



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



Mônica Miguel Brochini

**Hipertensão Mascarada em servidores públicos: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Rio de Janeiro

2020

Mônica Miguel Brochini

**Hipertensão Mascarada em servidores públicos: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia geral.

Orientadora: Dra. Enirtes Caetano Prates Melo

Coorientador: Dr. Davi da Silveira Barroso  
Alves

Rio de Janeiro

2020

Título do trabalho em inglês: Masked hypertension in federal employee: results of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado também com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – (FAPERJ).

Catlogação na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

B863h Brochini, Mônica Miguel.  
Hipertensão Mascarada em servidores públicos: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Mônica Miguel Brochini. -- 2020.  
105 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.  
Coorientador: Davi da Silveira Barroso Alves.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Hipertensão Mascarada. 2. Estudos de Coortes.  
3. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. 4. Previsões.  
5. Estudos Longitudinais. 6. Saúde do Adulto. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.132

Mônica Miguel Brochini

**Hipertensão Mascarada em servidores públicos: resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia geral.

Aprovada em: 15 de junho de 2020.

Banca Examinadora

Prof. Dr., Antonio José Leal Costa  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Estudo em Saúde Coletiva

Prof.<sup>a</sup> Dra., Leidjaira Juvanhol Lopes  
Universidade Federal de Viçosa

Prof.<sup>a</sup> Dra., Enirtes Caetano Prates Melo (Orientadora)  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Rio de Janeiro

2020

*Aos trabalhadores empenhados no combate ao Covid-19.*

## AGRADECIMENTOS

A jornada de um mestrado é apenas continuidade de um processo de aprendizado com o qual nos responsabilizamos ainda muito jovens sendo, portanto, um meio de amadurecimento, sobretudo humano. Assim, deixo registrado o meu agradecimento aos que fizeram parte dessa trajetória.

Primeiramente, agradeço à minha família que deixei em MG e a afetiva que construí em solo carioca pela paciência e apoio compreendendo minha ausência em tantos momentos importantes.

À minha orientadora Enirtes Caetano obrigada por essa oportunidade de aprendizado, sua produção e olhar são inspiradores. Agradeço pela sua escolha do Co-orientador Davi Barroso, egresso do Programa de Epidemiologia em Saúde Pública. Em um momento de tentativas de dissolução do SUS e da Universidade Pública aprender com uma sanitarista e um jovem docente mantém acesa a crença na docência de qualidade e nos lembra diariamente a nossa responsabilidade na luta pela manutenção da educação pública e universal no nosso país.

À Leidjaira pelas contribuições ao longo dessa jornada ao indicar os materiais mais adequados de estudo e ao compartilhar sua experiência.

À Patrícia de Oliveira da Silva, doutoranda ELSA, pela paciência ao mostrar os detalhes da coorte, por me acolher e compartilhar seu conhecimento em tantos momentos.

Ao Roberto José Gervásio Unger exímio bibliotecário e amigo que ajudou a pensar a estrutura fundamental da pesquisa bibliográfica dessa produção.

À Coordenação do ELSA-Brasil CI-RJ e equipe pela dedicação e empenho em nos fornecer um ambiente diferenciado de crescimento e questionamento científico.

À banca pela disponibilidade e contribuições em um tema ainda ser explorado.

Aos docentes do Programa de Epidemiologia em Saúde Pública pelos ensinamentos e empenho em nos oferecer um programa de qualidade científica.

Aos funcionários da Secretaria Acadêmica, Secretaria do Programa e da Biblioteca da ENSP pela disponibilidade e prontidão nas dúvidas e nos procedimentos burocráticos.

À minha turma do mestrado, doutorandos mais experientes do Programa de EPI, do ELSA-Brasil e do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) pelas trocas de conhecimento e apoio fundamentais nessa jornada.

Aos amigos que ganhei nessa caminhada e aos que já me acompanhavam Joyce Helena, Amanda, Ana Carolina, Camila, Elizabeth, Roberta, João e Alerrandre obrigada. Por fim, agradeço à CAPES e ao PPG em Epidemiologia pelo financiamento dessa etapa da minha

formação científica através da bolsa de estudos CAPES usufruída ao longo do primeiro ano, seguida da migração para a Bolsa FAPERJ no segundo ano.

## RESUMO

A Hipertensão Mascarada (HM) é uma condição que aumenta o risco de danos em órgãos-alvo e desfechos cardiovasculares. É caracterizada pela presença de valores normais da pressão arterial (PA) no consultório e elevados no Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Essa dissertação teve como objetivos: construir um modelo de árvore de decisão para analisar as características sociodemográficas e biológicas que permitem diferenciar a hipertensão mascarada da normotensão; avaliar a prevalência e as características relacionadas à hipertensão mascarada em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto-Brasil, Centro de Investigação, RJ. Trata-se de coorte multicêntrica composta por servidores públicos brasileiros, ativos e aposentados, de seis instituições de ensino do país. Realizado análise seccional de 859 participantes do ELSA-Brasil que realizaram o Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial entre 2012 e 2014, período de realização da primeira visita de acompanhamento do estudo. Para classificação dos padrões de comportamento da pressão arterial foram utilizadas informações autorreferidas, clínicas e as fornecidas pelo (MAPA). Utilizou-se um modelo de árvore de decisão binária por meio do algoritmo *Classification and Regression Trees* (CART) para diferenciar a hipertensão mascarada da normotensão sustentada. Os resultados mostram que 26,51% dos participantes que realizaram o MAPA foram identificados com Hipertensão Mascarada. Dentre aqueles classificados como normotensos pelas medidas de consultório, 42,5% foram identificados com HM pelas medidas ambulatoriais. O padrão de comportamento da PA na HM é similar ao observado na Hipertensão Medicada ao longo das 24 horas, vigília e período noturno. Fatores que se mostraram significativos na diferenciação entre HM e normotensão sustentada: hipertrigliceridemia, diabetes, sexo, raça, índice de massa corporal, relação cintura quadril e renda familiar per capita. A árvore de decisão selecionada chama atenção para maior prevalência de HM entre indivíduos do sexo masculino, com relação cintura quadril superior a 0,92 cm, com hipertrigliceridemia. Em relação ao caminho do aprendizado após aumento da profundidade outras variáveis tornaram-se importantes na predição: raça não branca, renda familiar per capita e faixa etária. Os achados contribuem para ampliar a compreensão desta condição no contexto brasileiro.

Palavras-chave: Hipertensão Mascarada, Estudos de Coorte, Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial, Predição, Modelos de classificação.

## ABSTRACT

Masked Hypertension (MH) is a condition that increases the risk of damage to target organs and cardiovascular outcomes. It is characterized by the presence of normal values of blood pressure (BP), there is no office and elevated in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). This dissertation had as objectives: to build a model of decision tree to analyze the sociodemographic and biological characteristics that allow to differentiate masked hypertension from normotension; to evaluate the prevalence and characteristics related to masked hypertension in participants of the Longitudinal Study of Adult Health-Brazil, Research Center, RJ. It is a multicenter cohort composed of active and retired Brazilian civil servants from six educational institutions in the country. A sectional analysis was carried out of 859 ELSA-Brasil participants who underwent Ambulatory Blood Pressure Monitoring between 2012 and 2014, the period during which the first study follow-up visit was carried out. For the classification of blood pressure behavior patterns, self-reported, clinical and information provided by (MAPA) were used. A binary decision tree model using the Classification and Regression Trees (CART) algorithm was used to differentiate masked hypertension from sustained normotension. The results show that 26.51% of the participants who performed at MAPA were identified with Masked Hypertension. Among those classified as normotensive by office measures, 42.5% were identified with HH by outpatient measures. The pattern of BP behavior in MH is similar to that observed in Medicated Hypertension over 24 hours, wakefulness and night time. Factors that reinforce the differentiation between MH and sustained normotension: hypertriglyceridemia, diabetes, sex, race, body mass index, waist-to-hip ratio and per capita family income. The decision tree returned calls attention to a higher prevalence of MH among male individuals, with a waist-to-hip ratio greater than 0.92 cm, with hypertriglyceridemia. In relation to the learning path after increasing the depth, other variables are important in the prediction: non-white race, family income per capita and age group. The findings contribute to broaden the understanding of this condition in the Brazilian context.

Keywords: Masked Hypertension, Cohort Studies, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Prediction, Classification models.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Descrição das etapas de coleta de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) .....	42
Figura 2 -	Estudo suplementar do MAPA, ELSA-Brasil, Centro de Investigação do Rio de Janeiro .....	43
Figura 3 -	População elegível para a investigação da hipertensão mascarada, estudo suplementar do MAPA, ELSA-Brasil, Centro de Investigação do Rio de Janeiro.....	44
Quadro 1 -	Variáveis, bases e conceitos utilizados nas análises .....	50
Quadro 2 -	Variáveis derivadas da primeira visita de acompanhamento, ELSA-Brasil, CI-RJ .....	51
Quadro 3 -	Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas .....	53
Quadro 4 -	Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas de consumo de tabaco e álcool .....	56
Quadro 5 -	Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas para definição do diagnóstico de diabetes .....	57
Figura 4 -	Estrutura de uma árvore de decisão aplicada a um problema de classificação.....	60
Figura 5 -	Comportamento da Pressão Arterial, nas 24horas entre grupos, ELSA-Brasil, CI-RJ.....	76
Figura 6 -	Árvore de Árvore de decisão com profundidade máxima 2 .....	84
Figura 7 -	Árvore de decisão com profundidade máxima 3 .....	85
Figura 8 -	Árvore de decisão com profundidade máxima 4 .....	85
Figura 9 -	Árvore de decisão com profundidade máxima 5 .....	86
Figura 10 -	Curva ROC das árvores de decisão com profundidade de 2 a 5 .....	87

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da população de estudo, ELSA-Brasil, CI-RJ, 2012-2014.....	65
Tabela 2 - Distribuição das medidas da PAS e PAD de consultório, ELSA-Brasil, 2012-2014.....	67
Tabela 3 - Descrição do comportamento da pressão arterial ambulatorial, ELSA-Brasil ambulatorial, 2012-2016.....	70
Tabela 4 - Descrição das características sociais, demográficas e biológicas, ELSA-Brasil, CI-RJ .....	73
Tabela 5 - Carga de Pressão Sistólica e Diastólica na vigília e sono, ELSA-Brasil .	77
Tabela 6 - Carga de Pressão Sistólica por período e faixas, ELSA-Brasil .....	78
Tabela 7 - Carga de Pressão Diastólica por período, ELSA-Brasil.....	79
Tabela 8 - Descenso noturno, PAS e PAD, ELSA-Brasil.....	80
Tabela 9 - Descrição das características sociais, demográficas e biológicas na normotensão e hipertensão mascarada, ELSA-Brasil, CI-RJ .....	81
Tabela 10- Distribuição do valor da acurácia de acordo com o valor do hiperparâmetro <i>max depth</i> , que representa a profundidade máxima da árvore .....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ASH	American Society of Hypertension
AUC	Area sob a curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CART	Classification and Regression Trees
CBP	Clinic Blood Pressure
CI-RJ	Centro de Investigação do Rio de Janeiro
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DCV	Doença cardiovascular
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EUA	Estados Unidos da América
FHS	Framingham Heart Study
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HA	Hipertensão Arterial
HM	Hipertensão Mascarada
HSI	Hipertensão Sistólica Isolada
IC	Intervalo de Confiança
IDACO	International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome
IDH	Improving the Detection of Hypertension
IMC	Índice de Massa Corporal
JHS	Jackson Heart Study
MAPA	Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial
ML	Machine Learning
MRPA	Monitoramento Residencial da Pressão Arterial
MmHg	Milímetros de mercúrio

MHT	Masked Hypertension
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAMELA	Monitor Arteriose Monitorate e Loro Associazioni
PP	Pressão de Pulso
ROC	Característica de operação do receptor
RR	Risco Relativo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USP	Universidade de São Paulo
VIGITEL	Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
YLL	Anos de vida perdidos por morte prematura

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
2	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	17
2.1	<b>FISIOLOGIA DA PRESSÃO ARTERIAL</b> .....	17
2.1.1	<b>Hipertensão Arterial</b> .....	20
2.1.1.1	Determinantes da Pressão Arterial .....	24
2.1.1.1.1	Hipertensão Mascarada .....	28
3	<b>DETERMINANTES DA HIPERTENSÃO MASCARADA</b> .....	31
4	<b>MONITORAMENTO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL</b>	36
5	<b>OBJETIVOS</b> .....	40
5.1.	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	40
5.1.1	<b>Objetivo específico</b> .....	40
6	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	41
6.1	<b>POPULAÇÃO E AMOSTRA</b> .....	41
6.1.1	<b>Estudo ELSA-Brasil</b> .....	41
6.1.1.1	Estudo Suplementar do MAPA.....	42
6.1.1.1.1	Estudo da Hipertensão Mascarada.....	43
6.1.1.1.2	Coleta de dados .....	45
6.1.1.1.3	Pressão arterial casual (onda) .....	46
6.1.1.1.4	Pressão arterial ambulatorial (MAPA) .....	47
6.1.1.1.5	Identificação do desfecho.....	48
6.1.1.1.6	Variáveis.....	51
7.1	<b>ANÁLISE DOS DADOS</b> .....	58
8	<b>COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	63
9	<b>RESULTADOS</b> .....	64
9.1	<b>RESULTADOS GERAIS</b> .....	64
9.1.1	<b>Normotensão e Hipertensão Mascarada</b> .....	81
9.1.1.1	Árvores de classificação .....	83
10	<b>DISCUSSÃO</b> .....	89
11	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	96
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	98

## 1. INTRODUÇÃO

Este é um subestudo oriundo do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), investigação multicêntrica conduzida por seis instituições brasileiras de ensino e pesquisa: a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a Universidade Federal da Bahia (UFBA), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e a Universidade de São Paulo (USP). Em sua linha de base (2008-2010) o ELSA-Brasil recrutou 15.105 participantes com idade entre 35 e 74 anos. Os principais objetivos consistem em investigar a incidência, a evolução do diabetes e dos desfechos cardiovasculares, os seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais ocupacionais, psíquicos e sociais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; AQUINO et al., 2012, SCHMITD et al., 2015).

De forma paralela à primeira visita de acompanhamento, um estudo suplementar com subamostra dos participantes, apenas, do centro de investigação do Rio de Janeiro foi realizado com o objetivo de investigar a relação entre o ambiente laboral e a pressão arterial por meio do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Os participantes foram convidados a fazer parte do estudo ao comparecer na primeira visita de acompanhamento ou por contato telefônico.

Com base no estudo suplementar do MAPA esta dissertação aborda a Hipertensão Mascarada (HM) a partir de dados da população de trabalhadores ativos do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil) do CI-RJ. Ambos possuem natureza seccional dentro de um estudo prospectivo. A qualidade, o rigor metodológico e a amostra desses subestudos oferecem resultados fidedignos e válidos com potencial de aplicação na saúde pública.

A HM se caracteriza por valores normais da PA medida no consultório e valores elevados da PA obtidos através do Monitoramento Residencial da Pressão Arterial (MRPA) ou por meio do MAPA. A realização do MAPA viabiliza a avaliação indireta e intervalar do comportamento da PA em um período de vinte e quatro horas ou mais, fornecendo um número elevado de medidas durante as atividades rotineiras do indivíduo (FAGARD et al., 2007; BOBRIE et al, 2008).

A prevalência de Hipertensão Mascarada tende a ser maior quando os valores da pressão arterial no consultório são limítrofes (FAGARD et al., 2007; BOBRIE et al,

2008). A definição de Hipertensão Mascarada, de acordo com a “*European Society of Cardiology*” (ESC) e com a “*European Society of Hypertension*” (ESH), é baseada nos seguintes limiares: média do período diurno ou em vigília PAS  $\geq$  135 mmHg e/ou PAD  $\geq$  85 mmHg, média do período noturno ou durante do sono PAS  $\geq$  120 mmHg e/ou PAD  $\geq$  70 mmHg e a média das 24 horas PAS  $\geq$  120 mmHg e/ou PAD  $\geq$  80 mmHg (WHELTON et al., 2018). A “*American College of Cardiology*” (ACC), por sua vez, em conjunto com a “*American Heart Association*” (AHA) indica que os valores para esses mesmos períodos devem ser 120/80 mmHg no período em vigília, 100/80 mmHg no período noturno e 115/75 mmHg na média das 24 horas (MAPA).

Por outro lado, a 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, orientada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), considera que se a PA é  $<$  140/90 mmHg no consultório em pacientes em tratamento ou não, e a PA ao longo das 24 horas é  $\geq$  130/80 mmHg ou  $\geq$  120/70 mmHg durante o sono deve-se confirmar o diagnóstico de HM (NOBRE et al., 2018).

Com o aumento do risco de doença cardiovascular entre indivíduos com Hipertensão Mascarada, a identificação de fatores de risco que permite diferenciá-los daqueles identificados com normotensão sustentada pode orientar estratégias de redução de sua prevalência e a incidência de desfechos cardiovasculares na população. Tais características fornecem apoio à prática clínica e à saúde pública na identificação de grupos mais vulneráveis, foco de medidas de prevenção primária e potenciais candidatos a realização do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial. A identificação oportuna dos padrões de comportamento da Pressão Arterial (PA) na MAPA pode beneficiar a qualidade da assistência e reduzir custos com medicamentos anti-hipertensivos na população (LOVIBOND et al., 2011).

Evidências recentes demonstraram que o risco de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas nos indivíduos com HM é próximo do observado em hipertensos e o dobro do identificado nos normotensos (OHKUBO et al., 2005; FAGARD et al., 2007; ASAYAMA et al., 2014). De modo geral, a prevalência de HM nas populações varia de 8,5% a 16,6% e pode chegar a 30,4% em indivíduos com PA dentro dos limites da normotensão pelas medidas de casuais. As variações nas estimativas de prevalência ocorrem em função das diversas definições usadas para caracterizar a HM nos estudos (PARATI; OCHOA, 2018).

A junção do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular com a dificuldade em realizar diagnóstico pelos métodos clínicos usuais torna a hipertensão mascarada

uma preocupação para a saúde pública. Alguns impasses persistem, tais como a definição de HM entre os diversos estudos e o melhor momento para a suspeita e investigação do diagnóstico no cenário clínico (PEACOCK et al., 2014).

A hipertensão é objeto de considerável volume de investigações, mas ainda são escassos os estudos que avaliem a HM e os mecanismos envolvidos no comportamento da pressão arterial no processo da história natural da doença e que identificam qual o conjunto de características populacionais devem fornecer um alerta para a investigação desse desfecho. Ainda que a pressão arterial represente um fator de risco distribuído de forma contínua, os estudos pouco têm explorado características que permitem identificar a Hipertensão Mascarada e prever sua ocorrência na população.

O monitoramento pode reduzir a proporção de diagnósticos incorretos a partir da análise do comportamento da PA ao longo das 24h, vigília e no sono; diminuindo assim, o número de indivíduos que possui padrões elevados da PA e que a medida casual não é capaz de detectar. Se por um lado o exame ainda não está disponível para toda a população, por outro a Hipertensão Mascarada é associada ao maior risco de danos em órgãos-alvo e à morbimortalidade por doenças cardiovasculares (HANSEN et al., 2007; DIAZ, et al. 2015).

A análise de características e do comportamento da pressão arterial ao longo das 24 horas, da vigília e durante o sono permite identificar grupos sobre os quais estratégias e medidas de prevenção podem auxiliar no controle da pressão arterial. A redução de dois mmHg nos níveis da PAS pode reduzir %a mortalidade por acidente vascular e desfechos cardiovasculares na população entre 7% e 10% (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2002).

A PA apresenta comportamento que varia ao longo das 24 horas, assim o MAPA fornece medidas que eliminam o efeito do jaleco branco, pois o método não conta com a presença do observador. O número elevado de medidas fornecidas pelo monitoramento permite atenuar o viés de diluição da reta de regressão, presente quando o coeficiente da regressão permanece próximo de zero em função da variabilidade aleatória no momento da medição de variáveis biológicas, por exemplo, a pressão arterial (KNUIMAN et al., 1998; HUTCHEON et al., 2010).

Dessa forma, as medidas do MAPA são mais efetivas na predição de riscos cardiovasculares do que as medidas casuais que não se correlacionam bem com desfechos intermediários (PICKERING et al., 2007; O'BRIEN et al., 2013; PEACOCK et al., 2014; MADDEN et al., 2018).

No estudo populacional *Monitor Arteriose Monitorate e Loro Associazioni* (PAMELA) observou-se que dos 3200 italianos avaliados, 67% eram verdadeiros normotensos, 12% verdadeiros hipertensos, 12% possuíam hipertensão do jaleco branco e 9% tinham hipertensão mascarada. Além disso, o índice de massa ventricular esquerda foi maior entre os hipertensos mascarados ( $91,2\text{g/m}^2$ ) comparado aos normotensos ( $79,4\text{g/m}^2$ ) e muito próximo ao encontrado naqueles com hipertensão sustentada ( $94,2\text{g/m}^2$ ) (SEGA et al., 2001).

Considerando o paradoxo da prevenção, a estratégia de identificar a HM pode fornecer um impacto populacional menor, dado que o grupo prevalente ou de alto risco representa uma parcela menor da comunidade. Assim, a divisão entre normotensos, hipertensos mascarados e hipertensos de forma booleana tradicional, ou seja, binária pode não ser eficaz já que a pressão arterial é um parâmetro biológico que se manifesta de forma contínua. Todavia a perspectiva dicotômica faz sentido do ponto de vista clínico e seus processos decisórios (CHÓR & FAERSTEIN, 2000). Por outro lado, uma descrição minuciosa da HM, que permita diferenciá-la da normotensão, fornece subsídios futuros de aplicação de estratégias de amplitude populacional com capacidade de deslocar a média da distribuição do risco de desfechos cardiovasculares na população.

Assim, o presente trabalho pretende contribuir com estado da arte através da construção de um modelo de predição para o risco de hipertensão mascarada entre participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 FISIOLOGIA DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial representa a pressão que o sangue exerce nas paredes das artérias, constituindo uma força que movimenta o sangue no sistema circulatório. Essencialmente, é um produto da função da quantidade de sangue bombeado pelo coração por minuto, ou seja, débito cardíaco multiplicado pela resistência periférica, isto é, a pressão exercida pelas paredes dos vasos contra o fluxo sanguíneo (BRANDS, 2012; GYTON & HALL, 2017).

As curvas de pressão diastólica e sistólica representam a relação volume-pressão do bombeamento ventricular durante o ciclo cardíaco. A pressão diastólica é definida pelo enchimento do coração com volumes crescentes de sangue, sendo determinada anterior à contração ventricular. Já a pressão sistólica é definida pela sua medida no decorrer da contração ventricular para cada volume desse enchimento. O processo de bombeamento cardíaco é pulsátil, logo a pressão arterial alterna entre a pressão sistólica de 120mmHg e a pressão diastólica de 80mmHg. Isso significa que 120 é a pressão feita sob os vasos quando ocorre a contração do coração e 80 é a pressão sob os vasos quando o coração relaxa (BRANDS, 2012; GYTON & HALL, 2017).

Note que, a pressão arterial média não será igual à média entre as pressões sistólica e diastólica, pois, em frequências normais a maior parte do ciclo cardíaco é direcionada para a diástole e não para a sístole e por isso, o valor da pressão arterial se aproxima mais da diastólica ao longo do ciclo cardíaco. Assim, ela estabelece cerca de 60% da pressão arterial média enquanto a pressão sistólica 40% dessa. Entretanto, se a frequência cardíaca for muito alta, a pressão arterial média se aproxima mais da pressão sistólica, porque a diástole passa a ter uma quota menor no ciclo cardíaco (LIARD, 1989; GUYTON & HALL, 2017).

A pressão arterial é regulada por diferentes sistemas que estão inter-relacionados e desempenham funções específicas, ou seja, ela não possui um sistema único de controle. O primeiro sistema a ser ativado em oposição as alterações intensas da pressão arterial é o Sistema Nervoso Central através das respostas de controle imediato (segundos e minutos), seguido pelo Sistema Renal que exerce respostas de defesa de controle a longo prazo (horas e dias). Os mecanismos que emitem respostas rápidas para

o controle da pressão arterial são, basicamente, reflexos e repostas nervosas que respondem de forma instantânea após quedas intensas da pressão arterial ocasionadas por uma hemorragia aguda. Esses mecanismos realizam a constrição de veias, transferem sangue ao coração, aumentam a frequência cardíaca, a capacidade de bombeamento do coração e a constrição das arteríolas, o suficiente para manter o fluxo sanguíneo arterial com o propósito de elevar a pressão arterial aos níveis necessários de sobrevivência. Em situação inversa, isto é, contextos no qual a pressão se eleva de forma aguda, esses mecanismos atuam em sentido contrário para normalizá-la (GYTON & HALL, 2017).

Os mecanismos de controle que agem ao longo dos minutos posteriores à alteração intensa da pressão arterial são: a) mecanismo de vasoconstrição da renina-angiotensina; b) relaxamento por estresse da vasculatura; c) reajuste de sangue, por meio do deslocamento de líquido. Em contextos semi-agudos o sistema renina-angiotensina consegue corrigir o início da queda dos níveis pressóricos. Já o relaxamento por estresse atua quando a pressão nos vasos sanguíneos se eleva de forma intensa, de modo que o estiramento contínuo dos vasos ao longo dos minutos ou horas é capaz de equilibrar a pressão. Quando a pressão capilar atinge níveis baixos o deslocamento de líquido eleva o volume sanguíneo e a pressão na circulação. Em contrapartida, quando a pressão se eleva a níveis muito altos o líquido é liberado pela circulação para reduzir o volume sanguíneo e, portanto, os níveis pressóricos. Tais mecanismos entram em ação após cerca de 30 minutos da elevação ou queda da pressão e podem permanecer ativos ao longo de horas em resposta à queda da eficácia das repostas do sistema nervoso central com o passar do tempo (GYTON & HALL, 2017).

Os mecanismos de regulação de longo prazo da pressão arterial incluem o trabalho dos rins por meio de repostas de ganho infinito no controle dessa medida, ou seja, esse mecanismo é capaz de produzir a restituição quase total da pressão em um nível de eliminação normal de sal e água através dos rins. A redução da pressão arterial ocasiona o aumento da aldosterona alterando ao longo das horas e dias as características de controle do próprio mecanismo rim-líquido corporal. Ao longo de semanas, ou meses, uma pessoa pode reduzir ou aumentar a sua ingestão de sal e não modificar a regulação da pressão arterial em altos valores em função do mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, caso contrário as modificações na ingestão de sal podem gerar intenso desequilíbrio nos níveis pressóricos (GYTON & HALL, 2017).

O controle da pressão arterial, portanto, começa em respostas reflexas dos mecanismos nervosos, passa pela sustentação dos controles intermediários e é estabilizado pelos mecanismos de controle a longo prazo. A elevação da pressão arterial, com isso, significa um fator de risco independente e contínuo (GYTON & HALL, 2017; LEWINGTON et al., 2002).

É esperado o aumento progressivo dos níveis pressóricos com a idade em função do envelhecimento dos mecanismos de controle da pressão sanguínea, pois os rins sofrem modificações permanentes com a idade, sobretudo, após os 50 anos. Logo o aumento da pressão arterial a partir dessa década é esperado. O pico sistólico é resultado da redução na capacidade de distensibilidade das artérias.

