



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

AUDES DIÓGENES DE MAGALHÃES FEITOSA

**COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL FORA DO
CONSULTÓRIO NO BRASIL**

Recife

2021

AUDES DIÓGENES DE MAGALHÃES FEITOSA

**COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL FORA DO
CONSULTÓRIO NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE, como requisito parcial para a obtenção do título de doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior

Coorientador: Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho

Recife

2021

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Feitosa, Audes Diógenes de Magalhães.

Comportamento da pressão arterial fora do consultório no Brasil / Audes Diógenes de Magalhães Feitosa. - Recife, 2021. 144f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós - Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, 2021.

Orientação: Wilson Nadruz Junior.

Coorientação: José Luiz de Lima Filho.

Inclui referências e anexos.

1. Pressão arterial; 2. Medida residencial da pressão arterial; 3. Medida ambulatorial da pressão arterial; 4. Hipertensão mascarada; 5. Hipertensão do avental branco. I. Nadruz Junior, Wilson. II. Lima Filho, José Luiz de. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

AUDES DIÓGENES DE MAGALHÃES FEITOSA

COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL FORA DO
CONSULTÓRIO NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE, como requisito parcial para a obtenção do título de doutorado.

Dissertação aprovada em: 23/06 /2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior (Orientador)
Universidade de Campinas

Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho (Membro Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Antônio Coca Payareas (Membro Externo)
Universidad de Barcelona

Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager (Membro Externo)
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Fernando Bacal (Membro Externo)
Universidade de São Paulo

Dedico esta tese:

A minha esposa Bibi, meus filhos Camila, Pedro, Audinho e Felipe,
por estarem presentes (ainda que de modo invisível, filho amado), sempre me estimulando a seguir adiante, nos melhores momentos, mas também nos mais difíceis, compreendendo as “faltas” desse marido/pai nadaconvencional, que os ama muito!

Aos meus pais, Adailton e Terezinha (ambos *in memoriam*),
por me mostrarem, com exemplos diários de superação, entre tantos outros ensinamentos, o valor do estudo dedicado e do trabalho comprometido para a minha realização pessoal e profissional, com integridade e respeito a todos.

Aos meus irmãos, Tereza (Tim), Telma (Aninha), Tânia, Taciana e Adailton (Daitinho),
por acreditarem em mim, sempre apoiando e incentivando, cada um a seu modo, os meus projetos, mas sobretudo por não deixarem que a vida, sob quaisquer circunstâncias, nos afastasse do “mundo do outro”.

Aos meus padrinhos, Tio Audes (*in memoriam*) e Tia Norma,
por me ensinarem que “Ohana” quer dizer família... E Família é “nunca abandonar ou esquecer”.

À professora Creuza,
por vibrar a cada conquista do filho que a vida lhe deu.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Marco Mota, meu mestre (a quem dedico eterna admiração),
pelo que inspira para tantas pessoas, pelo que representa para a hipertensão brasileira e pela extraordinária contribuição para que esse dia pudesse acontecer (meu orientador, decerto, compreenderá a quebra do protocolo).
- Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior, meu amigo orientador,
pela dedicação apaixonada à ciência e pela amizade sincera de 28 anos (desde o tempo da monitoria de anatomia), que me mostrou que (e como) seria possível ousar fazer um doutorado, quando eu já não mais acreditava (e, hoje, podemos ver o resultado dessa parceria mais que perfeita).
- Ao Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho, meu professor na universidade e cientista por excelência, pela capacidade entusiasta de acreditar neste projeto tão disruptivo.
- Aos pacientes, que colaboraram com os dados aqui apresentados,
pela importância e significado, de cada um e de todos vocês, para os resultados deste trabalho, mas, especialmente, porque vocês, de alguma forma, estarão beneficiando a vida de muitos.
- Ao Prof. Dr. Weimar Sebba Barroso, companheiro de jornada e de vida, pelos projetos de disseminação da MRPA no Brasil e no mundo e pela ajuda em diversos artigos desta tese (os laços de amizade extrapolam o auxílio profissional e científico).
- Ao Sr. Lúcio Ribeiro, cúmplice em minhas ideias aparentemente insanas,
pela simples (e grandiosa) razão da teleMRPA existir.
- Ao Sr. Jeová Melo, sócio de primeiro momento da teleMRPA,
pelo companheirismo, desafiado e provado em tantos momentos.
- Ao Prof. Dr. Roberto D. Miranda, amigo nos dias nublados ou de sol,
pelo incentivo fraterno e pela crítica necessária (e sempre construtiva), que só elevou nossa produção científica.
- Ao Dr. Eduardo Barbosa, grande estudioso e amigo para todas as horas,
pelo que fez (e faz) pela hipertensão brasileira e latino-americana, em especial a notória colaboração para o estudo da avaliação dos parâmetros centrais da pressão arterial.

À Profa. Dra. Andrea Brandão, rainha da hipertensão,
pela completude e precisão em tudo que faz e, principalmente, pela colaboração
amiga (mas não menos franca) à nossa produção científica, com comentários
sempre oportunos e cirúrgicos.

À Sra. Jelza Mendes, assessora competente, amiga e fiel,
pela preocupação com o meu bem-estar e pela dedicação incansável ao trabalho,
que tornam minha vida, pessoal e profissional, mais leve.

Aos Profs. Drs. Décio Mion e Fernando Nobre, companheiros da 6ª edição do livro de
MAPA e MRPA,

pela iniciação, em 1998, ao mundo das medidas fora do consultório (nem eu,
tampouco eles, poderíamos imaginar o que aquele momento iria proporcionar e
onde essa paixão iria chegar).

À Unidade de Hipertensão e Cardiologia Preventiva do PROCAPE/UPE, centro de
excelência em pesquisa clínica, nas pessoas da Dra. Danielle Batista e da MSc.
Mayara Cedrim,

pelas respostas científicas que já entregamos à medicina mundial (e muitas
outras que ainda vamos realizar).

Ao Magnífico Reitor Padre Pedro Rubens Ferreira Oliveira, idealizador do curso médico
na Universidade Católica de Pernambuco,

pela mente aberta e visionária, pela palavra certa e acolhedora e, notadamente,
pela criação do Instituto UNICAP de Pesquisa Clínica, novo campo da ciência
pernambucana.

Ao RealCor, ao MCor e a todas as clínicas e consultórios que colaboraram com a
inclusão dos seus pacientes nos referidos estudos,

pela atitude altruísta demonstrada por todos os envolvidos, que simplesmente
deixaram esse sonho acontecer.

E, finalmente, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o êxito
deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

*“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena
Acreditar no sonho que se tem Ou que os seus planos
nunca vão dar certo Ou que você nunca vai ser alguém*

...

Quem acredita sempre alcança.”

Renato Russo

“Um passo à frente, e você não está mais no mesmo lugar.”

*“Pernambuco embaixo dos pés E minha mente na
imensidão”*

Chico Science & Nação Zumbi

*“A utopia está lá no horizonte. Me aproximo dois passos,
ela se afasta dois passos. Caminho dez passos, e o
horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe,
jamais alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para
isso:*

para que eu não deixe de caminhar.”

Eduardo Galeano

RESUMO

Aferições da pressão arterial (PA) fora do consultório, obtidas por medida residencial da PA (MRPA) ou medida ambulatorial da PA (MAPA), têm sido recomendadas para diagnóstico e manuseio da PA. Contudo, pouco se sabe sobre a PA fora do consultório no Brasil. O objetivo do estudo foi investigar o comportamento da PA fora do consultório, assim como, a prevalência e os determinantes dos fenótipos de hipertensão, normotensão verdadeira (NV), hipertensão do avental branco (HAB), hipertensão mascarada (HM) e hipertensão sustentada (HS) em indivíduos não utilizando anti-hipertensivos, hipertensão controlada (HC), hipertensão do avental branco não-controlada (HABNC), hipertensão mascarada não-controlada (HMNC) e hipertensão sustentada não-controlada (HSNC) em indivíduos utilizando anti-hipertensivos. Foram desenvolvidos sete sub-estudos que avaliaram indivíduos de três coortes brasileiras independentes: coorte 1: 5.778 indivíduos que realizaram MRPA em dois centros de cardiologia pernambucanos entre 2005 e 2018; coorte 2: 57.768 indivíduos de 719 centros que realizaram MRPA usando a plataforma online TELEMRA entre 2017 e 2020; e coorte 3: 753 indivíduos de um Centro de Pesquisa Clínica alagoano que realizaram MAPA de 2014/2016. O *sub-estudo 1*: avaliou toda a coorte 1 – mostrou aumento de HS, HSNC, HAB e HABNC e redução da prevalência de NV, HC, HM e HMNC ao se substituir os valores de anormalidade da PA no consultório de 140/90mmHg para 130/80mmHg, e da MRPA de 135/85mmHg para 130/80mmHg. O *sub-estudo 2*: observou que 34% dos 2.839 de PA tratados da coorte 1 tinham PAS < 120mmHg no consultório e na MRPA, e poderiam estar sob maior risco de eventos adversos a longo prazo. O *sub-estudo 3*: avaliou 6.049 com PA tratados das coortes 1 e 2 e mostrou que diferenças entre a PA no consultório e na MRPA maiores que 15/9mmHg e menores que -1/-1mmHg podem corresponder a efeitos do avental branco e de mascaramento significativos, respectivamente. O *sub-estudo 4*: avaliou 17.945 indivíduos das coortes 1 e 2 – mostrou que a presença de hipertensão sistólica ou diastólica isolada no consultório são preditores de HAB e HABNC. O *sub-estudo 5*: avaliou 19.937 indivíduos das coortes 1 e 2 e mostrou, por meio de regressão, com valores de PA consultório de 140/90mmHg, correspondendo a 130/80mmHg e não 135/85mmHg na MRPA. O *sub-estudo 6*: investigou 57.768 indivíduos da coorte 2 e mostrou aumento de HM, HMNC, HS e HSNC e redução da prevalência de NV, HC, HAB e HABNC ao se substituir os valores de anormalidade da

MRPA de 135/85mmHg para 130/80mmHg, mantendo os valores de anormalidade da PA no consultório 140/90mmHg. Por fim, o *sub-estudo 7*: investigou toda a coorte 3 – mostrou que a hipertensão central isolada (PA: central $\geq$ 130/90mmHg e periférica $<$ 140/90mmHg) é preditora de HM, enquanto a hipertensão periférica isolada (PA: central $<$ 130/90mmHg e periférica $\geq$ 140/90mmHg) é preditora de HAB. Estes dados contribuem para um melhor entendimento do comportamento da PA fora do consultório e dos fenótipos de PA no Brasil e podem ser úteis para o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para o controle da PA no nosso país.

Palavras-chave: pressão arterial; medida residencial da pressão arterial; medida ambulatorial da pressão arterial; hipertensão mascarada; hipertensão do avental branco

ABSTRACT

Out-of-office blood pressure (BP) measurements, obtained by residential measurement of BP (MRPA) or ambulatory measurement of BP (ABPM), have been recommended for diagnosis and management of BP. However, little is known about out-of-office BP in Brazil. The objective of the study was to investigate the behavior of BP outside the office, as well as, the prevalence and determinants of hypertension phenotypes, true normotension (NV), white apron hypertension (WHH), masked hypertension (HM) and sustained hypertension (SH) in individuals not using antihypertensive drugs, controlled hypertension (HC), uncontrolled white apron hypertension (HABNC), masked uncontrolled hypertension (HMNC) and sustained uncontrolled hypertension (HSNC) in individuals using antihypertensives. Seven sub-studies were developed that evaluated individuals from three independent Brazilian cohorts: cohort 1: 5,778 individuals who performed MRPA in two cardiology centers in Pernambuco between 2005 and 2018; cohort 2: 57,768 individuals from 719 centers who performed MRPA using the TELEMRA online platform between 2017 and 2020; and cohort 3: 753 individuals from a Clinical Research Center in Alagoas who performed MAP from 2014/2016. Sub-study 1: evaluated the entire cohort 1 - showed increased HS, HSNC, HAB and HABNC and reduced prevalence of NV, HC, HM and HMNC when replacing office BP abnormality values from 140/90mmHg to 130/80mmHg, and MRPA from 135/85mmHg to 130/80mmHg. Sub-study 2: noted that 34% of the 2,839 BP treated in cohort 1 had SBP < 120mmHg in the office and MRPA, and could be at increased risk of long-term adverse events. Sub-study 3: evaluated 6,049 with treated BP from cohorts 1 and 2 and showed that differences between BP in the office and in MRPA greater than 15/9mmHg and less than -1/-1mmHg may correspond to significant white apron and masking effects, respectively. The substudy 4: evaluated 17,945 individuals from cohorts 1 and 2 - showed that the presence of isolated systolic or diastolic hypertension in the office are predictors of HAB and HABNC. Sub-study 5: evaluated 19,937 individuals from cohorts 1 and 2 and showed by regression, with office BP values of 140/90mmHg, corresponding to 130/80mmHg and not 135/85mmHg in MRPA. Sub-study 6: investigated 57,768 individuals from cohort 2 and showed increased HM, HMNC, HS and HSNC and decreased prevalence of NV, HC, HAB and HABNC when replacing MRPA abnormality values from 135/85mmHg to 130/80mmHg while maintaining office BP abnormality values

140/90mmHg. Finally, sub-study 7: investigated the entire cohort 3 - showed that isolated central hypertension (BP: central $\geq$ 130/90mmHg and peripheral $<$ 140/90mmHg) is predictive of MH, while isolated peripheral hypertension (BP: central $<$ 130/90mmHg and peripheral $\geq$ 140/90mmHg) is predictive of ABH. These data contribute to a better understanding of out-of-office BP behavior and BP phenotypes in Brazil and may be useful for the development of public policies aimed at BP control in our country.

