de pulso aórtica derivada a partir da tonometria de aplanção da artéria radial, conhecido como método indireto. Primeiramente mede-se a pressão braquial, então deve-se obter as ondas de pulso do mesmo lado da medida braquial durante cerca de dez segundos com um aparelho chamado tonômetro, que deve ser calibrado com a pressão média e diastólica braquial que tendem a permanecer constantes em toda a árvore arterial, enquanto a pressão braquial sistólica sofre o fenômeno já descrito de amplificação periférica. Dessa forma pode-se obter as pressões centrais bem como a VOP (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020; NEVES; CUNHA, 2015).

No método direto da tonometria de aplanção, um eletrodo fica posicionado sobre a artéria carotídea, enquanto outro é posicionado manualmente sobre a artéria femoral (na região inguinal). Nesse caso a medida se dá de forma direta, sem o uso de algoritmos para precisar os valores pressóricos centrais, pressão de pulso, Aix e VOP. No entanto, questiona-se muito o fato de o exame depender da habilidade do operador para um bom resultado (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020). Ele é considerado internacionalmente o exame padrão-ouro para determinação não-invasiva das pressões centrais (MANCIA; DE BACKER; DOMINICZAK et al, 2007).

Com a evolução dos equipamentos capazes de estimar as pressões centrais e prever a rigidez arterial, também surgiram os aparelhos que utilizam o método oscilométrico. Esses equipamentos calculam as pressões centrais a partir de três medidas realizadas na artéria braquial com manguito pneumático. Os valores são ajustados por software próprio, que utiliza algoritmos capazes de estimar com precisão os valores centrais da aorta, calibrados pela oscilometria diastólica. Esse método oferece vantagens significativas por ser menos dependente de operador especializado do que outros métodos, como a tonometria de aplanção (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020).

O modelo Dyna-MAPA AOP[®], por exemplo, utiliza o sistema internacionalmente validado para aferição de pressões centrais, disponibilizado no Brasil pela empresa Cardios (São Paulo, SP, Brasil). O dispositivo é capaz de apresentar várias informações importantes, como pressão arterial central, débito cardíaco (DC), pressão arterial diferencial central, resistência periférica, VOP, coeficiente de reflexão, índice de amplificação e pressão incremental (CARDIOS, 2020). No entanto, apesar de alguns estudos de validação clínica,

Yao, Wang, Hao, Xu, et al (2018) questionam a validade clínica de tais dispositivos (BARBOSA; EIBEL; FINIMUNDI, 2020).

Todos os avanços no sentido de tornar a aferição de medidas centrais menos invasiva, com menores riscos e mais barata, no entanto, ainda são insuficientes para disponibilizar tais tecnologias aos serviços que atendem as grandes demandas advindas da população em geral. Baseado no que se sabe hoje no meio científico, muitos daqueles classificados como normotensos, na verdade, já possuem algum grau de rigidez arterial e, portanto, também poderiam ser manejados para impedir a progressão dos efeitos nocivos que certamente o levarão à hipertensão e a um maior risco para eventos cardiovasculares (OLIVEIRA; SOUZA, 2020).

3.9 ESCORE SAGE

A prática clínica, na rede pública de saúde, não dispõe dos equipamentos que podem estimar as pressões centrais e avaliar o nível de rigidez arterial. Principalmente no nível de atenção primária, onde estão concentrados os programas de HAS e DM do Ministério da Saúde.

Pensando nesse viés de subutilização da medida da VOP, em 2019 foi validado um escore que se propõe a prever altos valores de VOP, utilizando tão somente resultados clínicos de algumas variáveis facilmente obtidas em consultório. Xaplanteris e colaboradores validaram o denominado escore de SAGE (XAPLANTERIS; VLACHOPOULOS; PROTOGEROU; AZNAOURIDIS *et al.*, 2019; OLIVEIRA; SOUZA, 2020). O referido estudo avaliou 3.943 indivíduos em ambulatórios de três grandes hospitais da Grécia. Todos tiveram o diagnóstico prévio de HAS e, além dos dados básicos coletados, como idade, sexo e comorbidades, foram incluídos hemograma completo, glicemia de jejum, painel lipídico, eletrólitos, ácido úrico e creatinina sérica. A taxa de filtração glomerular foi estimada usando a equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (LEVEY; STEVENS; SCHMID; ZHANG *et al.*, 2009).

O valor limite proposto para a VOP foi de 10 m/s, aplicado como uma estimativa de alterações significativas da função aórtica em pacientes hipertensos de meia-idade e com lesões em órgãos-alvo. As variáveis que tiveram correlação significativa com a VOP foram idade, IMC, PAS e PAD, glicose plasmática de jejum e taxa de filtração glomerular.

Na Tabela 3 podemos ver a origem da sigla SAGE e a pontuação aplicada às variáveis que fazem parte da predição de VOP elevada:

Tabela 3: Acrônimo e pontuação do escore SAGE:

ACRÔNIMO	DEFINIÇÕES	PONTOS
S	Systolic blood pressure (SBP) (Pressão arterial sistólica (PAS))	
	<140 mmHg	0
	140 – 159 mmHg	3
	160 – 179 mmHg	5
	≥ 180 mmHg	6
A	Age (idade)	
	< 50 anos	0
	50 – 59 anos	2
	60 – 69 anos	4
	≥ 70 anos	6
G	Fasting plasma glucose (Glicose plasmática em jejum)	
	< 126 mg/dl	0
	≥ 126 mg/dl	2
E	Estimated glomerular filtration rate (Taxa de filtração glomerular estimada)	
	≥ 90 ml/min por 1,73 m ²	0
	60 – 89 ml/min por 1,73 m ²	1
	30 – 59 ml/min por 1,73 m ²	2
	15 – 29 por ml/min por 1,73 m ²	3
PONTUAÇÃO MÁXIMA		17

Fonte: (XAPLANTERIS; VLACHOPOULOS; PROTOGEROU; AZNAOURIDIS *et al.*, 2019)

Xaplanteris e colaboradores criaram uma tabela (Tabela 4) onde se as combinações de fatores de risco que resultarem em uma pontuação SAGE igual ou superior a 8 são marcadas na cor laranja e indicam uma alta probabilidade de rigidez arterial elevada ($VOP \geq 10$ m/s). As combinações ou fatores de risco que resultam em uma pontuação SAGE inferior a 8 são marcados em verde e indicam uma baixa probabilidade de rigidez arterial elevada (XAPLANTERIS; VLACHOPOULOS; PROTOGEROU; AZNAOURIDIS *et al.*, 2019).

Como o ponto de corte do escore SAGE foi baseado inicialmente num estudo composto de pacientes caucasianos, um estudo brasileiro recente testou o escore SAGE em pacientes locais, obtendo um ponto de corte semelhante para uma $VOP \geq 10$ m/s (OLIVEIRA, BARROSO, VITORINO *et al.*, 2021).

Tabela 4: Esquema de classificação.

4 ARTIGO - A UTILIDADE DO ESCORE SAGE NA PREVISÃO DE VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO ELEVADA EM PACIENTES HIPERTENSOS E HIPÓTESE DE UTILIZAÇÃO EM NÃO HIPERTENSOS: UM ESTUDO TRANSVERSAL.

Título

A utilidade do escore SAGE na previsão de velocidade de onda de pulso elevada em pacientes hipertensos e hipótese de utilização em não hipertensos: um estudo transversal.