Os impactos letais da Hipertensão podem ocorrer por três vias básicas: 1) o esforço cardíaco excessivo acarreta insuficiência cardíaca e doença coronariana prematuras, podendo levar à morte por ataque cardíaco; 2) os valores pressóricos altos lesam os vasos sanguíneos cerebrais, episódio conhecido como acidente vascular cerebral (AVC); 3) a pressão alta acarreta lesões nos rins ao produzir desnutrição, insuficiência renal, uremia e morte (GYTON & HALL, 2017; LEWINGTON et al., 2002).

Entre 1934 e 1954 complicações clínicas e mortes foram fortemente associadas à pressão arterial em estudo com quase cinco milhões de segurados nos EUA. Mais tarde, esses achados foram confirmados pelo “*Framingham Heart Study*” (SOCIETY OF ACTUARIES, 1959). Estudos observacionais também indicaram associações graduais entre a pressão arterial sistólica mais elevada e a pressão arterial diastólica com o aumento do risco de desfechos cardiovasculares, por meio de informações obtidas de 61 estudos prospectivos sobre pressão arterial e mortalidade com um milhão de adultos sem doenças cardiovasculares na linha de base. Ao longo de 12,7 milhões de pessoas-ano sob risco, foram registradas 56.000 mortes relacionadas às doenças vasculares e 66.000 mortes entre 40 e 89 anos relacionadas a outros desfechos. Entre 40 e 69 anos, um incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica foi associada a um risco duplicado de morte por acidente vascular cerebral, doença cardíaca e outras doenças vasculares. Isso significa que um risco maior de DCV associada com valores mais elevados de PAS e PAD foram observados entre 30 e 80 anos. Mesmo com o risco relativo de DCV incidente associado aos valores elevados de PAS e PAD ser menor em faixas etárias superiores, o risco absoluto relacionado à pressão arterial aumenta entre os idosos com mais de 65 anos, porque o

risco absoluto de DCV em idade avançada é superior (DAWBER, 1980; LEWINGTON et al., 2002).

A associação entre PAS e PAD, os componentes derivados da PA: pressão de pulso, pressão arterial média e a média calculada pela soma da PAS+PAD/2, com os desfechos cardiovasculares foram avaliados em estudos epidemiológicos. Os níveis elevados tanto da PAS quanto da PAD estão associados com maior risco de desfechos cardiovasculares considerando-as separadamente (LEWINGTON et al., 2002; RAPSOMANIKI et al., 2014).

### **2.1.1 Hipertensão Arterial**

A hipertensão arterial é um estado clínico multicausal no qual ocorre a elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 130$  e/ou 90mmHg, normalmente, está associada a fatores de risco modificáveis como tabagismo e tabagismo passivo, diabetes mellitus, dislipidemia, sobrepeso, obesidade, sedentarismo, dieta inadequada e outras condições crônicas como histórico familiar, fator idade, nível socioeconômico/educacional, sexo masculino, apneia obstrutiva do sono e estresse psicossocial (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2018).

A incidência de hipertensão em estudos observacionais foi alta no período entre 5 e 10 anos de seguimento. Logo, a carga de morbidade é ainda maior conforme a idade avança. Porém, as estimativas até então realizadas utilizaram como base o ponto de corte 140/90 mm Hg para diagnóstico da hipertensão e como isso a incidência poderia ser maior se a categoria fosse orientada pelos valores 130/80mm Hg (WHELTON et al., 2018).

A PAS tem sido associada de forma consistente ao maior risco de desfecho cardiovascular quando ajustada pelos estratos da PAD. Em coorte composta por 317.871 mil homens, a taxa de mortalidade por desfechos cardíacos em 6 anos de seguimento, entre aqueles com idade acima dos 50 anos, foi maior nos indivíduos com Hipertensão Sistólica Isolada, sendo que o risco relativo de morte ocasionada por AVC nesses indivíduos foi 3,0 (IC 95% = 1,3 a 6,8) comparado aos que tinham PAS menor que 160mmHg e aqueles com PAD inferior a 90mmHg. O nível da PAS foi o principal determinante de mortalidade por desfechos cardiovasculares e todas as causas independente do nível da PAD (HUTAN et al., 1988).

Sob o mesmo ponto de vista, o seguimento prospectivo de 11.150 homens sem histórico de desfecho cardiovascular ou tratamento anti-hipertensivo comparou a PAS, PAD e a Pressão de Pulso (PP) para prever o risco de desfechos cardiovasculares. Ao longo de 10,8 anos foi possível observar que a média da PAS, PAD e Pressão Arterial média preveem os desfechos cardiovasculares entre homens jovens, já a PAS ou a PP média preveem esses desfechos entre homens de faixas etárias mais avançadas (SESSO et al., 2000).

O “*National High Blood Pressure Education Program*” (NHBPEP) evidenciou que altos níveis da PA representaram um dos principais problemas de saúde pública nos Estados Unidos. Ao longo de 20 anos foi possível confirmar que a PAS e PAD têm relação etiológica contínua, gradual, significativa, independente com os resultados encontrados, tanto em homens jovens quanto de meia-idade e das faixas etárias mais avançadas, bem como para mulheres de meia-idade e mais velhas dos diversos níveis socioeconômicos e etnias. Mesmo nas faixas etárias em torno dos 35 anos, a maior parte da população possui PAS/PAD acima do recomendado (<120 / <80 mm Hg). Logo, possuem maior risco de desenvolver desfechos cardiovasculares. Isso evidencia que o risco em torno dos elevados níveis da PA engloba toda a população e não só os que possuem o diagnóstico de Hipertensão. Ao longo da vida para a faixa etária da meia-idade e os idosos, a PAS está mais relacionada ao risco de desfechos cardiovasculares do que à PAD, para qualquer nível da PAD, logo níveis elevados da PAS implica redução da expectativa de vida (STAMLER et al., 1993).

Evidências apontam para a importância de priorizar estes componentes da Pressão Arterial e não só a média da PA, associada ao aumento do risco de desfechos cardiovasculares (LINDENSTROM et al., 1995; BENETOS et al., 2002; MOSLEY et al., 2007; ZHAO L et al., 2014). Em estudo prospectivo com 19.698 indivíduos foi avaliada a relação entre a PAS e PAD no risco de AVC. Por meio da regressão de Cox, a pressão diastólica e sistólica foi considerada significativa para o risco avaliado quando inseridas separadamente no modelo, porém, quando introduzidas de forma paralela, a associação da PAS não foi alterada e a da PAD não se manteve e a PAS mostrou-se um preditor melhor de AVC (LINDENSTROM et al., 1995).

O aumento do risco de DCV nos adultos em estágio 2 da hipertensão está bem relatado, porém estudos observacionais e meta-análises demonstraram o aumento do gradiente de risco quando a PA passa do nível normal para o elevado e estágio 1 da hipertensão (WHELTON et al., 2018). Em revisão sistemática sobre a associação entre

a pré-hipertensão e desfechos cardiovasculares, com base em 29 estudos prospectivos com 1.010.848 indivíduos, mostrou-se que a pré-hipertensão, considerando seus intervalos separados (baixo 120–129/80–84 mmHg; e alto: 130–139/85–89 mmHg), foi associada ao risco de desenvolvimento de DCV (RR 1,24, IC95%: 1,10- 1,39 e RR 1,56, IC95%: 1,36 a -1,78, respectivamente), AVC 1,35 (RR 1,35, IC95%: 1,10-1,66) e RR 1,95, IC95%: 1,69 a -2,24 respectivamente), infarto do miocárdio (RR 1,43, IC95%: 1,10- 1,86) e RR 1,99, (IC95%: 1,59 a- 2,50 respectivamente). Nota-se que o impacto é diferente entre as faixas da PA e de um modo geral, na pré-hipertensão há um acréscimo de risco (GUO et al., 2013).

Da mesma forma, meta-análise com dados analisados de 19 estudos prospectivos com um total de 762.393 indivíduos avaliou a associação entre a pré-hipertensão e o risco de AVC. Os resultados apontaram que a pré-hipertensão representou um acréscimo de risco para AVC RR 1,66 (IC 95% 1,51-1,81) comparada com a PA abaixo de 120/80 mm Hg. Na análise estratificada a faixa 120–129/80–84mmHg apresentou um RR 1,44 (IC 95% 1,27-1,63) e a faixa 130–139/85–89mmHg um RR 1,95 (IC 95% 1,73-2,21) para AVC. Mesmo com o risco maior nas faixas superiores a pré-hipertensão nas duas faixas está associada com desfechos cardiovasculares, morbidade por AVC, doença coronariana, sendo que esse risco tende a ser maior na população ocidental comparada à asiática corroborando o quão heterogêneo é o impacto da pré-hipertensão e do determinante étnico na Hipertensão (HUANG et al., 2014; HUANG et al., 2015).

Nas meta-análises os resultados evidenciaram o gradiente de risco mantido entre subgrupos de sexo e raça/etnia. Embora a prevalência de hipertensão grave esteja diminuindo, a redução dos níveis pressóricos continua trazendo benefícios clínicos uma vez que tanto a pressão arterial elevada quanto a hipertensão estão intrinsecamente relacionadas com o aumento de risco DCV, doença renal crônica, aterosclerose subclínica e todas as causas de morte (LEWINGTON et al., 2002; HUANG et al., 2014b; SUNDSTROM et al., 2015; XIE et al., 2016).

No Brasil a expectativa de vida e a expectativa de vida saudável evoluíram entre 1990 e 2010, em ambos os sexos. Concomitante a esse aumento, a posição das principais causas de morte também mudou (SALOMON et al., 2010). As doenças cardiovasculares permaneceram sendo a principal causa de morte mesmo com considerável queda 30% nas suas taxas de mortalidade. Já o diabetes e a doença renal crônica apresentaram tendência de aumento. As doenças com maior aumento de DALY em mulheres foram diabetes e doenças osteomusculares, nos homens o abuso de álcool

e dor lombar, bem como os principais fatores de risco identificados no período foram dieta inapropriada e hipertensão. Sendo a doença renal crônica associada à detecção tardia e ao manejo insuficiente do diabetes e hipertensão, não causa espanto que os anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) por diabetes e doença renal crônica tenham aumentado no sexo feminino (MARINHO et al., 2016).

Em 2010 a HA foi a causa direta de 9,4 milhões de óbitos, além de corresponder a 7% do DALY mundial (LIN et al., 2012). O impacto médico e social dessa condição pode ser observado pela sua prevalência nos desfechos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica (LEWINGTON et al., 2002). Esses indicadores ajudam a compreender a carga de doenças no Brasil e o impacto da hipertensão na saúde populacional.

Ainda que as taxas de mortalidade por doenças isquêmicas do coração, as cerebrovasculares e insuficiência cardíaca congestiva tenham apresentado tendência de queda nos últimos anos as doenças cardiovasculares respondem por boa parte das internações e altos custos hospitalares (DATASUS, 2013).

A prevalência da HA no Brasil alterna conforme a população estudada e o método utilizado na estimativa. Em meta-análise realizada com investigações transversais e de coorte conduzidos entre 1980 e 2010 no Brasil foram selecionados 40 estudos compreendendo 122.018 indivíduos. De acordo com o critério então usado pela OMS de  $PA \geq 160 / 95\text{mmHg}$  entre 1980 e 1990, a prevalência de HA foi 23,6% e 19,6%, respectivamente. Já pelo critério do *Joint National Commission* de  $PA \geq 140 / 90\text{mmHg}$ , a prevalência observada em 1980 foi 36,1%, em 1990 32,9% e em 2000 foi 28,7%. Em 2000 a prevalência para HA autorreferida verificada em consultas telefônicas foi 20,6% e autorreferida em pesquisas domiciliares foi 25,5%, o que indica uma redução de 6% da HA nas três décadas analisadas, porém, o uso da medida autorreferida obtida em entrevistas telefônicas minimiza a prevalência real desse problema (PICON et al., 2012).

Dados da linha de base do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), na qual a PA foi medida através do método oscilométrico, 35,8% apresentaram Hipertensão arterial, dos quais 76,8% faziam uso de anti-hipertensivo. Após ajuste por raça, a prevalência identificada foi 30,3% em brancos, 38,82% em pardos e 49,3% em pretos (CHOR et al., 2015). Por analogia, os dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) 2018 investigou o diagnóstico médico de Hipertensão em

40.853 sujeitos por meio da pergunta: “Alguns médicos já lhe disseram que o (a) Sr. (a) tem pressão alta?”. Esse método de investigação da morbidade não permite a identificação direta dos fatores de risco, bem como das doenças crônicas que exigem diagnóstico médico, isto é, estima-se a frequência de indivíduos que referem o diagnóstico prévio do fator de risco ou morbidade de interesse. Neste caso, a frequência de adultos que referiram diagnóstico médico variou entre 15,9% (São Luís) a 31,2% (Rio de Janeiro) e no conjunto das 27 capitais a frequência de HA foi de 24,7%, sendo maior no sexo feminino (27,0%) em contraste com 22,1% no sexo masculino. Em ambos os sexos a prevalência de HA aumentou com a idade, é maior na camada de menor escolaridade e decresce de forma progressiva nas camadas seguintes (VIGITEL, 2018).

Com o objetivo de identificar a prevalência da HA, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em 2014 mediu, a PA de 59.402 habitantes de domicílios sorteados através de aparelhos semiautomáticos digitais calibrados. Foram obtidas três medidas com intervalo de dois minutos e ao final foi considerada a média das duas últimas. A prevalência de HA utilizando o critério dos valores da  $\geq 140/90$ mmHg foi 22,3%, sendo maior no sexo masculino do que o feminino 25,3% e 19,5%, respectivamente (IBGE, 2016).

#### 2.1.1.1 Determinantes da Pressão Arterial

A prevalência de HA no Brasil vem sendo investigada de acordo com diferentes métodos de abordagem. Nesses estudos a medida utilizada da PA foi aferida, autorreferida e autorreferida por telefone (MALACHIAS et al., 2016).

A predisposição genética é um fator complexo nos determinantes da Hipertensão. Os determinantes genéticos conhecidos incluem mais de 25 mutações raras e 120 polimorfismos. Há uma série de combinações de genes que influenciam essa predisposição. A hipertensão monogênica representa um grupo de doenças, normalmente raras, que originam da mutação de um gene e com manifestação precoce no decorrer da vida. As expressões gênicas em larga medida estão associadas a distúrbios do metabolismo do sódio (KAPLAN, 2005; LIMA, 1996). As associações identificadas no projeto genoma respondem a cerca de 3,5% da variabilidade da PA, por isso investigações futuras devem buscar explicar melhor o efeito da expressão gênica

nos mecanismos fisiopatológicos da PA (DOMINICZAK et al., 2017; WHELTON et al., 2018).

Os fatores de risco ligados ao ambiente que influenciam os níveis pressóricos da PA incluem dieta, atividade física e consumo de álcool (WHELTON et al., 2018). Os fatores ligados à dieta e ao aumento da PA incluem sobrepeso, obesidade, ingestão excessiva de sódio, ingestão insatisfatória de potássio, cálcio, magnésio, proteína, sobretudo de vegetais, fibra e gorduras advindas de peixe. A má alimentação, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, de forma isolada ou combinada são causas por trás de boa parte dos casos de Hipertensão (LIFTON et al., 2001; STRAZZULLO et al., 2009; WHELTON et al., 2014).

A obesidade e o consumo excessivo de calorias estão associados ao incremento das funções do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, além de promover a resistência à insulina, hipertensão sensível ao sal, provocam a redução das funções renais. Da mesma forma a alta ingestão de cloreto de sódio e álcool, podem aumentar paulatinamente a PA. Em contraste o alto consumo de potássio, ácidos graxos poliinsaturados, vitamina D e proteína em conjunto com a prática de atividades físicas podem reduzir a PA. Investigações menos expressivas indicam que os aminoácidos, chá verde, extrato de café, chocolate amargo e alimentos abundantes em nitrato podem também reduzir a PA (SAVICA et al., 2010).

No estudo que investigou a incidência e os precursores da hipertensão em jovens adultos, na segunda geração da Coorte de Framingham, demonstrou-se que a incidência de hipertensão entre os indivíduos de 20 e 50 anos aumentou três vezes no sexo masculino e oito vezes no feminino. Adiposidade, peso relativo, frequência cardíaca, ingestão de álcool, hematócrito, hiperglicemia, proteínas séricas, triglicerídeos e fósforo foram relacionados à incidência de hipertensão em pelo menos um dos sexos controlando pela idade. A análise multivariada indicou que adiposidade, frequência cardíaca e triglicerídeos foram preditores independentes para os homens. Já entre as mulheres a adiposidade, frequência cardíaca e hematócrito foram preditores independentes. As mudanças ao longo de oito anos na gordura corporal foram associadas com as modificações na PAS e PAD. As mulheres com obesidade na quarta década de vida apresentaram sete vezes a chance de desenvolver hipertensão do que uma mulher magra na mesma idade (GARRISON et al., 1987).

A carga excessiva de sódio é capaz de elevar os níveis pressóricos. Ao investigar a relação sódio/potássio em amostras de urina de 24 horas em 10.000 homens

e mulheres entre 20 e 59 anos de 50 centros de investigação em 32 países ficou evidente a relação significativa entre a excreção urinária de sódio e PAS/PAD ajustada por idade, sexo, índice de massa corporal e consumo de álcool. A menor ingestão média de sódio pode favorecer os valores da PA conforme a idade avança e, portanto reduz a chance de ocorrência de mortalidade cardiovascular. A baixa excreção de sódio é compatível com valores médios mais baixos da PA, bem como menor prevalência da Hipertensão e menor aumento da PA com a idade (ICRG, 1988). O efeito da sensibilidade ao sal aumentando a carga de sódio e por sua vez a PA é mais habitual em indivíduos negros, idosos e os que possuem níveis pressóricos mais elevados ou comorbidades como DRC, Diabetes Mellitus e Síndrome Metabólica (WEINBERGER et al., 1986; WEINBERGER et al., 1996).

Se por um lado o excesso de sódio está relacionado com o aumento da PA, por outro a ingestão de potássio possui uma relação inversa com a medida. (POULTER et al., 1984; KIENEKER et al., 2014). Ao investigar a influência do potássio no efeito do sódio sobre a PA em 1285 indivíduos entre 25 a 64 anos sem uso de medicamento para PA observou-se que a excreção de potássio e a relação sódio/potássio estão relacionadas, significativamente, com a PAS/PAD nos indivíduos que consomem acima de 6g de sal/dia. O quartil com maior proporção de sódio para potássio apresentou níveis mais altos de PAS e PAD em comparação ao primeiro quartil. Já o quartil com maior excreção urinária de potássio apresentou PAS e PAD inferiores a 6mmHg e 4mmHg, respectivamente, em comparação ao primeiro quartil, isto é, em um contexto de alta ingestão de potássio o excesso na ingestão de sódio não está associado a PA mais elevada (RODRIGUES et al., 2014).

A relação inversa também foi demonstrada entre atividade física, aptidão física e níveis pressóricos e Hipertensão. Benefícios foram observados na presença da prática de pelo menos três sessões de exercício na semana com duração de 20 minutos (LESNIAK et al., 2001). Mesmo níveis mais leves de atividade física estão associados à diminuição da incidência de Hipertensão (HAYASHI et al., 1999). Ao avaliar a influência dos níveis de atividade física na variabilidade da PA em 431 sujeitos, os níveis pressóricos foram associados, significativamente, à atividade física, porém ainda não está claro o quanto de variação da PA pode ser explicado pela atividade física (LEARY et al., 2000). Ressalta-se ainda que o condicionamento físico pode limitar o aumento da PAS com o avanço da idade e, portanto, retardar o desenvolvimento da Hipertensão (LIU et al., 2015).

Já consumo excessivo de álcool está relacionado ao aumento dos níveis pressóricos por meio de um efeito dependente da periodicidade, dose e padrão de consumo em relação às refeições. Em amostra de 2609 indivíduos com idade entre 35 e 80 anos, livres de doenças cardiovasculares, os participantes que ingeriam álcool diariamente ou sem se alimentar apresentaram risco maior e significativo de Hipertensão comparado ao dos abstêmicos ao longo da vida (STRANGES et al., 2004). Em metanálise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da redução do álcool na PA observou-se que a redução no consumo de álcool está associada com redução da PAS e PAD, sendo a redução média da PA dependente da dose ingerida (XIN et al., 2001).

Em relação à idade, a PAS aumenta de modo linear e a PAD sofre um aumento até cerca dos 50 anos e, normalmente, se estabiliza após esse período permanecendo contínua com possibilidade de declínio (BURT et al., 1995; FRANKLIN et al., 1997). Ao analisar a importância relativa da PAD e PAS como preditores de risco, o “*Framingham Heart Study*” identificou que antes dos 50 anos a PAD é um preditor mais forte para doença coronariana comparada à PAS e a PP, entre 50 e 59 anos. Os três índices se equiparam e nas faixas etárias mais avançadas, acima dos 60 anos, a PAS torna-se um fator preditivo mais forte (FRANKLIN et al., 2001). Adicionalmente, o comportamento da PA com o avanço da idade também muda de acordo com o gênero de modo que a PAS tende a ser mais elevada no sexo masculino, mas o aumento que ocorre ao longo da vida é maior no sexo feminino (MARTINS et al., 2001).

Da mesma forma, o uso do tabaco vem sendo relacionado ao aumento da PA, possivelmente mediado por taxas elevadas de marcadores inflamatórios nos fumantes (BERMUDEZ et al., 2002; AL-SAFI, 2005), e proteína C-reativa que está associada ao aumento do risco de Hipertensão (CHUANG et al., 2013). A velocidade de onda de pulso (VOP), que é um indicador da rigidez arterial, sobretudo, na aorta, é um marcador de deterioração vascular. O tabagismo é capaz de aumentar essa rigidez arterial. Nesse sentido, observou-se comparando fumantes e não fumantes que o tabagismo aumenta a PAS, a frequência cardíaca e a VOP (KIM et al., 2005).

Dentre os preditores descritos sabe-se que a obesidade, sedentarismo, bem como o alto consumo de sal são os mais comuns em estratos sociais inferiores, portanto, são aspectos relacionados ao estilo de vida e que podem influenciar os níveis pressóricos (WYATT, 2008; JANSSEN et al., 2006; MIYAKI et al., 2013; TUCKER-SEELEY et al., 2009). Porém, medir o efeito do nível socioeconômico na PA ainda é uma

mensuração hercúlea. Sabe-se que o acesso à prevenção e ao controle pode ser facilitado nas camadas com mais poder socioeconômico (HUERTA; SHARABI, 2008).

O ambiente laboral vem ganhando atenção em investigações sobre o aumento da PA. O status laboral que é marcador socioeconômico, o trabalho noturno, longas jornadas semanais de trabalho, bem como o estresse podem influenciar a PA (WIERNIK et al., 2013; OHIRA et al., 2000; YOO et al., 2014)

#### 2.1.1.1.1 Hipertensão Mascarada

Há, em certa medida, uma ausência de nitidez em relação a quem deve ser rastreado para investigar a HM. Por isso, criou-se um “*clinic blood pressure*” (CBP) para identificar na população pessoas com perfil para a investigação. O estudo utilizou as bases de quatro estudos americanos o “*Masked Hypertension*” (MHT) n = 1.010, o “*Improving the Detection of Hypertension*” (IDH) n = 408, o “*Jackson Heart Study*” (JHS) n = 5.301, que incluiu o estudo da MAPA n = 1.148 usada para validar externamente o índice e o NHANES n = 11.778. Nesse último, os dados foram utilizados para estimar o número de adultos com idade superior ou igual a 20 anos com recomendação de realizar o MAPA para rastrear a HM (BOOTH et al., 2016).

O índice de diagnóstico possui uma sensibilidade que varia de 75% a 99%, o que possibilita identificar boa parte dos adultos com HM, porém, um número elevado de pessoas teria que realizar o MAPA. O uso de uma faixa superior à pré-hipertensão clínica para critério de inclusão na triagem pode gerar resultados pouco sensíveis, e dessa forma, a HM não seria identificada em muitas pessoas. Por isso, os autores ressaltam a importância na identificação dos subgrupos em que o uso do MAPA pode ser mais bem aproveitado (BOOTH et al., 2016).

É pouco viável realizar o MAPA em todos os pacientes que apresentem valores normais da PA na medida casual. Assim, uma opção seria realizar o monitoramento naqueles indivíduos com valores limítrofes identificados com pré-hipertensão, considerando a sobreposição diagnóstica entre a pré-hipertensão e a hipertensão mascarada (SHIMBO et al., 2013). Ainda assim significaria um número substancial de indivíduos realizando o MAPA. Uma alternativa pode ser utilizar uma equação de rastreio para indicação de realização de monitoramento (BOOTH et al., 2016).

Os estudos indicam que o manejo do paciente não hipertenso, mas de alto risco, pode protelar o início da hipertensão, provavelmente atenuando os danos vasculares. A estratificação de risco fornece meios de maximizar o gerenciamento da morbidade, inclusive através das medidas casuais da PA. No “*Framingham Heart Study*” foi desenvolvido o escore de risco para prever a incidência de Hipertensão em 1717 sujeitos entre 20 e 69 anos sem Hipertensão e sem Diabetes. As pontuações foram desenvolvidas para prever o risco em 1, 2 e 4 anos de Hipertensão de início recente. Na análise multivariada idade, sexo, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, Índice de Massa Corporal (IMC), histórico familiar e tabagismo foram preditores significativos, porém, como todos os sujeitos eram brancos a pontuação pode não ser generalizável para populações com pessoas de outras etnias e que são diabéticas (PARIKH et al., 2008).

Até pouco tempo questionava-se em que medida sujeitos com hipertensão mascarada poderiam apresentar danos mais amplos em órgãos-alvo comparados aos normotensos. A primeira avaliação mostrou que tanto a massa ventricular esquerda quanto a espessura da parede da carótida em sujeitos com hipertensão mascarada são semelhantes aos valores encontrados nos hipertensos. Essa associação pode explicar em parte a alta capacidade preditiva da massa ventricular esquerda e da pressão arterial em relação a eventos cardiovasculares e ao surgimento da própria hipertensão em sujeitos que apresentam normotensão casual (LIU et al., 1999).

De um modo geral os sujeitos hipertensos tendem a apresentar fatores de risco dismetabólicos e lesões de órgãos-alvo assintomáticas com maior frequência do que os normotensos (MANCIA et al., 2006; MANCIA et al., 2009; CUSPIDE et al., 2015). Permanece o desafio relacionado ao diagnóstico de HM, pois programas que, em grande parte, realizam a triagem utilizam somente a medida casual da PA que se caracteriza como normal, embora seja limítrofe, nos sujeitos com HM. O fato de estar associada à progressão para a hipertensão sustentada, identificada pela medida de consultório, bem como relacionar-se a um risco de morbi-mortalidade cardiovascular próximo ao encontrado entre hipertensos, reforça a importância da precisão na avaliação inicial do perfil de risco cardiovascular e os fatores de risco a serem monitorados periodicamente (BOBRIE et al., 2008; OGEDEGBE et al., 2010; BENEGAS et al., 2018; WILLIAMS et al., 2018).