Keywords: blood pressure; home blood pressure monitoring; ambulatory blood pressure monitoring; masked hypertension; White-coat hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Prevalência de fenótipos de hipertensão em indivíduos não tratados	40
Figura 2 –	Relação entre a pressão arterial sistólica (PAS) no consultório e na MRPA.	41
Figura 3 –	Relação entre as leituras de pressão arterial (PA) sistólica (PAD) e diastólica (PAD) no consultório e na MRPA em participantes não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos.	57
Figura 4 –	Relação não ajustada (avaliada por "splines" cúbicos) entre a PAS no consultório ou efeito do avental branco sistólico e a idade entre os fenótipos da PA no consultório em participantes com PA elevada no consultório.	64
Figura 5 –	Relação não ajustada (avaliada por "splines" cúbicos) entre a PAD no consultório ou efeito do avental branco diastólico e a idade entre os fenótipos da PA no consultório em participantes com PA elevada no consultório.	65
Figura 6 –	Regressão logística não ajustada para a associação entre idade em anos com HAB ou HABNC e HS ou HSNC em todos os participantes não tratados e tratados.	66
Figura 7 –	"Splines" cúbicos não ajustados da relação entre hipertensão sistólica isolada, hipertensão diastólica isolada e hipertensão sistólico-diastólica no consultório e hipertensão do avental branco (HAB) ou hipertensão do avental branco não controlada (HABNC) nos participantes com pressão arterial elevada no consultório.	68

Figura 8 – Risco ajustado de hipertensão do avental branco ou hipertensão do avental branco não controlada para hipertensão sistólica isolada (HSI) ou hipertensão diastólica isolada (HDI) em comparação com hipertensão sistólica-diastólica (HSD) de acordo com a estratificação por idade em pacientes não tratados e tratados.	69
Figura 9 – Fenótipos de hipertensão em participantes não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos, considerando pontos de corte anormais de MRPA de 135/85 ou 130/80 mmHg.	71
Figura 10 – Prevalência não ajustada de fenótipos de hipertensão ambulatorial de acordo com os fenótipos de PA baseados na PA braquial e central de consultório.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características de pacientes hipertensos tratados	43
Tabela 2 –	Pontos de corte propostos derivados da diferença entre a PA no consultório e da MRPA para detectar HABNC e prevalência de pacientes hipertensos tratados com valores de PA $\geq$ pontos de corte propostos de acordo com fenótipos de hipertensão	46
Tabela 3 –	Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HABNC entre pacientes hipertensos tratados.	47
Tabela 4 –	Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HABNC de acordo com os estágios de hipertensão no consultório entre pacientes hipertensos tratados.	48
Tabela 5 –	Desempenho dos pontos de corte de PA estudados derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar a soma de pacientes com HABNC e aqueles com HSNC que apresentavam grau de hipertensão maior no consultório do que em casa entre os hipertensos tratados pacientes.	49
Tabela 6 –	Pontos de corte de PA propostos derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar HMNC e prevalência de pacientes hipertensos tratados com valores de PA $\leq$ pontos de corte propostos de acordo com fenótipos de hipertensão	50
Tabela 7 –	Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HMNC entre pacientes hipertensos tratados,	51
Tabela 8 –	Desempenho dos pontos de corte de PA estudados derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar a soma de pacientes com HMNC e aqueles com HSNC que apresentavam estágio de hipertensão menor no consultório do que na MRPA entre os hipertensos tratados.	52
Tabela 9 –	Características dos indivíduos estudados que não usam medicamentos anti-hipertensivos	53

Tabela 10 –	Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HAB* ou a soma de pacientes com HAB e aqueles com HS que apresentavam estágio de hipertensão maior no consultório do que na MRPA em participantes que não usam medicamentos anti-hipertensivos	54
Tabela 11 –	Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HM* ou a soma de pacientes com HM e aqueles com HS que tinham estágio de hipertensão maior na MRPA do que no consultório em participantes que não usavam medicamentos anti-hipertensivos	55
Tabela 12	Características dos participantes não tratados de acordo com fenótipos da pressão arterial no consultório e estratificação por idade.	60
Tabela 13	Características dos participantes tratados com medicamentos anti-hipertensivos segundo fenótipos de pressão arterial de consultório e estratificação por idade.	62
Tabela 14	Prevalência de fenótipos pela MRPA de acordo com fenótipos pela PA no consultório, estratificada por idade.	67
Tabela 15	Características dos participantes de acordo com os fenótipos de hipertensão definidos pelos pontos de corte estudados para MRPA	72
Tabela 16	Características clínicas e valores da pressão arterial dos participantes que realizaram monitorização ambulatorial da pressão arterial.	75

LISTA DE ABREVIATURAS

DCV	Doenças cardiovasculares
HAB	Hipertensão do avental branco
HABNC	Hipertensão do avental branco não controlada
HC	Hipertensão controlada
HDI	Hipertensão diastólica isolada no consultório
HM	Hipertensão mascarada
HMNC	Hipertensão mascarada não controlada
HS	Hipertensão sustentada
HSD	Hipertensão sistó-diastólica no consultório
HSI	Hipertensão sistólica isolada no consultório
HSNC	Hipertensão sustentada não controlada
HT	Hipertensão
IC	Intervalo de confiança
MAPA	Medida ambulatorial da pressão arterial
mmHg	Milímetros de mercúrio
MRPA	Medida residencial da pressão arterial
NTC	Normotensão no consultório
NV	Normotensão verdadeira
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
Δ PA	Diferença entre a pressão arterial no consultório e na MRPA
Δ PAD	Diferença entre a pressão arterial diastólica no consultório e na MRPA
Δ PAS	Diferença entre a pressão arterial sistólica no consultório e na MRPA
ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ASC	Área sob a curva ROC

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	20
1.2	OBJETIVOS	21
1.2.1	Objetivo geral	21
1.2.2	Objetivos específicos	21
2	LITERATURA	23
2.1	MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL	23
2.2	FENÓTIPOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	24
2.3	COMPORTAMENTO DA PA FORA DO CONSULTÓRIO: ASPECTOS AINDA NÃO ESTABELECIDOS	26
3	MÉTODOS	30
3.1	POPULAÇÕES ESTUDADAS, MEDIDAS DA PA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	30
3.2	DESENHOS DOS SUB-ESTUDOS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS	31
3.2.1	Sub-estudo 1: Determinar a mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão obtidos pela MRPA ao se adotar os critérios de diagnóstico diretriz de hipertensão da ACC/AHA de 2017	31
3.2.2	Sub-estudo 2: Determinar a prevalência de PAS < 120 mm Hg no consultório e na MRPA em pacientes hipertensos tratados	32
3.2.3	Sub-estudo 3: Investigar a sensibilidade, especificidade e acurácia de vários pontos de corte para a diferença entre as medidas de MRPA e PA no consultório (Δ PA) para detectar HABNM e HMNC em hipertensos tratados. Os pontos de corte com melhor performance serão utilizados para definir a presença de efeito do avental branco e efeito de mascaramento, respectivamente	32
3.2.4	Sub-estudo 4: Avaliar a relação entre a PA no consultório e MRPA em indivíduos não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos	34
3.2.5	Sub-estudo 5: Investigar o valor da HSI, HDI e HSD na identificação de fenótipos de avental branco (HAB e HABNC) em todo o espectro de idade em indivíduos tratados ou não com medicamentos anti-hipertensivos submetidos a MRPA	35

3.2.6	Sub-estudo 6: Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg na prevalência de fenótipos de hipertensão, considerando um ponto de corte fixo de 140/90 mmHg para PA anormal no consultório	36
3.2.7	Sub-estudo 7: Investigar a relação entre elevações isoladas da PA braquial ou central no consultório e os fenótipos de hipertensão obtidos pela MAPA	37
4	RESULTADOS	39
4.1	Sub-estudo 1: Determinar a mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão obtidos pela MRPA ao se adotar os critérios de diagnóstico da diretriz de hipertensão da ACC/AHA de 2017	39
4.2	Sub-estudo 2: Determinar a prevalência de PAS < 120 mm Hg no consultório e na MRPA em pacientes hipertensos tratados	41
4.3	Sub-estudo 3: Investigar a sensibilidade, especificidade e acurácia de vários pontos de corte para a diferença entre as medidas de MRPA e PA no consultório (Δ PA) para detectar HABNM e HMNC em hipertensos tratados. Os pontos de corte com melhor performance serão utilizados para definir a presença de efeito do avental branco e efeito de mascaramento, respectivamente	42
4.4	Sub-estudo 4: Avaliar a relação entre a PA no consultório e a MRPA em indivíduos não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos	56
4.5	Sub-estudo 5: Investigar o valor da HSI, HDI e HSD na identificação de fenótipos de avental branco (HAB e HABNC) em todo o espectro de idade em indivíduos tratados ou não com medicamentos anti-hipertensivos submetidos a MRPA	58
4.6	Sub-estudo 6: Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg na prevalência de fenótipos de hipertensão, considerando um ponto de corte fixo de 140/90 mmHg para PA anormal no consultório.	70
5	DISCUSSÃO	77
5.1	SUB-ESTUDO 1	77

5.2	SUB-ESTUDO 2	77
5.3	SUB-ESTUDO 3	78
5.4	SUB-ESTUDO 4	81
5.5	SUB-ESTUDO 5	82
5.6	SUB-ESTUDO 6	85
5.7	SUB-ESTUDO 7	87
6	CONCLUSÃO	98
	REFERÊNCIAS	99
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	106
	ANEXO B – ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE	108
	ANEXO C – OUTRAS PUBLICAÇÕES DURANTE A PÓS-GRADUAÇÃO	142

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A hipertensão arterial acomete mais de 1 bilhão de pessoas no mundo e é o fator de risco mais comum, facilmente identificável e reversível para infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, dissecção da aorta, doença arterial periférica e declínio cognitivo (BLACHER *et al.*, 2016; NADRUZ *et al.*, 2017, 2018).

A prevalência da hipertensão tem aumentado rapidamente nos países em desenvolvimento, onde o tratamento e controle precários contribuem para o aumento epidêmico das doenças cardiovasculares (DCV). A pressão arterial (PA) elevada é o maior contribuinte único para o ônus global da DCV, causandodois terços de todos os acidentes vasculares encefálicos e metade de todos os casos de doença cardíaca isquêmica no mundo e, portanto, 9,4 milhões de mortes ao ano (POULTER; PRABHAKARAN; CAULFIELD, 2015). Neste contexto, a hipertensão persiste como a principal causa de morte em todo o mundo e um dos maiores problemas de saúde pública mundial.

Uma das maiores causas de atraso no diagnóstico de hipertensão é a sua natureza assintomática. Por outro lado, a maioria dos pacientes diagnosticados com hipertensão possui mecanismo multifatorial causador de doença. Assim, o tratamento requer muitas vezes o uso de três ou mais agentes farmacológicos com variados mecanismos de ação para que se atinja o controle adequado da PA (WRIGHT *et al.*, 2015; YUSUF *et al.*, 2016).

Dados epidemiológicos mostram relação direta e contínua entre o risco de DCV e valores de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) a partir de 115 ou 75mmHg, respectivamente (LEWINGTON *et al.*, 2002). A hipertensão é definida por meio de valores arbitrários de PA, o que facilita o seu manuseio na prática clínica (POULTER; PRABHAKARAN; CAULFIELD, 2015). Contudo, esta dicotomia artificial entre hipertensão e normotensão pode contribuir para a inércia terapêutica, especialmente em indivíduos com valores de PA limítrofes, e predispondo a comprometimento irreversível da saúde vascular (LEWINGTON *et al.*, 2002).