Title

The utility of the SAGE score in predicting elevated pulse wave velocity in hypertensive patients and the hypothesis of its use in non-hypertensive patients: a cross-sectional study.

Autores:

Luiz Carlos Pereira^[1], Patrícia Chagas^[1,2], Eduardo Costa Duarte Barbosa^[3], Suélen Feijó Hillesheim^[1], Vitória Carolina Kohlrausch^[4], Diego Chemello^[1,5].

[1]. Postgraduate Program in Gerontology, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil.

[2]. Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil.

[3] Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil.

[4]. Faculty of Medicine, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil.

[5]. Department of Clinical Medicine, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil.

Autor Correspondente

Diego Chemello, MD, ScD. Departamento de Clínica Médica/ Universidade Federal de Santa Maria. Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Campus, Camobi, 97105-900, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: 55 55 3220-8000 / 55 55 99193-1309

e-mail: chemello.diego@gmail.com

Aprovação ética: Todos os procedimentos realizados no estudo estavam em conformidade com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Maria (protocolo número: 57545316.6.0000.5346), Brasil.

Consentimento informado: Dispensado por tratar-se de dados obtidos em prontuário, conforme aprovação do comitê de ética.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Laboratório de Doenças Autonômicas do Instituto do Coração (ICor), Santa Maria, Brasil, por incentivar esta pesquisa clínica.

Ajuda financeira: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001.

ABSTRACT

Introduction: We aimed to identify the optimal cutoff SAGE score that would indicate a high risk of increased pulse wave velocity (PWV) in Brazilian hypertensive patients. We also aimed to analyze the hypothesis that the SAGE score would be useful in non-hypertensive individuals, a population in which this score has not been validated so far.

Materials and Methods: A cross-sectional study. Patients underwent central blood pressure measurement using a validated oscillometric device from August 2020 to December 2021. A ROC curve was constructed using the Youden statistic to define the best score to identify those at high risk for elevated PWV.

Results: A total of 307 individuals were selected, 212 (69%) were hypertensive and 95 (31%) were non-hypertensive. The mean age was 63 ± 12.5 years and 58% were female. The following comorbidities were present: overweight (45.4%), obesity (28.9%), and diabetes (19.9%). Most of the sample (72%) had $PWV < 10$ m/s. According to Youden's statistic, a cutoff point of 6 provided the optimal combination of sensitivity and specificity for identifying patients with a $PWV \geq 10$ m/s in both individuals with hypertension and the non-hypertensive. For hypertensive patients, this cutoff achieved sensitivity of 97.0%, and specificity of 83%. For the non-hypertensive individuals, this cutoff achieved sensitivity of 95.0%, and specificity of 91%. In clinical practice, however, a cutoff point of 7 (where score values of at least 7 were considered to indicate high risk of $PWV \geq 10$ m/s) had a positive likelihood ratio of 8.2 and a negative likelihood ratio of 0.346, making this the ideal choice by accurately excluding patients who are less likely to have elevated PWV.

Conclusion: A SAGE score ≥ 7 identified Brazilian hypertensive and non-hypertensive patients with a high risk of $PWV \geq 10$ m/s. The results in the non-hypertensive population, despite promising, needs proper validation in further studies.

Keywords: Vascular Stiffness. Hypertension. Heart Disease Risk Factors.

INTRODUCTION

Pulse wave velocity (PWV) is an important tool for the early identification of vascular damage caused by elevated blood pressure (BP), or the presence of other factors associated with accelerated vascular aging^{1,2}. The use of PWV as a biomarker that can gauge the overall risk of patients, identify organ damage, and facilitate clinical decision-making has been

acknowledged by guidelines and consensus documents mainly, but nonexclusively for hypertensive patients³⁻⁵. Despite growing evidence for the clinical applicability of noninvasive measurement of PWV, its implementation in clinical practice is suboptimal and restricted to tertiary and research centers. This can be attributed to lack of regulation and reimbursement from healthcare authorities and cost of dedicated devices, among other factors⁶.

The SAGE score is based on four clinical parameters (peripheral systolic blood pressure, age, fasting glucose, and glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI)⁶. It has been validated in European and Japanese populations, as well as in a Brazilian population⁶⁻⁸. It has been used to screen and identify hypertensive patients with an elevated likelihood of PWV and a resulting high risk of cardiovascular events. Despite these important validation studies in hypertensive individuals, continuous efforts to validate the SAGE score throughout different ethnic and cultural communities have been made, particularly those with poor access to PWV analysis methods.⁷

As such, the present study aimed to identify the SAGE score that would indicate a high risk of increased PWV in Brazilian hypertensive patients who had their PWN measured by oscillometric devices. Additionally, we aimed to analyze the SAGE score in a sample of non-hypertensive individuals who had their PWV measured throughout clinical practice, a population in which this score has not been validated so far.

METHODS

This cross-sectional study included medical records of outpatients who consulted in a private cardiology center in Brazil. We conducted a retrospective analysis of patients who had undergone central blood pressure measurement (CBPM) using the oscillometric method from August 2020 to December 2021. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), RS, Brazil (CAAE

51438421.4.0000.5346) and conducted according to the Declaration of Helsinki. We included patients with 18-years-old or older with or without the diagnosis of systemic arterial hypertension (SAH) who consulted in the referred service. Hypertensive patients were defined as those who had high blood pressure at the doctor's office, a CBPM of $\geq 140/90$ mmHg, or an overall mean $\geq 130/80$ mmHg in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) or were using antihypertensive medications³. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the creatinine value, collected by laboratory blood sample, using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation⁶⁻⁸. The variables necessary for the constructions of the SAGE score were collected. These included fasting plasma glucose, serum creatinine, age, blood pressure, and glomerular filtration rate estimation. Patients with any missing data in the medical records were excluded. We also excluded those cases in whom the clinical tests were performed within three months before or after CBPM measurement.

Measurement of pulse wave velocity

The parameters central systolic blood pressure (SBP), central DBP, peripheral SBP, peripheral DBP, PWV, and augmentation index (Aix) were obtained using a validated oscillometric device, the Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany)^{10,11}, based on triplicate measurements of PWV with C2 calibration (diastolic mean), and the data were processed with the ARCSolver® algorithm (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria). The measurements were performed on the left arm, with the patient in a seated position, with the legs uncrossed, feet flat on the floor, and the arm resting at heart level on a table. Patients were instructed to avoid alcohol consumption for 10 h and refrain from caffeine intake, smoking, and exercise for 3 h immediately prior to the measurement and to rest for 10 min before the procedure.¹² Three readings of the central blood pressure values were obtained, and the average of the three measurements was calculated.

Calculation of the SAGE score

SAGE is the English acronym used to define the score variables: SBP, age, glucose, and estimated GFR. Each component of the acronym was categorized, and each category received a score; the SAGE score received a score from 0 to 17 points, as shown in Table 1. After the SAGE calculation, the overall sample of hypertensive patients and those with PWV ≥ 10 m/s were divided into score categories from 0 to 17 to analyze the frequency of the scores. PWV values ≥ 10 m/s are related to increased aortic stiffness in hypertensive patients and the presence of target organ lesions⁶⁻⁸.

Statistical analysis

The data was collected and stored in an encrypted digital format (Excel for Windows). The analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 21.0. The distribution of quantitative data was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. The continuous variables were described as mean and standard deviation, or median and interquartile range, according to the distribution of data. Categorical variables were presented as absolute and relative values.