O uso de técnicas não invasivas para o monitoramento da PA permite que a hipertensão seja discriminada em diferentes categorias com relevância clínica. Isso

significa que os níveis pressóricos podem ser avaliados pela medida casual e pelo monitoramento de forma independente como supracitado em tópico anterior. Do ponto de vista clínico, os mais simples para o manejo são aqueles em que o diagnóstico coincide, isto é, normotensão e hipertensão, todavia o mesmo não procede em avaliações discordantes, como ocorre na hipertensão do jaleco branco e na hipertensão mascarada (PICKERING et al., 1988; PICKERING et al., 2002; WHELTON et al., 2018).

Os fatores que podem levar à HM se dividem em dois grupos: no primeiro se resalta o fato de a PA casual ter valores mais baixos em relação aos ambulatoriais (MAPA), no segundo há a possibilidade de condições específicas elevarem de forma seletiva os níveis pressóricos. A primeira perspectiva faz lembrar que a PA no período diurno é mais elevada que a PA casual média naqueles sujeitos com normotensão verdadeira; a segunda porém tende a ser mais elevada nos hipertensos fruto do efeito de regressão à média, uma vez que o status da hipertensão em grande parte é baseado na PA casual. Na segunda possibilidade há inúmeros fatores que podem contribuir para a elevação da PA ambulatorial, por exemplo, o tabagismo pode elevar os níveis pressóricos diurnos, bem como uma rotina mais ativa. Ao longo da vida a PA ambulatorial reflete melhor o aumento com o avanço da idade do que a PA casual (MANN et al., 1991; PICKERING et al., 2002).

Ainda que o efeito do tratamento medicamentoso nessa população não tenha sido estudado, é considerável o uso dos anti-hipertensivos para manter os níveis pressóricos dentro da faixa segura dada a relevância prognóstica da HM (WILLIAMS et al., 2018; WHELTON et al., 2018).

Estudo baseado nas populações inscritas no “*International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome*” (IDACO) utilizou diferentes limiares para definir a presença de Hipertensão Mascarada. Os valores utilizados foram: PAS e PAD  $\geq 130/\geq 80$  mm Hg para o período de 24 horas,  $\geq 135/\geq 85$  mm Hg para PA no período da vigília e  $\geq 120/\geq 70$  mm Hg para o período no período noturno ou durante o sono. Entretanto, ainda não há orientações claras sobre como potencializar a discriminação de risco entre os sujeitos caracterizados com Hipertensão do jaleco branco e Hipertensão mascarada aplicando os intervalos de tempo e turno mencionados. A meta-análise com 8.237 indivíduos identificou que 60,6% eram normotensos, 10,7% hipertensos, 9,7% tinham hipertensão do jaleco branco, 9,7%

hipertensão mascarada e 19,0% hipertensão sustentada. Sendo que a prevalência foi influenciada pelos intervalos utilizados para classificar a PA (ASAYAMA et al., 2014).

Mesmo que os fatores clínicos, por exemplo, idade, sexo, risco cardiovascular global estejam associados tanto à Hipertensão do jaleco branco quanto à Hipertensão mascarada, não foi demonstrada a sua capacidade de discriminar na prática clínica quando uma classificação incorreta é feita (GOROSTIDI et al., 2014). Os autores encontraram, à época, diferentes taxas de prevalência de HM em estudos populacionais com uma variação de 8,6% a 54,5% usando a definição para PA no consultório < 140/90 mmHg, e definições dispare para o uso dos dados da MAPA média de 3, 4, 7 e 14 dias de monitoramento residencial  $\geq 135/85$ mmHg, média 24h  $\geq 125/79$ mmHg e média no período de vigília  $\geq 135/85$ mmHg.

Embora diretrizes e posicionamentos recomendem a utilização da MAPA no diagnóstico da Hipertensão Mascarada, não está evidente que população deve ser incluída no rastreio desse tipo de comportamento da PA, associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, bem como lesões de órgãos-alvo. Essa questão é um problema de saúde pública uma vez que a Hipertensão Mascarada é precursora da Hipertensão sustentada (BOOTH et al., 2016; HANSEN et al., 2007, O'Brien et al., 2013; MANCIA et al., 2013; Group JCSJW, 2010; SHIMBO et al., 2012).

### **3. DETERMINANTES DA HIPERTENSÃO MASCARADA**

Em revisão sistemática com 14729 participantes, 11245 foram identificados com Normotensão Sustentada, 1984 com Hipertensão do Jaleco Branco, 3484 com HM e 5143 participantes com Hipertensão Sustentada a média geral de idade dos participantes foi 58 anos em 9,5 anos de acompanhamento. Aqueles identificados com HM apresentaram maior chance de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas quando comparados aos normotensos (OR 2,91, IC 95% 2,54-3,33; *P*-valor <0,00001) e àqueles com Hipertensão do Jaleco Branco (OR 1,38, IC 95% 1,04-1,83; *P* = 0,02), porém apresentam menor chance de eventos cardiovasculares do que os indivíduos identificados com Hipertensão Sustentada (OR 0,61, IC 95% 0,42-0,89; *P*-valor 0,010) (PALLA et al., 2018).

O estresse relacionado ao trabalho, fruto da combinação entre altas demandas psicológicas e baixa capacidade de controle, vem sendo amplamente estudado nas sociedades industriais (LANDSBERGIS et al., 2013). Observa-se que o ambiente laboral possui impacto significativo na elevação dos níveis pressóricos, podendo elevar a PAS (média ambulatorial) em até 4mmHg durante a jornada do trabalho comparado a outros períodos em diferentes ambientes, e a média das 24h (ambulatorial) nos dias de trabalho (GERBER et al., 1999; SCHWARTZ et al., 1994; PICKERING et al., 1997; PIEPER et al., 1993).

As diferenças entre raça/cor nos desfechos cardiovasculares vêm sendo relatada, porém, ainda são escassos os estudos que analisaram a HM em populações afrodescendentes. O Jackson Heart Study (JHS), que investiga doenças cardiovasculares entre afro-americanos avaliou a prevalência de HM entre os participantes do estudo e identificou que um terço daqueles identificados com Normotensão pelas medidas casuais tinham HM. Os determinantes independentes da HM foram sexo masculino, tabagismo, uso de medicamento anti-hipertensivo para diabetes e PA casual. A prevalência de HM no estudo foi de 26% na amostra geral e 34% entre indivíduos com PA casual normal (DIAZ et al., 2015).

Estudos de base populacional anteriores identificaram proporções inferiores. A coorte “*Ohasama Study*” identificou prevalência de 16% de HM na população não tratada, já no “*Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)*” a prevalência, também entre não tratados, foi 13% (OHKUBO et al., 2005; HANSEN et al., 2006). O projeto “*European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)*” e o “*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study (PAMELA)*” identificaram prevalência de 12% e 8%, respectivamente entre afro-americanos (FAGARD et al., 2007; MANCIA et al., 2006). As taxas de prevalência identificadas na coorte JHS com afro-americanos são mais elevadas das que foram identificadas em outros estudos, porém, a comparação desses valores entre os grupos étnicos raciais nos estudos ainda é escassa (DIAZ et al., 2015).

Dentre os fenômenos que podem aumentar os níveis pressóricos o tabagismo é um dos fatores que podem contribuir para o surgimento da HM por aumentar a PA fora do consultório, bem como o consumo excessivo de álcool (PICKERING et al., 2007). O fumo ativo é capaz de aumentar a PA através da ativação simpática, da deterioração da função endotelial e do aumento da rigidez arterial. Com isso, outra possível consequência do tabagismo ativo é o tabagismo passivo, capaz de aumentar o risco de

desfechos cardiovasculares em fumantes passivos (BARNOYA et al., 2005; RAUPACH et al, 2006).

A associação entre o tabagismo passivo e HM foi investigada através da comparação entre 154 indivíduos normotensos expostos ao tabagismo passivo e 100 normotensos não expostos submetidos ao MAPA. Os indivíduos expostos apresentaram PA ambulatorial diurna mais elevada (128/81 e 126/79 mm Hg, respectivamente, P-valor <0,05), bem como maior prevalência de HM (23% e 8%, respectivamente, P-valor <0,01) e após ajuste considerando outras variáveis o tabagismo passivo foi associado de modo independente à HM, assim como idade mais jovem, baixo nível de atividade física e frequência cardíaca casual. Além disso, a intensidade e a duração da exposição também foram associadas à HM (MAKRIS et al., 2009) Porém, por se tratar de um estudo transversal não é possível inferir causalidade através do mesmo (PIERDOMENICO, 2009).

Em estudo multicêntrico chinês 1646 homens foram avaliados através do MAPA, considerando que o hábito de fumar pode ser registrado durante o monitoramento ao contrário do que ocorre na aferição feita no consultório. A associação entre o tabagismo e a HM foi significativa, sobretudo, entre os fumantes pesados e em idades mais avançadas (ZHANG, et al., 2020).

É natural e esperado o aumento gradativo dos níveis pressóricos com o avanço da idade dado o envelhecimento dos mecanismos de regulação da PA. O sistema renal, por exemplo, passar por modificações definitivas com a idade, principalmente, na quinta década de vida, por isso, o aumento dos níveis pressóricos a partir dessa idade é natural e esperado. Além disso, a capacidade de distensão das artérias também diminui (BRANDS, 2012; GYTON & HALL, 2017). Já em relação à Hipertensão Mascarada os estudos evidenciam faixas distintas de prevalência e essa relação ainda é fonte de debate. Em amostra da população francesa foi evidenciado que a HM aumenta de forma constante, de 11 a 31%, dos 35 aos 75 anos (GIRERD et al., 2005). Porém, o estudo HARVEST demonstrou uma frequência decrescente da HM, 48 para 6% na PAS e de 22 para 8% na PAD dos 25 aos 74 anos (BOMBELLI et al., 2005). Mallion et al., (2006), por sua vez, identificaram que a idade acima de 70 anos é um fator de risco para a HM em homens com PAS casual igual ou inferior a 130mmHg, porém, nesse estudo a amostra foi composta por participantes a partir dos 60 anos.

Em revisão sistemática sobre HM e Hipertensão Mascarada não Controlada com publicações feitas entre 1 de janeiro de 2000 a 31 de junho de 2018 com 16 estudos que

investigaram a prevalência desses dois fenômenos, 10 abordaram resultados participantes tratados e não tratados para a Hipertensão, 4 incluíram participantes não tratados e 2 apenas sujeitos tratados. O total de participantes foi 103.802, sendo 39.103 não tratados e 54.618 tratados. A média ponderada da prevalência de HM e HM não Controlada foi variada entre os quatro tipos de estudos identificados: a) estudos agrupados por status do tratamento o fenômeno da HM foi definido através da proporção do tamanho da amostra do estudo, assim as prevalências de HM e HM não Controlada foram definidas por qualquer período do dia ou medida ambulatorial de 24 horas, ou medida residencial foi 10% e 13%, respectivamente; b) estudos agrupados por status de tratamento no qual o fenômeno da HM foi definida pela proporção de sujeitos com PA casual normal a prevalência de HM e HM não Controlada foram 28% e 43%, respectivamente; c) estudos agrupados pelo método de aferição da PA em medida casual, MAPA e MRPA o fenômeno da HM foi definido também pela proporção da amostra do estudo as prevalências observadas foram 11% pelo MAPA e 13% pelo MRPA, por fim d) estudos agrupados também por método de aferição da PA no qual o fenômeno da HM foi definida em relação à proporção de indivíduos com PA casual normal as prevalências de HM observadas foram 32% e 27% (THAKKAR et al., 2020).

Em relação aos determinantes, os autores identificaram alta prevalência entre os indivíduos de ascendência africana: 18% entre africanos subsaarianos e 52,25% em afro-americanos indicando que esses valores podem ser relacionados às comorbidades, por exemplo, diabetes e doença renal crônica (DRC). Abaixa prevalência observada na população coreana (5,7%) e 6% em populações de cultura Omani devem ser mais bem investigadas. O diabetes, a DRC e a apneia obstrutiva do sono são as comorbidades mais prevalentes nos quadros de HM e HM não Controlada. A alta prevalência de HM também foi identificada entre indivíduos que relataram tabagismo, consumo excessivo de álcool e abuso de outras substâncias, normalmente, porque as medidas casuais da PA são inferiores quando comparadas às medidas ambulatoriais (THAKKAR et al., 2020).

Por fim, os autores pontuam sobre o limite da medida casual para definir tanto a HM quanto a HM não controlada  $PA < 140/90\text{mmHg}$ , ressaltando que esses valores podem não ser os mais adequados para os diferentes contextos clínicos nos quais a variabilidade da PA casual é maior. O ideal é que no futuro os ensaios clínicos forneçam evidências para que os pontos de corte da PA casual na definição dos dois fenômenos sejam diferenciados (THAKKAR et al., 2020).

O clássico debate entre Pickering e Platt iniciado em meados de 1950 ainda fornece uma contribuição importante à compreensão da PA. Na concepção de Platt, a Hipertensão é como uma condição distinta, uma doença hereditária dominante na qual há uma nítida separação entre os normotensos e hipertensos, enquanto Pickering, que enfrentou grande resistência à época, enxergava a Hipertensão a partir de um parâmetro quantitativo, isto é, o extremo de uma distribuição contínua dos valores da pressão arterial. A resistência aos pressupostos de Pickering foi quebrada por dois fenômenos principais: a) As evidências dos estudos epidemiológicos da década de 60 apontaram progressivamente que a PA foi um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares conforme os níveis pressóricos aumentavam e b) Os primeiros ensaios clínicos também apontaram as vantagens da redução dos níveis pressóricos elevados no tratamento da Hipertensão tornando a concepção de Pickering a base fundamental da terapia anti-hipertensiva (ZANCHETTI, 1986). Por sua vez, o parâmetro da concepção de prevenção das doenças crônicas foi desenvolvido por Geoffrey Rose (ROSE, 1993).

Desde então as evidências caminham ao encontro do pressuposto do contínuo de risco até que se reacendeu a controvérsia a partir da reavaliação dos resultados publicados dos primeiros anos dos estudos observacionais como a Coorte de Framingham. Observou-se que abaixo do ponto de corte 70 da distribuição da PAS estratificada por idade o risco de morte, AVC e IAM é estável, porém, acima desse limiar o risco aumenta progressivamente em concordância com o aumento dos níveis pressóricos (ALDERMAN, 2000).

Avaliando nove dos principais estudos observacionais com total de 420.000 indivíduos e média de 10 anos de acompanhamento, as evidências acumuladas demonstraram associação positiva, contínua e independente entre os valores da PA e desfechos cardiovasculares. A faixa analisada de PAD 70 a 110mmHg não foi associada ao risco menor de AVC e doença coronariana. O efeito da diluição da reta de regressão provocado por erros aleatórios da PAD subestimou a verdadeira associação dessa medida com os desfechos analisados. Após a correção pelo viés de diluição, foram encontradas associações 60% acima das observadas anteriormente e isso pode indicar que, em geral, os níveis mais baixos da PA em indivíduos normotensos ou hipertensos conferem um risco menor de desfecho cardiovascular ao longo da vida (MACMAHON et al., 1990).

Promover mudanças para diminuir os níveis pressóricos populacionais é justificável. Do ponto de vista clínico, o tratamento medicamentoso da hipertensão

tende a ser mais influenciado pela magnitude do risco dos eventos e seu potencial benefício do que pela pressão arterial, isto é, o número necessário de pacientes a tratar a fim de prevenir um evento indesejado (ALDERMAN, 1993). Inserir a terapia medicamentosa quando os pontos de corte superiores são constatados traz um benefício já postulado. Por outro lado, ainda restam dúvidas do incremento do benefício em relação aos limites inferiores dada a estabilidade de ocorrência de eventos quando a PAD está abaixo de 70mmHg (ALDERMAN, 2000).

Esse ponto do debate ainda é essencial e uma das pedras de toque em torno do potencial benefício de iniciar a terapia anti-hipertensiva quando a HM é identificada, o que até o momento não foi demonstrado por meio de ensaios clínicos. Entretanto, seguindo a perspectiva que a HM fornece um risco cardiovascular próximo ao observado na Hipertensão, o tratamento pode ser a princípio justificado e coerente (TAKKAR et al., 2020).

Além disso, conforme a concepção de Geoffrey Rose (2001), os parâmetros biológicos em sua maioria representam um *continuum* ao longo do processo de envelhecimento. Desta forma, é coerente indicar que em algum momento da vida todos terão níveis mais elevados da pressão arterial, sendo a HM uma das etapas desse processo de risco inerente da PA. Porém, conforme o risco de danos em órgãos-alvo e de desfechos cardiovasculares nessa condição se aproxima da Hipertensão é possível supor que a identificação desse fenômeno e intervenção sobre ele é capaz de deslocar a distribuição dessa variável em nível populacional, assim como a remoção de fatores de risco é capaz de reduzir a mortalidade atribuível à pressão arterial.

#### **4. MONITORAMENTO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL**

Estudos realizados sobre o MAPA têm demonstrado significativas vantagens, das quais: fornece um número superior de medidas, bem como um padrão medido fora do ambiente do consultório permitindo que os comportamentos da PA que caracterizam a hipertensão do jaleco branco e a hipertensão mascarada sejam identificados. Os padrões da PA ao longo das 24 horas também são úteis para a prática clínica ao identificar influências externas na variabilidade da PA, avaliar a eficácia da medicação anti-hipertensiva nos diferentes períodos do dia. Além disso, os estudos vêm demonstrando que as medidas noturnas fornecidas pela MAPA são importantes

preditores de desfechos cardiovasculares. Isso por si só possibilita maior precisão no diagnóstico e manejo efetivo da hipertensão nas 24 horas (O'BRIEN et al., 2013).

A PA apresenta comportamento que varia ao longo das 24 horas, assim o MAPA fornece medidas mais precisas e ao contrário da medida de consultório não está sujeita aos erros do observador, pois a sua medição é automática. Dessa forma, as medidas do MAPA são eficazes para prever riscos cardiovasculares do que as medidas do consultório que, inclusive, não se correlacionam bem com desfechos intermediários como o aumento de massa ventricular esquerda (PICKERING et al., 2007; O'BRIEN et al., 2013; PEACOCK et al., 2014; MADDEN et al., 2018).

A relação custo-efetividade da utilização da MAPA deve ser descrita pela capacidade diagnóstica e possibilidade de evitar anos de tratamento desnecessário em pacientes com sobre diagnóstico. A técnica possui, atualmente, um custo inferior a 10% dos custos com o tratamento da hipertensão (KRAKOFF, 2006; O'BRIEN, 2008).

Por outro lado, a MAPA também possui limitações como a sua disponibilidade, pode realizar leituras equivocadas durante a realização de atividades, pode causar desconforto ao paciente, sobretudo à noite, dependendo do tamanho do braço pode ser difícil ajustar o manguito, condições clínicas associados a distúrbios do movimento, por exemplo, Parkinson pode impossibilitar o seu uso, valores muito elevados da PAS podem não ser adequadamente registradas (O'BRIEN et al., 2013; NOBRE et al., 2018).

Entre valores referenciais obtidos pela MAPA, a média da PA ao longo das 24 horas, no período diurno e noturno possuem a melhor consistência de análise porque apresentam correlação com o diagnóstico, lesão de órgãos-alvo e o prognóstico cardiovascular (SHIMBO et al., 2015). Os pontos de corte de valores anormais para hipertensão arterial, neste momento, são definidos com base em alguns estudos de coorte que compõem o "*International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes*" (IDACO), bem como no estudo Osahama realizado no Japão e nas diretrizes internacionais da "*American Society of Hypertension*" (ASH) e "*European Society of Hypertension*" (ESH). Com isso, os valores considerados anormais a partir da MAPA para as 24 horas, vigília e sono são  $\geq 130/80$ ,  $\geq 135/85$  e  $\geq 120/70$ , respectivamente (KIKUYA et al., 2007; UGAJIN et al., 2005; PICKERING et al., 2008; O'BRIEN et al., 2013; NOBRE et al., 2018).

A Hipertensão mascarada caracteriza-se quando a PA se mantém dentro dos valores considerados normais no consultório, mas é elevada na MAPA ou no MRPA e os valores que elevam os níveis pressóricos no contexto externo ao consultório são

diversos, como idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, níveis pressóricos elevados motivados por exercício físico, ansiedade, estresse, obesidade, diabetes mellitus, doença renal crônica e histórico familiar, mas a prevalência tende a ser maior quando os níveis pressóricos observados no consultório são limítrofes (MALACHIAS et al., 2016; PIERDOMENICO et al., 2011).

Por fim, a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial leva em conta também a situação clínica definida como Hipertensão sistólica isolada (HSI) definida pela PAS elevada com PAD normal, considerando, que a HSI e a pressão de pulso (PP) são marcadores de risco cardiovascular em indivíduos de meia-idade e nos idosos. (GUS et al., 2009).

Medidas de PA obtidos de formas distintas apresentam valores que podem ser correlacionados, porém discordantes. Logo, para estabelecer o diagnóstico correto, é necessário considerar os limites definidos por cada contexto de comportamento da PA, normotensão, hipertensão, hipertensão mascarada e hipertensão do jaleco branco. Para a HAS as medidas de consultório corroboram o diagnóstico através de medições repetidas em pelo menos duas ocasiões e pode ser confirmado por meio das medidas obtidas do MAPA ou MRPA (MALACHIAS et al., 2016; MANCIA et al., 2013; NCGC, 2011).

A normotensão é caracterizada por medidas de consultório  $< 120/80$ mmHg e pela MAPA ou MRPA  $< 130/80$ mmHg. A Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial mais recente, anterior ao “*Clinical Practice Guideline*” de 2017, leva em conta a Pré-hipertensão caracterizada pela presença dos níveis da PAS entre 121 e 139 e/ou PAD entre 81 e 89mmHg. Note que, parte da fração desta Pré-hipertensão compõe o atual estágio 1 atual da Hipertensão pelos critérios do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC), sendo que essa faixa tem maior probabilidade de desenvolver complicações cardiovasculares comparado aos indivíduos normotensos (ALESSI et al., 2014; MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2018).

O efeito do avental branco ocorre quando há diferença igual ou superior a 20 mmHg da PAS e/ou 10mmHg da PAD entre as medidas casuais, ou seja, de consultório e as que são obtidas fora dele (MAPA ou MRPA). Esse contexto não altera o diagnóstico anterior, isto é, se o indivíduo foi considerado normotenso permanecerá como tal e o mesmo ocorre se for hipertenso, o que pode ocorrer é mudança do estágio de classificação bem como dar a pseudo-sensação de necessidade de ajustes do desenho terapêutico (MALACHIAS et al., 2016).

A ausência de descenso da PA no período do sono tanto em hipertensos quanto na população geral está associada a maior prevalência de desfechos cardiovasculares e mortalidade. O descenso é considerado normal quando ocorre a redução da PA com valores entre 10 e 20% em relação à vigília, ausente quando os valores são  $\leq 0$ , atenuado com valores  $> 0$  e  $< 10\%$  e acentuado quando os valores são  $> 20\%$ . Mas não há evidências que esses valores possuem impacto terapêutico, assim, funcionam apenas como parâmetros de risco para avaliar o padrão da pressão arterial durante o sono (NOBRE et al., 2018).

Da mesma forma, a elevação precoce da PA no período matinal também vem sendo associada aos desfechos cardiovasculares, mas em função do cálculo dessa medida ainda não ser padronizado ainda não foi possível utilizá-la na prática clínica (HANSEN et al., 2011; NOBRE et al., 2018).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Construir um modelo para prever a Hipertensão Mascarada entre participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) a partir da árvore de decisão.

#### **5.1.1 Objetivos específicos**

Avaliar a prevalência de Hipertensão Mascarada a partir de padrões de comportamento da pressão arterial monitorada em um período de 24 horas

Analisar características relacionadas à Hipertensão Mascarada da Normotensão.

## 6. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma análise seccional a partir de um estudo de coorte multicêntrico - o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA-Brasil. A dissertação analisa dados da primeira visita de acompanhamento, realizada entre 2012 e 2014, que concomitantemente abrangeu estudo suplementar do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial em participantes do CI-RJ, objeto principal deste trabalho.

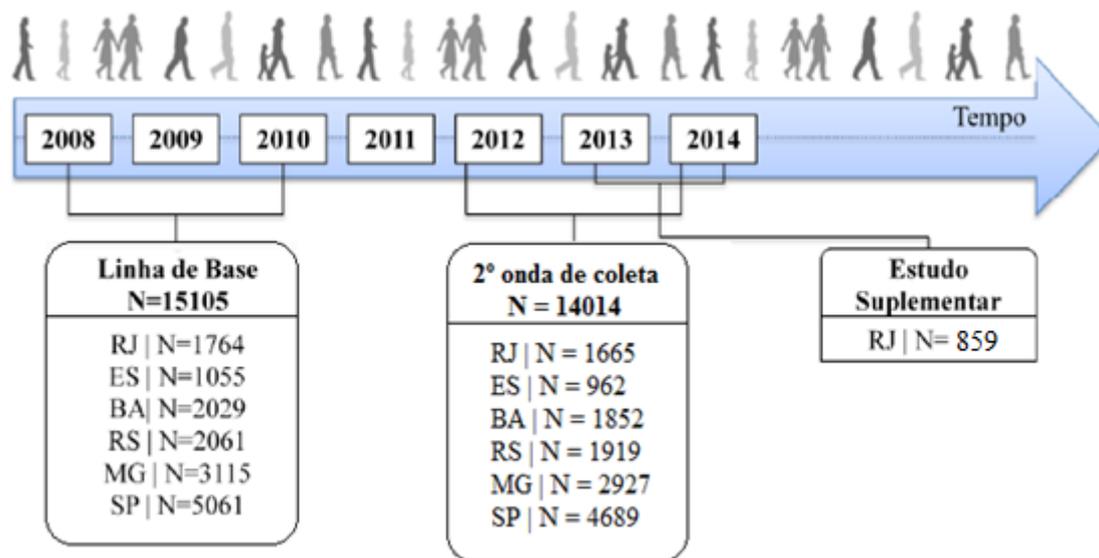
### 6.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

#### 6.1.1 Estudo ELSA-Brasil

Foram considerados elegíveis para o estudo ELSA todos os funcionários ativos ou aposentados com idade entre 35 e 74. As seguintes condições foram utilizadas como critérios de exclusão: estar ou ter estado grávida nos quatro meses que antecederam a coleta de dados, a intenção de deixar a instituição, dificuldade de comunicação ou cognitiva grave, residir fora da região metropolitana do centro de pesquisa durante a aposentadoria (SCHMITD et al., 2015). A amostra do ELSA-Brasil foi constituída de 15105 servidores públicos. Descrição pormenorizada a respeito de aspectos metodológicos do ELSA-Brasil pode ser encontrada em Aquino e colaboradores (2012) e Schmidt e colaboradores (2014).

A linha de base do estudo ocorreu de 2008 a 2010 (onda 1) e a primeira visita de acompanhamento entre 2012 e 2014. Um estudo suplementar com subamostra dos participantes do centro de investigação do Rio de Janeiro foi realizado com o objetivo de investigar a relação entre o ambiente laboral e a pressão arterial (PA) por meio do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). O estudo suplementar teve como objetivo avaliar a relação entre os aspectos da rotina laboral e a pressão arterial através do Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Os participantes foram convidados a fazer parte desse estudo durante a primeira visita de acompanhamento ao centro de pesquisa ou por meio de contato telefônico (Figura 2):

Figura 1: Descrição das etapas de coleta de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), do número de participantes, segundo o centro de investigação.