A prevalência de hipertensão no Brasil varia de acordo com a população estudada e a metodologia utilizada para seu diagnóstico. De acordo com a Pesquisa

Nacional de Saúde de 2013, cerca de 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram serem hipertensos. Porém, ao se considerar medidas de PA e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos portadores de hipertensão chegou a 32,3%. A prevalência de hipertensão é maior em homens e indivíduos mais idosos, atingindo cerca de 70% nos indivíduos acima de 70 anos (MALTA *et al.*, 2018). No período de 2008 a 2017, estima-se que 667.184 mortes foram atribuíveis à hipertensão no Brasil (BRASIL, 2018). Ao longo da última década, 77% dos custos com hospitalizações no Sistema Único de Saúde foram resultantes de DCV associadas à hipertensão (NILSON *et al.*, 2020). Estes custos aumentaram 32%, de 2010 a 2019, passando de R\$ 1,6 bilhão para R\$ 2,2 bilhões no período.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Determinar a mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão obtidos pela MRPA ao se adotar os critérios de diagnóstico da diretriz de hipertensão da ACC/AHA de 2017.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de PAS < 120 mm Hg no consultório e na MRPA em pacientes hipertensos tratados;
2. Investigar a sensibilidade, especificidade e acurácia de vários pontos de corte para a diferença entre as medidas de MRPA e PA no consultório (Δ PA) para detectar HABNM e HMNC em hipertensos tratados. Os pontos de corte com melhor performance serão utilizados para definir a presença de efeito do avental branco e efeito de mascaramento, respectivamente;
3. Avaliar a relação entre a PA no consultório e MRPA em indivíduos não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos;
4. Investigar o valor da HSI, HDI e HSD na identificação de fenótipos de avental branco (HAB e HABNC) em todo o espectro de idade em indivíduos tratados ou não com medicamentos anti-hipertensivos submetidos a MRPA;

5. Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg na prevalência de fenótipos de hipertensão, considerando um ponto de corte fixo de 140/90 mmHg para PA anormal no consultório;
6. Investigar a relação entre elevações isoladas da PA braquial ou central no consultório e os fenótipos de hipertensão obtidos pela MAPA.

2 LITERATURA

2.1 MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Existem atualmente quatro medidas de PA na prática clínica: (1) PA convencional no consultório, (2) medida desacompanhada da PA no consultório, (3) monitorização residencial da PA (MRPA), e (4) monitorização ambulatorial da PA (MAPA). Em todos os casos, a PA deve ser medida com técnica adequada usando dispositivos validados com a classificação “AA” do protocolo da Sociedade Britânica de Hipertensão, conforme descrito no site Educational Trust: <http://dableducational.org/>. A PA convencional no consultório pode ser medida de forma auscultatória e/ou oscilométrica por profissionais da saúde e é a abordagem habitualmente utilizada para o diagnóstico de hipertensão em todo o mundo. Além disto, é o método utilizado para aferir a PA na maioria dos estudos clínicos randomizados controlados. Nesta medida, a PA deve ser aferida pelo menos duas vezes após 5 minutos de repouso, com o paciente sentado em uma cadeira, as costas apoiadas, e o braço exposto à altura do coração, utilizando-se um manguito de tamanho adequado para o braço. Fumo e cafeína devem ser evitados por pelo menos 30 minutos antes da medida. Na prática, as aferições convencionais em consultório geralmente são imprecisas devido a erros comuns de medição, pequenos números de leituras, efeito do avental branco (reação de alarme) e o grande número de fatores que influenciam a PA dentro e fora do consultório médico (STERGIOU et al., 2016).

No estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*, utilizou-se a medida da PA no consultório sem a presença do profissional de saúde, denominada de medida desacompanhada da PA no consultório. Os participantes do *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* seguiram um protocolo no qual aguardavam em uma sala silenciosa por cinco minutos; em seguida, um aparelho automático aferia e registrava a PA por três vezes, com intervalos de um minuto (WRIGHT et al., 2015).

A medida desacompanhada da PA no consultório melhora a reprodutibilidade da medida da PA, reduzindo o efeito do avental branco (PARATI et al., 1985; MYERS, 2015). Na medida desacompanhada da PA no consultório, os valores obtidos são semelhantes ou mesmo inferiores aos obtidos pela MAPA na vigília ou pela MRPA (MYERS et al., 2010).

A PA no consultório pode superestimar e subestimar a PA medida fora do consultório. Neste sentido, medidas de PA fora do consultório, como a MRPA e a MAPA, podem fornecer informações mais fidedignas a respeito do comportamento da PA (DOLAN *et al.*, 2015; TIENTCHEU *et al.*, 2015; SCHIMBO *et al.*, 2015; FRANKLIN *et al.*, 2016; SIVÉN *et al.*, 2017; NOBRE *et al.*, 2018; WHELTON *et al.*, 2018). A MRPA tem capacidade superior de prever o risco cardiovascular do que a PA convencional no consultório (BLIZIOTIS; DESTOUNIS; STERGIOU, 2012; WARD *et al.*, 2012; SIVÉN *et al.*, 2017). As diretrizes mais recentes (SCHIMBO *et al.*, 2015; NOBRE *et al.*, 2018) recomendam que os pacientes sejam cuidadosamente instruídos a realizar a MRPA como segue: repouse silenciosamente por 3 a 5 minutos na posição sentada com as costas apoiadas e o braço apoiado no nível do coração; obtenha duas a três leituras de manhã e duas a três à tarde/noite por pelo menos três dias consecutivos. As medidas do primeiro dia devem ser descartadas por serem falsamente elevadas, e obtendo-se a média de todas as outras leituras para tomar decisões clínicas. De acordo com a última diretriz brasileira de MRPA, publicada em 2018, a hipertensão deve ser diagnosticada quando a MRPA média é $\geq 135/85$ mmHg (NOBRE *et al.*, 2018).

A MAPA é considerada a medida padrão-ouro para aferição da PA fora do consultório, pois ela obtém medidas automáticas da PA durante um período de 24 horas ou mais, enquanto os pacientes participam de suas atividades habituais, incluindo o sono (NOBRE *et al.*, 2018). Estudos prospectivos mostram que a MAPA prediz eventos cardiovasculares melhor do que a medida convencional em consultório (DOLAN *et al.*, 2005). As atuais diretrizes definem hipertensão fora do consultório como a PA diurna média $\geq 135/85$ mmHg, PA noturna $\geq 120/70$ mmHg, ou PA em 24 horas $\geq 130/80$ mmHg (NOBRE *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018). Pelo menos duas medidas por hora devem ser realizadas durante as horas de vigília do paciente, e o valor médio de pelo menos 14 medidas durante esse período confirmam o diagnóstico de hipertensão arterial (SCHIMBO *et al.*, 2015).

2.2 FENÓTIPOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A combinação das medidas de PA realizadas no consultório e fora dele leva à identificação de 4 fenótipos de hipertensão arterial: normotensão verdadeira (NV), quando o indivíduo tem valores de PA normais no consultório e na MRPA ou MAPA;

hipertensão do avental branco (HAB), quando o indivíduo tem valores de PA elevados no consultório e normais na MRPA ou MAPA; hipertensão mascarada (HM), quando o indivíduo tem valores de PA normais no consultório e elevados na MRPA ou MAPA; e hipertensão sustentada (HS), quando o indivíduo tem valores de PA elevados no consultório e na MRPA ou MAPA. Esta classificação se aplica tipicamente a indivíduos que não estejam em uso de medicação anti-hipertensiva. Quando o indivíduo está em uso de medicação anti-hipertensiva, a NV, HAB, HM e HS têm sido classificadas como hipertensão controlada (HC), HAB não controlada (HABNC), HM não controlada (HMNC) e HS não controlada (HSNC), respectivamente (WILLIAMS *et al.*, 2018; BARROSO *et al.*, 2021).

Se a PA fora do consultório estiver normal e não existir lesão de órgão-alvo apesar de as leituras no consultório serem consistentemente elevadas, o paciente tem HAB, causada por uma resposta adrenérgica transitória à medição da PA apenas no consultório do médico. Pacientes com HAB tipicamente não apresentam elevações pressóricas exageradas a estímulos estressantes em suas vidas diárias. A prevalência de HAB tende a aumentar com o envelhecimento (FRANKLIN *et al.*, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2018; BARROSO *et al.*, 2021), e por este motivo deve ser especialmente lembrada neste segmento da população. Discute-se se a HAB é completamente benigna ou confere um nível intermediário de risco de DCV (TIENTCHEU *et al.*, 2015; FRANKLIN *et al.*, 2016). A HAB será benigna se o risco global de DCV for baixo (FRANKLIN *et al.*, 2016), especialmente se a PA média durante a vigília e o sono for ótima (<130/80 e <110/65 mmHg, respectivamente). No contexto da HM, a MAPA ou a MRPA são ferramentas fundamentais para detectar os pacientes nos quais as medidas no consultório subestimaram a PA fora do consultório, presumivelmente devido à hiperatividade simpática na vida diária causada por estresse no trabalho ou em casa, ou outra estimulação adrenérgica que se dissipa quando entram no consultório. Essa documentação previne o subtratamento dessa HM, que inequivocamente aumenta o risco de DCV, apesar das medidas normais da PA no consultório (TIENTCHEU *et al.*, 2015; FRANKLIN *et al.*, 2016; WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). A HM é particularmente comum nos afro-americanos, nos diabéticos ou naqueles com DRC. A HM é mais comum em pacientes que estão sendo tratados com anti-hipertensivos do que em pacientes não tratados (FRANKLIN *et al.*, 2016). Uma razão é que alguns pacientes mais provavelmente irão tomar seu medicamento para PA na manhã de sua

visita ao consultório do médico. Vale lembrar que, conforme descrito anteriormente, no caso de o paciente apresentar o fenótipo de HM e usar medicação anti-hipertensiva, é utilizada a denominação HMNC (BARROSO *et al.*, 2021).

2.3 COMPORTAMENTO DA PA FORA DO CONSULTÓRIO: ASPECTOS AINDA NÃO ESTABELECIDOS

Embora muitos estudos tenham focado nas medidas de PA fora do consultório nas últimas décadas, ainda há várias lacunas no conhecimento relacionado ao comportamento da PA fora do consultório e aos fenótipos derivados da MAPA e MRPA. Parte destas lacunas se deve à relativa falta de evidências mais robustas no contexto da MRPA e à falta de uniformidade nos valores de PA utilizados para se classificar diversos fenótipos derivados da combinação das medidas de PA realizadas dentro e fora do consultório (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). Além disso, a expansão do conhecimento sobre os determinantes de HAB, HABN, HM e HMNC pode ser de grande aplicabilidade clínica por contribuir potencialmente para a identificação de indivíduos preferenciais para a realização de medidas de PA fora do consultório.

Em 2017, as diretrizes de hipertensão da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) sugeriram modificar os critérios para o reconhecimento de fenótipos de hipertensão, usando um limite de 130/80mmHg para a PA no consultório, na MAPA vigília e na MRPA (WHELTON *et al.*, 2018). Quando comparado com os critérios "tradicionais" (WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021), que consideram 140/90mmHg para o consultório e 135/85mmHg para MRPA e MAPA diurna, a adoção dos critérios da ACC/AHA levou a aumentos relevantes na prevalência de HS e HSNC e diminuições na frequência de NV e HC (WHELTON *et al.*, 2018; KARIO *et al.*, 2018; MUNTNER *et al.*, 2018; WANG; LIU, 2018). No entanto, o impacto da ACC/AHA na prevalência de fenótipos alternativos relevantes na prática clínica (MANCIA *et al.*, 2006; BRIASOULIS *et al.*, 2016), como HAB, HABNC, HM e HMNC, ainda não está estabelecido.

As diretrizes atuais da *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* para o manejo da hipertensão arterial foram publicadas em 2018. Uma novidade foi que a PAS no consultório não deve ser direcionada para valores <120mmHg em pacientes tratados com anti-hipertensivos, devido a um maior risco de

eventos adversos. Embora não forneçamet as formais de PA fora do consultório, as novas diretrizes europeias sugeriram que as diferenças entre a PAS no consultório e fora do consultório tornam-se insignificantes quando <120 mm Hg (WILLIAMS *et al.*, 2018). Isso pode levar à interpretação de que os pacientes tratados em consultório ou em casa com PAS <120 mmHg apresentam risco aumentado de eventos adversos. Portanto, estimar a magnitude dos pacientes tratados com PAS em consultório e/ou domiciliar <120 mmHg na prática clínica é uma tarefa importante.

O manejo da hipertensão depende da medição precisa da PA para que o tratamento anti-hipertensivo possa ser recomendado de forma adequada (LOVIBOND *et al.*, 2011). Conforme mencionado anteriormente, a PA é frequentemente avaliada no consultório, mas esta medida pode super/subestimar os verdadeiros valores da PA (ASAYAMA; SATOH; KIKUYA, 2018; MUNAKATA, 2018), resultando em fenótipos com pior prognóstico em comparação com hipertensão controlada entre pacientes hipertensos tratados, como HABNC e HMNC (MANCIA *et al.*, 2006; LOVIBOND *et al.*, 2011; BRIASOULIS *et al.*, 2016; ASAYAMA; SATOH; KIKUYA, 2018; MUNAKATA, 2018; FUJIWARA *et al.*, 2018). A diferença entre as medidas de PA no consultório e fora do consultório também pode ser definida como: efeito do avental branco, quando a PA no consultório é maior que fora dele, ou efeito de mascaramento, quando a PA no consultório é menor que fora dele. Esta característica pode ser inerente ao indivíduo examinado e persistir em medidas subsequentes (MANCIA *et al.*, 1983; MUXFELDT, 2012; VIERA *et al.*, 2014; MANCIA *et al.*, 2015). Além disto, a magnitude dessa diferença pode ser relevante para o manejo do paciente (MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999; MANCIA *et al.*, 2015). Por exemplo, pessoas com efeitos significativos do avental branco são recomendadas a obterem medidas de PA fora do consultório mais rotineiramente como uma estratégia adjuvante para monitorar a resposta terapêutica (NICE, 2011). No entanto, não existe um valor de consenso para definir a presença de efeitos significativos do avental branco ou de mascaramento em pacientes hipertensos tratados porque, embora vários pontos de corte de PA tenham sido sugeridos, sua relevância clínica não foi estabelecida (MYERS; REEVES, 1991; MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999; NICE, 2011; MACDONALD *et al.*, 1999; SHEPPARD *et al.*, 2014; ADIYAMAN, 2015; SCHWARTZ *et al.*, 2017).