The primary endpoint of the study was the study was the ideal cutoff point of the SAGE score based on the Youden Index. Since this was a small local study with limited population, a sample size calculation was not performed.

For each SAGE score from 0 to 17, analysis of sensitivity (SE), specificity (SP), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) for PWV ≥ 10 m/s was performed. Finally, a receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed. The optimal cutoff point for the SAGE score to identify patients at high risk for high PWV was chosen using the

Youden J index. ROC curve > 0.7 was considered to indicate sufficient predictive accuracy. The cutoff point for the SAGE score was established using three criteria: higher Youden Index, sensitivity of at least 0.80 and specificity of at least 0.60. The analyses with $P < 0.05$ were considered significant. In addition to the statistical analysis obtained by the ROC curve graph, the cutoff point was also analyzed using a qualitative approach to determine the ideal cutoff point.

RESULTS

A total of 352 patient who underwent CHPM were identified. Of these, 307 were selected. Forty-five patients were excluded due to absence of clinical data necessary to calculate the SAGE score. Of the total sample, 212 (69%) were hypertensive and 95 (31%) were non-hypertensive (Figure 1).

The mean age of the sample was 63.1 ± 12.5 years (range 30 to 92 years), most often female (58.0%), overweight (45.4%) or obesity (28.9%), non-diabetic (80.1%) and hypertensive (69%). Most had normal PWV, characterized by values < 10 m/s (72.0%). The hypertensive patients presented higher weight, body mass index (BMI) and obesity ($P < 0.001$), in comparison to non-hypertensive patients (Table 2). The performance of the SAGE score in predicting elevated PWV was analyzed in individuals with and without SAH. The sensitivity and specificity of different cutoff points for those with SAH are shown in Table 3. For the 212 patients with SAH, in the ROC analysis, the area under the curve (AUC) was 93.8% (95% CI from 90.8% to 96.8%, $P \leq 0.001$) (Figure 2). The sensitivity and specificity of different cutoff points for the non-hypertensive are shown in Table 4. In the ROC analysis, of the 95 normotensive patients, the AUC was 96.9% (95% CI from 94.0% to 99.8%, $P \leq 0.001$) (Figure 3).

According to Youden's J statistic, a cutoff point of 6 provided the optimal combination of sensitivity and specificity for identifying patients with a PWV ≥ 10 m/s in both individuals with SAH and the non-hypertensive. Table 3 shows the ability of this cutoff point in hypertensive subjects. The values were as follows: SE of 97.0%, SP of 83%, PPV of 71.9%, and NPV of 98.4%. For this cutoff point, a positive test is about 5.6630 times more likely to be obtained in the presence of the disease than in the absence of it. If the test with the SAGE score is negative, the likelihood ratio is 0.0366.

Table 4 shows the ability of this cutoff point for non-hypertensive individuals. The values were as follows: SE of 95.0%, SP of 91%, PPV of 73.1% and NPV of 98.6%. For this cutoff point, a positive test is about 10.1786 times more likely to be obtained in the presence of the disease than in the absence of it. If the test with the SAGE score is negative, the likelihood ratio is 0.0551.

According to Youden's J statistic, a cutoff point of 6 provided the optimal combination of sensitivity and specificity for identifying patients with a PWV ≥ 10 m/s (both with SAH and the non-hypertensive ones). However, the choice of a cutoff point of 7 improved the specificity at the expense of sensitivity. A cutoff point of 7 (where score values of at least 7 were considered to indicate high risk) had a positive likelihood ratio of 8.2 and a negative likelihood ratio of 0.346. Thus, the use of this cutoff point would aid decision-making by accurately excluding patients who are less likely to have elevated PWV.

DISCUSSION

In this cross-sectional study, we reported the SAGE cutoff point to identify increased PWV using a validated oscillometric device in a Brazilian population of 307 patients (212 with SAH and 95 non-hypertensive). Using the quantitative approach (based on the Youden index), the cutoff point was 6 for both the hypertensive and the non-hypertensive sample. However,

using a qualitative approach that prioritized achieving satisfactory PPV while maintaining a high NPV, a SAGE cutoff of 7 was chosen as the best option. With this cutoff point, its emphasized that patients not selected for PWV measurement would have a low probability of high PWV. This strategy optimizes the resources of health systems with limited PWV analysis availability^{6,8}.

Our findings are similar to those reported by Tomiyama et al., who defined a SAGE cutoff point of seven for Japanese hypertensive patients undergoing brachial-ankle PWV measurement⁸. However, we reported slightly different cutoff than the one reported by Xaplanteris et al. and Oliveira et al.^{6,7} In 2019, Xaplanteris et al. validated the SAGE score using tonometry in a Greek population of patients with SAH⁶. They defined the SAGE score cutoff of 8 as the best predictor of high PWV. More recently, Oliveira et al. identified the same SAGE score of ≥ 8 for predicting high PWV in a population of Brazilian hypertensive patients⁷. In the last study, the authors measured PWV with the same oscillometric technique described in our study^{7,10,11}. The distinct cutoff observed in these studies could be related to methodological differences used to calculate the SAGE score and to measure PWV, particularly in the study by Tomiyama et al. in the last study^{7,13,14}. In the present study, we choose the Mobil-O-Graph® oscillometric method for the assessment of PWV based on its advantages and accessibility in our community^{7,10,11}. Besides it, there is a series of longitudinal studies showing a good correlation with target organ lesions and cardiovascular events with oscillometric devices¹⁵⁻¹⁷, when compared to the gold standard noninvasive method of carotid-femoral tonometry¹.

The present study reinforces the importance of optimizing PWV measurement in clinical practice of patients with SAH, because this technique is still restricted to tertiary centers^{2,6}. In this setting, the SAGE score becomes a simple clinical tool to identify those patients who should undergo PWV measurement. Like Oliveira et al., our paper evaluated the SAGE score cutoffs

against oscillometric measurements in Brazilian hypertensive patients. Additionally, we evaluated the performance of the score in a sample of non-hypertensive individuals, a population in which the SAGE has not been validated so far. This analysis of the SAGE score in a sample of non-hypertensive individuals shows promising results and deserves attention and future validation.

The present study has several limitations. First, the SAGE cutoff was obtained using data from a specific Brazilian population in south of Brazil, with mixed ethnicity¹⁸. The sample size was small. Reference values for PWV have been defined in the Brazilian population for categories defined by age, sex, and cardiovascular risk factors¹⁹. However, the present study defined abnormal PWV as values greater or equal than 10 m/s, according to the original validation of the SAGE score⁶.

Regarding future clinical implications, we believe that further studies with larger sample size that involves most Brazilian regions and the application of SAGE score in non-hypertensive individuals will be useful for determining the use of this score.

CONCLUSION

The SAGE score presented a good performance as a predictor of PWV measured in Brazilian hypertensive outpatients, using oscillometric device. The cutoff point was the same as reported in the Japanese cohort and close to that reported in the European cohort and the first published Brazilian cohort. Our data reinforce that the SAGE score is a useful and robust tool for identification of hypertensive individuals with probable $PWV \geq 10m/s$. The results among non-hypertensive individuals, although promising, need adequate validation in further studies.