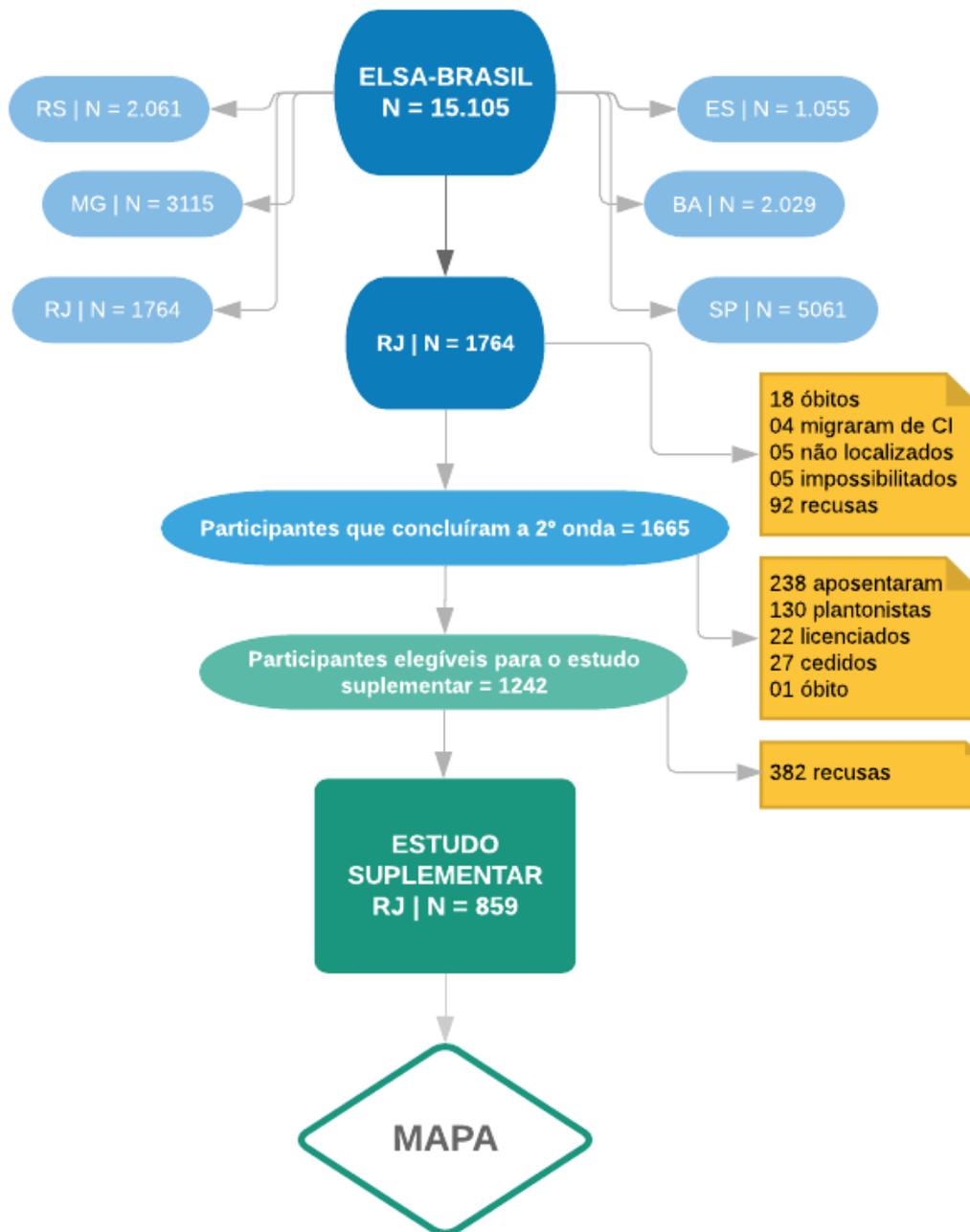
Fonte: a LOPES, 2017.

RJ=Rio de Janeiro; ES=Espírito Santo; BA=Bahia; RS=Rio Grande do Sul; MG=Minas Gerais; SP=São Paulo.

#### 6.1.1.1 Estudo Suplementar do MAPA

Para o estudo suplementar do MAPA a população foi composta por 860 participantes, trabalhadores ativos(as). Fizeram parte deste estudo 1665 participantes que compuseram a primeira visita de acompanhamento. Foram considerados elegíveis para o estudo suplementar do MAPA participantes ativos à época, que não trabalhassem em regime de plantão e que retornaram ao centro de investigação na primeira visita de acompanhamento. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão para o estudo suplementar: estar temporariamente afastado do trabalho por motivos de saúde ou para capacitação profissional, trabalhar em unidades da Fiocruz fora do município do Rio de Janeiro, e ter sido cedido pela Fiocruz para outra instituição (Figura 3).

Figura 2: Estudo suplementar do MAPA, ELSA-Brasil, Centro de Investigação do Rio de Janeiro.



Fonte: a Autora, 2020.

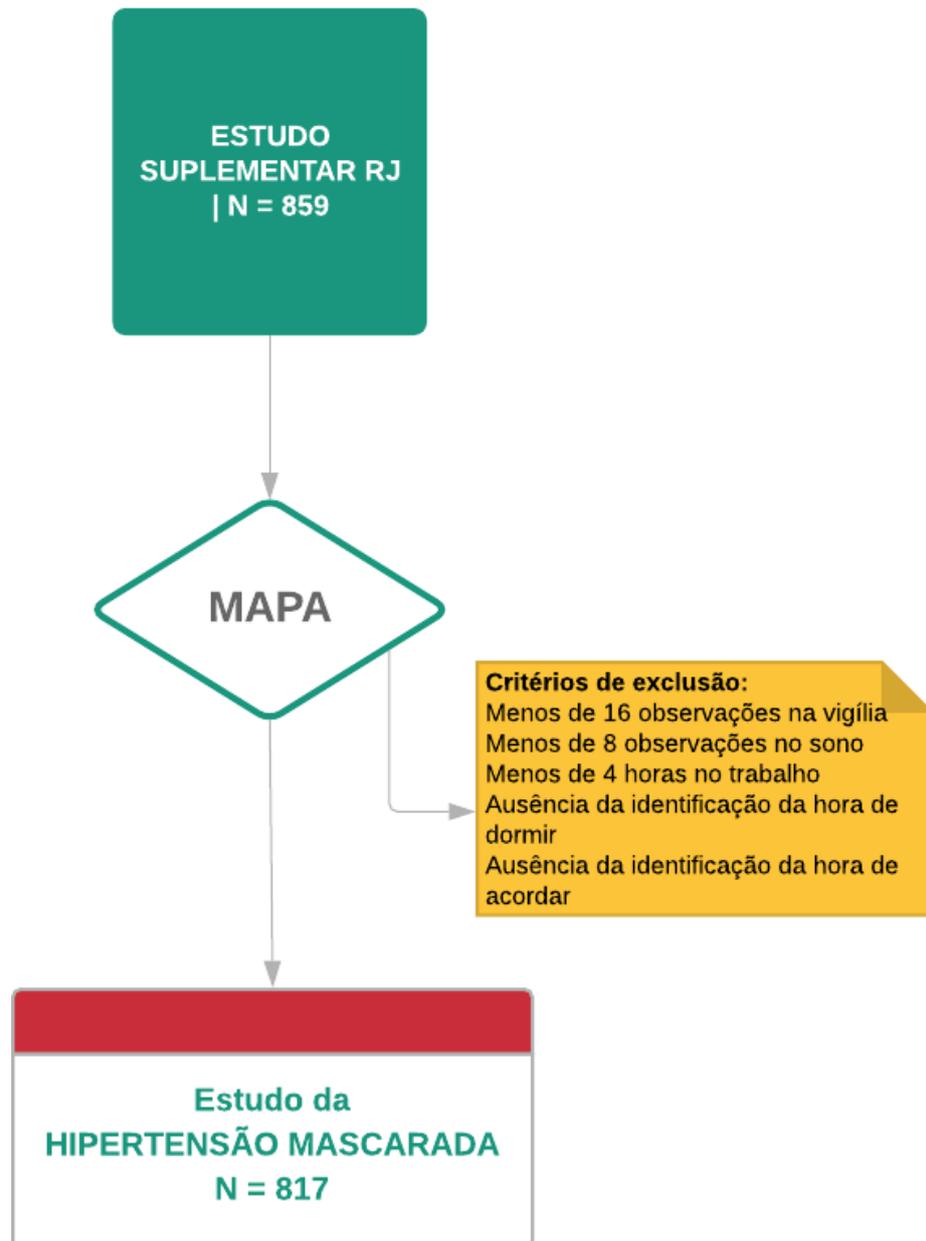
#### 6.1.1.1.1 Estudo da Hipertensão Mascarada

Especificamente para o presente estudo foram excluídos dados de participantes com menos de 16 medidas válidas no MAPA no período de vigília, ou menos de oito medidas no período noturno, bem como os que permaneceram menos de quatro horas no local de trabalho ao longo do monitoramento e os indivíduos que não tinham a

identificação da hora de dormir e levantar, uma vez que esses dados foram utilizados para identificar as médias da pressão arterial nos períodos do dia e identificação da Hipertensão Mascarada.

Foram identificados 817 participantes elegíveis para análise do estudo da Hipertensão Mascarada (Figura 4).

Figura 3: População elegível para a investigação da hipertensão mascarada, estudo suplementar do MAPA, ELSA-Brasil, Centro de Investigação do Rio de Janeiro.



Fonte: a Autora, 2020.

#### 6.1.1.1.2 Coleta de dados

Nas três visitas de acompanhamento aos centros de investigação do estudo, questionários multidimensionais foram aplicados por entrevistadores treinados e certificados através de entrevista face a face, que incluiu características sociodemográficas, história médica pregressa, história ocupacional, história familiar de doenças, história reprodutiva, acesso ao sistema de saúde, fatores psicossociais, história de peso e imagem corporal, consumo de alimentos, tabagismo, álcool, atividade física e medicação, função cognitiva e saúde mental (CHOR et al., 2013).

Após a primeira visita de acompanhamento, participantes considerados elegíveis foram convidados para realizar o monitoramento da pressão arterial de 24 horas. Assim, foi agendada uma visita no local de trabalho dos participantes que aceitaram realizar o monitoramento em um dia comum de trabalho e próximo ao horário de chegada dos mesmos na Fiocruz. Participantes foram informados sobre a impossibilidade de tomar banho durante o período em que estivessem com o equipamento, bem como informados sobre o uso de roupas adequadas que deixassem o braço livre para fixação do manguito, não poderiam ingerir bebida alcoólica e praticar atividades físicas de lazer durante as 24 horas.

No local de trabalho, os participantes receberam um guia de participação com orientações sobre a MAPA. Todos foram orientados a permanecer com o braço imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas, ajustar o manguito ao longo do dia, quando necessário, proteger o equipamento adequadamente se fosse tomar banho, posicionar o monitor sobre o colchão e evitar deitar sobre o braço com o manguito durante o período do sono, manter as atividades habituais, tomar as medicações normalmente, conforme prescrição médica, não fazer exercícios físicos de lazer, não ingerir bebidas alcoólicas durante a realização da MAPA, e, no caso de desistência, desligar o aparelho e guardá-lo em local seguro. Os participantes foram orientados a anotar em local adequado os horários de algumas atividades diárias, além de informações sobre medicações utilizadas durante o monitoramento (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE CARDIOLOGIA, HIPERTENSÃO E NEFROLOGIA, 2011).

Antes da colocação do aparelho do MAPA, duas medidas da pressão arterial foram novamente realizadas com equipamento oscilométrico (Omron, modelo 705CP-Intelissense®), com intervalo de um minuto, utilizando-se a mesma técnica da medida casual realizada no dia da visita ao centro de pesquisa, ou seja, na primeira visita de

acompanhamento. O equipamento foi instalado no braço não dominante do participante com o objetivo de facilitar suas atividades diárias e a escolha do tamanho do manguito e o seu posicionamento seguiram os mesmos critérios utilizados para a medida casual da pressão arterial.

A coleta de dados foi realizada por duas aferidoras previamente treinadas e certificadas com base no protocolo de ação desenvolvido para o estudo suplementar. Com o objetivo de assegurar o bom funcionamento do aparelho, pelo menos uma medida de teste foi realizada antes da liberação do participante. Ao final, todos foram orientados a desligar e a retirar o aparelho 24 horas após a sua instalação, e foi agendado um retorno ao local de trabalho no dia seguinte para a entrega do equipamento e para aplicação de um questionário complementar sobre informações específicas do dia de realização da MAPA. As informações armazenadas no monitor foram transferidas para um computador em software específico da marca *Spacelabs*. Posteriormente, os resultados foram entregues aos participantes, e uma cópia foi encaminhada a um cardiologista, o qual foi o responsável por dar as devidas orientações e fazer encaminhamentos, quando necessário.

A supervisão da coleta de dados foi realizada por uma coordenadora de campo, a qual foi responsável pelo treinamento da equipe de aferidores e pela execução de medidas de garantia e controle de qualidade. A calibração dos equipamentos de MAPA foi periodicamente verificada a partir da realização de leituras da pressão arterial com o monitor conectado a um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, conforme recomendações do fabricante. Todos os questionários também foram revisados com o objetivo de identificar falhas de preenchimento e atuar junto aos pesquisadores de campo por meio de medidas corretivas.

#### 6.1.1.1.3 Pressão arterial casual

A medida da pressão arterial casual da primeira visita de acompanhamento foi a utilizada na definição da HM, sua aferição foi realizada após o participante repousar sentado por 5 minutos em uma sala com controle de temperatura (20-24 °C) com dispositivo oscilométrico (Omron HEM 705CPINT). Em um intervalo de um minuto foram realizadas três medições. Para amenizar erros de aferição foram usados procedimentos de garantia em todos os centros. A pressão arterial foi aferida no centro de pesquisa, em ambiente silencioso e climatizado (20°C-24°C), no período da manhã,

com o participante em jejum (10 a 14 horas) e após esvaziamento vesical, utilizando-se técnica padronizada, obtendo-se três medidas com intervalo de dois minutos (MILL et al., 2013; NASCIMENTO, et al., 2013). A pressão arterial, para fins de classificação da hipertensão arterial sistêmica, será considerada como a média das duas últimas dentre as três aferições. Os níveis de pressão sistólica, diastólica e as medidas das 24 horas serão considerados em médias, separadamente.

Após a aferição das medidas originais, teste-reteste foi conduzido em condições idênticas. Assim, os coeficientes de correlação intra-classe foram 0,88 (95% IC 0,82; 0,91) para a PAS e 0,89 (95% IC 0,83; 0,82) para a PAD.

Os participantes foram indagados acerca do uso de medicação contínua nas duas semanas anteriores e foram instruídos a levar receitas e medicamentos no dia da visita para registro dos dados em formulário específico. Posteriormente, os medicamentos foram classificados como anti-hipertensivos e classificados em sete categorias conforme a ação farmacológica diuréticos.

A pressão arterial casual foi interpretada a partir da média das duas últimas aferições dentre as três realizadas no centro de investigação. A Hipertensão arterial foi caracterizada utilizando os três critérios: pressão sistólica  $\geq 140$ mmHg ou pressão diastólica  $\geq 90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva.

#### 6.1.1.1.4 Pressão arterial ambulatorial (MAPA)

O aparelho do MAPA (*Spacelabs 90207*) foi programado para captar medidas a cada 20 minutos no período da vigília (6:00-23:00) e a cada 30 minutos durante o sono (23:00-6:00). O aparelho foi instalado no braço não dominante dos participantes com o para facilitar a execução das atividades diárias. A escolha do tamanho do manguito e o posicionamento seguiram os mesmos critérios usados na aferição da medida casual da pressão arterial (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE CARDIOLOGIA, HIPERTENSÃO E NEFROLOGIA, 2011).

As bases oriundas do monitoramento serviram para montar as variáveis utilizadas nesse estudo. Além disto, foi utilizada a base de dados com informações referentes à primeira visita de acompanhamento do CI-RJ do estudo ELSA-Brasil, contendo informações sociais, econômicas, demográficas, clínicas e antropométricas. A partir desta base de dados, os participantes foram classificados com normotensão sustentada, hipertensão (medicada e não medicada) e hipertensão mascarada.

#### 6.1.1.1.5 Identificação do Desfecho

A análise inicial abordou os 860 participantes que participaram do estudo suplementar do MAPA. Inicialmente identificou-se o período de vigília e sono nas medidas repetidas da hipertensão arterial do MAPA disponível na “base MAPA Spacelabs brutos”, que contém as medições individuais repetidas da pressão arterial.

Para determinar a data correta do início do sono, não disponível nos questionários, foram utilizadas como referência a data e a hora do início do exame. No caso dos participantes que informaram dormir antes de meia noite foi considerada como data de início do sono a própria data do início do exame, enquanto para participantes que informaram dormir a partir de meia noite foi considerada a data do dia seguinte ao início do exame. Para a data do acordar foi considerado o dia seguinte ao início do exame para todos os participantes.

No registro de dois participantes na “base MAPA Spacelabs brutos” havia apenas duas medidas na data do início do exame, com o restante das medições registradas de maneira consecutiva em data posterior ao início do exame. Para estes casos as duas medidas iniciais foram descartadas e considerou-se como início do exame a data a partir da qual havia registros consecutivos da pressão.

Foi considerado como vigília o período entre o horário de início do exame até a data e hora de dormir de cada participante, bem como os registros referentes ao período entre a hora de acordar e a retirada do aparelho da MAPA. Classificou-se como sono o período entre a data e a hora de dormir e a data e hora de acordar.

Após a identificação do período de sono e vigília de cada participante, avaliou-se o número de medições em cada período e foram descartados os registros classificados como erro de medição e os participantes que apresentaram menos de 16 medidas válidas na vigília ou 8 medidas válidas no sono, permanecendo um total de 817 indivíduos elegíveis para este estudo entre os 860 que realizaram a MAPA.

Em seguida, foram obtidas as médias da pressão arterial sistólica e diastólica no período de sono, vigília e considerando as 24 horas. Estas médias foram incluídas na base de dados da primeira visita de acompanhamento. Entre os parâmetros que podem ser medidos pelo MAPA, as médias de PA nas 24 horas, vigília e ou sono são as mais consistentes e utilizadas para serem analisados com finalidade clínica porque apresentam correlação com diagnóstico, lesão em órgãos-alvo e prognóstico

cardiovascular. As análises desses três períodos são critérios essenciais na avaliação das médias da PA obtidas pelo MAPA.

Na base de dados da primeira visita de acompanhamento, após filtragem dos participantes que realizaram a MAPA e permaneceram no presente estudo, os Hipertensos foram identificados por meio do seguinte critério do estudo ELSA-Brasil:

- Hipertensão: PAS  $\geq$  140mmHg ou PAD  $\geq$  90mmHg na medida de consultório ou ainda o uso de medicação anti-hipertensiva durante as últimas duas semanas confirmado por meio de receitas médicas e/ou relato na entrevista através da pergunta: “Algum dos medicamentos que o Sr(a) tomou nas últimas duas semanas é para hipertensão (pressão alta)?”. A distinção de indivíduos com normotensão verdadeira e hipertensão mascarada foi realizada conforme as recomendações da 6ª Diretrizes de Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia seguindo os seguintes critérios:

- Normotensão verdadeira: indivíduos com PA de consultório  $<$ 140/90mmHg com valores de PA na MAPA de 24h  $<$  130/80mmHg;
- Hipertensão mascarada: indivíduos não classificados como hipertensos pelos critérios já apresentados e valores alterados de PA no MAPA, caracterizados pela média da PA maior ou igual a 135/85mmHg durante o período de vigília ou média da PA maior ou igual a 130/80mmHg durante as 24 horas ou ainda média da PA maior ou igual a 120/70mmHg durante o sono.

Por fim, após a determinação do status pressórico (Normotenso, Hipertenso ou Hipertensão Mascarada), identificou-se entre os hipertensos aqueles que faziam uso de medicamento para a doença.

Os dados utilizados e variáveis criadas a partir do monitoramento para viabilizar as análises propostas neste trabalho são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Variáveis, bases e conceitos utilizados na análise.

<b>Dado/Variável</b>	<b>CONCEITO</b>	<b>BASE</b>
Data e hora de início e fim do monitoramento	Data e hora de início do exame (colocação do aparelho do MAPA) e data e hora do final do exame (retirada do aparelho do MAPA)	“Base MAPA Spacelabs geral”
Hora de dormir e levantar	Hora auto referida de início do sono e de acordar durante a realização do MAPA.	“Base MAPA Questionario fechadas e abertas”
Data hora de dormir e levantar corrigidos	Para participantes que informaram horário de sono anterior à meia noite, foi considerada a data de início do exame como a data de sono (data de início do exame). Nos casos em que o horário referido de sono ocorreu após a meia-noite, a data do sono foi considerada como o dia seguinte ao da colocação do aparelho da MAPA.	“Base MAPA Questionario fechadas e abertas”
Períodos da vigília e sono	Diferencia os momentos do dia nas 24h de monitoramento. A vigília foi definida como o período entre a data e horário do início do exame e a data e hora de dormir, bem como o período entre a data e hora de acordar e o fim do exame. O sono foi definido como o horário entre a data e a hora do início do sono e a data e hora de acordar.	“Base MAPA Questionario fechadas e abertas”
Média da PA em 24 Horas	Média da PA baseada nas medidas repetidas da PAS e PAD ao longo das 24 horas de realização da MAPA	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Média da PA durante a Vigília	Média da PA baseada nas medidas repetidas da PAS e PAD no período definido como Vigília	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Média da PA durante o Sono	Média da PA baseada nas medidas repetidas da PAS e PAD no período definido como Sono	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Média diária da PA	Média da PA baseada nas medidas repetidas da PAS e PAD ao longo da vigília	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Media PAS para o descenso	Variação da PAS no sono em relação à vigília	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Média PAD para o descenso	Variação da PAS no sono em relação à vigília	“Base MAPA Spacelabs brutos”
Carga de pressão	Porcentagem de medidas acima dos valores esperados como normal	“Base MAPA Spacelabs brutos”

Fonte: a Autora, 2020.

## 6.1.1.1.6 Variáveis

No presente estudo, o status pressórico foi utilizado inicialmente como desfecho, considerando as categorias Normotensão, Hipertensão Medicada, Hipertensão Não Medicada e Hipertensão mascarada. Para a análise da árvore de decisão foram consideradas apenas os Normotensos e identificados com Hipertensão Mascarada. As covariáveis utilizadas neste estudo foram baseadas em variáveis derivadas da primeira visita de acompanhamento e estão dispostas no quadro a seguir.

Quadro 2: Variáveis derivadas da primeira visita de acompanhamento, ELSA-Brasil, CI-RJ.

<b>VARIÁVEL</b>	<b>CATEGORIAS</b>
Sexo	Feminino, Masculino
Raça	Preta, parda, branca, amarela e indígena
Idade	Anos completos
Escolaridade	1º grau completo, 2º grau completo, universitário incompleto, universitário completo e pós-graduação;
Peso corrigido	Kg
IMC	Kg/m <sup>2</sup>
Relação cintura-quadril	Normal e elevado (contínua)
Obesidade	Sim, Não
Obesidade abdominal	Sim, Não
Baixo HDL	Sim, Não
Hipertrigliceridemia	Sim, Não
PA sistólica média	Milímetros de mercúrio
PA diastólica média	Milímetros de mercúrio
Frequência cardíaca média	Batimentos por minuto
Presença de Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim, Não
Tratamento com Anti-hipertensivos (últimas duas semanas)	Sim, Não
Nível educacional	1= Fundamental Incompleto; 2= Fundamental Completo; 3= Médio Completo; 4= Superior Completo
Renda per capita	Contínua
Grupo de idade do participante	1 = 35 a 44 anos; 2 = 45 a 54 anos; 3 = 55 a 64 anos; 4 = 65 a 74 anos; 5= +74 anos
Fumante	0= Nunca fumou; 1=Ex-fumante; 2 = Fumante
Uso de álcool	0= Nunca usou; 1=Ex-usuário; 2 = Usuário
Soma ponderada mínimo atividade física/semana	Contínua
Diabetes prevalente Onda 2	Sim, Não

Fonte: a Autora, 2020.

Da mesma forma, foram criadas as variáveis descenso noturno e a carga de pressão de cada indivíduo, também com base nas recomendações da 6ª Diretrizes de Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. O descenso representa a diferença percentual entre as médias dos níveis pressóricos na vigília e no sono:

- Descenso normal: redução da PA no período do sono entre 10% e 20%
- Descenso ausente: redução da PA  $\leq 0$
- Descenso atenuado: redução da PA  $> 0$  e  $< 10\%$
- Descenso acentuado: redução  $> 20\%$ .

As cargas de pressões refletem a percentagem das medidas acima dos valores estabelecidos para a normalidade ao longo das 24 horas, vigília e sono e foram expressas também em faixas:

- Carga de pressão  $< 25\%$
- Carga de pressão  $\geq 25\%$  a  $< 50\%$
- Carga de pressão  $\geq 50\%$  a  $< 75\%$
- Carga de pressão  $\geq 75\%$ .

As definições dos parâmetros das variáveis derivadas utilizadas no trabalho estão disponíveis nos quadros abaixo e seguem as seguintes notações:

- Nas definições de variáveis derivadas, a notação " $> .Z$ " representa a condição "se VARorig  $> .Z$ ", que significa "se a variável VARorig assume um valor válido". VARorig representa a variável original, a qual está sendo usada para definir a variável derivada.
- Reciprocamente, a notação " $\leq .Z$ " significa que o valor que a variável assume não é válido, ou seja, é *missing*.

Quadro 3: Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas.