A MRPA tem sido recomendada para identificar e controlar a hipertensão pelas diretrizes atuais de hipertensão (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). De maneira geral, os valores de PA

no consultório são maiores do que os valores da MRPA, particularmente em níveis mais elevados de PA. Nesse contexto, as diretrizes de hipertensão da ACC/AHA de 2017 propuseram uma tabela relacionando as leituras de PA no consultório e MRPA, com valores de PA no consultório de 120/80, 130/80, 140/90 e 160/100 mmHg correspondendo aos valores de MRPA de 120/80, 130/80, 135/85 e 145/90mmHg, respectivamente (WHELTON *et al.*, 2018). No entanto, pouco se sabe a respeito da validade desses valores propostos na prática clínica.

O monitoramento fora do consultório da PA também tem limitações, incluindo custos mais altos e disponibilidade limitada de dispositivos (BAGUET, 2012). A este respeito, os indivíduos com maior risco de apresentar discrepância de PA no consultório e fora do consultório podem ser candidatos potenciais para medidas de PA fora do consultório mais rotineiras. Alguns estudos prévios sugeriram que a hipertensão sistólica isolada (HSI) no consultório pode estar associada aos fenótipos de HAB e HABNC. Por exemplo, em jovens não tratados com HSI têm uma prevalência maior de HAB do que indivíduos com hipertensão sistólico-diastólica (HSD), e são recomendados a monitorar a PA fora do consultório com maior frequência (LURBE *et al.*, 2016; PALATINI *et al.*, 2018A, 2018B). Além disso, uma análise prévia de indivíduos com HSI com média de idade entre 60 e 70 anos mostrou uma prevalência de HABNC e HAB, variando de 47 a 52%, respectivamente (FRANKLIN *et al.*, 2012). No entanto, se a frequência de HAB ou HABNC é maior na HSI em comparação com HSD entre indivíduos de meia-idade e mais velhos, ainda não foi estabelecido.

Poucos estudos avaliaram a associação entre hipertensão diastólica isolada (HDI) no consultório e o efeito do avental branco. Assim como a HSI, a HDI tem sido relacionada a um maior efeito do avental branco em indivíduos jovens quando comparada a HSD (PALATINI *et al.*, 2018B; UMEMURA *et al.*, 2019). No entanto, a prevalência de HAB ou HABNC na HDI, bem como o impacto da idade a este respeito são desconhecidos.

Várias diretrizes sugeriram que os valores de PA do consultório $\geq 140/90$ mmHg e valores de MRPA $\geq 135/85$ mmHg devem ser usados para definir hipertensão (WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019). Esses limites de MRPA foram essencialmente derivados de relatórios publicados no final da década de 1990, que construíram pontos de corte com base nos valores de percentis noventa e cinco da MRPA de populações selecionadas (THIJS *et al.*, 1998) e valores de MRPA associados ao risco de mortalidade precoce entre os participantes do Estudo de

Ohasama, no Japão (TSUJI *et al.*, 1997). No entanto, vários estudos publicados na última década desafiaram essa noção e indicaram que os níveis de MRPA inferiores a 135/85 mmHg são mais adequados para detectar PA elevada em casa (COLL-DE-TUERO *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2017; FEITOSA *et al.*, 2021). Por exemplo, dados de metanálise de cinco estudos revelaram que os valores de MRPA de 131,9 / 82,4 mmHg correspondiam a valores de PA de consultório de 140/90 mmHg na previsão de eventos cardiovasculares (FEITOSA *et al.*, 2021). Além disso, valores de MRPA <130/80 mmHg foram associados a menor risco de lesão de órgão-alvo do que valores de MRPA <135/85mmHg (COLL-DE-TUERO *et al.*, 2012), enquanto valores de MRPA $\geq$ 130/80mmHg tiveram acurácia superior para detectar hipertensão usando a MAPA como referência de valores de MRPA $\geq$ 135/85 mmHg (PARK *et al.*, 2017). Como resultado, tem-se sugerido que níveis anormais de MRPA devam ser considerados quando $\geq$ 130/80mmHg em vez de $\geq$ 135/85mmHg, embora mantendo no consultório valores anormais de PA $\geq$ 140/90mmHg. Porém, o impacto desta mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão arterial ainda permanece desconhecido.

A hipertensão é definida com base nos níveis de PA braquial (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). No entanto, a PA medida na aorta central (PA central) é relatada como superior à PA braquial na predição de eventos cardiovasculares, e os valores de PA central de 130/90mmHg foram propostos como limiares para definir hipertensão (CHENG *et al.*, 2013; CHENG *et al.*, 2020). Discordâncias na PA braquial e central medidas no consultório resultaram na identificação de novos fenótipos de hipertensão, nomeadas de hipertensão central isolada e hipertensão braquial isolada (CHUANG *et al.*, 2018), mas a importância clínica desses fenótipos não está estabelecida (CHUANG *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018). Embora dados conflitantes tenham sido relatados (McENIERY *et al.*, 2016) estudos anteriores sugeriram que jovens com PAS braquial elevada podem ter altas taxas de PA central normal e alta prevalência de HAB (HULSEN *et al.*, 2006; PALATINI *et al.*, 2018A), levantando a suposição de que as divergências na PA braquial e central no consultório podem estar associadas a discrepâncias na PA braquial no consultório e fora do consultório. Contudo, a relação entre hipertensão central isolada e hipertensão braquial isolada e fenótipos de hipertensão derivados de medidas obtidas fora do consultório, como HAB e HM, ainda permanece pouco explorada.

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÕES ESTUDADAS, MEDIDAS DA PA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para abordar os objetivos propostos, avaliamos transversalmente indivíduos com idade ≥ 18 anos de 3 coortes brasileiras independentes: *coorte 1* = 5.778 indivíduos que realizaram MRPA em 2 centros de cardiologia (Recife, Pernambuco) entre 2005 e 2018; *coorte 2* = 57.768 indivíduos de 719 centros brasileiros que realizaram MRPA usando a plataforma online tele MRPA entre 2017 e 2020; e *coorte 3* = 753 indivíduos do Centro de Pesquisa Clínica do Centro Universitário Cesmac (Maceió, Alagoas) que realizaram MAPA de 2014 a 2016.

Na *coorte 1*, duas leituras de PA no consultório foram feitas em intervalos de um minuto após três minutos de repouso usando dispositivos Omron HEM - 705CP (Omron Healthcare, Kyoto, Japão) ou Microlife BP3AC1-1 (Microlife, Dunedin, FL, EUA), e sua média foi definida como a PA no consultório. Três medições em casa da PA foram obtidas em intervalos de um minuto após pelo menos três minutos de repouso pela manhã e à noite por quatro dias consecutivos usando o mesmo dispositivo. A média dos valores de PA da manhã e da noite foi definida como valores de MRPA. Além das medidas da PA no consultório e da MRPA, foram também obtidas informações quanto ao sexo, idade, índice de massa corpórea e uso de medicações anti-hipertensivas. O projeto de pesquisa que avaliou a *coorte 1* foi aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospital Universitário Oswaldo Cruz/PROCAPE (CAAE: 91939018.2.0000.5192), que dispensou a exigência de consentimento informado.

Na *coorte 2*, a PA no consultório foi definida como a média de duas medidas, feitas após pelo menos 3 minutos de repouso em um consultório médico. No dia seguinte, os participantes começaram a medir a PA em casa. Três medidas de PA foram obtidas de manhã e à noite após pelo menos 3 minutos de repouso por 4 dias consecutivos. Os valores da MRPA foram definidos como a média das medições da manhã e da noite. Dispositivos da Omron (Omron Healthcare, Japão), Microlife (Microlife, Reino Unido) e Geratherm (Geratherm Medical AG, Alemanha) foram usados para realizar as medições de PA, e o mesmo dispositivo foi usado para todas as medições de PA em consultório e em casa pelo participante. Além das medidas da

PA no consultório e da MRPA, foram também obtidas informações quanto ao sexo, idade, índice de massa corpórea e uso de medicações anti-hipertensivas. As análises da *coorte 2* foram aprovadas pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de Goiás (CAAE: 99691018.7.0000.5078) e do Complexo HospitalUniversitário Oswaldo Cruz/PROCAPE (CAAE: 39276920.9.0000.5192), que dispensaram a exigência de consentimento informado.

Os indivíduos da *coorte 3* foram submetidos a medidas de consultório da PA braquial e central e medidas ambulatoriais da PA braquial (MAPA) usando um monitor Mobil-O-Graph PWA (IEM Healthcare) (PAIVA *et al.*, 2019A; 2019B). Resumidamente, três leituras de PA braquial e central no consultório foram realizadas no braço de cada participante na posição sentada após 5 minutos de repouso, usando um manguito de tamanho apropriado e suas médias foram usadas na análise. A PA central foi estimada pelo método de calibração C1 (PAS braquial e PAD braquial) do dispositivo Mobil-O-Graph PWA. A MAPA braquial compreendeu leituras de 24 horas obtidas em intervalos de 30 minutos e foi realizada no mesmo dia da medição da PA de consultório. Para esta análise, apenas participantes com pelo menos 16 e 8 leituras diurnas e noturnas válidas, respectivamente, foram incluídos. Além das medidas da PA, foram também obtidas informações quanto ao sexo, idade, índice de massa corpórea, tabagismo e uso de medicações anti-hipertensivas, hipolipemiantes e antidiabéticas. Os participantes em uso de medicamentos hipolipemiantes e antidiabéticos foram considerados como tendo dislipidemia e diabetes, respectivamente. O projeto de pesquisa que avaliou a *coorte 3* foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CAAE: 23874713.6.0000.5259). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

3.2 DESENHOS DOS SUB-ESTUDOS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.2.1 Sub-estudo 1: Determinar a mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão obtidos pela MRPA ao se adotar os critérios de diagnóstico da diretriz de hipertensão da ACC/AHA de 2017.

Neste sub-estudo (FEITOSA *et al.*, 2018), avaliamos 5.778 indivíduos (2.939 não tratados e 2.839 tratados com medicamentos anti-hipertensivos) da *coorte 1*. Fenótipos da PA derivados da MRPA entre participantes não tratados foram definidos

como NV (PAS no consultório < 140 mmHg e PAD no consultório < 90 mmHg e PAS na MRPA < 135 mmHg e PAD da MRPA < 85 mmHg), HAB (PAS no consultório $\geq$ 140 mmHg ou PAD no consultório $\geq$ 90 mmHg e PAS na MRPA < 135 mmHg e PAD da MRPA < 85 mmHg), HM (PAS no consultório < 140 mmHg e PAD no consultório < 90 mmHg e PAS na MRPA $\geq$ 135 mmHg ou PAD da MRPA $\geq$ 85 mmHg) e HS (PAS no consultório $\geq$ 140 mmHg ou PAD no consultório $\geq$ 90 mmHg e PAS na MRPA $\geq$ 135 mmHg ou PAD na MRPA $\geq$ 85 mmHg). Os termos de correspondência entre os participantes tratados foram HC, HABNC, HMNC e HSNC, respectivamente. Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado.

3.2.2 Sub-estudo 2: Determinar a prevalência de PAS < 120 mm Hg no consultório e na MRPA em pacientes hipertensos tratados.

Neste sub-estudo (FEITOSA; MOTA-GOMES; NADRUZ, 2019), avaliamos 2.839 indivíduos tratados com medicamentos anti-hipertensivos da *coorte 1*. Foi investigada a prevalência dos indivíduos que tinham valores de PA no consultório e/ou na MRPA menores ou maiores que 120 mmHg. Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente.

3.2.3 Sub-estudo 3: Investigar a sensibilidade, especificidade e acurácia de vários pontos de corte para a diferença entre as medidas de MRPA e PA no consultório (Δ PA) para detectar HABNM e HMNC em hipertensos tratados. Os pontos de corte com melhor performance serão utilizados para definir a presença de efeito do avental branco e efeito de mascaramento, respectivamente.

Neste sub-estudo,⁶⁸ avaliamos 5.777 indivíduos (2.838 usando e 2.939 não usando medicamentos anti-hipertensivos) da *coorte 1* e 5.793 indivíduos (3.211 usando e 2.582 não usando medicamentos anti-hipertensivos) de 46 centros brasileiros da *coorte 2*. Para a análise principal neste estudo, avaliamos 6.049 participantes em uso de medicamentos anti-hipertensivos que foram mesclados das duas populações estudadas. Além disso, também avaliamos os 5.521 participantes mesclados das duas populações estudadas que não estavam usando medicamentos anti-hipertensivos.