REFERENCES

1. CUNHA PG. Fisiopatologia do envelhecimento vascular. In: BARROSO WKS, BARBOSA ECD, MOTA-GOMES MA, eds. *Rigidez arterial e hemodinâmica central*. Atha Mais Editora; 2020:19-28:chap 2
2. Oliveira A, Souza W. RIGIDEZ ARTERIAL - UM NOVO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 12/10 2020;27:13-17. doi:10.47870/1519-7522/2020270113-7
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;116(3):516-658. doi:10.36660/abc.20201238
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. Sep 1, 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Malachias MVB, Ferreira Filho S, Souza W, Ribeiro JM, Miranda RD, Jardim TSV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 11 - Arterial Hypertension in the elderly. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:64-66.
6. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *J Hypertens*. Feb 2019;37(2):339-346. doi:10.1097/hjh.0000000000001904
7. Oliveira AC, Barroso WKS, de Oliveira Vitorino PV, et al. A SAGE score cutoff that predicts high-pulse wave velocity as measured by oscillometric devices in Brazilian hypertensive patients. *Hypertension Research*. 2021/11/10 2021; doi:10.1038/s41440-021-00793-0
8. Tomiyama H, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, et al. Usefulness of the SAGE score to predict elevated values of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese subjects with hypertension. *Hypertens Res*. Nov 2020;43(11):1284-1292. doi:10.1038/s41440-020-0472-7
9. BRASIL. REDE Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. – 2. ed. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349p.
10. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. Nov 2011;58(5):825-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176313
11. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in

- comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* Jun 2012;17(3):128-31. doi:10.1097/MBP.0b013e328353ff63
12. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* Nov 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
 13. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis.* Jul 2010;56(1):32-8. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.344
 14. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circ J.* Sep 25 2017;81(10):1540-1542. doi:10.1253/circj.CJ-17-0636
 15. Barroso WKS, Melo MdA, Vitorino PV, et al. Carotid Intima and Media Thickness Correlation with Central Blood Pressure Measurements by Tonometric and Oscillometric Methods: A Proof of Concept. *International Journal of Cardiovascular Sciences [online]*. 2021;34(1):22-29. 34. doi: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20190117>
 16. Gómez-Choco M, García-Sánchez SM, Font M, et al. Biomarkers levels and brachial and central blood pressure during the subacute phase of lacunar stroke and other ischemic stroke subtypes. *J Hum Hypertens.* 05 2020;34(5):404-410. doi:10.1038/s41371-019-0233-8
 17. Fagundes RR, Vitorino PVO, Lelis ES, et al. Relationship between Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Risk Factors. *Arq Bras Cardiol.* 12 2020;115(6):1125-1132. doi:10.36660/abc.20190348
 18. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, et al. Ethnic Difference in Proximal Aortic Stiffness: An Observation From the Dallas Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 01 2017;10(1):54-61. doi:10.1016/j.jcmg.2016.07.012
 19. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, et al. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. *Hypertens Res.* 11 2020;43(11):1239-1248. doi:10.1038/s41440-020-0490-5

FIGURES

Figure 1 - Flowchart for selection of participants. A total of 307 patients were included (212 diagnosed with systemic arterial hypertension and 95 non-hypertensive).

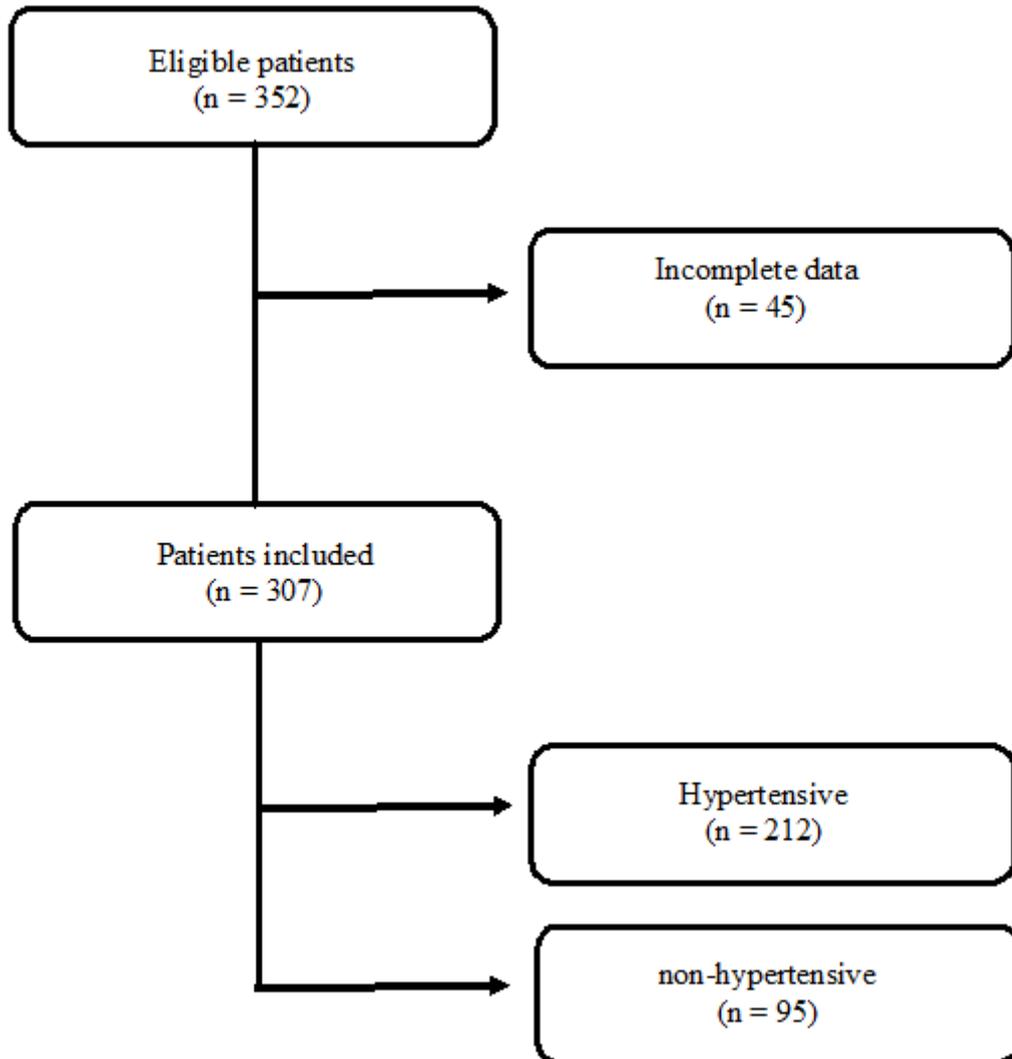


Figure 2 - The ROC curve for measuring the SAGE score in predicting cardiovascular risk (PWV ≥ 10 m/s) in hypertensive patients (n=212), in the population studied (N=307) was 93.8% (95% CI from 90.8% to 96.8%, $P \leq 0.001$).