PSEB1	B_ESCOLAR	
	Valor	Rótulo
= 1 ou =2	= 1	Nunca estudou ou 1º grau incompleto
= 3 ou =4	= 2	1º grau completo ou 2º grau incompleto
= 5 ou =6	= 3	2º Grau completo ou superior incompleto
= 7 ou =8 ou =9 ou =10	= 4	Superior completo
≤.Z	=.D	Missing
IDAEDEB	B_GIDADE	
	Valor	Rótulo
IDAEDEB ≤ 44	= 1	35 a 44 anos
44 < IDAEDEB ≤ 54	= 2	45 a 54 anos
54 < IDAEDEB ≤ 64	= 3	55 a 64 anos
64 < IDAEDEB ≤ 74	= 4	65 a 74 anos
IDAEDEB > 74	= 5	>74 anos
Peso (kg)	Peso do uniforme do Participante	B_PESO
>.Z	>.Z	= Peso – Peso do uniforme
≤.Z	Qualquer	= .D
Altura em pé	Peso	IMC1
>.Z	>.Z	PESO1 / (ANTB3 / 100)2
>.Z	=.D	= .D
≤.Z	>.Z	= .D
≤.Z	=.D	= .D
IMC1	IMC2	Rótulo
≤.Z	= .D	Missing
.Z < IMC1 < 18,5	= 1	Magreza
18,5 ≤ IMC1 < 25	= 2	Eutrofia
25 ≤ IMC1 < 30	= 3	Sobrepeso
IMC1 ≥ 30	= 4	Obeso
Circunferência do Quadril	Circunferência da cintura	Relação cintura quadril
>.Z	>.Z	= circunferência da cintura / circunferência do quadril
>.Z	≤.Z	= .D
≤.Z	>.Z	= .D
≤.Z	≤.Z	= .D
IMC1	Obesidade	
<30	= 0	

$\geq 30$		= 1
$\leq Z$		= .D
Sexo	Circunferência da cintura	Obesidade abdominal
=1	>102	= 1
=2	>88	
=1	$\leq 102$	= 2
=2	$\leq 88$	
$\leq Z$	$\leq Z$	= .D
Sexo	Colesterol HDL (mg/dL)	Baixo HDL
=1	<40	=1
= 2	< 50	
= 1	$\geq 40$	= 2
= 2	$\geq 50$	
$\leq Z$	$\leq Z$	= .D
Triglicérides (mg/dL)	Hipertrigliceridemia	
$\geq 150$	= 1	
$0 \leq$ Triglicérides < 150	= 0	
$\leq Z$	= .D	
Pressão arterial sistólica 2	Pressão arterial sistólica 3	Pressão arterial sistólica média (mmHg)
> .Z	> .Z	= (PAS2 + PAS3) / 2
> .Z	$\leq Z$	= PAS2
$\leq Z$	> .Z	= PAS3
$\leq Z$	$\leq Z$	. D
Pressão arterial diastólica 2	Pressão arterial diastólica 3	Pressão arterial diastólica(mmHg)
> .Z	> .Z	= (PAD + PAD) / 2
> .Z	$\leq Z$	= PAD2
$\leq Z$	> .Z	= PAD3
$\leq Z$	$\leq Z$	. D
Frequência cardíaca sentado 2	Frequência cardíaca sentado 3	Frequência cardíaca média (bpm)
>.Z	>.Z	= (FCS2 + FCS3) / 2
>.Z	$\leq Z$	= FCS2
$\leq Z$	>.Z	= FCS3
$\leq Z$	$\leq Z$	= .D
Categoria da PA	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Pressão ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Pressão limítrofe (normal alta – EU)	130 – 139	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99

Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	$\geq 180$	$\geq 110$
Hipertensão sistólica isolada	$\geq 140$	$< 90$
Nível educacional		
Grau de Instrução	Valor	Rótulo
= 1 ou =2	= 1	Nunca estudou ou 1º grau incompleto
= 3 ou =4	= 2	1º grau completo ou 2º grau incompleto
= 5 ou =6	= 3	2º Grau completo ou superior incompleto
= 7 ou =8 ou =9 ou =10	=4	Superior completo
$\leq .Z$	=.D	Missing
Renda per capita		
Quantas pessoas dependem da renda	Renda mensal familiar (ponto médio de cada faixa)	Renda per capita
$>.Z$	$>.Z$	= Renda mensal familiar/ Quantas pessoas dependem da renda
$>.Z$	.D	= .D
$\leq .Z$	Qualquer	= .D

Fonte: a Autora, 2020.

Da mesma forma, o quadro 4 evidencia os parâmetros de referência para as variáveis derivadas fumo e consumo de álcool e o quadro 5 parâmetros para o diagnóstico de diabetes.

Quadro 4: Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas de consumo de tabaco e álcool.

Já fumou?	Fuma atualmente?	Fumante	
		Valor	Rótulo
= 0	Qualquer	= 0	Nunca fumou
= 1	= 0	= 1	Ex-fumante
= 1	= 1	= 2	Fumante
= 1	≤ .Z	= .D	Missing
≤ .Z	≤ .Z	= .D	
Já consumiu bebidas alcoólicas	Atualmente consome bebida alcoólica	Uso de álcool	
		Valor	Rótulo
= 0	= 0	= 0	Nunca usou
= 0	= 1	= 1	Ex-usuário
= 1	Qualquer	= 2	Usuário
Minutos de caminhada, por semana, ponderado	Minutos de atividade física moderada, por semana, ponderado	Minutos de atividade física forte, por semana, ponderado	Soma ponderada do tempo de atividade física por semana (minutos)
Qualquer	Qualquer	Qualquer	= sum†

Fonte: a Autora, 2020.

Quadro 5: Parâmetros das variáveis derivadas utilizadas para definição do diagnóstico de diabetes.

Diabetes autoreferida	Utilizou medicamento nas últimas 2 semanas	Utilizou medicamento nas últimas 2 semanas para diabetes	Glicemia Jejum (mg/dL)	Tempo de jejum	Hemoglobina Glicada (%)	Glicemia 2h pós carga (mg/dL)	Diagnóstico de Diabetes primeira definição	Rótulo
1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	1	Diagnóstico Diabetes primeira definição Onda 2
Qualquer	1	1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer		
Qualquer	Qualquer	Qualquer	>126	> 8:00h	Qualquer	Qualquer		
Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	>6.5	Qualquer		
Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	>200		
0	0	0	>.Z & <126	Qualquer	>.Z & <6.5	>.Z & <200	0	Sem Diagnóstico Diabetes primeira definição Onda 2
0	0	0	<=.Z	Qualquer	>.Z & <6.5	>.Z & <200		
0	0	0	>.Z & <126	Qualquer	<=.Z	>.Z & <200		
0	0	0	>.Z & <126	Qualquer	>.Z & <6.5	<=.Z		
0	0	0	>.Z & <126	Qualquer	<=.Z	<=.Z		
0	0	0	<=.Z	Qualquer	<=.Z	>.Z & <200		
0	0	0	<=.Z	Qualquer	>.Z & <6.5	<=.Z		
else							.D	Missing variável derivada

Fonte: a Autora, 2020.

## 7. ANÁLISE DOS DADOS

Para análise exploratória de dados utilizou-se técnicas gráficas e tabelas a fim de explorar comportamentos e padrões relevantes; favorecer compreensão das estatísticas-resumo e dos testes estatísticos; e delinear hipóteses a respeito da estrutura do universo em estudo. Os resultados das variáveis categóricas foram expressos por tabelas de frequências e de variáveis quantitativas expressas por medidas-resumo (média, mediana, mínimo, máximo e desvio-padrão).

Utilizado o modelo de árvore de decisão, técnica de aprendizado de máquina (machine learning). Há duas razões importantes para considerar a seleção de variáveis usando árvores de decisão ao desenvolver previsões de risco. Primeiro, limitar o número de entradas a serem fornecidas pelo usuário pode aumentar a utilização de uma ferramenta de previsão. Em segundo lugar, a eliminação de algumas variáveis que não são preditivas pode melhorar a precisão da previsão (CAFRI et al, 2018).

O algoritmo de árvores de classificação e regressão (*Classification and Regression Trees – CART*) foi desenvolvido por Leo Breiman, Jerone Friedman, Richard Oslen e Charles Stone em 1984. Este algoritmo tem a capacidade de discriminar as observações por meio de divisões binárias recursivas, gerando árvores de dimensões condensadas, com bom desempenho e capacidade de generalização (BREIMAN et al., 1984).

O CART estratifica o espaço para gerar regiões distintas e disjuntas de classificação, e a cada divisão o conjunto de regras é definido para gerar os nós. Na árvore binária, o nó raiz dá origem a dois nós descendentes. Após um teste lógico, toda decisão é baseada no pressuposto de verdadeiro ou falso, ou seja, o CART gera árvores binárias por meio de perguntas que respondem “sim” ou “não” da raiz às folhas ao longo de todo o aprendizado. O algoritmo trabalha com atributos categóricos e quantitativos. Na estratificação baseada nos atributos categóricos testam-se as possibilidades de formação dos dois subconjuntos com seus valores possíveis. Já naqueles com os atributos quantitativos utiliza-se a busca exaustiva até que o ponto de divisão seja alcançado (BREIMAN et al., 1984). Os preditores da árvore de decisão simples podem ser dispersos, assimétricos, contínuos, categóricos (INGARGIOLA, 1994; KUHN & JHONSON, 2013).

A construção de uma árvore está baseada em três elementos principais: a) definir um conjunto de regras para realizar a seleção das divisões; b) a decisão de determinar se um nó é terminal ou deve gerar outra divisão e c) atribuição de cada nó terminal em uma das classes. O resultado esperado é uma árvore que tenha equilíbrio entre o erro e a complexidade (BREIMAN et al., 1984).

A árvore completa com todas as regiões pode ser bem complexa e predisposta a sobreajuste, ou tão simples a ponto de comprometer a generalização para observações novas. Esse impasse pode ser resolvido através da alteração de hiperparâmetros que irão definir o tamanho da árvore e influenciarão a qualidade do modelo. A otimização dos hiperparâmetros pode ser feita com a validação cruzada *K-fold* (FRIEDMAN, 2008; KUHN; JOHNSON, 2013).

A profundidade da árvore pode ser ajustada para impedir que ela faça divisões e se torne complexa ao ponto de não fornecer capacidade de interpretação ao objetivo proposto para o problema inicial (QUINLAN 1993; LIU & WHITE 1994, BRAZDIL, 2000).

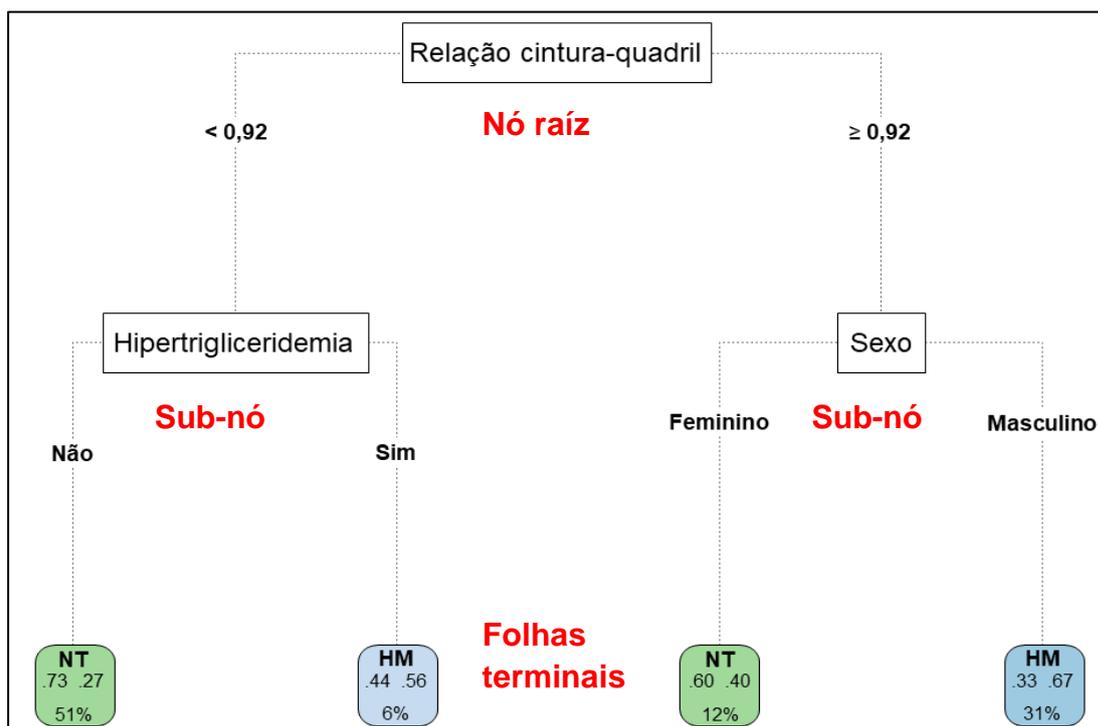
As árvores podem ser representadas por gráficos acíclicos nos quais existem caminhos entre os seus vértices e a estrutura pode ser dividida da seguinte maneira: um nó principal realiza a primeira divisão em dois ou mais sub-nós, que também podem se dividir. Cada folha terminal está predizendo o resultado da variável resposta. Os ramos são setas que fazem a conexão entre os nós e traduzem o sentido da pergunta até a resposta, como pode ser visualizado abaixo (WHITTEN et al., 2011; INGARGIOLA, 1994).

A figura 1 apresenta a estrutura de uma árvore de decisão aplicada a um problema de classificação. As covariáveis relação cintura-quadril, hipertrigliceridemia e sexo representam os nós da árvore, conforme a sua importância para o caminho da classificação (Figura 1). Abaixo de cada nó estão os valores ou categorias das covariáveis que definem as ramificações: quando categóricas são representadas pela categoria que define a ramificação (por exemplo, sexo masculino e sexo feminino), e quando são quantitativas os valores dos intervalos ficam evidentes (Relação cintura-quadril  $\geq 0,92$  ou  $< 0,92$  cm).

As formas ao final da árvore indicam a classificação que estão associadas aos nós, e os números apresentados no meio da forma indicam a distribuição das categorias da variável resposta na folha terminal. O percentual apresentado abaixo na forma se refere à proporção de indivíduos com as características indicadas em cada ramificação,

desta forma, os indivíduos com relação cintura-quadril menor do que 0,92 cm sem hipertrigliceridemia representam 51% da amostra neste exemplo. A árvore de classificação busca a predição da resposta através da classe mais frequente entre as observações de treinamento da região que pertence a nova observação. A classificação é fruto do caminho percorrido que se inicia em nó raís até a folha da árvore (Figura 1).

Figura 4: Estrutura de uma árvore de decisão aplicada a um problema de classificação



Fonte: a Autora, 2020.

Por meio dos caminhos gerados pela árvore de classificação é possível extrair regras. Logo, as árvores e as regras são utilizadas de forma conjunta, uma vez que elas podem se tornar complexas conforme os dados e aplicações. Estas regras podem ajudar na compreensão da relação das covariáveis com o desfecho analisado. O exemplo da figura 1 evidencia maior prevalência de normotensão (NT) entre indivíduos com menor relação cintura-quadril e sem hipertrigliceridemia.

Modelos preditivos gerados por meio das árvores de decisão são normalmente, inconstantes, isso porque sutis mudanças no treinamento podem resultar em modificações na estrutura da árvore ou nas regras estabelecidas ou mudanças no modelo final. Para tanto, há diferentes métodos para melhorar o desempenho preditivo de árvores, que neste

caso, não representam o objetivo deste trabalho, como bagging, random forest e boosting (JAMES et al., 2014; RASCHKA, 2017).

A partir do conjunto total de dados analisados, a “raiz” da árvore, o algoritmo seleciona variáveis preditoras para cada partição possível, os “nós”, por uma medida de impureza definida de acordo com a distribuição de categorias das variáveis previstas nos subgrupos derivados dessas divisões possíveis, gerando um “ramo” até que um número mínimo de elementos na subdivisão seja atingido ou até que não haja mais ganhos na previsão (TAN et al, 2019 & THERNEAU, ATKINSON & FOUNDATION, 2019). As “folhas” da árvore representam categorias dos resultados mais recorrentes, como resultado dessas divisões.

Na construção da árvore de decisão foi utilizado o 10-fold cross-validation em três repetições para a seleção do hiper parâmetro de profundidade. O processo de validação cruzada aponta o valor do hiper parâmetro a ser utilizado, sendo indicado o valor 2 como aquele de maior acurácia. A profundidade da árvore representa o número de “perguntas” aos dados que antecedem a tomada de decisão final de qual é a melhor classificação para aquele conjunto dos dados.

O 10-fold cross-validation é uma técnica que particiona o conjunto de dados em subconjuntos mutuamente exclusivos de treino e teste que serão utilizados para avaliar a capacidade da predição do modelo. A amostra original é dividida em 10 sub amostras aleatórias que são utilizadas, uma a uma, para o ajuste do modelo considerando os valores avaliados do hiper parâmetro (treino) enquanto os subconjuntos restantes são utilizados para validação (teste). O processo é repetido em 10 vezes, isso significa que cada observação é utilizada uma única vez o que lhe confere o status de reamostragem (STEYERBERG, 2009). O uso desta técnica permite avaliar o comportamento da acurácia do modelo para cada valor avaliado do hiper parâmetro.

O modelo indicado como mais acurado na validação cruzada resultou em uma árvore simples e de baixa complexidade, indicando características marcantes na predição da hipertensão mascarada. O custo de lidar com esse algoritmo de modo simples pode ser um resultado objetivo, porém, que não permite aprofundar a discussão e o conhecimento sobre o problema.

Com o intuito de aprofundar o conhecimento sobre as características que representam a hipertensão mascarada, optou-se por avaliar a conformação das árvores de decisão considerando valores do hiper parâmetro de profundidade a partir de 2, observando-se as alterações na acurácia e na curva ROC, bem como na estrutura da

árvore, e seu potencial de discriminar características de interesse na predição da hipertensão mascarada.

Conforme o aumento da profundidade, observou-se aumento na complexidade das árvores obtidas sem que houvesse alterações substanciais na acurácia. A partir da profundidade 5 o modelo tornou-se muito específico, o que diminui as chances de generalização, além de prejudicar sua compreensão e aplicação e que pode refletir um sobreajuste aos dados.

Neste sentido, a decisão pela árvore que melhor representa o objetivo proposto neste estudo levou em conta o custo-complexidade, isto é, um modelo com simplicidade e legibilidade, e que some conhecimento sobre o tema.

As análises foram realizadas no software de livre acesso R i386, versão 3.3.1. A biblioteca rpart foi usada para ajustar o modelo da árvore de decisão. A biblioteca caret foi usada para ajustar o parâmetro de profundidade máxima com a validação cruzada de 10 vezes, e a biblioteca rattle foi usada para obter os gráficos da árvore de decisão.

## **8. COMITÊ DE ÉTICA**

Esta dissertação se insere no contexto do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, n. 13065) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) dos seis centros de pesquisa do estudo. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste estudo foram utilizados os dados não identificados dos participantes.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 RESULTADOS GERAIS

Nesta seção será apresentada: a) descrição dos participantes do estudo suplementar em relação aos participantes CI-RJ; b) identificação e análise exploratória dos padrões de comportamento da PA em Hipertensão Mascarada, Hipertensão Medicada, Hipertensão não Medicada e Normotensão Sustentada nos participantes do estudo suplementar do MAPA e c) identificação da Hipertensão Mascarada e Normotensão sustentada por meio de árvore de classificação e das características que permitem diferenciá-las nos participantes ELSA-Brasil, CI-RJ.

Participantes que realizaram o monitoramento da pressão arterial, incluindo os critérios de inclusão do estudo da Hipertensão Mascarada, se mostraram muito semelhantes ao conjunto da coorte ELSA-Brasil do CI-RJ. Comparando os grupos observa-se que distribuição entre os sexos é balanceada, o mesmo ocorre entre as faixas etárias, no grupo de elegíveis a prevalência de participantes na faixa etária mais jovem comparado aos não participantes do MAPA.

A escolaridade foi mais elevada entre os participantes que fizeram o monitoramento da pressão arterial, relatou maior consumo de álcool e menor prevalência de diabetes. Na população estudada, houve um predomínio de mulheres (53,2%), grupo que apresentou maior escolaridade (Tabela 1).

Dos 817 participantes elegíveis que realizaram o monitoramento da pressão arterial, 34,5% foram considerados hipertensos pela medida casual. Como esperado, os valores tensórios foram mais elevados entre os hipertensos. A mediana da PAS entre os hipertensos foi de 124,5 mmHg, já entre os normotensões mostrou-se mais baixa: 112 mmHg. Comportamento equivalente foi observado na PAD, com valores mais baixos para os normotensos. A diferença mostrou-se significativa entre ambos os grupos (Tabela 2).

Tabela 1: Caracterização da população de estudo, ELSA-Brasil, CI-RJ, 2012-2014.  
Participantes CI-RJ da primeira visita. Estudo da Hipertensão Mascarada.

	Não realizaram o MAPA 806	Elegíveis que realizaram o MAPA 817	Total 1623
<b>Sexo</b>			
Masculino	361 (44.8)	406 (49.7)	767 (47.3)
Feminino	445 (55.2)	411 (50.3)	856 (52.7)
<b>Faixa etária</b>			
35 a 44 anos	86 (10.7)***	158 (19.3)***	244 (15)
45 a 54 anos	288 (35.7)	400 (49)	688 (42.4)
55 a 64 anos	303 (37.6)	237 (29)	540 (33.3)
65 a 74 anos	114 (14.1)	22 (2.7)	136 (8.4)
Mais de 74 anos	15 (1.9)	0 (0)	15 (0.9)
<b>Escolaridade</b>			
Fundamental Incompleto	15 (1.9)***	1 (0.1)***	16 (1)
Fundamental Completo	22 (2.7)	1 (0.1)	23 (1.4)
Médio Completo	249 (30.9)	165 (20.2)	414 (25.5)
Superior Completo	520 (64.5)	650 (79.6)	1170 (72.1)
<b>Raça</b>			
Preta	115 (14.3)	97 (11.9)	212 (13.1)
Parda	250 (31.2)	236 (29.1)	486 (30.1)
Branca	418 (52.1)	452 (55.7)	870 (53.9)
Amarela	14 (1.7)	18 (2.2)	32 (2)
Indígena	5 (0.6)	9 (1.1)	14 (0.9)
<b>Renda per capita median(IQR)</b>			
	2643.4 (1617.1,3939.2)	2695.2 (1865.8,3939.2)	2695.2 (1865.8,3939.2)
<b>Tabagismo</b>			
Nunca fumou	456 (56.6)	506 (61.9)	962 (59.3)
Ex fumante	269 (33.4)	226 (27.7)	495 (30.5)
Fumante	81 (10)	85 (10.4)	166 (10.2)
<b>Consumo de álcool</b>			
Nunca usou	130 (16.4)***	100 (12.3)***	230 (14.3)
Ex usuário	169 (21.3)	130 (15.9)	299 (18.6)
Usuário	495 (62.3)	586 (71.8)	1081 (67.1)
<b>Obesidade</b>			

Não	551 (71.1)	599 (73.4)	1150 (72.3)
Sim	224 (28.9)	217 (26.6)	441 (27.7)
Obesidade abdominal			
Não	390 (49.2)	455 (55.7)	845 (52.5)
Sim	402 (50.8)	362 (44.3)	764 (47.5)
SP de atividade física			
median(IQR)	412 (0,1214)	438 (0,1197)	438 (0,1200)
IMC			
median(IQR)	3 (2,4)	3 (2,4)	3 (2,4)
Relação cintura quadril			
median(IQR)	0.9 (0.9,1)	0.9 (0.9,1)	0.9 (0.9,1)
Baixo HDL			
Não	605 (77.4)	634 (77.8)	1239 (77.6)
Sim	177 (22.6)	181 (22.2)	358 (22.4)
Hipertrigliceridemia			
Não	554 (70.8)	608 (74.6)	1162 (72.8)
Sim	228 (29.2)	207 (25.4)	435 (27.2)
Diabetes			
Não	679 (86.8)***	756 (92.8)***	1435 (89.9)
Sim	103 (13.2)	59 (7.2)	162 (10.1)

Fonte: a Autora, 2020.

Legenda: p-valor \*\*\* <0,001.

Tabela 2: Distribuição das medidas da PAS e PAD de consultório, ELSA-Brasil, 2012-2014.

<b>Total</b>	<b>Hipertensão 281</b>	<b>Normotenso 536</b>
<b>PAS</b>		
Mediana (IQR)	124.5 (116.5,136)***	112 (104.5,119)***
<b>PAD</b>		
Mediana (IQR)	81 (74,90)***	74 (68,79)***
<b>Frequência cardíaca</b>		
mean(SD)	69.2 (10.4)	70.1 (9.6)

Fonte: a Autora, 2020.

Legenda: p-valor \*\*\*<0,001

Entre valores referenciais obtidos pelo MAPA, a média da PA ao longo das 24 horas, no período diurno e noturno apresenta maior consistência porque apresenta melhor correlação com desfechos, lesões de órgãos-alvo e prognóstico cardiovascular. Adicionalmente, avalia o comportamento da PA ao longo do sono, bem como a elevação matinal e a resposta terapêutica ao longo das 24 horas. Por isso, será o parâmetro de escala utilizado para os valores tensórios dos grupos feita mais a diante e a distribuição será apresentada em mediana.

Dos participantes, 42,5% daqueles que se mostraram normotensos pela medida de consultório, mostraram-se hipertensos pelo MAPA (Hipertensão mascarada) e representam 26,5% do total dos participantes (Tabela 3). Dos hipertensos, 17% eram medicados (Tabela 3). As médias da PAS, PAD e pressão arterial de indivíduos com hipertensão medicada e hipertensão mascarada são similares, entre os períodos do dia e na estratificação das medidas da pressão arterial, porém na hipertensão mascarada os valores observados estão mais elevados do que os observados na hipertensão medicada nos três períodos pelas medidas ambulatoriais (Tabela 3). As medidas do período de vigília foram superiores aos demais turnos do dia para os quatro grupos (normotensão sustentada, hipertensão mascarada, hipertensão medicada e hipertensão não medicada), assim como as do sono foram inferiores aos demais períodos. As medidas obtidas em relação a média das 24 horas, por sua vez, foram superiores às medidas de consultório.

A diferença mediana entre a PAS e PAD casual e de 24 horas foi de 12 mmHg e 4,2 mmHg, respectivamente. Entre aqueles definidos como Hipertensão Mascarada foi

de 6,1 mmHg. Já entre hipertensos medicados foi inferior: 1,8. Entre os normotensos a diferença média entre a medida casual e a ambulatorial foi 9,4 mmHg na PAS e 3,5 mmHg na PAD. Entre os indivíduos com hipertensão não medicada, a diferença entre medida casual e ambulatorial foi 4 mmHg na PAS e 3,6 mmHg na PAD. As medidas de consultório foram mais elevadas do que de ambulatório (nas 24 horas).

Os valores de PA média dos indivíduos identificados com hipertensão mascarada foram superiores aos observados no grupo dos hipertensos medicados: 2,2mm Hg na vigília, 1,7mm Hg no sono e 2 mmHg nas 24horas. A mediana da PAS e PAD na hipertensão mascarada é mais próxima da Hipertensão Medicada se comparada à normotensão, mesmo na medida casual.

Há um nítido gradiente no padrão de comportamento da PA entre os grupos. Assim, a mediana aumenta em todos os períodos na medida em que os participantes evoluem da normotensão para os demais padrões de comportamento da pressão arterial.

A Tabela 4 evidencia as características dos participantes do estudo do mapa, conforme os grupos identificados por meio das medidas ambulatoriais. Indivíduos do sexo masculino são mais prevalentes em todos os grupos, exceto nos normotensos. Cerca de 60% dos indivíduos identificados com HM são do sexo masculino, bem como 83,3% daqueles com Hipertensão não medicada.

Entre os indivíduos identificados com HM 49,6% possui de 45 a 54 anos e 72% entre 35 e 54 anos. Por outro lado, maior prevalência de indivíduos do estudo 49% é observada exatamente nessa faixa etária (45 a 54 anos). O nível de escolaridade de um modo geral é alta 79,6% dos participantes possuem ensino superior e 20,2% ensino médio completo. Entre os indivíduos com HM cerca de 52% são não brancos, porém 55,7% dos indivíduos do estudo se auto declararam da cor branca, 29,1% da cor parda e 11,9% preta.

A obesidade foi prevalente em 26,6% dos indivíduos do estudo. Entre os Hipertensos medicados 40,5% são obesos. A prevalência de obesidade entre os HM, neste caso, foi próxima da observada entre os indivíduos normotensos. Porém, a prevalência de obesidade abdominal foi mais equilibrada 44,3% dos indivíduos do estudo apresentaram obesidade abdominal com gradiente entre os grupos.

A prevalência de hipertrigliceridemia entre HM, Hipertensos medicados e não medicados foi similar 30,7%, 35,9% e 31,2%, respectivamente, e 12,7% entre os normotensos. A prevalência de diabetes no estudo foi 13,4% sendo mais prevalente entre os Hipertensos Medicados.