A definição dos fenótipos de hipertensão derivados da MRPA e da PA no consultório nos participantes tratados (HC, HABNC, HMNC e HSNC) e nos participantes não tratados (NV, HAB, HM e HS) foi similar àquela descrita no sub-estudo 1. Hipertensão no consultório foi definida como grau 1 se PAS = 140–159 ou PAD = 90–99 mmHg, grau 2 se PAS = 160–179 ou PAD = 100–109 mmHg e grau 3 se a PAS $\geq$ 180 ou PAD $\geq$ 110 mmHg (WILLIAMS *et al.*, 2018), enquanto a hipertensão pela MRPA foi definida como estágio 1 se PAS = 135–154 ou PAD = 85–94 mmHg, estágio 2 se PAS = 155–174 ou PAD = 95–104 mmHg e estágio 3 se a PAS foi $\geq$ 175 ou a PAD foi $\geq$ 105 mmHg (NICE, 2011).

As diferenças entre as medidas de PAS (Δ PAS) e diastólica (Δ PAD) no consultório e na MRPA nos participantes foram usadas para construir pontos de corte para identificar os efeitos do avental branco (PA no consultório mais alta do que a da MRPA) e de mascaramento (PA no consultório mais baixa que a da MRPA). Sete pontos de corte para o efeito do avental branco foram selecionados: (a) Δ PAS $\geq$ 30 mmHg ou Δ PAD $\geq$ 18 mmHg [refletindo 2,0 desvios padrões de Δ PAS ou Δ PAD]; (b) Δ PAS $\geq$ 20 mmHg ou Δ PAD $\geq$ 15 mmHg; (c) Δ PAS $\geq$ 20 mmHg ou Δ PAD $\geq$ 10 mmHg; (d) Δ PAS $\geq$ 15 mmHg ou Δ PAD $\geq$ 9 mmHg (refletindo 1,0 desvio padrão de Δ PAS ou Δ PAD); (e) Δ PAS $\geq$ 14 mmHg ou Δ PAD $\geq$ 8 mmHg [com base nos valores de Δ PAS ou Δ PAD obtidos de curvas ROC que mostraram a melhor associação com HABNC em nossa amostra]; (f) Δ PAS $\geq$ 12 mmHg (refletindo o Δ PAS médio mais 0,2 desvio padrão de Δ PAS) (SHEPPARD *et al.*, 2014); e (g) Δ PAS $\geq$ 10 mmHg (MYERS; REEVES, 1991; MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999; MACDONALD *et al.*, 1999; SHEPPARD *et al.*, 2014; ADIYAMAN, 2015; SCHWARTZ *et al.*, 2017). Sete pontos de corte para o efeito de mascaramento foram selecionados: (a) Δ PAS $\leq$ -15 mmHg ou Δ PAD $\leq$ -9 mmHg (refletindo -1,0 desvio padrão de Δ PAS ou Δ PAD); (b) PAS $\leq$ -8 mmHg ou PAD $\leq$ -4 mmHg (refletindo a Δ PAS média menos 1,1 desvio padrão de Δ PAS ou Δ PAD média menos 1,1 desvio padrão de Δ PAD); (c) Δ PAS $\leq$ -8 mmHg (refletindo a Δ PAS média menos 1,1 desvio de Δ PAS); (d) Δ PAS $\leq$ -6 mmHg ou Δ PAD $\leq$ -3 mmHg (refletindo a Δ PAS média menos 1 desvio padrão de Δ PAS ou a Δ PAD média menos 1 desvio padrão de Δ PAD); (e) Δ PAS $\leq$ -6 mmHg (refletindo a Δ PAS média menos 1 desvio padrão de Δ PAS); (f) Δ PAS $\leq$ -5 mmHg ou Δ PAD $\leq$ -2 mmHg (com base nos pontos de corte da curva ROC para Δ PAS ou Δ PAD que mostraram a melhor associação com HMNC em nossa amostra; e g) Δ PAS $\leq$ -1 mmHg ou Δ PAD $\leq$ -1 mmHg (KABUTOYA *et al.*, 2009; SHEPPARD *et al.*, 2014; ADIYAMAN, 2015).

Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente. Nas análises primárias, calculamos a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a área sob a curva ROC (ASC) dos pontos de corte estudados para detectar HABNC ou HMNC nos participantes hipertensos tratados. Nas análises secundárias, comparamos o desempenho dos pontos de corte para detectar: (a) todos os participantes hipertensos tratados que tiveram reduções significativas no estágio de hipertensão em casa, ou seja, a soma dos participantes com HABNC e aqueles com HSNC que tinham um estágio de hipertensão no consultório maior do que em casa e (b) todos os participantes hipertensos tratados que tiveram aumentos significativos no estágio de hipertensão em casa, ou seja, a soma dos participantes com HMNC e aqueles com HSNC que tinham um estágio de hipertensão no consultório menor do que em casa. Como análises de sensibilidade, repetimos a análise primária na amostra de indivíduos que não faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos ($n = 5.521$).

3.2.4 Sub-estudo 4: Avaliar a relação entre a PA no consultório e MRPA em indivíduos não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos.

Neste sub-estudo, avaliamos conjuntamente 5.752 indivíduos da *coorte 1* (49% usando medicamentos anti-hipertensivos) e 14.185 indivíduos (51% usando medicamentos anti-hipertensivos) de 132 centros brasileiros da *coorte 2*. Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente (FEITOSA *et al.*, 2020). Para investigar a relação entre PA no consultório e MRPA, avaliamos inicialmente se as associações estudadas eram lineares ou não lineares usando o teste da razão de verossimilhança para o limiar de não-linearidade. A relação foi exclusivamente linear para PAS em participantes tratados e para PAD em participantes não tratados. Por outro lado, não linearidade significativa ($P < 0,001$) foi detectada para a associação entre PA no consultório e MRPA diastólica em participantes tratados e entre PA no consultório e MRPA sistólica em participantes não tratados, mas o componente linear explicou 99,7 e 99,8% da associação geral nestes modelos, respectivamente. Por este motivo e para fornecer resultados uniformes, utilizamos apenas modelos lineares em todas as análises.

3.2.5 Sub-estudo 5: Investigar o valor da HSI, HDI e HSD na identificação de fenótipos de avental branco (HAB e HABNC) em todo o espectro de idade em indivíduos tratados ou não com medicamentos anti-hipertensivos submetidos a MRPA.

Neste sub-estudo,⁷¹ avaliamos conjuntamente 5.752 indivíduos da *coorte 1* (49% usando medicamentos anti-hipertensivos) e 12.168 indivíduos (52% usando medicamentos anti-hipertensivos) de 132 centros brasileiros da *coorte 2* (FEITOSA *et al.*, 2020). Os participantes foram divididos em três categorias de acordo com a idade: adulto jovem (< 40 anos), intermediária (≥ 40 e < 60 anos) e idoso (≥ 60 anos). A obesidade foi definida como índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m². Os fenótipos da PA no consultório foram definidos como: normotensão no consultório (NTC) (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), HSI (PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), HDI (PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg) e HSD (PAS ≥ 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg). A definição dos fenótipos de hipertensão derivados da MRPA e da PA no consultório nos participantes tratados (HC, HABNC, HMNC e HSNC) e nos participantes não tratados (NV, HAB, HM e HS) foi similar àquela descrita no sub-estudo 1. O efeito do avental branco sistólico foi definido como a diferença entre a PAS no consultório e na MRPA, enquanto o efeito do avental branco diastólico foi definido como a diferença entre a PAD no consultório e na MRPA.

Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente. As comparações entre os grupos estudados nos participantes tratados ou não tratados foram realizadas usando análise de variância de 1-via seguida pelo teste de Bonferroni para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado corrigido pelo teste de Bonferroni para variáveis categóricas. Análise curvilinear usando modelos de "splines" cúbicos não ajustados foi usada para avaliar a relação entre HAB ou HABNC e a idade, e entre os valores da PA no consultório ou do efeito do avental branco e a idade de acordo com os fenótipos da PA no consultório. A análise de regressão logística ajustada para sexo, índice de massa corpórea e população estudada comparou o risco de HAB ou HABNC entre HSI ou HDI vs. HSD estratificado por grupos de idade. Como análise de sensibilidade, comparamos as características dos participantes não tratados e tratados de acordo com a população estudada (*coorte 1* e *coorte 2*) e sexo por meio de teste t não pareado ou teste chi-quadrado; repetimos ainda a análise primária excluindo participantes com HAB ou HABNC 'incerta' (isto é, PAS no consultório entre ≥ 140 e < 145 mmHg ou PAD

no consultório ≥ 90 e <95 mmHg, e PAS na MRPA ≥ 130 e < 135 mmHg ou PAD na MRPA ≥ 80 e <85 mmHg) e HM ou HMNC 'incerta' (isto é. PAS no consultório ≥ 135 e <140 mmHg ou PAD no consultório ≥ 85 e <90 mmHg, e PAS na MRPA ≥ 135 e <140 mmHg ou PAD na MRPA ≥ 85 e < 90 mmHg); e repetimos os modelos de regressão logística primária ajustando adicionalmente por PA no consultório. Além disso, a relação entre a idade e a prevalência de HAB ou HABNC e a prevalência de HS ou HSNC em todos os participantes não tratados ou tratados foi avaliada por análise de regressão logística não ajustada.

3.2.6 Sub-estudo 6: Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg na prevalência de fenótipos de hipertensão, considerando um ponto de corte fixo de 140/90 mmHg para PA anormal no consultório.

Neste sub-estudo, avaliamos 57.768 indivíduos (26.876 não tratados e 30.892 tratados com medicamentos anti-hipertensivos) de 719 centros brasileiros da *coorte* 2. Foram considerados valores normais de PA no consultório ou na MRPA quando as respectivas medidas de PAS e diastólica foram menores que os pontos de corte estudados (140/90 mmHg para PA no consultório, e 130/80 mmHg ou 135/85 mmHg para a MRPA) e valores elevados de PA no consultório ou em casa foram considerados quando as respectivas medidas de PAS ou diastólica eram iguais ou maiores do que os pontos de corte estudados. Nos participantes não tratados, os fenótipos da PA foram definidos da seguinte forma: NV (PA normal no consultório e na MRPA), HAB (PA elevada no consultório e normal na MRPA), HM (PA normal no consultório e elevada na MRPA) e HS (PA elevada no consultório e na MRPA). Os termos correspondentes entre os indivíduos tratados foram HC, HABNC, HMNC e HSNC.

Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente. As comparações entre os grupos estudados nos participantes tratados ou não tratados foram realizadas usando análise de variância de 1-via seguida pelo teste de Bonferroni.

3.2.7 Sub-estudo 7: Investigar a relação entre elevações isoladas da PA braquial ou central no consultório e os fenótipos de hipertensão obtidos pela MAPA.

Neste sub-estudo, avaliamos 753 indivíduos da *coorte 3* (FEITOSA *et al.*, 2020-C). Os fenótipos derivados da PA central e braquial no consultório foram definidos como PA braquial/central normal [PAS braquial no consultório <140 mm Hg e PAD braquial no consultório <90 mm Hg, e PAS central no consultório <130 mm Hg e PAD central no consultório <90 mm Hg]; hipertensão braquial isolada (PAS braquial no consultório $\geq$ 140 mm Hg ou PAD braquial no consultório $\geq$ 90 mm Hg, e PAS central no consultório <130 mm Hg e PAD central no consultório <90 mm Hg); hipertensão central isolada (PAS braquial no consultório <140 mm Hg e PAD braquial no consultório <90 mm Hg, e PAS central no consultório $\geq$ 130 mm Hg ou PAD central no consultório $\geq$ 90 mm Hg); e hipertensão braquial/central combinada (PAS braquial no consultório $\geq$ 140 mm Hg ou PAD braquial no consultório $\geq$ 90 mm Hg e PAS central no consultório $\geq$ 130 mm Hg ou PAD central no consultório $\geq$ 90 mm Hg) (CHENG, H. M. *et al.*, 2013; 2020).

Fenótipos de PA ambulatorial foram definidos como normotensão (PAS braquial no consultório <140 mm Hg e PAD braquial no consultório <90 mm Hg, e PAS braquial de 24 horas <130 mm Hg e PAD braquial de 24 horas <80 mm Hg), HAB (PAS braquial no consultório $\geq$ 140 mm Hg ou PAD braquial no consultório $\geq$ 90 mm Hg, e PAS braquial de 24 horas <130 mm Hg e PAD braquial de 24 horas <80 mm Hg), HM (PAS braquial no consultório <140 mm Hg e PAD braquial no consultório <90 mm Hg, e PAS braquial de 24 horas $\geq$ 130 mm Hg ou PAD braquial de 24 horas $\geq$ 80 mm Hg) e HS (PAS braquial no consultório $\geq$ 140 mm Hg ou PAD braquial no consultório $\geq$ 90 mm Hg e PAS braquial de 24 horas $\geq$ 130 mm Hg ou PAD braquial de 24 horas $\geq$ 80 mm Hg) (WILLIAMS *et al.*, 2018; BARROSO *et al.*, 2020).