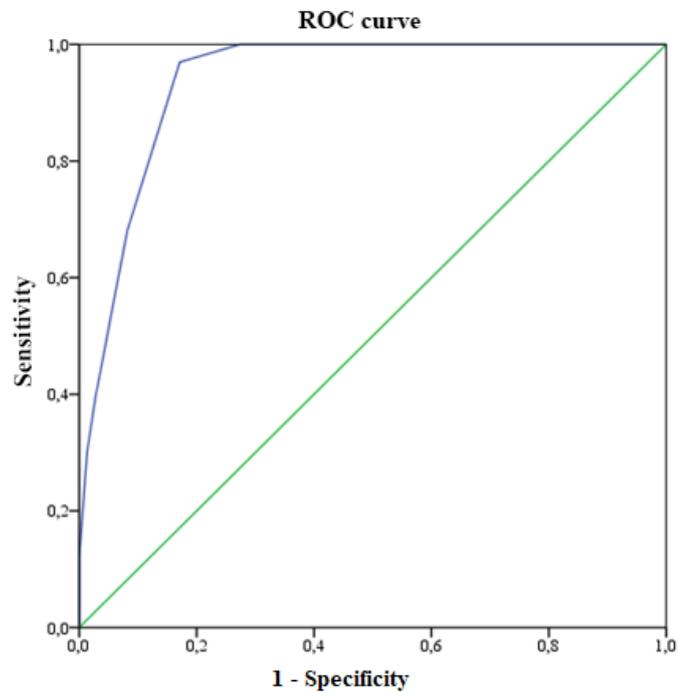
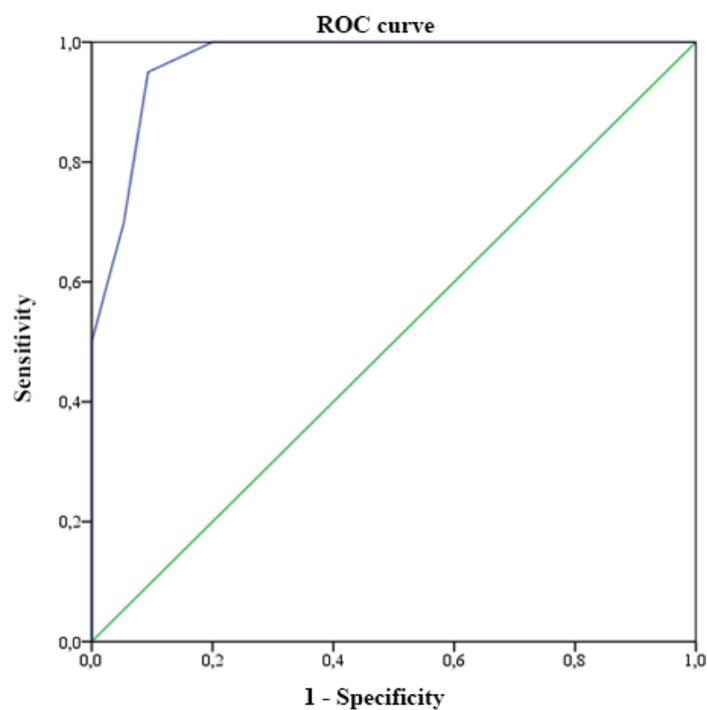


Figure 3 - The ROC curve for measuring the SAGE score in predicting cardiovascular risk (VOP ≥ 10 m/s) in normotensive patients (n=95) in the study population (N=307) was 96.9% (95% CI from 94.0% to 99.8 %, $P \leq 0.001$).



TABLES

Table 1 - Acronym and definition of SAGE score.

ACRONYM	DEFINITIONS	SCORE
S	Systolic blood pressure (SBP)	
	<140 mmHg	0
	140 – 159 mmHg	3
	160 – 179 mmHg	5
	≥ 180 mmHg	6
A	Age	
	< 50 years	0
	50 – 59 years	2
	60 – 69 years	4
	≥ 70 years	6
G	fasting plasma glucose	
	< 126 mg/dl	0
	≥ 126 mg/dl	2
E	Estimated glomerular filtration rate	
	≥ 90 ml/min per 1,73 m ²	0
	60 – 89 ml/min per 1,73 m ²	1
	30 – 59 ml/min per 1,73 m ²	2
	15 – 29 por ml/min por 1,73 m ²	3
MAXIMUM SCORE		17

Adapted from a prior study ⁶**Table 2** - Sociodemographic, anthropometric, and clinical characteristics of hypertensive and non-hypertensive patients seen in a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil.

Features	Total	Non-	Hypertensive	P
	Sample	Hypertensive	N=212	
	N=307	N=95		
Sociodemographic				
Age (years)	63.1±12.5	61.0±12.6	64.0±12.4	0.052 ^a
Sex				0.818 ^b
Female	178 (58,0)	56 (58,9)	122 (57,5)	
Male	129 (42,0)	39 (41,1)	90 (42,5)	
Anthropometric				
Body Mass Index (kg/m ²)	27.9±4.5	26.0±3.5	28.7±4.6	<0.001 ^{to}
Nutritional status (BMI)				<0.001 ^c
Low weight	3 (1,0)	1 (1,1)	2 (1,0)	
Eutrophic	75 (24,7)	39 (41,5)	36 (17,1)	

Overweight			138 (45,4)	38 (40,4)	100 (47,6)	
Obesity			88 (28,9)	16 (17,0)	72 (34,3)	
Clinics						
Peripheral	systolic	blood	128.6±16.6	125.2±13.9	130.1±17.5	0.019 ^a
pressure (SBP) (mmHg)						
Peripheral	diastolic	blood	81.3±11.7	79.8±10.1	82.0±12.3	0.098 ^a
pressure (DBP) (mmHg)						
Central SBP (mmHg)			115.1±13.4	111.8±11.7	116.6±13.9	0.004 ^{to}
Central DBP (mmHg)			82.1±11.3	80.5±9.7	82.8±11.9	0.070 ^a
Augmentation Index (Aix)			24.4±10.3	23.6±10.4	24.8±10.2	0.358 ^a
Pulse Wave Velocity (PWV)			9.0±1.9	8.6±1.9	9.2±1.9	0.009 ^a
(m/s)						
PWV						0.069 ^b
< 10 m/s			221 (72.0)	75 (78.9)	146 (68,9)	
≥ 10m/s			86 (28.0)	20 (21.1)	66 (31.1)	
Fasting	plasma	glucose	99.6±20.1	94.1±10.9	102.0±22.7	<0.001 ^{to}
(mg/dL)						
Diabetes Mellitus						0.001 ^b
No			246 (80.1)	87 (91.6)	159 (75.0)	
Yes			61 (19.9)	8 (8.4)	53 (25.0)	
Glomerular	filtration	rate	87.4±32.9	84.0±29.3	88.9±34.4	0.230 ^a
(ml/min/1.73m ²)						
Creatinine			0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	0.658 ^a
SAGE	score	(median and	5 (3-7)	5 (2-7)	5,5 (3.3-8)	0.010 ^d
interquartile range)						

P: a: Student T Test; b: Pearson's Qui-square Test; c: Fisher's Exact Test; d: Mann-Whitney Test. Quantitative variables with normal distribution are described as mean and standard deviation; the nonparametric variable (SAGE score), is describes in the form of median and interquartile range. Categorical variables in the form of absolute and relative values. Note: The missing data were: one for weight; two for central SBP, and central DBP, AIX; three for height, BMI, and nutritional classification.

Table 3 - Detailed report for the sensitivity and specificity of different cut points of the SAGE score in patients with hypertension from a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil (N=212).