A mediana do IMC foi similar entre os grupos, porém maior entre aqueles com hipertensão medicada ( $p$ -valor  $< 0.001$ ); a mediana da relação cintura quadril foi similar entre os grupos, bem como a mediana da renda per capita.

O Gráfico 1 é baseado na hora exata da leitura das medidas repetidas da PAS e PAD por meio da monitorização, assim evidencia a média do comportamento da PA dos grupos ao longo das 24 horas. As linhas verticais demarcam a mediana da data hora do acordar e data hora do dormir dos participantes e as linhas tracejadas evidenciam duas horas antes e posteriores ao despertar.

As curvas da PA daqueles com Hipertensão Medicada e Hipertensão Mascarada se sobrepõem em dois momentos do dia, nas duas horas que antecedem o momento do despertar e no despertar, sendo nesse intervalo o único momento no qual a média dos valores da PA dos indivíduos com Hipertensão Mascarada esteve abaixo da média das medidas da hipertensão medicada. Ao longo das 24 horas a média da pressão arterial dos indivíduos com Hipertensão Mascarada foi superior em relação aos hipertensos medicados. As curvas sugerem que após as duras horas do despertar a média da pressão arterial entre os indivíduos com hipertensão mascarada continua se elevando enquanto entre os hipertensos medicados há uma tendência de estabilização nas horas seguintes. Indivíduos com hipertensão não medicada comparados aos demais grupos possuem valores médios da PA mais elevados ao longo das 24 horas (Figura 5).

Tabela 3: Descrição do comportamento da pressão arterial ambulatorial, ELSA-Brasil, 2012-2016.

<b>Total</b>	<b>Hipertensão Mascarada 228</b>	<b>Hipertensão Medicada 233</b>	<b>Hipertensão Não Medicada 48</b>	<b>Normotenso 308</b>
<b>Consultório</b>				
PAS				
Mediana (IQR)	117 (112.9,125.6) ***	122 (114.5,131.5) ***	141 (132,148.2) ***	107.5 (100.5,113) ***
PAD				
Mediana IQR)	79 (74.5,82.5) ***	78 (73,85) ***	92.8 (90.9,96.5) ***	69.8 (65.5,74.5) ***
Frequência cardíaca				
Média (SD)	70.3 (9.6) **	68.3 (10.3) **	73.4 (10.2) **	69.9 (9.6) **
<b>Média Ambulatorial Vigília</b>				
PAS				
Mediana (IQR)	133.2 (126.8,138.4) ***	131.2 (122.8,140.3) ***	141.9 (132.9,146.4) ***	120.7 (115.2,125.1) ***
PAD				
Mediana (IQR)	86.6 (83.3,90.6) ***	82.9 (77.3,88.5) ***	92.5 (89.8,98.8) ***	77.1 (72.9,80) ***
PA				
Mediana (IQR)	101.7 (98.9,105.7) ***	98.8 (92.8,106.2) ***	109.4 (105.3,114.5) ***	91.7 (88,95.1) ***
Frequência cardíaca				
Mediana (IQR)	78.9 (73.1,86.6) *	76.2 (69.1,84.8) *	80.3 (75,85.4) *	77.5 (72.6,83.9) *
Pressão de pulso				
Mediana (IQR)	44.9 (41.2,50.4) ***	48.7 (42.8,54.5) ***	45.5 (41.2,50.2) ***	43.1 (40,47.6) ***

**Média Ambulatorial sono**

PAS

median(IQR)	117.7 (111.7,123.3) ***	116.5 (108,124) ***	124.3 (115.7,129.9) ***	104.2 (98.9,108.3) ***
-------------	-------------------------	---------------------	-------------------------	------------------------

PAD

Mediana (IQR)	71.7 (68.2,76) ***	69.1 (63.5,75.6) ***	79.6 (73.1,83.7) ***	62 (57.8,65.2) ***
---------------	--------------------	----------------------	----------------------	--------------------

PA

Mediana n(IQR)	86.9 (83.7,91.3) ***	85.2 (79.3,92.4) ***	94.9 (87.7,99.3) ***	76.1 (72.4,79.4) ***
----------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Frequência cardíaca

Mediana (IQR)	66.6 (61,73)	65.6 (59.2,70.9)	65.8 (61.6,71.5)	65.4 (59.9,70.7)
---------------	--------------	------------------	------------------	------------------

Pressão de pulso

Mediana (IQR)	44.3 (40.3,49.5) ***	46.6 (41.6,52.6) ***	44.7 (40.6,48.6) ***	42.1 (38.9,46.2) ***
---------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

**Média Ambulatorial****24 horas**

PAS

Mediana (IQR)	129 (123.5,134.2) ***	128.1 (119.5,136.4) ***	137 (128.5,142.4) ***	116.4 (111.4,120.6) ***
---------------	-----------------------	-------------------------	-----------------------	-------------------------

PAD

Mediana (IQR)	83.2 (79.9,86.1) ***	79.8 (74.3,85) ***	89.2 (86.8,95.9) ***	73.3 (69.6,76.2) ***
---------------	----------------------	--------------------	----------------------	----------------------

PA

Mediana (IQR)	97.8 (94.7,101.6) ***	95.8 (89.3,102.4) ***	105.9 (100.8,110.4) ***	88 (84.5,90.6) ***
---------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------

Frequência cardíaca

---

Mediana (IQR)	75.7 (70.8,82.6)*	74.3 (67,81.1)*	77.4 (72.4,80.9)*	74.4 (69.3,80.5)*
Pressão de pulso				
Mediana n(IQR)	44.7 (41.3,50.3)***	48.5 (42.3,53.5)***	44.8 (41.6,49.4)***	42.7 (39.7,47.2)***

---

Fonte: a Aurora, 2020.

Legenda: p-valor: \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* <0,001

Tabela 4: Descrição das características sociais, demográficas e biológicas, ELSA-Brasil, CI-RJ.

	Hipertensão Mascarada	Hipertensão Medicada	Hipertensão Não Medicada	Normotenso
<b>Total</b>	228	233	48	308
<b>Obesidade</b>				
Não	180 (30.1)***	138 (23)***	34 (5.7)***	247 (41.2)***
Sim	48 (22.1)	94 (43.3)	14 (6.5)	61 (28.1)
<b>Obesidade abdominal</b>				
Não	134 (29.5)***	96 (21.1)***	24 (5.3)***	201 (44.2)
Sim	94 (26)	137 (37.8)	24 (6.6)	107 (29.6)
<b>Baixo HDL</b>				
Não	179 (28.2)	171 (27)	36 (5.7)	248 (39.1)
Sim	49 (27.1)	60 (33.1)	12 (6.6)	60 (33.1)
<b>Hipertrigliceridemia</b>				
Não	158 (26)***	148 (24.3)***	33 (5.4)***	269 (44.2)***
Sim	70 (33.8)	83 (40.1)	15 (7.2)	39 (18.8)
<b>Nível Educacional</b>				
Fundamental Incompleto	1 (100)***	0 (0)***	0 (0)***	0 (0)***
Fundamental Completo	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Médio Completo	48 (29.1)	60 (36.4)	18 (10.9)	39 (23.6)
Superior Completo	179 (27.5)	173 (26.6)	29 (4.5)	269 (41.4)

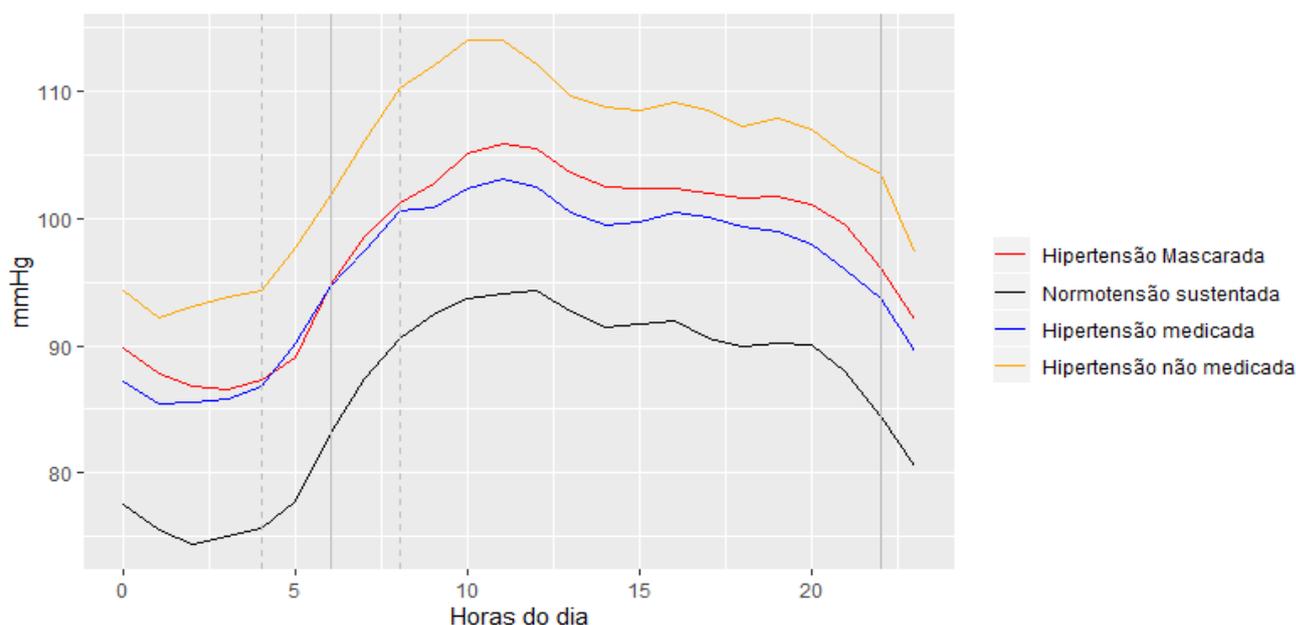
<b>Grupo de idade</b>				
35 a 44 anos	51 (32.3) ***	23 (14.6) ***	9 (5.7) ***	75 (47.5) ***
45 a 54 anos	113 (28.2)	101 (25.2)	28 (7)	158 (39.5)
55 a 64 anos	61 (25.7)	98 (41.4)	9 (3.8)	69 (29.1)
65 a 74 anos	3 (13.6)	11 (50)	2 (9.1)	6 (27.3)
<b>Tabagismo</b>				
Nunca fumou	142 (28.1)	135 (26.7)	29 (5.7)	200 (39.5)
Ex fumante	58 (25.7)	78 (34.5)	12 (5.3)	78 (34.5)
Fumante	28 (32.9)	20 (23.5)	7 (8.2)	30 (35.3)
<b>Consumo de Álcool</b>				
Nunca usou	17 (17)	28 (28)	7 (7)	48 (48)
Ex usuário	38 (29.2)	40 (30.8)	7 (5.4)	45 (34.6)
Usuário	173 (29.5)	164 (28)	34 (5.8)	215 (36.7)
<b>Diabetes prevalente na onda 2</b>				
Não	197 (27.9) ***	174 (24.6) ***	42 (5.9) ***	293 (41.5) ***
Sim	31 (28.4)	57 (52.3)	6 (5.5)	15 (13.8)
<b>Sexo</b>				
Masculino	137 (33.7) ***	134 (33) ***	40 (9.9) ***	95 (23.4) ***
Feminino	91 (22.1)	99 (24.1)	8 (1.9)	213 (51.8)
<b>Raça/cor</b>				
Preta	26 (26.8) ***	37 (38.1) ***	11 (11.3) ***	23 (23.7) ***
Parda	81 (34.3)	67 (28.4)	18 (7.6)	70 (29.7)
Branca	109 (24.1)	122 (27)	19 (4.2)	202 (44.7)

Amarela	5 (27.8)	2 (11.1)	0 (0)	11 (61.1)
Indígena	6 (66.7)	2 (22.2)	0 (0)	1 (11.1)
<b>IMC</b>				
median(IQR)	26.9 (24.6,29.3) ***	29 (26.2,32.3) ***	27.9 (26.2,30.2) ***	25.4 (22.8,28.7) ***
<b>Relação cintura quadril</b>				
median(IQR)	0.9 (0.9,1) ***	1 (0.9,1) ***	1 (0.9,1) ***	0.9 (0.8,0.9) ***
<b>Soma ponderada de A.física</b>				
median(IQR)	480 (0,1165.5)	396 (0,960)	438 (0,1324.5)	480 (0,1386)
<b>Renda percapta</b>				
median(IQR)	2643.4 (1710.4,3628.2) ***	2954.4 (1865.8,3939.2) ***	2280.5 (1363.1,2954.4) ***	2954.4 (2280.5,3939.2) ***

Fonte: a Autora, 2020.

Legenda: p-valor: \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* <0,001.

Figura 5: Comportamento da Pressão Arterial, nas 24horas entre grupos, ELSA-Brasil, CI-RJ.



Fonte: a Autora, 2020.

A carga de pressão representa a porcentagem de batidas acima do valor considerado normal. Dessa forma os limites estabelecidos para o cálculo desse marcador foram: PAS  $\geq$  135 mmHg na vigília, PAS  $\geq$  120 mmHg no sono, PAD  $\geq$  85 mmHg na vigília, PAD  $\geq$  70 no sono.

As cargas de PAS e PAD segundo grupo fornece informações prognósticas coerentes com o perfil citado, ou seja, a mediana da carga de pressão arterial dos normotensos é inferior à observada nos demais grupos, daqueles com hipertensão não medicada é superior e da Hipertensão Mascarada mantém valores próximos da hipertensão medicada.

Entre os indivíduos identificados com hipertensão mascarada, 57,4% possui carga de pressão sistólica no sono nas faixas entre <25% a <50%; entre hipertensos medicados 62,2% possuem carga de pressão na mesma faixa e período. A prevalência de hipertensão mascarada, hipertensão medicada e carga de pressão sistólica na vigília nessa mesma faixa é semelhante ao sono 54,8% e 58,8%, respectivamente. Entre aqueles identificados com Hipertensão Medicada, 64,6% possuem carga de pressão sistólica entre  $\geq$ 50% a  $\geq$  75% no sono e 68,8% nessa mesma faixa na vigília.

Tabela 5: Carga de Pressão Sistólica e Diastólica na vigília e sono, ELSA-Brasil.

Total	Hipertensão Mascarada 228	Hipertensão Medicada 233	Hipertensão Não Medicada 48	Normotenso 308
<b>Carga de Pressão Sistólica</b>				
<b>Sono</b>				
Mediana (IQR)	0.4 (0.1,0.7) ***	0.4 (0.1,0.7) ***	0.7 (0.4,0.9) ***	0 (0,0.1) ***
<b>Vigília</b>				
Mediana (IQR)	0.4 (0.2,0.7) ***	0.4 (0.1,0.7) ***	0.8 (0.4,0.9) ***	0.1 (0,0.1) ***
<b>Carga de Pressão Diastólica</b>				
<b>Sono</b>				
median(a IQR)	0.7 (0.5,0.8) ***	0.5 (0.2,0.8) ***	0.8 (0.6,1) ***	0.1 (0,0.3) ***
<b>Vigília</b>				
Mediana (IQR)	0.6 (0.4,0.8) ***	0.4 (0.1,0.7) ***	0.9 (0.8,1) ***	0.1 (0,0.3) ***

Legenda: p-valor: \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* <0,001

Tabela 6: Carga de Pressão Sistólica por período e faixas, ELSA-Brasil.

	Carga de Pressão Sistólica no Sono				Carga de Pressão Sistólica na vigília			
	<25%	>=25% a <50%	>=50% a <75%	>= 75%	<25%	>=25% a <50%	>=50% a <75%	>= 75%
<b>Normotenso</b>	91,9	6,2	1,6	0,0	88,6	10,1	1,3	0,0
<b>Hipertensão Mascarada</b>	35,5	21,9	22,4	19,7	28,5	26,3	27,2	18,0
<b>Hipertensão Medicada</b>	39,5	22,7	15,9	21,5	39,5	19,3	16,7	24,5
<b>Hipertensão Não Medicada</b>	20,8	14,6	18,8	45,8	10,4	20,8	14,6	54,2

Fonte: a Autora, 2020.

De modo semelhante à carga de pressão diastólica por período na faixa < 25% é superior entre os indivíduos com normotensão e hipertensão medicada. E, da mesma forma que na carga de pressão sistólica a prevalência de indivíduos nas faixas superiores >= 50% da carga de pressão é maior entre aqueles com hipertensão mascarada e hipertensão não medicada.

No período do sono 71% dos indivíduos com hipertensão mascarada e 85,5% daqueles com hipertensão não medicada possuem carga de pressão diastólica >= 50% a >= 75%. A percentagem de medidas acima dos valores de normalidade é superior a 50% durante a vigília em 68% dos indivíduos com hipertensão mascarada e em 91,7% dos indivíduos com hipertensão não medicada.

Com a MAPA é possível identificar o comportamento da PA ao longo do sono através da diferença percentual entre as médias vigília e do sono. Neste estudo o descenso foi calculado por meio da variação da PAS e PAD, por meio da diferença entre a média da PAS na vigília e no sono x 100 / pela média da PAS na vigília, seguindo o mesmo cálculo para a PAD.

O descenso para a PAS e PAD foi categorizado considerando: (a) normal quando a redução observada da PA ao longo do sono em relação à vigília permaneceu entre 10 e 20%; (b) ausente quando com a redução <= 0; (c) atenuado quando a redução da PA > 0 e < 10% e (d) atenuado na presença de uma redução > 20%. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa no descenso acentuado da PAS e PAD. Observa-se que entre os indivíduos com descenso acentuado (> 20% de redução da PAS durante o sono), 40% são normotensos, 30% estão no grupo da HM e 24,6% na

hipertensão medicada. Já no padrão de descenso acentuado da PAD 45,4% dos indivíduos são normotensos e a prevalência de indivíduos com HM e hipertensão medicada nesse padrão noturno é idêntica.

Tabela 7: Carga de Pressão Diastólica por período, ELSA-Brasil.

	Carga de PAD no Sono				Carga de PAD na Vigília			
	<25%	>=25% a <50%	>=50% a <75%	>= 75%	<25%	>=25% a <50%	>=50% a <75%	>= 75%
<b>Normotenso</b>	67,2	27,9	3,9	0,6	73,4	22,7	3,9	0,0
<b>Hipertensão Mascarada</b>	7,9	20,6	37,3	33,8	11,0	21,1	36,4	31,6
<b>Hipertensão Medicada</b>	26,2	23,6	21,5	28,3	35,2	21,5	21,0	22,3
<b>Hipertensão Não Medicada</b>	6,3	8,3	16,7	68,8	4,2	4,2	12,5	79,2

Fonte: a Autora, 2020.

Tabela 8: Descenso noturno, PAS e PAD, ELSA-Brasil.

	<b>Hipertensão Mascarada</b>	<b>Hipertensão Medicada</b>	<b>Hipertensão Não Medicada</b>	<b>Normotenso</b>
<b>Total</b>	<b>228</b>	<b>233</b>	<b>48</b>	<b>308</b>
<b>Descenso noturno</b>				
<b>PAS</b>				
Descenso acentuado	20 (30.8) ***	16 (24.6) ***	3 (4.6) ***	26 (40) ***
Descenso atenuado	86 (35.5)	79 (32.6)	16 (6.6)	61 (25.2)
Descenso ausente	2 (11.1)	13 (72.2)	2 (11.1)	1 (5.6)
Descenso normal	119 (24.3)	124 (25.4)	27 (5.5)	219 (44.8)
<b>PAD</b>				
Descenso acentuado	76 (25) ***	75 (24.7) ***	15 (4.9) ***	138 (45.4) ***
Descenso atenuado	40 (36.7)	47 (43.1)	6 (5.5)	16 (14.7)
Descenso ausente	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0)
Descenso normal	108 (27.4)	108 (27.4)	25 (6.3)	153 (38.8)

Fonte: a Autora, 2020.

Legenda: p-valor: \* &lt; 0,05, \*\* &lt; 0,01, \*\*\* &lt;0,001

### 9.1.1 Normotensão e Hipertensão Mascarada

Os participantes identificados com hipertensão mascarada pelas medidas ambulatoriais diferem dos normotensos, sobretudo em relação às características: hipertrigliceridemia, diabetes, sexo, raça, IMC, relação cintura quadril e renda per capita (p-valor <0,001). Entre aqueles com hipertrigliceridemia, 64,2% possuem hipertensão mascarada. Dos participantes identificados com diabetes prevalente, 67,4% apresentou hipertensão mascarada. Entre os homens, 59,1% apresentou hipertensão mascarada, entre as mulheres esta magnitude foi menor. Entre pretos e pardos 53,1% e 53,6%, respectivamente, estão no grupo de hipertensos. A mediana da relação cintura-quadril é igual entre ambos os grupos, apesar de a diferença ser estatisticamente significativa. A renda per capita dos indivíduos identificados com hipertensão mascarada é menor. Na comparação entre esses dois grupos foram utilizadas as mesmas variáveis das sessões anteriores.

Tabela 9: Descrição das características sociais, demográficas e biológicas na normotensão e hipertensão mascarada, ELSA-Brasil, CI-RJ.

	<b>Hipertensão Mascarada</b>	<b>Normotenso</b>	<b>Total</b>
	228	308	536
<b>Sexo</b>			
Masculino	137 (60.1)***	95 (30.8)***	232 (43.3)
Feminino	91 (39.9)	213 (69.2)	304 (56.7)
<b>Grupo de idade</b>			
35 a 44 anos	51 (22.4)	75 (24.4)	126 (23.5)
45 a 54 anos	113 (49.6)	158 (51.3)	271 (50.6)
55 a 64 anos	61 (26.8)	69 (22.4)	130 (24.3)
65 a 74 anos	3 (1.3)	6 (1.9)	9 (1.7)
<b>Nível educacional</b>			
Fundamental Incompleto	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.2)
Médio Completo	48 (21.1)	39 (12.7)	87 (16.2)
Superior Completo	179 (78.5)	269 (87.3)	448 (83.6)
<b>Raça</b>			
Preta	26 (11.5)***	23 (7.5)***	49 (9.2)
Parda	81 (35.7)	70 (22.8)	151 (28.3)
Branca	109 (48)	202 (65.8)	311 (58.2)
Amarela	5 (2.2)	11 (3.6)	16 (3)
Indígena	6 (2.6)	1 (0.3)	7 (1.3)
<b>Renda per capita</b>			

median(IQR)	2643.4 (1710.4,3628.2)***	2954.4 (2280.5,3939.2)***	2747 969.6,3939.2)
<b>Fumo</b>			
Nunca fumou	142 (62.3)	200 (64.9)	342 (63.8)
Ex fumante	58 (25.4)	78 (25.3)	136 (25.4)
Fumante	28 (12.3)	30 (9.7)	58 (10.8)
<b>Uso de álcool</b>			
Nunca usou	17 (7.5)	48 (15.6)	65 (12.1)
Ex usuário	38 (16.7)	45 (14.6)	83 (15.5)
Usuário	173 (75.9)	215 (69.8)	388 (72.4)
<b>S.P de atividade física</b>			
median(IQR)	480 (0,1165.5)	480 (0,1386)	80 (0,1281.2)
<b>IMC</b>			
Magreza	1 (0.4)***	2 (0.6)***	3 (0.6)***
Eutrofia	64 (28.1)	140 (45.5)	204 (38.1)
Sobrepeso	115 (50.4)	105 (34.1)	220 (41)
Obeso	48 (21.1)	61 (19.8)	109 (20.3)
<b>Relação cintura quadril</b>			
median(IQR)	0.9 (0.9,1)***	0.9 (0.8,0.9)***	0.9 (0.8,1)
<b>Obesidade</b>			
Não	180 (78.9)	247 (80.2)	427 (79.7)
Sim	48 (21.1)	61 (19.8)	109 (20.3)
<b>Obesidade abdominal</b>			
Não	134 (58.8)	201 (65.3)	335 (62.5)
Sim	94 (41.2)	107 (34.7)	201 (37.5)
<b>Baixo HDL</b>			
Não	179 (78.5)	248 (80.5)	427 (79.7)
Sim	49 (21.5)	60 (19.5)	109 (20.3)
<b>Hipertrigliceridemia</b>			
Não	158 (69.3)***	269 (87.3)***	427 (79.7)
Sim	70 (30.7)	39 (12.7)	109 (20.3)
<b>Diabetes</b>			
Não	197 (86.4)***	293 (95.1)***	490 (91.4)
Sim	31 (13.6)	15 (4.9)	46 (8.6)

Fonte: a Autora, 2020.

Legenda: p-valor: \*\*\* <0,001.

### 9.1.1.1 Árvores de classificação

Os resultados a seguir evidenciam árvores de classificação ajustadas a partir de informações da visita dos participantes na primeira visita de acompanhamento nas quais a variável resposta é o grupo de classificação da pressão arterial: Hipertensão Mascarada e Normotensão, de modo binário. A tabela 10 apresenta a distribuição do valor da acurácia na respectiva profundidade durante o processo de validação cruzada, a partir de 2, valor indicado pelo método de validação cruzada, e as figuras 7 a 10 apresentam a estrutura das árvores nas profundidades de 2 a 5. A Figura 11 apresenta o comportamento da curva ROC para os modelos com profundidade de 2 a 5.

Tabela 10: Distribuição do valor da acurácia de acordo com o valor do hiperparâmetro *max depth*, que representa a profundidade máxima da árvore.

Profundidade (max depth)	Acurácia
2	0.6481862
3	0.6438307
4	0.6394986
5	0.6376467

Fonte: a Autora, 2020.

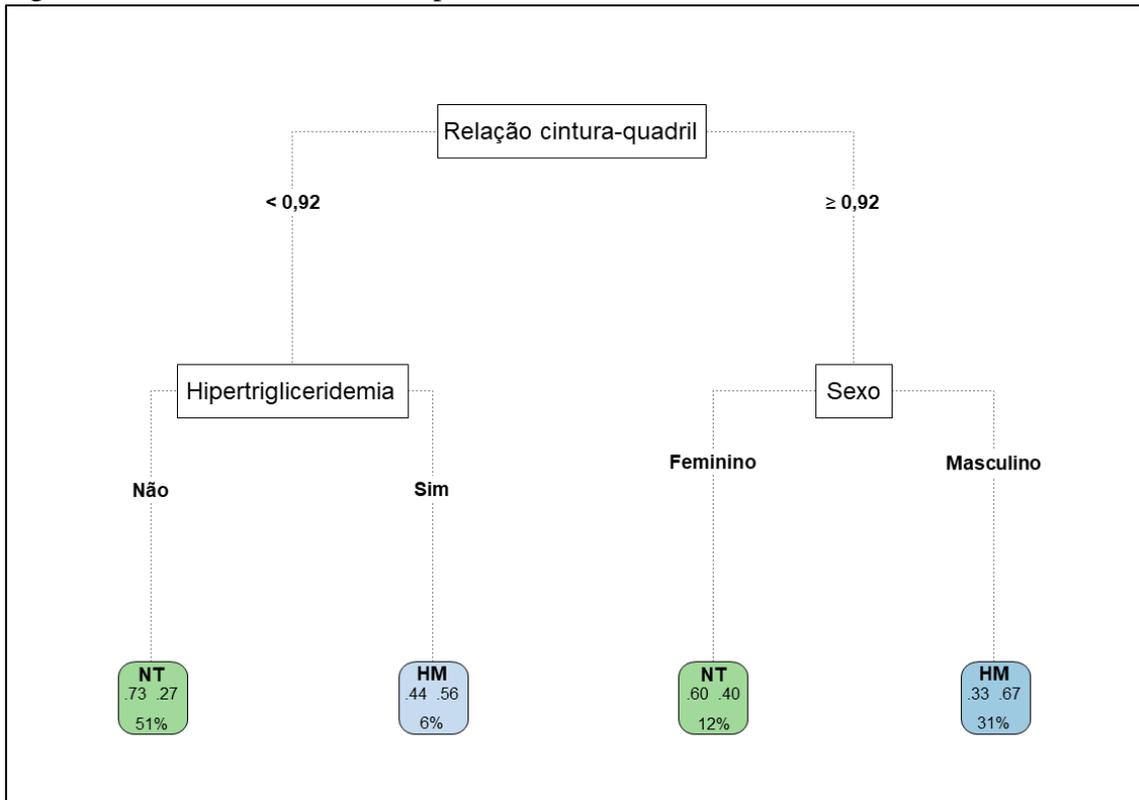
Observa-se que com o aumento da profundidade da árvore há uma ligeira diminuição na acurácia do modelo (Tabela 2), indicando uma ligeira queda na sua qualidade de predição, e não se observou alterações substanciais no comportamento da curva ROC (Figura 11).