Variáveis contínuas e categóricas estão expressas como média $\pm$ desvio padrão e proporções, respectivamente. As comparações entre os grupos estudados nos participantes tratados ou não tratados foram realizadas usando análise de variância de 1-via seguida pelo teste de Bonferroni para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado corrigido pelo teste de Bonferroni para variáveis categóricas. Análise de regressão logística multivariada avaliou a relação dos fenótipos derivados das medidas da PA central e braquial no consultório com os fenótipos da MAPA. Os modelos multivariados incluíram idade, sexo e variáveis estatisticamente diferentes

entre os grupos estudados. Além disso, foram estimadas a sensibilidade e especificidade da hipertensão central isolada e da hipertensão braquial isolada na detecção de HM e HAB.

Em todos os estudos, com exceção do sub-estudo 2, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada no software Stata versão 14.1 (StataCorp LP).

4 RESULTADOS

Os resultados dos sete sub-estudos desta tese estão apresentados a seguir.

4.1 Sub-estudo 1: Determinar a mudança na prevalência dos fenótipos de hipertensão obtidos pela MRPA ao se adotar os critérios de diagnóstico da diretriz de hipertensão da ACC/AHA de 2017.

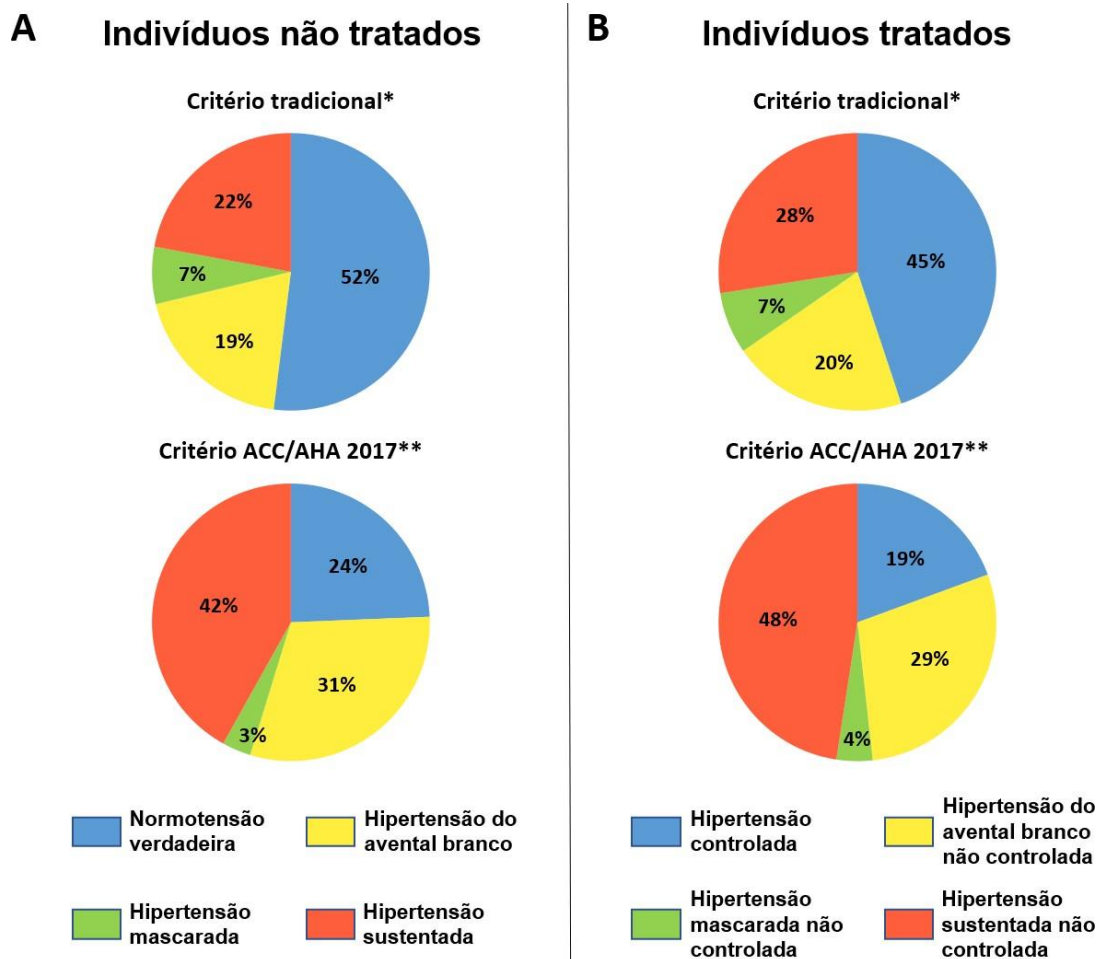
Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, Oliveira PC, Feitosa CLDM, Lima-Filho JL, Sposito AC, Nadruz W Jr. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. J Clin Hypertens. 2018;20(12):1745-1747. doi: 10.1111/jch.13422.

Resultados

Os participantes não tratados ($n = 2.939$) eram 48% do sexo masculino, tinham valores médios de idade = 51 ± 16 anos, índice de massa corpórea = $28,1 \pm 5,2$ kg/m², PAS no consultório = 135 ± 18 mmHg e PAD no consultório = 82 ± 11 mmHg e PAS na MRPA = 126 ± 14 mmHg e PAD na MRPA = 76 ± 9 mmHg. Os participantes que usavam medicamentos anti-hipertensivos ($n = 2.839$) eram 44% do sexo masculino, tinham idade = 58 ± 15 anos, índice de massa corpórea = $28,7 \pm 5,1$ kg/m², PAS no consultório = 139 ± 20 mmHg e PAD no consultório = 82 ± 12 mmHg e PAS na MRPA = 129 ± 16 mmHg e PAD na MRPA = 7 ± 10 mmHg. Houve aumento na prevalência de HS (de 22% para 42%) e HAB (de 19% para 30%) e diminuição na prevalência de NV (de 52% para 24%) e HM (de 7% a 3%) em participantes não tratados ao alterarmos os limiares de PA "tradicionais" (140/90 mmHg no consultório e 135/85 mmHg na MRPA) para aqueles recomendados pelas diretrizes do ACC/AHA de 2017 (130/80 mmHg no consultório e 125/75 mmHg na MRPA) (Figura 1A) (todos $p < 0,001$). A incorporação dos critérios do ACC/AHA de 2017 aumentou a frequência de HSNC (de 28% para 48%) e HABNC (de 20% para 29%) e diminuiu a frequência de HC (de 45% a 19%) e HMNC (de 7% a 4%) nos participantes tratados (Figura 1B) (todos $p < 0,001$). Além disso, a prevalência somada de HAB e HM nos participantes não tratados foi maior quando definida pelos critérios do ACC/AHA de 2017 em comparação com os critérios

"tradicionais" (34% vs. 26%; $P < 0,001$), e resultados semelhantes foram observados para a prevalência somada de HABNC e HMNC nos participantes tratados (33% vs. 27%; $P < 0,001$).

Figura 1 – Prevalência de fenótipos de hipertensão em indivíduos não tratados (A) ou tratados (B) com medicamentos anti-hipertensivos definidos pelos critérios tradicionais* e pelo ACC/AHA**. Indivíduos não tratados: Hipertensão do avental branco (HAB), hipertensão mascarada (HM), hipertensão sustentada (HS) ou normotensão verdadeira (NV). Indivíduos tratados: HAB não controlada (HABNC), HM não controlada (HMNC), HS não controlada (HSNC) ou hipertensão controlada (HC).



FONTE: o Autor (2021)

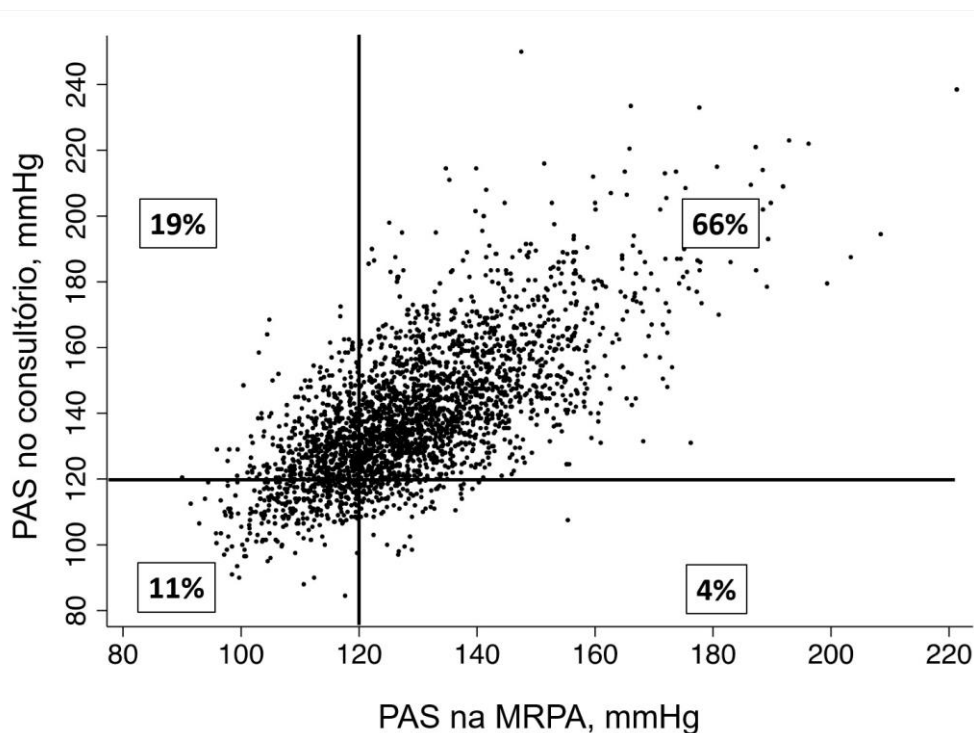
4.2 Sub-estudo 2: Determinar a prevalência de PAS < 120 mm Hg no consultório e na MRPA em pacientes hipertensos tratados.

Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nadruz W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed? Eur Heart J. 2019;40(25):2089-2090. doi: 10.1093/eurheartj/ehz123.

Resultados

Neste estudo, 1.888 (66%) dos indivíduos estudados tinham PAS no consultório e na MRPA ≥ 120 mmHg, 299 (11%) tinham PAS no consultório e na MRPA < 120 mmHg, e 111 (4%) e 541 (19%) tinham PAS < 120 mmHg exclusivamente no consultório e em casa, respectivamente (Figura 2). Notadamente, entre 1.213 pacientes com PAS de consultório controlada (≥ 120 e < 140 mm Hg) e 1.216 pacientes com PAS de consultório não controlada (≥ 140 mmHg), 442 (36%) e 99 (8%) tinham PAS em casa < 120 mmHg, respectivamente.

Figura 2 – Relação entre a pressão arterial sistólica (PAS) no consultório e na MRPA



FONTE: o Autor (2021)

4.3 Sub-estudo 3: Investigar a sensibilidade, especificidade e acurácia de vários pontos de corte para a diferença entre as medidas de MRPA e PA no consultório (Δ PA) para detectar HABNM e HMNC em hipertensos tratados. Os pontos de corte com melhor performance serão utilizados para definir a presença de efeito do avental branco e efeito de mascaramento, respectivamente.

Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, Oliveira PC, Feitosa CLDM, Brandão AA, Lima-Filho JL, Sposito AC, Coca A, Nadruz W. Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1816-1823. doi: 10.1038/s41440-019-0298-3.

Resultados

As características clínicas dos hipertensos tratados ($n = 6049$) são apresentadas na Tabela 1. Esses indivíduos eram 40% do sexo masculino, tinham $59,1 \pm 14,4$ anos de idade e índice de massa corpórea de $28,9 \pm 5,1$ kg/m². Os valores de PAS no consultório, PAD no consultório, PAS na MRPA e PAD na MRPA foram $138,2 \pm 21,1$, $82,9 \pm 12,2$, $128,9 \pm 6,3$ e $77,2 \pm 10,3$ mmHg, respectivamente, resultando em valores de Δ PAS e Δ PAD de $9,2 \pm 15,3$ e $5,7 \pm 8,8$ mmHg, respectivamente. Os números e porcentagens de participantes com HC, HABNC, HMNC e HSNC foram 2.063 (43%), 1.140 (19%), 537 (9%) e 1.769 (29%), respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Características de pacientes hipertensos tratados

Características	n = 6049
Sexo masculino, <i>n</i> (%)	2388 (40)
Idade (anos)	59,1 ± 14,4
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	28,9 ± 5,1
PAS no consultório (mmHg)	138,2 ± 21,1
PAD no consultório (mmHg)	82,9 ± 12,2
PAS na MRPA (mmHg)	128,9 ± 16,3
PAD na MRPA (mmHg)	77,2 ± 10,3
Medidas válidas na MRPA, <i>n</i>	23 ± 2
Fenótipos de HT, <i>n</i> (%)	
HT controlado	2603 (43)
HT do avental branco não controlada	1140 (19)
HT mascarada não controlada	537 (9)
HT sustentada não controlada	1769 (29)
Classificação da PA no consultório, <i>n</i> (%)	
Normal (<140/90 mmHg)	3140 (52)
HT estágio 1 (140-159 / 90-99 mmHg)	1811 (30)
HT estágio 2 (160–179 / 100–109 mmHg)	741 (12)
HT estágio 3 (≥180 / 110 mmHg)	357 (6)
Classificação da PA pela MRPA, <i>n</i> (%)	
Normal (<135/85 mmHg)	3743 (62)
HT estágio 1 (135-154 / 85-94 mmHg)	1740 (29)
HT estágio 2 (155–174 / 95–104 mmHg)	435 (7)
HT estágio 3 (≥175 / 105 mmHg)	131 (2)

PA – Pressão arterial; PAS – PA sistólica; PAD – PA diastólica; HT –hipertensão arterial

FONTE: o Autor (2021)

Efeito do avental branco

A distribuição de participantes hipertensos tratados de acordo com os 7 pontos de corte para o efeito do avental branco ($\Delta\text{PAS}/\Delta\text{PAD} = 30/18, 20/15, 20/10, 15/9$ ou $14/8$ mmHg e $\Delta\text{PAS} = 12$ ou 10 mmHg) é mostrada na Tabela 2. A Tabela 3 mostra a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e ASC para os pontos de corte estudados para a detecção de HABNC. O ponto de corte de $15/9$ mmHg resultou na maior ASC ($0,783$, 95% IC = $0,772-0,794$) para a detecção de HABNC, seguido dos pontos de corte $14/8$ mmHg (ASC = $0,778$, 95% IC = $0,768-0,788$; $p = 0,046$ em comparação com o ponto de corte de $15/9$ mmHg) e $20/10$ mmHg (ASC = $0,769$, IC de $95\% = 0,756-0,783$; $p = 0,004$ em comparação com o ponto de corte de $15/9$ mmHg). A sensibilidade e especificidade do ponto de corte de $15/9$ mmHg foram $89,7$ (IC $95\% = 87,8-91,4$) e $66,9$ (IC $95\% = 65,6-68,3$), respectivamente.