Cut point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Correctly classified (%)	+Likelihood Ratio	-Likelihood Ratio
-----------	-----------------	-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------

>0	100	11	33.7	1.1231	0.0000
>1	100	11	33.7	1.1231	0.0000
>2	100	26	37.9	1.3519	0.0000
>3	100	36	41.5	1.5699	0.0000
>4	100	49	47.1	1.9730	0.0000
>5	100	73	62.3	3.6500	0.0000
>6	97	83	71.9	5.6630	0.0366
>7	68	92	78.9	8.2955	0.3467
>8	39	97	86.7	14.3788	0.6231
>9	30	99	90.9	22.1212	0.7066
>10	21	99	93.3	30.9697	0.7933
>11	12	100	100.0		0.8788
>12	08	100	100.0		0.9242
>13	03	100	100.0		0.9697
>14	02	100	100.0		0.9848

Table 4 - Detailed report for the sensitivity and specificity of different cut points of the SAGE score in non-hypertensive individuals from a private cardiology service in the city of Santa Maria, Brazil (N=95).

Cut point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Correctly classified (%)	+Likelihood ratio	-Likelihood ratio
>0	100	16	24.1	1.1905	0.0000
>1	100	23	25.6	1.2931	0.0000
>2	100	33	28.6	1.5000	0.0000
>3	100	52	35.7	2.0833	0.0000
>4	100	57	38.5	2.3438	0.0000
>5	100	80	57.1	5.0000	0.0000
>6	95	91	73.1	10.1786	0.0551
>7	70	95	77.8	13.1250	0.3169
>8	50	100	100.0		0.5000
>9	30	100	100.0		0.7000
>10	15	100	100.0		0.8500
>11	10	100	100.0		0.9000
>12	0	100	0.0	000	
>13	0	100	0.0		
>14	0	100	0.0		

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, E. C. D.; EIBEL, B.; FINIMUNDI, H. Técnicas não invasivas de avaliação da estrutura e função vascular. In: BARROSO, W. K. S.; BARBOSA, E. C. D.; GOMES, M. A. M. (Ed.) *Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do endotélio à camada média*. São Paulo: Atha Mais Editora, 2020. Cap. 3, p. 29-42.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 116, n. 3, p. 516-658, 2021.
- BOUTOUYRIE, P.; TROPEANO, A. I.; ASMAR, R.; GAUTIER, I. *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. **Hypertension**, 39, n. 1, p. 10-15, Jan 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. 424 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012b. Estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 21.04.2021.
- BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; ALCÂNTARA, C.; BARBOSA, E., et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. **Arq Bras Cardiol.** 2017 Feb;108(2):100-108. doi: 10.5935/abc.20170011. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28327876; PMCID: PMC5344653.
- CARDIOS. Dyna-MAPA AOP. São Paulo, 2020. Disponível em: http://www.cardios.com.br/catalogo_produtos.asp?cd_produto=164. Acesso em: 20.04.2021.
- COOPER, L.L.; RONG, J.; BENJAMIN, E.J.; LARSON, M.G., et al. Components of hemodynamic load and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. **Circulation**. 2015;131(4):354-61.
- CUNHA, P. G. Fisiopatologia do envelhecimento vascular. In: BARROSO, W. K. S.; BARBOSA, E. C. D., *et al* (Ed.). *Rigidez arterial e hemodinâmica central*. São Paulo: Atha Mais Editora, 2020. cap. 2 p. 19-28.
- DE LUCA, N.; MALLION, J. M.; O'ROURKE, M. F.; O'BRIEN, E., et al. Hitzenberger, G., Battegay, E., Duprez, D., Sever, P., & Safar, M. E. (2004). Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. **American journal of hypertension**, 17(8), 660–667. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.03.681>

DZAU, V. J.; ANTMAN, E. M.; BLACK, H. R.; HAYES, D. L. *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). **Circulation**, 114, n. 25, p. 2850-2870, Dec 19 2006a.

DZAU, V. J.; ANTMAN, E. M.; BLACK, H. R.; HAYES, D. L. *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. **Circulation**, 114, n. 25, p. 2871-2891, Dec 19 2006b.

FEITOSA, A. D. M.; JR, W. N.; TOLEDO, J. C. Y. Pressão arterial e enrijecimento arterial: acomodações devido ao envelhecimento vascular. In: BARROSO, W. K. S.; BARBOSA, E. C. D.; GOMES, M. A. M. (Ed.) Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do endotélio à camada média. São Paulo: Atha Mais Editora, 2020. Cap. 5, p. 51-61.

FORTIER, C.; SIDIBÉ, A.; DESJARDINS, M. P.; MARQUIS, K. *et al.* Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging. **Hypertension**, 69, n. 1, p. 96-101, Jan 2017.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5.ed. São Paulo: Atlas, 1999.

Hughes, A. D., Parker, K. H., and Davies, J. E. Waves in arteries: a review of wave intensity analysis in the systemic and coronary circulations. **Artery Res.** 2, 51–59. doi: 10.1016/j.artres.2008.02.002

IKONOMIDIS, I.; ABOYANS, V.; BLACHER, J.; BRODMANN, M. *et al.* The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. **European Journal of Heart Failure**, 21, n. 4, p. 402-424, 2019/04/01 2019.

JANNER, J. H.; GODTFREDSSEN, N. S.; LADELUND, S.; VESTBO, J.; *et al.* Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device, **American Journal of Hypertension**, Volume 23, Issue 2, February 2010, Pages 180–185.

JANNASZ, I.; SONDEJ, T.; TARGOWSKI, T.; DOBROWOLSKI, A. *et al.* [Pulse wave velocity - a useful tool in assessing the stiffness of the arteries]. **Pol Merkur Lekarski**, 46, n. 276, p. 257-262, Jun 28 2019.

LAURENT, S.; BRIET, M.; BOUTOUYRIE, P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. **Hypertension**. 2012;60(2):518-522. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194456

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; ZHANG, Y. L. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, 150, n. 9, p. 604-612, May 5 2009.

LOBO, L. A. C.; CANUTO, R.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; PATTUSSI, M. P. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 33, 2017.

LOLIO, C. A. D. Epidemiologia da hipertensão arterial. **Revista de Saúde Pública**, 24, p. 425-432, 1990.

LOPES, M. V. O. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: ROUQUARYOL, M. Z.; GURGEL, M (org.). Rouquayrol : epidemiologia & saúde. Rio de Janeiro : Medbook, 2018. Cap. 6, p. 285-312.

MAGALHÃES, L. B. C.; MERCÊS, M. C.; PIMENTEL, R, F, W. Pressão arterial central e risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens** 2021;Vol.28(1):35-8.

MALACHIAS, M. V. B.; FERREIRA FILHO, S.; SOUZA, W.; RIBEIRO, J. M. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 11 - Arterial Hypertension in the elderly. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 107, p. 64-66, 2016.

MALACHIAS, M.; BARBOSA, E.; MARTIM, J.; ROSITO, G. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 14 - Hypertensive Crisis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 107, p. 79-83, 2016.

MANCIA, G.; DE BACKER, G.; DOMINICZAK, A. *et al.* Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in J Hypertens. 2007 Aug;25(8):1749]. **J Hypertens**. 2007;25(6):1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

MATTACE-RASO, F. U. S.; HOFMAN, A.; VERWOERT, G. C.; WITTEMANA, J. C. M. *et al.* Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. **Eur Heart J**, 31, n. 19, p. 2338-2350, Oct 2010.

MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, M. G. “Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease.” *Jornal vascular brasileiro* vol. 18 e20180093. 6 Mar. 2019, doi:10.1590/1677-5449.009318

MIKAEL, L. R.; PAIVA, A. M. G.; GOMES, M. M. *et al.* Vascular Aging and Arterial Stiffness. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. 2017, v. 109, n. 3 [Acessado 30 Abril 2022] , pp. 253-258. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20170091>>. Epub 29 Jun 2017. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20170091>.