Ao analisar a árvore de decisão é possível compreender como as categorias das covariáveis se relacionam com o desfecho, através da descrição dos ramos gerados desde a raiz até a folha terminal. Na folha terminal é possível observar a categoria do desfecho predita pelo ramo, sendo NT a Normotensão e HM a Hipertensão mascarada, a distribuição das categorias do desfecho, através dos dois valores decimais complementares no meio da forma, e a proporção (%) de indivíduos da amostra que possuem as características descritas pelos ramos que geraram a folha terminal. Além disto, quanto mais escura a cor da forma na folha terminal, maior a prevalência da categoria predita.

Com o aumento da profundidade observa-se que a complexidade dos modelos aumentou, gerando novas ramificações (Figuras 7 a 10), além de evidenciar a caracterização da Normotensão e da Hipertensão Mascarada através de nós terminais com maior prevalência

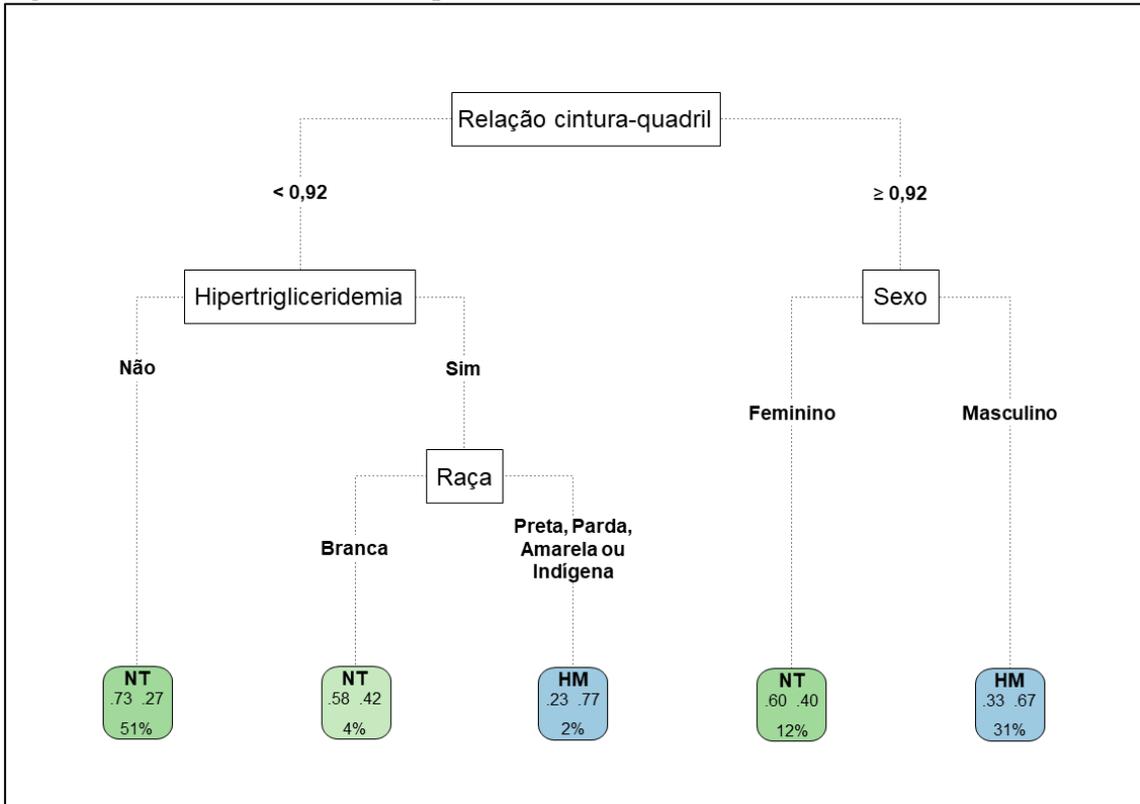
da categoria do desfecho predita, sobretudo nos ramos que representam uma maior proporção da amostra. Este aumento na complexidade permite um maior conhecimento sobre as características dos participantes relacionadas à hipertensão mascarada, e a obtenção de folhas terminais com maior concentração da categoria de desfecho predita indica uma maior capacidade da árvore distingui-la (ou predizer).

Figura 6: Árvore de decisão com profundidade máxima 2.



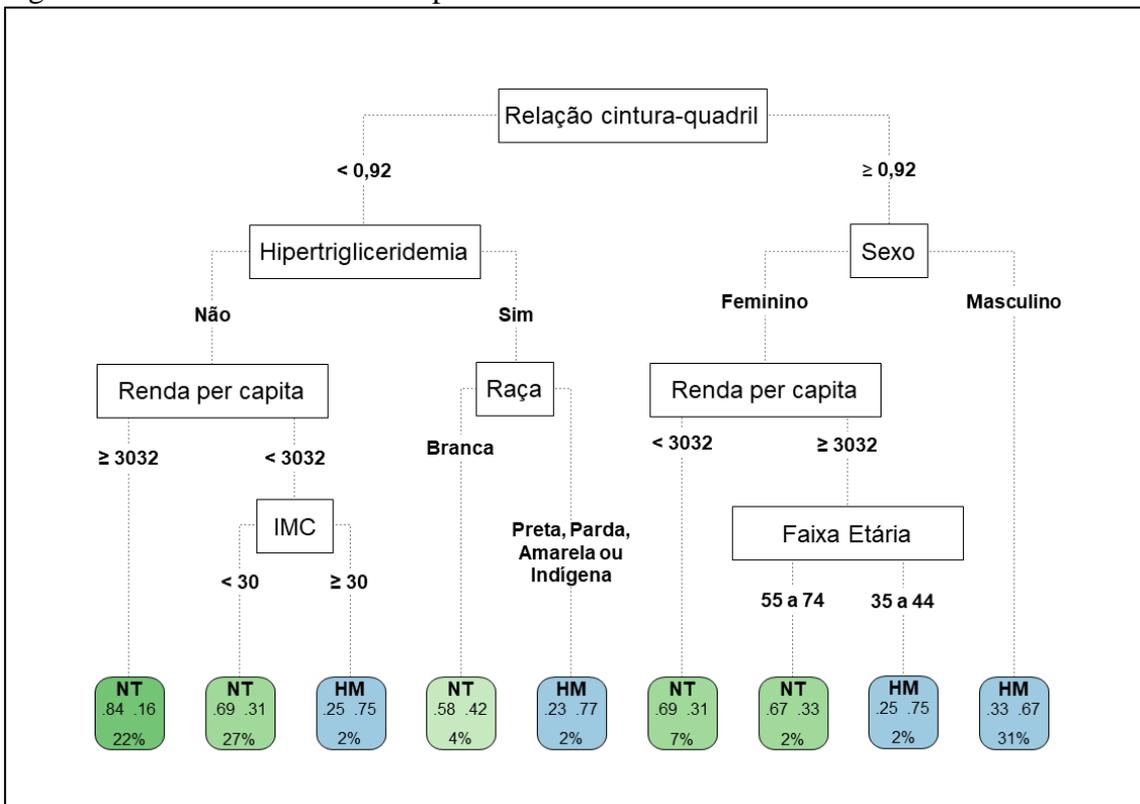
Fonte: a Autora, 2020.

Figura 7: Árvore de decisão com profundidade máxima 3



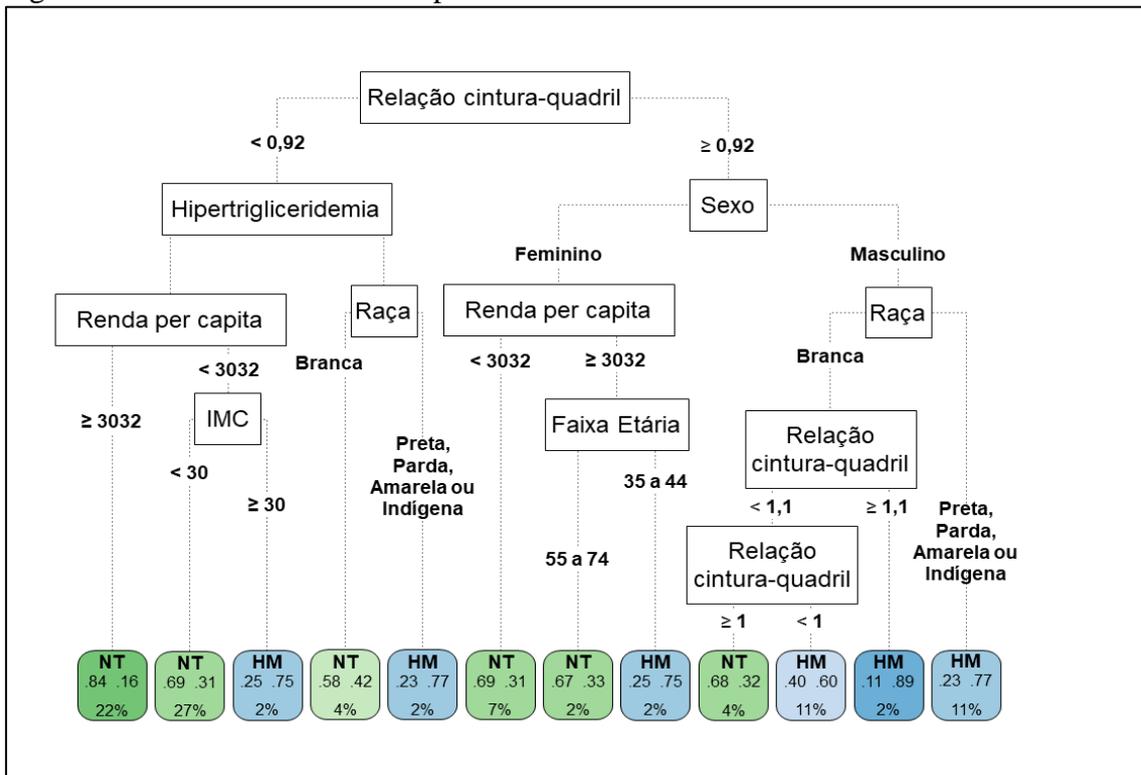
Fonte: a Autora, 2020.

Figura 8: Árvore de decisão com profundidade máxima 4



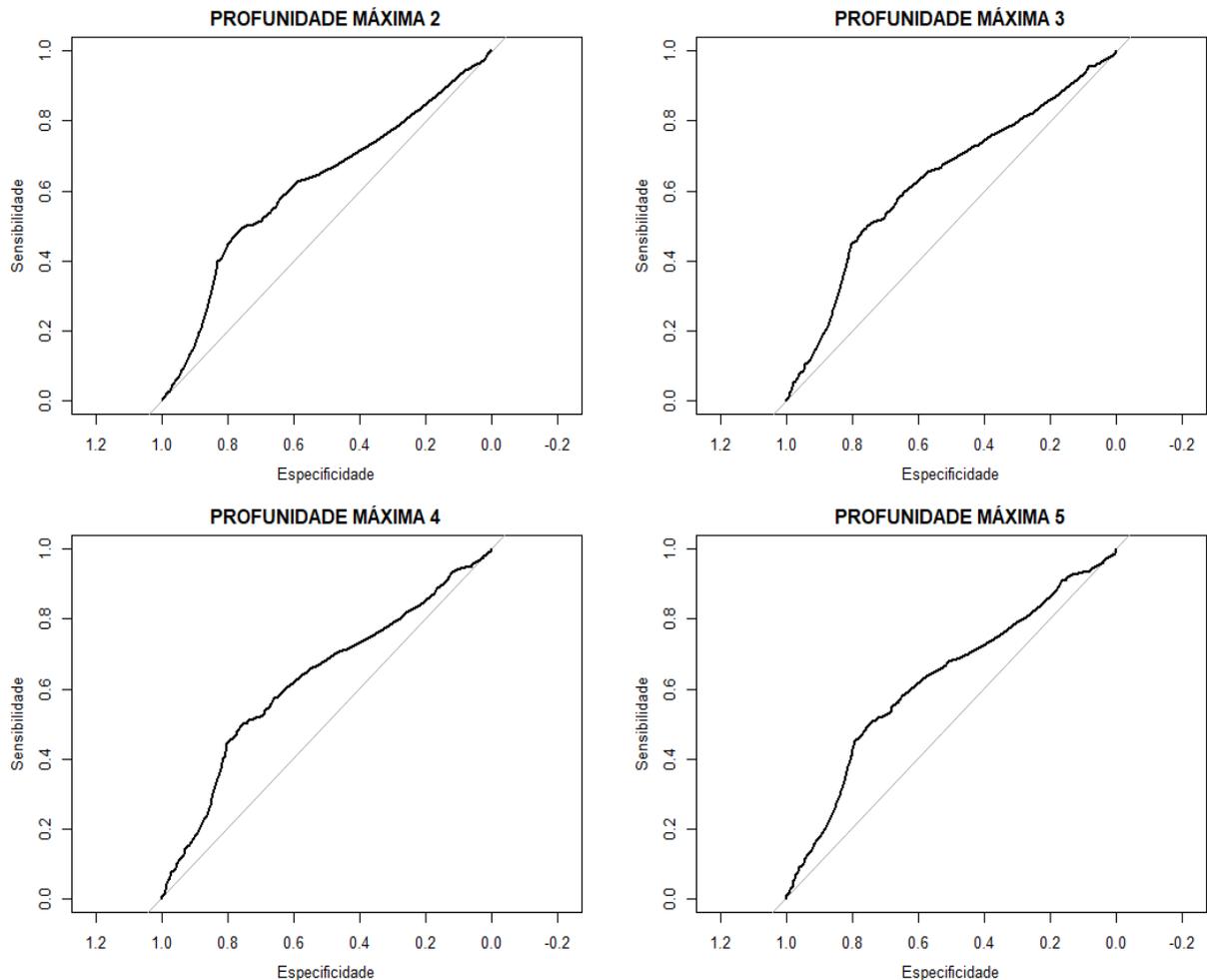
Fonte: a Autora, 2020.

Figura 9: Árvore de decisão com profundidade máxima 5.



Fonte: a Autora, 2020.

Figura 10: Curva ROC das árvores com profundidade de 2 a 5



Fonte: a Autora, 2020.

A árvore da Figura 7 foi a selecionada pela validação cruzada (profundidade 2), e indicou a Relação cintura-quadril (RCQ) como principal preditora associada ao status de hipertensão, seguida da Hipertrigliceridemia e Sexo. Nesta árvore a Hipertensão Mascarada se mostrou mais prevalente entre indivíduos com RCQ menor do que 0,92 cm que apresentam hipertrigliceridemia (56%) e entre indivíduos com RCQ maior ou igual a 0,92 cm e do sexo masculino (67%). Por outro lado a Normotensão Sustentada foi mais prevalente entre indivíduos com RCQ menor do que 0,92 cm e que não apresentam hipertrigliceridemia (73%), que correspondem a 51% da amostra, e entre indivíduos com RCQ maior ou igual 0,92 cm e do Sexo Feminino (60%), que correspondem, a 12% da amostra.

Com aumento da profundidade, outras variáveis se destacaram como preditoras da Hipertensão Mascarada, como a Raça (árvore 2, de profundidade 3), a renda per capita e a faixa etária (árvores 3 e 4, de profundidade 4 e 5, respectivamente). Estas características são

de fácil aferição e podem ajudar na compreensão dos determinantes da Hipertensão Mascarada, no âmbito da saúde pública.

A partir da árvore 4 (Figura 9), as novas ramificações apontaram que intervalos pequenos da RCQ (0,1%) como determinantes na predição da Hipertensão Mascarada, o que indica um aumento na especificidade do modelo e apontam para um sobre ajuste do mesmo à realidade da amostra avaliada. Desta forma, além da perda na acurácia, há uma perda no potencial de generalização e aplicação do modelo. Neste sentido, optou-se por avaliar a estrutura da árvore 3 (profundidade 4), para melhor entender a relação das covariáveis com o desfecho.

A Figura 8 destaca a estrutura da árvore selecionada que representa o objetivo de predição do estudo. As folhas terminais da árvore que representam as maiores proporções da amostra indicam que a hipertensão mascarada foi mais prevalente entre indivíduos de RCQ maior ou igual 0,92 cm do sexo masculino (67%), que representam 31% da amostra estudada, enquanto a Normotensão Sustentada foi mais prevalente entre indivíduos com RCQ menor que 0,92 cm sem hipertrigliceridemia de com renda per capita maior ou igual a R\$ 3032,00 (84%), que correspondem a 22% da amostra, e entre indivíduos na mesma faixa de RCQ e sem hipertrigliceridemia, mas com renda menor do que R\$ 3032,00 e com IMC menor ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (69%), que correspondem a 27% da amostra.

As folhas terminais que representam menores proporções da amostra indicam ainda que a hipertensão mascarada foi mais prevalente entre indivíduos de menor RCQ, sem hipertrigliceridemia, com menor renda apenas quando o IMC foi mais elevado (75%), e também entre indivíduos de menor RCQ com hipertrigliceridemia nas raças não brancas (77%). A Hipertensão Mascarada também foi indicada como mais prevalente entre indivíduos com RCQ maior ou igual a 0,92 cm do sexo feminino, com maior renda e em faixas etárias mais jovens (35 a 54 anos).

## 10. DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que 42,5% (n = 228) dos indivíduos normotensos do subestudo do MAPA (n = 817) identificados pela medida casual foram classificados como hipertensos nas medidas ambulatoriais, ou seja, 27,9% dos participantes foram classificados com HM em relação ao total de participantes do subestudo da HM (n = 817) e 13,69% em relação ao total de participantes do CI-RJ (n=1665).

A coorte “*Ohasama Study*” observou e o “*Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)*” observaram prevalência de HM de 16% e de 13%, respectivamente, entre os indivíduos não tratados para hipertensão (OHKUBO et al., 2005; HANSEN et al., 2006). Já o projeto “*European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)*” e o “*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study (PAMELA)*” identificaram prevalência de 12% e 8%, respectivamente (FAGARD et al., 2007; MANCIA et al., 2006).

O uso dos diferentes intervalos de tempo na avaliação de comportamentos da PA, PAS, PAD, frequência cardíaca e pressão de pulso ambulatorial permitiu identificar que as medidas variam conforme os períodos do dia em relação às medidas aferidas no estudo.

As taxas de prevalência observadas variam também em função do método utilizado para identificar os grupos nos estudos, pois nem todos diferenciam indivíduos com Hipertensão Medicada e não medicada, Hipertensão do Jaleco Branco e a Hipertensão Mascarada não controlada referente àqueles indivíduos que são Hipertensos Medicados, mas que os níveis pressóricos continuam acima do normal. Há ainda os estudos realizados com o MRPA em conjunto ou não com o MAPA para identificar a HM. Não há, portanto, um padrão único dos estudos para identificar a HM em relação ao tipo de monitoramento utilizado (MAPA x MRPA) ou agrupamentos dos indivíduos em padrões de comportamento da PA e status medicamentoso. Esses aspectos dificultam a comparação das medidas de prevalência, mas torna desafiador o debate sobre o tema junto aos grupos que estudam a PA em estudos longitudinais (Framingham, MONICA, PAMELA, ELSA-Brasil) e entre os que promovem os principais *guidelines* internacionais sobre a pressão arterial. Afinal, os resultados gerados pelos estudos epidemiológicos possuem impacto significativo nas mudanças das recomendações para controle e manejo da PA e servem de base para a formulação de políticas públicas de saúde.

Entre os valores do MAPA, a média da PA ao longo das 24 horas, no período diurno e noturno possui boa consistência e apresenta melhor correlação com desfechos, lesões de

órgãos-alvo e prognóstico cardiovascular. Além disso, avalia o comportamento da PA ao longo do sono, bem como a elevação matinal e a resposta terapêutica ao longo das 24 horas (SHIMBO et al., 2015; NOBRE et al., 2018). Conforme recomendação da 6ª Diretrizes da Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial (2018), utilizou-se como parâmetro de análise da PA os valores médios, pois estes se relacionam com desfechos cardiovasculares e com a estratificação de risco, considerando os limiares estabelecidos de vigília, sono e 24 horas.

Neste estudo da HM, a mediana da PA na vigília foi superior aos demais turnos do dia nos quatro grupos observados. Inversamente, a mediana no descenso noturno foi inferior aos demais períodos em todos os grupos. A mediana geral das 24 horas, por sua vez, foi superior à mediana geral da PA casual. A mediana da PA dos indivíduos identificados com HM foi superior ao grupo daqueles com Hipertensão Medicada sendo uma diferença de 2,2 mmHg na vigília, 1,7 mmHg durante o sono e 2 mmHg nas 24 horas. A mediana da PAS e PAD nas 24 horas dos indivíduos com HM é mais elevada e se aproxima mais da Hipertensão Medicada (~0,9 mmHg e 3,4 mmHg) comparada à normotensão (~12,6 mmHg e 9,9 mmHg).

Asayama et al. (2014) observaram de modo semelhante na média das 24 horas que os valores da PAS e PAD da HM se aproximam mais da Hipertensão Sustentada (~8,1 e 2,7 mmHg), porém os valores tensórios do segundo grupo são mais elevados e os autores diferenciaram hipertensos medicados dos não medicados. Os autores encontraram valores mais elevados nas diferenças entre HM e normotensos (~ 18 mmHg e 10,6 mmHg) entre os indivíduos com HM comparado aos indivíduos com normotensão nos outros períodos do dia.

Goristidi et al. (2014) identificaram que a diferença entre os valores tensórios da medida casual e ambulatorial aumenta à medida que o nível de risco cardiovascular global também aumenta. Ademais, os autores encontraram diferença significativa entre as duas medidas de acordo com o sexo mesmo com ambos tomando a mesma dose de anti-hipertensivo.

Nesse sentido, há no estudo da HM um gradiente no padrão de comportamento da PA conforme os indivíduos evoluem da normotensão em direção aos demais grupos de classificação da PA.

Em estudos que analisaram o MAPA, a pressão arterial média, PAS e PAD de consultório, geralmente, foram mais elevadas do que as respectivas medidas ambulatoriais quando a forma de análise da PA ambulatorial não levou em conta a hora exata dos momentos do dormir e do despertar, isto é, quando valores arbitrários foram definidos nos estudos, por

exemplo, 6h e 23h, e sem que os períodos do dia fossem diferenciados na análise comparativa com a PA casual (MANCIA et al., 2006; BOOTH et al., 2016).

Estudos em que os períodos do dia foram definidos a partir da hora exata das leituras, e extraídas a partir da informação contida no diário de anotações, como adotado no método do atual trabalho, as medidas ambulatoriais foram mais elevadas, sobretudo, na PAS no período da vigília e nas 24h dos normotensos e da HM quando comparadas com a medida de consultório (WANG et al., 2017; ASAYAMA et al., 2014) tal como evidenciado nos resultados desse trabalho. Porém, nem todos os estudos indicam no método os critérios utilizados para definir e diferenciar os períodos do dia ao analisar os dados do monitoramento.

Entende-se que ao utilizar a hora exata da leitura nos momentos do despertar e de dormir para definir os períodos da vigília e sono, a análise dos dados se torna mais fidedigna do que aquelas que definem limites pré-estabelecidos arbitrários, pois nem todos possuem os mesmos hábitos diurnos e noturnos e, assim evita-se introduzir o viés de informação na análise dos dados do estudo. Considerando um contexto de progressão do risco de desfecho cardiovascular na comparação entre PA de consultório e de 24h, identificar a real elevação nos períodos do dia pode fornecer medidas de risco de melhor acurácia.

O caminho do aprendizado percorrido pela árvore selecionada após validação cruzada indicou HM mais prevalente entre os indivíduos do sexo masculino com RCQ maior ou igual a 0,92 cm (67% desse grupo), representando 31% da amostra do estudo. As características mais marcantes no grupo dos normotensos foi RCQ inferior a 0,92 cm com ausência de hipertrigliceridemia, renda per capita maior ou superior a R\$ 3032,00, correspondendo a 22% da amostra, bem como indivíduos com as mesmas características, porém renda inferior a R\$ 3032,00 e IMC menor ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, que correspondem a 27% da amostra. Entender essas características permite identificar, neste caso, aqueles participantes com maior probabilidade de ter um padrão de níveis tensórios típicos da HM e de se tornarem hipertensos em médio ou longo prazo. Uma boa capacidade preditiva na identificação desse grupo é capaz de melhorar a sensibilidade propiciando boa capacidade diagnóstica e especificidade evitando que exames desnecessários sejam realizados na população.

A decisão pelo caminho adotado, neste caso, buscou valorizar a capacidade de sensibilidade do modelo da árvore de decisão que parece mais coerente ao considerar que no *continuum* de risco os indivíduos com HM irão apresentar danos em órgãos alvo mais rápido e possuem maior chance de desfecho cardiovascular comparado aos normotensos. Nesse sentido, a identificação de um maior número de pessoas com padrão pressórico típico da HM permite lançar mão de estratégias para deslocar a curva de distribuição dessa variável a nível

populacional. Por outro lado, um modelo com equilíbrio de valor preditivo positivo e negativo torna mais completa as ações em saúde a fim de que estas não sejam focadas na busca de alto risco em grupos específicos, permitindo compreender quais variáveis influenciam no avanço do *continuum* de risco da normotensão para a HM e manter o controle sob tais fatores. Afinal, um número superior de indivíduos expostos a baixo risco de desenvolver HM pode produzir maior incidência de HM do que um menor número de pessoas expostas a um alto risco (ROSE, 1993).

Em análise do Registro Espanhol da MAPA foi observado que o perfil clínico dos pacientes identificados com HM incluiu sexo masculino, obesidade, tabagismo, PA de consultório em valores limítrofes PAS entre 130-139 mmHg e PAD 85-89 mmHg (GORISTIDI et al., 2014). Esse resultado foi coerente com os achados de outros estudos que avaliaram variáveis preditoras da HM e encontraram além das variáveis já descritas o uso de caféina, diabetes, doença renal crônica e hipotireoidismo (TAKKAR et al., 2017; OBARA et al., 2005).