A maioria (81%) dos participantes com HABNC tinha hipertensão estágio 1 no consultório. Nesta subpopulação, o corte de $15/9$ mmHg resultou na ASC numérica mais alta para a detecção de HABNC ($0,811$, IC $95\% = 0,793-0,829$), com uma sensibilidade de $87,4$ (IC $95\% = 85,1-89,4$) e uma especificidade de $74,9$ (IC $95\% = 71,9-77,7$). Em contrapartida, os pontos de corte estudados mostraram baixo desempenho entre os participantes com hipertensão arterial grau 2 e 3 em consultório, devido à baixa especificidade para detecção de HABNC (Tabela 4).

Testamos ainda a capacidade dos pontos de corte estudados para identificar todos os indivíduos hipertensos tratados com reduções significativas nos estágios na MRPA ($n = 1739$). Foi calculada a soma dos participantes com HABNC e daqueles com HSNC que apresentavam estágio de hipertensão no consultório maior do que na MRPA (Tabela 5). Nesta análise, o ponto de corte de $15/9$ mmHg resultou na ASC mais alta ($0,833$, IC $95\% = 0,823-0,842$; valor de $p \leq 0,020$ em comparação com todos os outros pontos de corte) entre os limiares estudados, com uma sensibilidade de $91,1$ (IC $95\% = 89,7-92,4$) e uma especificidade de $75,4$ (IC $95\% = 74,1-76,7$).

Efeito de mascaramento

A distribuição dos participantes hipertensos tratados de acordo com os 7 pontos de corte para a detecção do efeito de mascaramento ($\Delta\text{PAS}/\Delta\text{PAD} = -15/-9, -8/-4, -6/-3, -5/-2$ ou $-1/-1$ mmHg e $\Delta\text{PAS} = -8$ ou -6 mmHg) é mostrada na Tabela 6. A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e ASC para os pontos de corte estudados para a detecção de HMNC são mostrados na Tabela 7. O ponto de corte de $-1/-1$ mmHg resultou na ASC mais alta ($0,822$, IC $95\% = 0,808-0,836$; $p \leq 0,001$ em

comparação com os outros pontos de corte estudados), com uma sensibilidade e especificidade de 90,1 (IC 95% = 87,3- 92,5) e 74,2 (IC 95% = 73,0–75,4), respectivamente.

Também testamos a acurácia dos pontos de corte propostos para a identificação de todos os hipertensos tratados com aumentos significativos nos estágios de MRPA (n = 701), ou seja, a soma dos participantes com HMNC e aqueles com HSNC que apresentaram estágios de hipertensão mais elevados na MRPA do que no consultório (Tabela 8). O ponto de corte -1/-1 mmHg resultou na maior ASC (0,826, IC 95% = 0,813–0,839; $p \leq 0,005$ em comparação com as ASCs dos outros pontos de corte), com uma sensibilidade de 89,2 (IC 95% = 86,6 –91,4) e especificidade de 76,0 (IC 95% = 74,9–77,2).

Análise de sensibilidade

Avaliamos ainda a acurácia dos pontos de corte para a identificação de HAB, HM e diferentes estágios de PA no consultório e na MRPA em 5.521 indivíduos que não estavam tomando medicamentos para baixar a PA (Tabelas 9, 10, 11). Essas análises adicionais também mostraram que os pontos de corte de 15/9 e -1/-1 mmHg resultaram nos maiores valores de ASC para a identificação de HAB e HM, respectivamente, bem como diferenças nos estágios de PA no consultório e na MRPA.

Tabela 2 – Pontos de corte propostos derivados da diferença entre a PA no consultório e da MRPA para detectar HABNC* e prevalência de pacientes hipertensos tratados com valores de PA $\geq$ pontos de corte propostos de acordo com fenótipos de hipertensão

Critério	Δ PA pontos de corte. mmHg		Todos	HC	HABNC	HMNC	HSNC
	SBP	DBP	(n=6.049)	(n=2.603)	(n=1.140)	(n=537)	(n=1.769)
+ 2.0 DP	30	18	785 (13)	65 (2)	433 (38)	0 (0)	287 (16)
20/15 mmHg	20	15	1.543 (26)	224 (9)	756 (66)	2 (0)	561 (32)
20/10 mmHg	20	10	2.163 (36)	505 (19)	906 (79)	7 (1)	745 (42)
+ 1.0 DP	15	9	2.646 (44)	713 (27)	1.023 (90)	14 (3)	896 (51)
Curva ROC	14	8	2.871 (47)	834 (32)	1.055 (93)	19 (4)	963 (54)
Diferença média + 0.2 DP (PAS)	12	—	2.392 (40)	596 (23)	947 (83)	5 (1)	844 (48)
10 mmHg (PAS)	10	—	2.711 (45)	765 (29)	1.000 (88)	9 (2)	937 (53)

* PAS $\geq$ 140 ou PAD $\geq$ 90 mmHg no consultório e PAS < 135 e PAD < 85 mmHg na MRPA

Δ PA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; DP - desviopadrão da diferença entre as medidas da PA no consultório e na MRPA.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 3 – Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HABNC* entre pacientes hipertensos tratados.

ΔPA pontos de corte, mmHg	Sensibilidade, % (95% IC)	Especificidade, % (95% IC)	VPP, % (95% IC)	VPN, % (95% IC)	ASC (95% IC)	p**
30/18	38,0 (35,2-40,9)	92,8 (92,1-93,5)	55,2 (51,6-58,7)	86,6 (85,6-87,5)	0,654 (0,640-0,669)	<0,001
20/15	66,3 (63,5-69,1)	84,0 (82,9-85,0)	49,0 (46,5-51,5)	91,5 (90,6-92,3)	0,751 (0,737-0,766)	<0,001
20/10	79,5 (77,0-81,8)	74,4 (73,1-75,6)	41,9 (39,8-44,0)	94,0 (93,2-94,7)	0,769 (0,756-0,783)	0,004
15/9	89,7 (87,8-91,4)	66,9 (65,6-68,3)	38,7 (36,8-40,5)	96,6 (95,9-97,1)	0,783 (0,772-0,794)	—
14/8	92,5 (90,9-94,0)	63,0 (61,6-64,4)	36,7 (35,0-38,5)	97,3 (96,7-97,9)	0,778 (0,768-0,788)	0,046
12 (PAS)	83,1 (80,8-85,2)	70,6 (69,3-71,8)	39,6 (37,6-41,6)	94,7 (93,9-95,4)	0,768 (0,756-0,781)	0,008
10 (PAD)	87,7 (85,7-89,6)	65,1 (63,8-66,5)	36,9 (35,1-38,7)	95,8 (95,1-96,5)	0,764 (0,753-0,776)	0,002

* PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mmHg no consultório e PAS < 135 e PAD < 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de 15/9 mmHg

ΔPA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança.

FONTE: o Autor (2022)

Tabela 4 – Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e no MRPA para detectar HABNC* de acordo com os estágios de hipertensão no consultório entre pacientes hipertensos tratados

Δ PA pontos de corte, mmHg	Efeito do avental branco, n (%)		Sensibilidade % (95% IC)	Especificidade % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
	Sim	Não						
<i>Hipertensão estágio 1</i>	884 (49)	927 (51)						
20/10			74,8 (71,8-77,5)	83,6 (81,0-86,0)	82,7 (80,0-85,2)	76,0 (73,1-78,6)	0,792 (0,773-0,810)	0,007
15/9			87,4 (85,1-89,4)	74,9 (71,9-77,7)	78,5 (75,9-81,0)	85,0 (82,3-87,4)	0,811 (0,793-0,829)	—
14/8			90,8 (88,8-92,6)	69,9 (66,8-72,9)	76,0 (73,4-78,5)	87,9 (85,3-90,2)	0,804 (0,786-0,821)	0,11
<i>Hipertensão estágio 2</i>	565 (76)	176 (24)						
20/10			100 (97,9-100)	39,8 (35,8-44,0)	34,1 (30,0-38,4)	100 (98,4-100)	0,699 (0,679-0,719)	<0,001
15/9			100 (97,9-100)	29,9 (26,2-33,9)	30,8 (27,0-34,7)	100 (97,8-100)	0,650 (0,631-0,668)	—
14/8			100 (97,9-100)	26,9 (23,3-30,8)	29,9 (26,2-33,8)	100 (97,6-100)	0,635 (0,616-0,653)	<0,001
<i>Hipertensão estágio 3</i>	320 (90)	37 (10)						
20/10			100 (90,5-100)	18,8 (14,6-23,5)	12,5 (8,9-16,8)	100 (94,0-100)	0,594 (0,572-0,615)	<0,001
15/9			100 (90,5-100)	13,1 (9,6-17,3)	11,7 (8,4-15,8)	100 (91,6-100)	0,566 (0,547-0,584)	—
14/8			100 (90,5-100)	11,3 (8,0-15,2)	11,5 (8,3-15,5)	100 (90,3-100)	0,556 (0,539-0,574)	0,014

* PAS $\geq$ 140 ou PAD $\geq$ 90 mmHg no consultório e PAS < 135 e PAD < 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de 15/9 mmHg

Os pontos de corte 30/18, 20/15, 12 (PAS) e 10 (PAS) mmHg mostraram ASC mais baixa em comparação com os pontos de corte 20/10, 15/9 e 14/8 mmHg e, portanto, não foram incluídos na tabela. Δ PA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 5 – Desempenho dos pontos de corte de PA estudados derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar a soma de pacientes com HABNC* e aqueles com HSNC que apresentavam grau de hipertensão maior no consultório do que em casa entre os hipertensos tratados pacientes

Δ PA pontos de corte, mmHg	Sensibilidade % (95% IC)	Especificidade % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
30/18	39,9 (37,5-42,2)	97,9 (97,4-98,3)	88,3 (85,8-90,4)	80,1 (79,0-81,2)	0,689 (0,677-0,700)	<0,001
20/15	68,9 (66,7-71,1)	92,0 (91,1-92,8)	77,6 (75,5-79,7)	88,0 (87,0-88,9)	0,804 (0,793-0,816)	<0,001
20/10	81,8 (79,9-83,6)	82,8 (81,7-83,9)	65,8 (63,7-67,8)	91,9 (91,0-92,7)	0,823 (0,813-0,834)	0,020
15/9	91,1 (89,7-92,4)	75,4 (74,1-76,7)	59,9 (58,0-61,8)	95,5 (94,7-96,1)	0,833 (0,823-0,842)	—
14/8	93,6 (92,3-94,7)	71,1 (69,8-72,5)	56,7 (54,8-58,5)	96,5 (95,8-97,1)	0,823 (0,815-0,832)	<0,001
12 (PAS)	84,9 (83,2-86,6)	78,8 (77,5-80,0)	61,7 (59,8-63,7)	92,8 (92,0-93,7)	0,819 (0,808-0,829)	0,004
10 (PAD)	89,0 (87,4-90,4)	73,0 (71,6-74,3)	57,1 (55,2-58,9)	94,2 (93,4-95,0)	0,810 (0,800-0,820)	<0,001

* PAS $\geq$ 140 ou PAD $\geq$ 90 mmHg no consultório e PAS < 135 e PAD < 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de 15/9 mmHg

Δ PA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança.