Mynard, J. P., Kondiboyina, A., Kowalski, R., Cheung, M., & Smolich, J. J. (2020). Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. **Frontiers in physiology**, 11, 1085. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01085>

MOTA-GOMES, M. A.; PAIVA, A. M. G. D.; VILELA-MARTIN, J. F. Pressão arterial central e parâmetros de rigidez arterial. In: BARROSO, W. K. S.; BARBOSA, E. C. D., *et al* (Ed.). Rigidez arterial e hemodinâmica central. São Paulo: Atha Mais editora, 2020. cap. 4 p. 43 - 50.

MOTA-GOMES, M. A.; FEITOSA, A. M.; BRANDÃO, M. C. B.; CHAVES, H. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens** vol.13(1): 63-64, 2006.

NAMASIVAYAM, M.; ADJI, A.; O'ROURKE, M. F. Aortic augmentation index and aging: mathematical resolution of a physiological dilemma? **Hypertension**. 2010 Jul;56(1):e9-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.153742. Epub 2010 May 17. PMID: 20479328.

NEVES, M. F.; CUNHA, A. R. As grandes artérias em foco: avaliação da rigidez arterial no paciente hipertenso. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2015;25(1): 26-31.

OLIVEIRA, A.C., BARROSO, W.K.S., VITORINO, P.V.O. et al. A SAGE score cutoff that predicts high-pulse wave velocity as measured by oscillometric devices in Brazilian hypertensive patients. **Hypertens Res** (2021).

OLIVEIRA, A.; SOUZA, W. RIGIDEZ ARTERIAL - UM NOVO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR. **Revista Brasileira de Hipertensão**, 27, p. 13-17, 12/10 2020.

O'ROURKE, M. F.; SAFAR, M. E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. **Hypertension**, 46, n. 1, p. 200-204, Jul 2005.

PICONE, D. S.; SCHULTZ, M. G.; OTAHAL, P.; AAKHUS, S. *et al.* Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. **J Am Coll Cardiol**, 70, n. 5, p. 572-586, Aug 1 2017.

PODOLEC, M.; SINIARSKI, A.; PAJAŁ, A.; ROSTOFF, P. *et al.* Association between carotid-femoral pulse wave velocity and overall cardiovascular risk score assessed by the SCORE system in urban Polish population. **Kardiol Pol**, 77, n. 3, p. 363-370, 2019.

ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B.; KISER, J. R.; LEE, E. T., et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. **Hypertension**. 2007 Jul;50(1):197-203. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078. Epub 2007 May 7. PMID: 17485598.

SAFAR, M. E.; ASMAR, R.; BENETOS, A.; BLACHER, J. *et al.* Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. **Hypertension**, 72, n. 4, p. 796-805, Oct 2018.

SAFAR, M. E.; LEVY, B. I.; STRUIJKER-BOUDIER, H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. **Circulation**, 107, n. 22, p. 2864-2869, Jun 10 2003.

SANTOS, F. H. D.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. Envelhecimento: um processo multifatorial. **Psicologia em Estudo**, 14, p. 3-10, 2009.

SANTOS, F. H. D.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. Envelhecimento: um processo multifatorial. **Psicologia em Estudo**, 14, p. 3-10, 2009.

SANTOS, L. M.; GOMES, I. C.; PINHO, J. F.; NEVES-ALVES, C. M., et al. Preditores e equações de referência para o índice de aumento, um marcador de rigidez arterial, em crianças

e adolescentes saudáveis. *Clínicas* [online]. 2021, v. 76 [Acessado em 1º de maio de 2022], e2350. Disponível em: <<https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2350>>. Epub 20 de janeiro de 2021. ISSN 1980-5322. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2350>.

SEPULVIDA, M. B. de C.; MIRANDA, R. D. Fisiologia do envelhecimento arterial. In: BARROSO, W. K. S.; BARBOSA, E. C. D; GOMES, M. A. M. (Ed.) *Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do endotélio à camada média*. São Paulo: Atha Mais Editora, 2020. Cap. 1, p. 11-17.

SETHI, S.; RIVERA, O.; OLIVEROS, R.; CHILTON, R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. **Integr Blood Press Control**, 7, p. 29-34, 2014.

SHIMIZU, M.; KARIO, K. Role of the augmentation index in hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, vol. 2, 1: pp. 25-35. , First Published February 1, 2008

SILVA, P. S.; BORGES, E. L.; LIMA, M. P. Risk factors for surgical wound complications following abdominal surgery: a systematic literature review. *REME - Rev Min Enferm.*; 12(4):539-546, Jan/Mar, 2008

TOMIYAMA H.; VLACHOPOULOS C.; XAPLANTERIS P.; NAKANO H.; SHIINA K.; ISHIZU T.; et al. Usefulness of the SAGE score to predict elevated values of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese subjects with hypertension. *Hypertension Res.* 2020;43:1284–92.

TORTORA, G.; GRABOWSKI, S . *Princípios de anatomia e fisiologia*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006

VILELA-MARTIN, J. F.; YUGAR-TOLEDO, J. C. Parâmetros centrais e sua implicação na estratégia de tratamento da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens** vol. 22(4):112-8, 2015.

[VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, Jul 2010.

WILLIAMS, B.; LACY, P. S.; THOM, S. M.; CRUICKSHANK, K., et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, & CAFE Steering Committee and Writing Committee (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(9), 1213–1225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>

XAPLANTERIS, P.; VLACHOPOULOS, C.; PROTOGEROU, A. D.; AZNAOURIDIS, K. *et al.* A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. **J Hypertens**, 37, n. 2, p. 339-346, Feb 2019.

YAO, Y.; WANG, L.; HAO, L.; XU, L.; et al. The Noninvasive Measurement of Central Aortic Blood Pressure Waveform. In: Artis, A. S., editor. *Blood Pressure - From Bench to Bed* [Internet]. London: **IntechOpen**; 2018 [cited 2022 May 05]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/61367> doi: 10.5772/intechopen.76770

YUGAR-TOLEDO, J. C.; JUNIOR, H. M.; GUS, M.; ROSITO, G. B. A; SCALA, L. C. N.; MUXFELDT, E. S.; ALESSI, A.; et al. POSICIONAMENTO BRASILEIRO SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE – 2020. **Rev Bras Hipertens** 2020;Vol.27(2):41-58

APÊNDICE A – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL



INSTITUTO DO CORAÇÃO DE
SANTA MARIA - ICOR

AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

*Eu, Antônio Vicente Aita Hahn, RG 6004042427, abaixo assinado, responsável pelo Instituto do Coração de Santa Maria – ICOR, autorizo a realização do estudo **PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS DE SANTA MARIA**, a ser conduzido pelos pesquisadores Prof. Dr. Diego Chemello, Prof^a Dr^a Patrícia Chagas e o Enf. Mestrando Luiz Carlos Carneiro Pereira.*

Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como a coleta de dados que será realizada na instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para isso.

Santa Maria, RS, 05 de JULHO de 2021.