Em estudo com método semelhante no qual uma árvore de decisão modelo CART foi utilizada para prever fatores associados à HM, os autores optaram por manter na construção do modelo as variáveis oriundas das medidas da PAS e PAD dos participantes. A validade cruzada foi utilizada para dar estabilidade ao modelo e incluíram as seguintes variáveis: sexo, idade, PAS, PAD de consultório, peso (normal, excesso de peso e obesidade), diabetes, tabagismo, histórico de arteriosclerose e de acidente vascular cerebral. A árvore final foi gerada com valores acima e abaixo de 130 mmHg da PAS, sexo e idade abaixo e acima de 70 anos (MALLION et al., 2006).

Em estudo com método semelhante no qual uma árvore de decisão modelo CART foi utilizada para prever fatores associados à hipertensão mascarada os autores optaram por manter na construção do modelo as variáveis oriundas das medidas da PAS e PAD dos participantes. A validade cruzada foi utilizada para dar estabilidade ao modelo e incluíram as seguintes variáveis: sexo, idade, PAS, PAD de consultório, peso com as seguintes categorias (normal, excesso de peso e obesidade), diabetes, tabagismo, histórico de arteriosclerose e de acidente vascular cerebral. A árvore final foi gerada com valores acima e abaixo de 130mmHg da PAS, sexo e idade abaixo e acima de 70 anos (MALLION et al., 2006).

Em ML há uma série de fatores que prejudicam a qualidade do modelo preditivo sendo um deles o vazamento de dados na fase do pré-processamento, que ocorre quando uma variável preditora está embutido nela o desfecho de interesse. Por isso, no atual estudo, diferente do modelo usado pelos autores supracitados, o uso da PAS e PAD de consultório ou

ambulatorial foi desencorajado. Em árvores utilizadas para teste, foi evidenciado que a PAD ou PAS, normalmente, era escolhida como a variável mais importante. Além disso, em relação à PAS é esperado que a velocidade da onda de pulso (VOP) e a pressão de pulso (PP) sejam mais elevadas com o passar dos anos, em função do envelhecimento vascular. Logo, a diferença entre a PAS e PAD aumenta com a idade e torna-se mais comum a presença da hipertensão sistólica isolada, o que a torna um fator de risco independente (MIRANDA & FEITOSA, 2016). Isso também explica o motivo pelo qual a sensibilidade diminui e a especificidade aumenta no modelo dos autores em relação à HM conforme os valores da PAS aumentam. Por esses motivos, entende-se que o desfecho sendo utilizado para chegar a ele mesmo torna a árvore de decisão mais propensa ao sobreajuste.

Além do mais, o uso do peso é outro fator limitante na análise supracitada. O ideal é usar o IMC que fornece uma medida mais robusta e avalia o estado nutricional do indivíduo, sendo a variável padrão para estudos populacionais. O IMC, no entanto, não é capaz de diferenciar massa muscular e distribuição de gordura, a qual vem sendo como melhor preditor cardiovascular do que o peso em si ou IMC. Com isso, a relação cintura-quadril e relação cintura-estatura vêm demonstrando melhor capacidade preditiva de risco cardiovascular por serem medidas que avaliam a distribuição de gordura.

Diferentes estudos vêm relatando que os marcadores centrais de gordura são preditores importantes das doenças crônicas, dentre as quais a hipertensão e são, portanto, complementares ao IMC (LEDOUX et al., 1977; PEÑA et al., 1997). Esse fato mostra a relevância da adiposidade depositada na região abdominal até em maior grau do que a gordura total (GILLUM, 1987). Assim, nos serviços de saúde é recomendável que maior atenção seja dada à razão cintura-quadril no sexo masculino  $\geq 0,92$  cm de modo similar ao encontrado por (PEREIRA et al., 1999).

Os danos pré-clínicos como as lesões de órgãos-alvo são um estágio intermediário do contínuo cardiovascular e, portanto, aumentam o risco de desfechos em hipertensos que não apresentam sintomas. Logo, a identificação da HM permite protelar o processo da doença, evitar complicações através de medidas de prevenção secundária e as medidas já conhecidas de prevenção primária. Além disso, a promoção da saúde pode realizar proteção específica, por exemplo, entre aqueles que apresentam PA de consultório nas faixas da pré-hipertensão.

Considerando ainda a complexidade que compõe o perfil de morbidade do país com uma tripla carga de doenças que reflete uma transição epidemiológica polarizada prolongada somada à acelerada transição demográfica, as ações em saúde pública têm o desafio de lidar com a simultaneidade da morbimortalidade das doenças crônico-degenerativas e da alta

incidência e prevalência das doenças infecciosas e parasitárias (FRENK et al., 1991; ARAÚJO 1992; SCHRAMM et al., 2004; MENDES, 2011). Esse cenário de concomitância tem um impacto nas doenças cardiovasculares pré-existentes ou pode até originá-las considerando o acometimento cardíaco causado, sobretudo, pelas arboviroses (MARCONDES et al., 2007; ALENCAR et al., 2016; GOMES et al., 2016; ALVAREZ et al., 2017; DEL CASTILLO et al., 2018).

Nesse sentido, entende-se que a atenção primária e a vigilância em saúde são dispositivos fundamentais para alterar o processo de saúde-doença através da saúde coletiva, ações de atenção individual e políticas de saúde que enfrentem as desigualdades sociais. Entretanto, o acesso e a utilização de serviços de saúde não são equânimes no país, pessoas de baixa renda apresentam pior condição de saúde, funcionalidade mais limitada e usam menos os serviços de saúde. A recessão econômica e os crônicos problemas de financiamento tornam ainda maiores os desafios para o SUS de fato ser único em um cenário em que a população vai viver cada vez mais, assim, para que a curva da morbidade se traduza em uma pirâmide retangular com sobrevida não acompanhada de incapacidade problemas como a HM devem ser identificados de modo oportuno para que em longo prazo a mortalidade, a incidência e a funcionalidade se traduzam em uma sobrevida com qualidade de vida na população brasileira.

Os atributos da pressão arterial possuem por natureza graus de incerteza e os conjuntos de classificação dos limites se interligam ao longo das 24 horas e no decorrer da vida. Assim, parece mais coerente interpretar o quanto o indivíduo pertence ou não ao grupo da normotensão, hipertensão mascarada, pré-hipertensão e hipertensão, isto é, interpretar o padrão dos níveis pressóricos por meio da possibilidade e não probabilidade de pertencimento para fins de classificação.

A lógica booleana tradicional admite valores binários que representa verdadeiro ou falso, ou seja, sim ou não. Já a lógica *fuzzy* trabalha com valores que variam de 0 a 1 com graus de pertinência em contextos complexos e com graus de incerteza (MUKAIDONO, 2001; SIVANANDAM et al., 2007). Assim, um sistema de inferência na base lógica *fuzzy* pode ser constituído por meio do conjunto de regras *fuzzy* para modelar a incerteza associada ao problema de reconhecimento das características associadas à HM. Trabalhos futuros podem avaliar o desempenho desses modelos na busca pela predição do desfecho com boa acurácia e para ampliar a compreensão dos graus de pertinência dos indivíduos em cada categoria clínica de comportamento da PA.

O ELSA-Brasil é uma coorte constituída por funcionários públicos estando sujeita ao viés do trabalhador saudável e pode, dessa forma, representar com limitações a população

geral em relação ao risco de desfechos em saúde. Além disso, esta dissertação tratou de um estudo seccional e, portanto, há uma limitação em inferir causalidade a partir de suas análises. Os dados da segunda visita de acompanhamento do estudo poderão confirmar se os indivíduos identificados com HM no subestudo do MAPA foram identificados com Hipertensão Sustentada. Assim, as características que permitem diferenciar a HM da normotensão poderão ser confirmadas de forma mais fidedigna a posteriori.

Assume-se também como possível limitação o uso da medida casual da primeira visita de acompanhamento, pois o intervalo de tempo entre o momento da aferição da PA e a realização do subestudo do MAPA pode superestimar os casos identificados de HM. Isso significa que os casos incidentes de Hipertensão podem ter sido subestimados, além das prováveis mudanças em função da eventual troca de medicamentos na rotina de acompanhamento clínico dos participantes.

Além disso, o subestudo do MAPA no ELSA-Brasil realizou 24 horas de monitoramento nos participantes. Hermida et al. (2012) demonstraram que a avaliação de risco cardiovascular através dos parâmetros do monitoramento ambulatorial da pressão arterial dependem mais do tempo do monitoramento do que da amostra. Os autores avaliaram a duração do monitoramento de 24h *versus* 48h em estudo com 3344 indivíduos em acompanhamento médio de 5,6 anos. Os gráficos de Bland-Altman demonstraram que as médias da PAS e PAD nas 24h foram até três vezes menor. Além disso, ocorreu erro na média estimada dos níveis pressóricos durante o sono no monitoramento de 24horas. Os autores defendem que o monitoramento de 24horas não é suficiente para o diagnóstico adequado da Hipertensão, bem como avaliação do descenso noturno, eficácia do tratamento da Hipertensão e, por fim estratificação do risco de desfecho cardiovascular.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção oportuna da hipertensão mascarada e dos padrões de variabilidade da PA ao longo das 24 horas, vigília e sono permite identificar grupos em que medidas de controle da pressão arterial podem auxiliar na redução dos níveis da PA, bem como na prevenção da evolução para a Hipertensão Sustentada e suas lesões de órgãos-alvo. Evidências apontam que o risco de desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas nos indivíduos com HM é mais próximo do identificado nos hipertensos e o dobro do observado nos normotensos. Os marcadores de risco identificados neste estudo, carga de pressão e padrão de descenso noturno, bem como o padrão de variabilidade da PA de indivíduos com HM são semelhantes ao perfil de hipertensos medicados, achado consistente com a literatura.

Os resultados enfatizam a importância da triagem e da identificação oportuna da HM no contexto da saúde pública. Além disso, tal detecção pode reduzir custos embutidos no sistema de saúde e minimizar os impactos negativos da elevação dos níveis pressóricos na qualidade de vida dos indivíduos. Mais estudos precisam ser realizados levando em conta outros aspectos relacionados à essa condição e possíveis benefícios do tratamento em indivíduos com HM.

Estudos posteriores na coorte do Elsa-Brasil permitirão detectar ao longo do seguimento dos efeitos da HM, identificada entre 2012 e 2014, particularmente no que diz respeito à hipertensão sustentada, ampliando achados relacionados à esta condição de risco específica na história natural da doença.

O ELSA-Brasil, tal como outras coortes, tem potencial para fornecer informações de identificação das causas de determinadas patologias e, por sua vez, subsídios que serão a pedra de toque das ações em saúde pública orientadas à redução da mortalidade atribuível, por exemplo, à pressão arterial na população. Além disso, a identificação e descrição oportuna da HM viabiliza um componente a mais na compreensão do *continuum* da PA.

A investigação da HM até o momento está direcionada à busca de alto risco, isto é, a suspeita é norteada aos grupos com risco maior, todavia, o número de pessoas expostas a um maior probabilidade de desenvolver HM é menor. E, considerando que em algum momento todos passarão por esse fenômeno, uma descrição precisa dos fatores envolvidos nesse processo permite prever quem vai se tornar hipertenso e, portanto, remover determinantes do risco para protelar o momento do aumento dos níveis pressóricos de forma definitiva. Isto significa deslocar a distribuição dessa variável com a redução de mmHg da pressão arterial da

população e espaçar o tempo entre T0, T1, T2 desse parâmetro biológico que se expressa em um *continuum* ao longo da vida.

Concluindo, com uma compreensão mais efetiva sobre HM e a sua ocorrência é possível obter um controle mais adequado da incidência da Hipertensão sustentada com repercussões no impacto da carga de doença na sociedade.

## REFERÊNCIAS

- WHELTON PAUL K.; CAREY ROBERT M.; ARONOW WILBERT S.; *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, 2018. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000066>>. Acesso em: 19 jan. 2019.
- ALESSI, Alexandre; BRANDAO, Andrea Araujo; PAIVA, Annelise Machado Gomes de; *et al.* I Posicionamento Brasileiro sobre Pre-Hipertensao, Hipertensao do Avental Branco e Hipertensao Mascarada: Diagnostico e Conduta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 2, p. 110–119, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0066-782X2014000200021&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2014000200021&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 19 jan. 2019.
- AL-SAFI, Saafan A. Does Smoking Affect Blood Pressure and Heart Rate? **European Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 4, n. 4, p. 286–289, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2005.03.004>>. Acesso em: 19 jan. 2019.
- ALWAN, Heba; PRUIJM, Menno; PONTE, Belen; *et al.* Epidemiology of Masked and White-Coat Hypertension: The Family-Based SKIPOGH Study. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92522, 2014. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092522>>. Acesso em: 3 fev. 2019.
- ASAYAMA KEI; THUIS LUTGARDE; LI YAN; *et al.* Setting Thresholds to Varying Blood Pressure Monitoring Intervals Differentially Affects Risk Estimates Associated With White-Coat and Masked Hypertension in the Population. **Hypertension**, v. 64, n. 5, p. 935–942, 2014. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614>>. Acesso em: 3 fev. 2019.
- BENETOS, Athanase; THOMAS, Frédérique; BEAN, Kathryn; *et al.* Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 5, p. 577–581, 2002. Acesso em: 6 mar. 2019.
- BERMUDEZ, Edmund A.; RIFAI, Nader; BURING, Julie E.; *et al.* Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. **The American Journal of Cardiology**, v. 89, n. 9, p. 1117–1119, 2002. Acesso em: 6 mar. 2019.
- BOBRIE, Guillaume; CLERSON, Pierre; MÉNARD, Joël; *et al.* Masked hypertension: a systematic review. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 9, p. 1715–1725, 2008. 7 mar. 2019.
- ROSE, Geoffrey. The strategy of preventive medicine. Oxford: OUP, 1993.
- CHUANG, Shao-Yuan; HSU, Pai-Feng; CHANG, Hsing-Yi; *et al.* C-reactive Protein Predicts

Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure but not Diastolic Blood Pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study. **American Journal of Hypertension**, v. 26, n. 5, p. 657–664, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajh/hps095>>. Acesso em: 12 mai. 2019.

COGSWELL, Mary E.; ZHANG, Zefeng; CARRIQUIRY, Alicia L.; *et al.* Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003–2008. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 3, p. 647–657, 2012. 8 jun. 2019.

COOK, Nancy R.; OBARZANEK, Eva; CUTLER, Jeffrey A.; *et al.* Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease: The Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Follow-up Study. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 1, p. 32–40, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629129/>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

CUSPIDI, Cesare; RESCALDANI, Marta; TADIC, Marijana; *et al.* White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 24–32, 2015. Acesso em: 9 jan. 2019.

Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.

DOMINICZAK, Anna F.; KUO, Denise. Hypertension: Update 2017. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 69, n. 1, p. 3–4, 2017. Acesso em: 9 jan. 2019.

FAGARD, Robert H.; CORNELISSEN, Véronique A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 11, p. 2193–2198, 2007. Acesso em: 13 mar. 2019.

FRANKLIN, S. S.; LARSON, M. G.; KHAN, S. A.; *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 103, n. 9, p. 1245–1249, 2001. Acesso em: 12 jun. 2019.

GARRISON, R. J.; KANNEL, W. B.; STOKES, J.; *et al.* Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. **Preventive Medicine**, v. 16, n. 2, p. 235–251, 1987. Acesso em: 17 jun. 2019.

GOROSTIDI, Manuel; VINYOLES, Ernest; BANEGAS, José R.; *et al.* Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. **Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 38, n. 1, p. 1–7, 2015. Acesso em: 16 jun. 2019.

GUO, Xiaofan; ZHANG, Xiaoyu; GUO, Liang; *et al.* Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 703–716, 2013. Acesso em: 12 jun. 2019. Acesso em: 12 jun. 2019.

GUO, Xiaofan; ZHANG, Xiaoyu; ZHENG, Liqiang; *et al.* Prehypertension Is Not Associated with All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. **PLOS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61796, 2013. Disponível em:

<<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061796>>. Acesso em: 26 out. 2019.

GUS, M. Clinical trials in isolated systolic hypertension. **Rev Bras Hipertens.** 2009;16(1):26-8. Acesso em: 10 set. 2019.

HAYASHI, T.; TSUMURA, K.; SUEMATSU, C.; *et al.* Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, n. 1, p. 21–26, 1999. Acesso em: 10 dez. 2019

HUANG, Yuli; CAI, Xiaoyan; LI, Yingying; *et al.* Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. **Neurology**, v. 82, n. 13, p. 1153–1161, 2014. Acesso em: 10 dez. 2019

HUANG, Yuli; CAI, Xiaoyan; LIU, Changhua; *et al.* Prehypertension and the Risk of Coronary Heart Disease in Asian and Western Populations: A Meta-analysis. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 4, n. 2, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345875/>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

HUANG, Yuli; CAI, Xiaoyan; ZHANG, Jianyu; *et al.* Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 1, p. 76–83, 2014. Acesso em: 11 dez. 2019.

HUANG, Yuli; SU, Liang; CAI, Xiaoyan; *et al.* Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. **American Heart Journal**, v. 167, n. 2, p. 160-168.e1, 2014. Acesso em: 5 jan. 2020.

HUANG, Yuli; WANG, Sheng; CAI, Xiaoyan; *et al.* Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 11, p. 177, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750349/>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 297, n. 6644, p. 319–328, 1988. Acesso em: 13 jan. 2019

KAPLAN, N. M. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

KIENEKER, Lyanne M.; GANSEVOORT, Ron T.; MUKAMAL, Kenneth J.; *et al.* Urinary potassium excretion and risk of developing hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 64, n. 4, p. 769–776, 2014. Acesso em: 19 jan. 2020.

KIM, Jin Won; PARK, Chang Gyu; HONG, Soon Joon; *et al.* Acute and chronic effects of cigarette smoking on arterial stiffness. **Blood Pressure**, v. 14, n. 2, p. 80–85, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08037050510008896>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

LEARY, A. C.; DONNAN, P. T.; MACDONALD, T. M.; *et al.* The influence of physical activity on the variability of ambulatory blood pressure. **American Journal of Hypertension**,

v. 13, n. 10, p. 1067–1073, 2000. Acesso em: 10 out. 2019.

LESNIAK, K. T.; DUBBERT, P. M. Exercise and hypertension. **Current Opinion in Cardiology**, v. 16, n. 6, p. 356–359, 2001. Acesso em: 10 out. 2019.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**. 2002;360:1903–13. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)11911-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)11911-8/abstract)>. Acesso em: 19 jan. 2021. Acesso em: 10 out. 2019.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R.. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in: **Lancet**. 2003;361(9362):1060. Acesso em: 10 out. 2019.

LIFTON, R. P.; GHARAVI, A. G.; GELLER, D. S. Molecular mechanisms of human hypertension. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 545–556, 2001. Acesso em: 22 nov. 2019.

LIM, Stephen S.; VOS, Theo; FLAXMAN, Abraham D.; *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet (London, England)**, v. 380, n. 9859, p. 2224–2260, 2012. Acesso em: 15 nov. 2019.

LINDENSTRØM, E.; BOYSEN, G.; NYBOE, J. Influence of systolic and diastolic blood pressure on stroke risk: a prospective observational study. **American Journal of Epidemiology**, v. 142, n. 12, p. 1279–1290, 1995. Acesso em: 15 nov. 2019.

LIU, Junxiu; SUI, Xuemei; LAVIE, Carl J.; *et al.* Effects of cardiorespiratory fitness on blood pressure trajectory with aging in a cohort of healthy men. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 12, p. 1245–1253, 2014. Acesso em: 06 jan. 2020.

MANCIA, Giuseppe; BOMBELLI, Michele; FACCHETTI, Rita; *et al.* Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 8, p. 1672–1678, 2009. Acesso em: 12 fev. 2020.

MANCIA, Giuseppe; FACCHETTI, Rita; BOMBELLI, Michele; *et al.* Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 47, n. 5, p. 846–853, 2006. 12 fev. 2020.

MANCIA, Giuseppe; FAGARD, Robert; NARKIEWICZ, Krzysztof; *et al.* 2013 ESH/ESC 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). **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 7, p. 1281–1357, 2013. 14 fev. 2020

MANN, Samuel J.; JAMES, Gary D.; WANG, Ruby S.; *et al.* Elevation of Ambulatory Systolic Blood Pressure in Hypertensive Smokers: A Case-Control Study. **JAMA**, v. 265,

n. 17, p. 2226–2228, 1991. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460170080037>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

MARTINS, D.; NELSON, K.; PAN, D.; *et al.* The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. **The journal of gender-specific medicine: JGSM: the official journal of the Partnership for Women’s Health at Columbia**, v. 4, n. 3, p. 10–13, 20, 2001. Acesso em: 18 mai. 2019.

MENTE, Andrew; O’DONNELL, Martin J.; RANGARAJAN, Sumathy; *et al.* Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 601–611, 2014. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311989>>. Acesso em: 18 mai. 2019.

MOSLEY, William J.; GREENLAND, Philip; GARSIDE, Daniel B.; *et al.* Predictive utility of pulse pressure and other blood pressure measures for cardiovascular outcomes. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 49, n. 6, p. 1256–1264, 2007. Acesso em: 20 mai. 2019.

MUNTNER, Paul; WOODWARD, Mark; MANN, Devin M.; *et al.* Comparison of the Framingham Heart Study hypertension model with blood pressure alone in the prediction of risk of hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 55, n. 6, p. 1339–1345, 2010. Acesso em: 18 dez. 2019.

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE (UK). **Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34**. London: Royal College of Physicians (UK), 2011. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

OGEDEGBE, Gbenga; AGYEMANG, Charles; RAVENELL, Joseph E. Masked Hypertension: Evidence of the Need to Treat. **Current hypertension reports**, v. 12, n. 5, p. 349–355, 2010. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021509/>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

OHIRA, T.; TANIGAWA, T.; ISO, H.; *et al.* Effects of shift work on 24-hour ambulatory blood pressure and its variability among Japanese workers. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 26, n. 5, p. 421–426, 2000. Acesso em: 15 dez. 2019.

OHKUBO, Takayoshi; KIKUYA, Masahiro; METOKI, Hirohito; *et al.* Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 3, p. 508–515, 2005. Acesso em: 15 dez. 2019.

PADMANABHAN, Sandosh; CAULFIELD, Mark; DOMINICZAK, Anna F. Genetic and molecular aspects of hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 937–959, 2015. Acesso em: 21 dez. 2019.

PARIKH, Nisha I.; PENCINA, Michael J.; WANG, Thomas J.; *et al.* A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. **Annals of**

**Internal Medicine**, v. 148, n. 2, p. 102–110, 2008. Acesso em: 12 dez. 2019.

PICKERING, T. G.; JAMES, G. D.; BODDIE, C.; *et al.* How common is white coat hypertension? **JAMA**, v. 259, n. 2, p. 225–228, 1988. Acesso em: 15 dez. 2019.

PICKERING, Thomas G.; DAVIDSON, Karina; GERIN, William; *et al.* Masked hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 40, n. 6, p. 795–796, 2002. Acesso em: 8 jan. 2020.

PICON, Rafael V.; FUCHS, Flávio D.; MOREIRA, Leila B.; *et al.* Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. **PloS One**, v. 7, n. 10, p. e48255, 2012. 8 jan. 2020.

PIERDOMENICO, Sante D.; CUCCURULLO, Franco. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. **American Journal of Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 52–58, 2011. 8 jan. 2020.

POULTER, N.; KHAW, K. T.; HOPWOOD, B. E.; *et al.* Blood pressure and associated factors in a rural Kenyan community. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 6, n. 6 Pt 1, p. 810–813, 1984. Acesso em: 13 ago. 2019.

RODRIGUES, Sérgio Lamêgo; BALDO, Marcelo Perim; MACHADO, Rebeca Caldeira; *et al.* High potassium intake blunts the effect of elevated sodium intake on blood pressure levels. **Journal of the American Society of Hypertension: JASH**, v. 8, n. 4, p. 232–238, 2014. Acesso em: 13 ago. 2019.

RUTAN, G.H.; KULLER, L.H.; NEATON, J.D.; *et al.* Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77:504–14. S2.2-1.

SALOMON, Joshua A.; WANG, Haidong; FREEMAN, Michael K.; *et al.* Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. **Lancet (London, England)**, v. 380, n. 9859, p. 2144–2162, 2012. Acesso em: 27 set. 2019.

SESSO, H. D.; STAMPFER, M. J.; ROSNER, B.; *et al.* Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in Men. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 36, n. 5, p. 801–807, 2000. Acesso em: 24 set. 2019.

SOCIETY OF ACTUARIES. Build and Blood Pressure Study, Vol 1. Ann Arbor, MI: The University of Michigan; 1959.

STAMLER, J.; STAMLER, R.; NEATON, J. D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. **Archives of Internal Medicine**, v. 153, n. 5, p. 598–615, 1993. Acesso em: 16 out. 2019.

STRANGES, Saverio.; WU, Tiejian.; DORN, Joan M.; *et al.* Relationship of Alcohol Drinking Pattern to Risk of Hypertension. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 813–819, 2004. Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000146537.03103.f2>>. Acesso em: 19 out. 2019.

STRAZZULLO, Pasquale; D'ELIA, Lanfranco; KANDALA, Ngianga-Bakwin; *et al.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. **BMJ**, v. 339, p. b4567, 2009. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/339/bmj.b4567>>. Acesso em: 20 out. 2019.

TAKASE, Hiroyuki; SUGIURA, Tomonori; KIMURA, Genjiro; *et al.* Dietary Sodium Consumption Predicts Future Blood Pressure and Incident Hypertension in the Japanese Normotensive General Population. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 8, p. 19-59, 2015. Acesso em: 27 set. 2019.

WANG, Y. Claire; SHIMBO, Daichi; MUNTNER, Paul; *et al.* Prevalence of Masked Hypertension Among US Adults With Nonelevated Clinic Blood Pressure. **American Journal of Epidemiology**, v. 185, n. 3, p. 194–202, 2017. Acesso em: 12 dez. 2019.

WEINBERGER, M. H.; MILLER, J. Z.; LUFT, F. C.; *et al.* Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 8, n. 6 Pt 2, p. II127-134, 1986. Acesso em: 12 dez. 2019.

WEINBERGER MYRON H. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. **Hypertension**, v. 27, n. 3, p. 481–490, 1996. Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.hyp.27.3.481>>. Acesso em: 12 dez. 2019

HERMIDA, Ramón C.; AYALA, Diana E.; FONTAO, María J.; *et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Importance of Sampling Rate and Duration—48 Versus 24 Hours—on the Accurate Assessment of Cardiovascular Risk. **Chronobiology International**, v. 30, n. 1–2, p. 55–67, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701457>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

WHELTON, Paul K. Sodium, potassium, blood pressure, and cardiovascular disease in humans. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 8, p. 465, 2014. 20 jan. 2020.

WIERNIK, Emmanuel; PANNIER, Bruno; CZERNICHOW, Sébastien; *et al.* Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 61, n. 3, p. 571–577, 2013. 20 jan. 2020.

XIN, X.; HE, J.; FRONTINI, M. G.; *et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 38, n. 5, p. 1112–1117, 2001. 10 dez. 2019.

YOO, Dong Hyun; KANG, Mo-yeol; PAEK, Domyung; *et al.* Effect of Long Working Hours on Self-reported Hypertension among Middle-aged and Older Wage Workers. **Annals of Occupational and Environmental Medicine**, v. 26, p. 25, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387782/>>. Acesso em: 13 dez. 2019.

ZHAO, Leilei; SONG, Yijuan; DONG, Pingshuan; *et al.* Brachial pulse pressure and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective

observational studies. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 16, n. 9, p. 678–685, 2014. 22 dez. 2019.