Dr. Antônio Vicente Aita Hahn
Cardiologista
CRM 6444 – RG 6004042427
(Assinatura e carimbo)

APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do estudo: PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS DE SANTA MARIA

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Diego Chemello

Instituição/Departamento: HUSM / Unidade Sistema Cardiovascular

Telefone e endereço postal completo: (55) 991931309. Avenida Roraima, 1000, prédio 22, sala 07, 97105-970-Santa Maria – RS

Local da Coleta de dados: Instituto do Coração de Santa Maria – ICOR.

Ao: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria

Solicitamos perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a coleta de dados para o estudo intitulado PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS DE SANTA MARIA proposto por LUIZ CARLOS CARNEIRO PEREIRA (pesquisador assistente), tendo em vista que:

- O estudo é observacional, retrospectivo e utilizará somente dados obtidos a partir do estudo de material já coletado e/ou de investigação de prontuários com as informações referentes aos pacientes.
- Todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa.
- Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.
- É um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.
- Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito e de difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital e os consultórios dos médicos responsáveis.

O investigador principal/coordenador do projeto e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste estudo, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Atenciosamente,

Santa Maria, RS, de de


Prof. Dr. DIEGO CHEMELLO
 CRM 26.116
 Professor UFSM
Pesquisador responsável

APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: Predição de rigidez aórtica elevada através do escore SAGE em uma amostra de pacientes ambulatoriais de Santa Maria.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Diego Chemello

Pesquisador: Luiz Carlos C. Pereira

Instituição/Departamento: HUSM / Unidade Sistema Cardiovascular

Telefone para contato: 55 991931309

Local da coleta de dados: Instituto do Coração de Santa Maria (ICOR).

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a confidencialidade dos dados dos participantes desta pesquisa, cujos dados serão coletados dos prontuários de pacientes do Instituto do Coração de Santa Maria (ICOR), após a plena anuência escrita de seu responsável (Anexo A), pelo período estritamente necessário à coleta de dados. Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para execução do presente projeto, e que as mesmas somente serão divulgadas de forma anônima e serão mantidas na UFSM/HUSM - Avenida Roraima, 1000, Hospital Universitário de Santa Maria – Departamento de Medicina Interna - 97105-900 - Santa Maria - RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Diego Chemello. Após este período os dados serão destruídos.

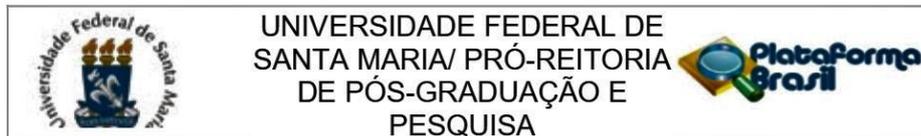
Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM em/...../....., com o número de registro Caae

Santa Maria, RS, 10/07/2021.



.....
Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREDIÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA ELEVADA ATRAVÉS DO ESCORE SAGE EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES AMBULATORIAIS DE SANTA MARIA

Pesquisador: Diego Chemello

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51438421.4.0000.5346

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.974.165

Apresentação do Projeto:

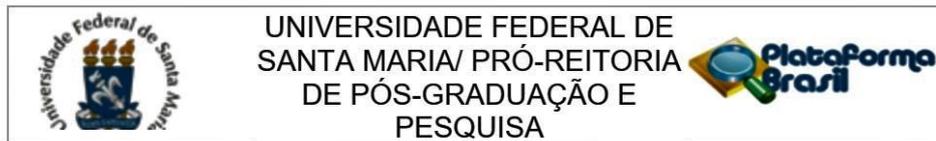
Projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da UFSM.

Trata-se de um estudo transversal em indivíduos hipertensos ambulatoriais que realizam acompanhamento em serviço de cardiologia privado no município de Santa Maria, RS.

As Diretrizes nacionais e internacionais de cardiologia consideram a VOP fundamental para avaliar o risco cardiológico. Ela é o padrão-ouro para determinar a rigidez arterial, que está diretamente associada ao risco para doença cardiovascular, no entanto, poucas pessoas têm acesso aos exames que podem fazer esse diagnóstico. Pensando nesse problema, o Escore SAGE consegue prever pessoas hipertensas com VOP elevada e servir, portanto, de ferramenta de baixo custo para diagnóstico de pacientes com risco para DCV, principalmente nas unidades de saúde da rede de atenção básica, onde a avaliação da VOP não faz parte da gama de exames disponíveis ao médico que atua na saúde pública.

O objetivo geral é aplicar o Escore SAGE em uma amostra de pacientes ambulatoriais de Santa Maria, RS e reproduzir a acurácia preditiva do Escore SAGE, comparando o resultado deste com a Velocidade de Onda de Pulso de cada paciente.

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comitê de Ética - 97105-900 - Santa
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.974.165

A coleta de dados ocorrerá com dados de prontuários de pacientes atendidos selecionados do banco de dados do serviço de cardiologia selecionado, após autorização institucional.

A seleção obedecerá aos critérios de inclusão e exclusão, sendo: critérios de inclusão: Ter idade igual ou maior que 18 anos. Haver consultado no serviço de cardiologia escolhido como sede do estudo. Possuir diagnóstico de HAS. Critérios de exclusão: Não ter nos registros médicos, resultados de exame laboratorial para glicemia de jejum e creatinina. Não ter resultado de VOP em prontuário. Ser normotenso. Os dados serão analisados por meio do pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

- Aplicar o Escore Sage em uma amostra de pacientes ambulatoriais de Santa Maria, RS e reproduzir a acurácia preditiva do Escore Sage, comparando o resultado deste com a Velocidade de Onda de Pulso de cada paciente.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Reproduzir a acurácia preditiva do Escore Sage, comparando o resultado deste com a VOP de cada paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e os benefícios estão descritos de forma suficiente nos documentos apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

.

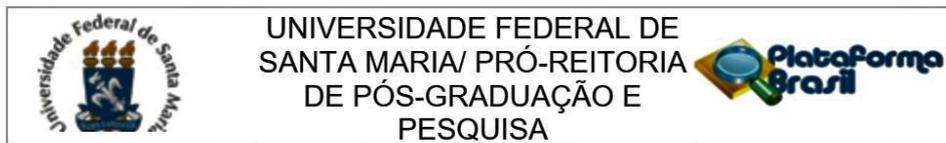
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresenta autorização institucional do cenário do estudo.
- Apresentou comprovação de registro no Gabinete de Projetos da Instituição de ensino.
- Apresentou termo de confidencialidade devidamente assinado pelo pesquisador responsável.
- Apresenta solicitação e justificativa para dispensa do TCLE.

Recomendações:

Conheça o curso de Qualificação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/Conep em <https://edx.hospitalmoinhos.org.br/project/cep>.

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comitê de Ética - 97105-900 - Santa
Bairro: Camobi CEP: 97.105-970
UF: RS Município: SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.974.165

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791488.pdf	02/09/2021 23:16:07		Aceito
Outros	projeto_68883.pdf	02/09/2021 23:15:01	Diego Chemello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_1_Luiz_Carlos_Pereira_07082021.docx	02/09/2021 23:11:32	Diego Chemello	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade_assinado.pdf	02/09/2021 23:08:25	Diego Chemello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAO_DE_DISPENSA_DO_TERMODO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_Assinado.pdf	02/09/2021 23:05:20	Diego Chemello	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	20/07/2021 12:20:00	Diego Chemello	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_institucional.pdf	10/07/2021 16:40:11	Diego Chemello	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA MARIA, 14 de Setembro de 2021

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comitê de Ética - 97105-900 - Santa
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com