Tabela 6 – Pontos de corte de PA propostos derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar HMNC* e prevalência de pacientes hipertensos tratados com valores de PA $\leq$ pontos de corte propostos de acordo com fenótipos de hipertensão

Critério	Δ PA pontos de corte, mmHg		Todos	HC	HABNC	HMNC	HSNC
	SBP	DBP	(n=6.049)	(n=2.603)	(n=1.140)	(n=537)	(n=1.769)
- 1.0 SD	-15	-9	411 (7)	144 (6)	1 (0)	175 (33)	91 (5)
Diferença média – 1.1 DP	-8	-4	1.055 (17)	445 (17)	10 (1)	350 (65)	250 (14)
Diferença média – 1.1 DP (PAS)	-8		666 (11)	269 (10)	0 (0)	261 (49)	136 (8)
Diferença média – 1.0 DP	-6	-3	1.279 (21)	565 (22)	17 (1)	398 (74)	299 (17)
Diferença média – 1.0 DP (PAS)	-6		827 (14)	352 (14)	0 (0)	309 (58)	166 (9)
Curva ROC	-5	-2	1.478 (24)	671 (26)	24 (2)	424 (79)	359 (20)
PA no consultório < MRPA	-1	-1	1.906 (32)	917 (35)	43 (4)	484 (90)	462 (26)

* PAS < 140 e PAD < 90 mmHg no consultório e PAS $\geq$ 135 ou PAD $\geq$ 85 mmHg na MRPA

Δ PA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; DP - desviopadrão da diferença entre as medidas de PA no consultório e na MRPA.

FONTE: o Autor

Tabela 7 – Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HMNC* entre pacientes hipertensos tratados

ΔPA pontos de corte, mmHg	Sensibilidade % (95% IC)	Especificidade % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
-15/-9	32,6 (28,6-36,7)	95,7 (95,2-96,2)	42,6 (37,7-47,5)	93,6 (92,9-94,2)	0,642 (0,622-0,662)	<0,001
-8/-4	65,2 (61,0-69,2)	87,2 (86,3-88,1)	33,2 (30,3-36,1)	96,3 (95,7-96,8)	0,762 (0,741-0,783)	<0,001
-8 (PAS)	48,6 (44,3-52,9)	92,7 (91,9-93,3)	39,2 (35,5-43,0)	94,9 (94,2-95,4)	0,706 (0,685-0,728)	<0,001
-6/-3	74,1 (70,2-77,8)	84,0 (83,0-85,0)	31,1 (28,6-33,7)	97,1 (96,6-97,5)	0,791 (0,772-0,810)	<0,001
-6 (PAS)	57,5 (53,2-61,8)	90,6 (89,8-91,4)	37,4 (34,1-40,8)	95,6 (95,0-96,2)	0,741 (0,719-0,762)	<0,001
-5/-2	79,0 (75,3-82,3)	80,9 (79,8-81,9)	28,7 (26,4-31,1)	97,5 (97,0-98,0)	0,799 (0,781-0,817)	0,001
-1/-1	90,1 (87,3-92,5)	74,2 (73,0-75,4)	25,4 (23,5-27,4)	98,7 (98,3-99,0)	0,822 (0,808-0,836)	—

* PAS < 140 e PAD < 90 mmHg no consultório e PAS ≥ 135 ou PAD ≥ 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de -1/-1 mmHg

ΔPA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 8 – Desempenho dos pontos de corte de PA estudados derivados da diferença entre PA no consultório e na MRPA para detectar a soma de pacientes com HMNC* e aqueles com HSNC que apresentavam estágio de hipertensão menor no consultório do que na MRPA entre os hipertensos tratados.

ΔPA pontos de corte, mmHg	Sensibilidade, % (95% IC)	Especificidade, % (95% IC)	VPP, % (95% IC)	VPN, % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
-15/-9	33,7 (30,2-37,3)	96,7 (96,2-97,2)	57,4 (52,5-62,3)	91,8 (91,0-92,5)	0,652 (0,634-0,670)	<0,001
-8/-4	65,8 (62,1-69,3)	88,9 (88,0-89,7)	43,7 (40,7-46,8)	95,2 (94,6-95,8)	0,773 (0,755-0,791)	<0,001
-8 (SBP)	49,2 (45,5-53,0)	94,0 (93,3-94,6)	51,8 (47,9-55,7)	93,4 (92,7-94,0)	0,716 (0,697-0,735)	<0,001
-6/-3	74,3 (70,9-77,5)	85,8 (84,9-86,8)	40,7 (38,0-43,5)	96,2 (95,6-96,7)	0,801 (0,784-0,818)	<0,001
-6 (SBP)	57,1 (53,3-60,8)	92,0 (91,3-92,7)	48,4 (44,9-51,8)	94,2 (93,6-94,9)	0,745 (0,727-0,764)	<0,001
-5/-2	79,2 (76,0-82,1)	82,7 (81,7-83,7)	37,6 (35,1-40,1)	96,8 (96,3-97,3)	0,810 (0,794-0,825)	0,005
-1/-1	89,2 (86,6-91,4)	76,0 (74,9-77,2)	32,8 (30,7-35,0)	98,2 (97,7-98,6)	0,826 (0,813-0,839)	—

* PAS < 140 e PAD < 90 mmHg no consultório e PAS ≥ 135 ou PAD ≥ 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de -1/-1 mmHg

ΔPA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 9 – Características dos indivíduos estudados que não usam medicamentos anti-hipertensivos

Características	n=5.521
Sexo masculino, n (%)	2.377 (43)
Idade, anos	51.5 ± 16.0
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28.1 ± 5.2
PAS no consultório, mmHg	133.2 ± 18.0
PAD no consultório, mmHg	82.6 ± 11.1
PAS da MRPA, mmHg	125.0 ± 14.2
PAD da MRPA, mmHg	77.0 ± 9.2
Medidas válidas da MRPA, n	23 ± 2
Fenótipos da HT, n (%)	
HT controlada	2.812 (51)
HT do avental branco não controlada	1.015 (18)
HT mascarada não controlada	425 (8)
HT sustentada não controlada	1.269 (23)
Estágios de PA no consultório, n (%)	
Normal (<140/90 mmHg)	3.237 (59)
HT estágio 1 (140-159/90-99 mmHg)	1.641 (30)
HT estágio 2 (160-179/100-109 mmHg)	499 (9)
HT estágio 3 (≥180/110 mmHg)	144 (3)
Estágios de MRPA, n (%)	
Normal (<135/85 mmHg)	3.827 (69)
HT estágio 1 (135-154/85-94 mmHg)	1.394 (25)
HT estágio 2 (155-174/95-104 mmHg)	257 (5)
HT estágio 3 (≥175/105 mmHg)	43 (1)

PA – pressão arterial; PAS – PA sistólica; PAD – PA diastólica; HT –hipertensão.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 10 – Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HAB* ou a soma de pacientes com HAB* e aqueles com HS que apresentavam estágio de hipertensão maior no consultório do que na MRPA em participantes que não usam medicamentos anti-hipertensivos

Δ PA pontos de corte mmHg	Sensibilidade % (95% IC)	Especificidade % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN, % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
HAB						
30/18	33,2 (30,3-36,2)	95,5 (94,8-96,1)	62,3 (58,1-66,4)	86,4 (85,4-87,3)	0,643 (0,629-0,658)	<0,001
20/15	62,3 (59,2-65,3)	87,9 (86,9-88,8)	53,6 (50,7-56,5)	91,2 (90,3-92,0)	0,751 (0,735-0,766)	<0,001
20/10	80,0 (77,4-82,4)	77,5 (76,2-78,7)	44,4 (42,1-46,8)	94,5 (93,7-95,2)	0,787 (0,774-0,801)	0,040
15/9	88,7 (86,6-90,6)	70,8 (69,4-72,1)	40,6 (38,5-42,7)	96,5 (95,8-97,1)	0,797 (0,785-0,809)	—
14/8	92,2 (90,4-93,8)	65,8 (64,4-67,1)	37,8 (35,8-39,7)	97,4 (96,8-97,9)	0,790 (0,779-0,801)	0,027
12 (PAS)	79,4 (76,8-81,9)	75,3 (74,0-76,6)	42,0 (39,8-44,3)	94,2 (93,4-94,9)	0,774 (0,760-0,788)	0,001
10 (PAS)	86,5 (84,2-88,5)	69,2 (67,8-70,6)	38,8 (36,8-40,8)	95,8 (95,0-96,5)	0,779 (0,766-0,791)	0,009
HAB + estágio superior de HT no consultório						
30/18	33,6 (31,2-36,2)	98,1 (97,7-98,5)	85,6 (82,3-88,4)	81,7 (80,6-82,7)	0,659 (0,646-0,671)	<0,001
20/15	64,5 (61,9-67,1)	93,0 (92,2-93,7)	75,3 (72,8-77,8)	88,8 (87,8-89,7)	0,788 (0,774-0,801)	<0,001
20/10	81,5 (79,4-83,6)	83,0 (81,8-84,1)	61,4 (59,1-63,7)	93,1 (92,3-93,9)	0,823 (0,811-0,834)	0,13
15/9	89,5 (87,8-91,1)	76,2 (74,9-77,5)	55,6 (53,5-57,7)	95,6 (94,9-96,3)	0,829 (0,818-0,839)	—
14/8	92,8 (91,3-94,1)	71,0 (69,6-72,4)	51,5 (49,5-53,5)	96,7 (96,1-97,3)	0,819 (0,809-0,829)	<0,001
12 (PAS)	80,5 (78,3-82,5)	80,4 (79,2-81,6)	57,7 (55,5-59,9)	92,5 (91,6-93,4)	0,804 (0,792-0,817)	<0,001
10 (PAS)	86,8 (84,9-88,5)	74,2 (72,8-75,5)	52,7 (50,6-54,8)	94,4 (93,6-95,2)	0,805 (0,794-0,816)	<0,001

* PAS $\geq$ 140 ou PAD $\geq$ 90 mmHg no consultório e PAS < 135 e PAD < 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de 15/9 mmHg

Δ PA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança; HT - hipertensão; HAB - hipertensão do avental branco.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 11 – Desempenho dos pontos de corte estudados derivados da diferença entre a PA no consultório e na MRPA para detectar HM* ou a soma de pacientes com HM* e aqueles com HS que tinham estágio de hipertensão maior na MRPA do que no consultório em participantes que não usavam medicamentos anti-hipertensivos

ΔPA pontos de corte, mmHg	Sensibilidade, % (95% IC)	Especificidade, % (95% IC)	VPP, % (95% IC)	VPN, % (95% IC)	ASC (95% IC)	p **
HM						
-15/-9	25,6 (21,6-30,1)	96,8 (96,2-97,2)	39,8 (33,9-45,8)	94,0 (93,3-94,6)	0,612 (0,591-0,633)	<0,001
-8/-4	58,8 (54,0-63,5)	89,1 (88,3-90,0)	31,1 (27,9-34,5)	96,3 (95,7-96,8)	0,740 (0,716-0,764)	<0,001
-8 (SBP)	37,9 (33,3-42,7)	94,6 (93,9-95,2)	36,8 (32,3-41,6)	94,8 (94,2-95,4)	0,662 (0,639-0,686)	<0,001
-6/-3	69,6 (65,0-74,0)	85,4 (84,4-86,4)	28,5 (25,8-31,4)	97,1 (96,6-97,6)	0,775 (0,753-0,798)	<0,001
-6 (SBP)	48,7 (43,9-53,6)	92,0 (91,2-92,7)	33,7 (30,0-37,6)	95,6 (94,9-96,1)	0,704 (0,680-0,728)	<0,001
-5/-2	76,2 (71,9-80,2)	81,9 (80,8-83,0)	26,0 (23,6-28,5)	97,6 (97,1-98,1)	0,791 (0,770-0,812)	0,006
-1/-1	88,0 (84,5-90,9)	74,6 (73,4-75,8)	22,4 (20,4-24,5)	98,7 (98,3-99,0)	0,813 (0,796-0,830)	—
HM + estágio superior de HTna MRPA						
-15/-9	25,2 (21,6-29,2)	97,2 (96,7-97,6)	48,5 (42,5-54,6)	92,5 (91,7-93,2)	0,612 (0,593-0,631)	<0,001
-8/-4	58,6 (54,3-62,9)	90,1 (89,2-90,9)	38,5 (35,1-41,9)	95,4 (94,7-96,0)	0,744 (0,722-0,765)	<0,001
-8 (SBP)	38,9 (34,7-43,2)	95,4 (94,7-95,9)	46,9 (42,2-51,7)	93,7 (93,0-94,3)	0,671 (0,650-0,692)	<0,001
-6/-3	69,3 (65,1-73,2)	86,5 (85,5-87,5)	35,2 (32,3-38,2)	96,4 (95,8-96,9)	0,779 (0,759-0,799)	<0,001
-6 (SBP)	49,1 (44,8-53,5)	92,9 (92,1-93,6)	42,2 (38,2-46,2)	94,5 (93,9-95,2)	0,710 (0,689-0,732)	<0,001
-5/-2	75,9 (72,0-79,5)	83,1 (82,0-84,1)	32,1 (29,5-34,8)	97,0 (96,5-97,5)	0,795 (0,776-0,814)	0,003
-1/-1	87,5 (84,3-90,2)	75,8 (74,6-77,0)	27,6 (25,5-29,9)	98,3 (97,8-98,7)	0,817 (0,801-0,832)	—

* PAS < 140 e PAD < 90 mmHg no consultório e PAS ≥ 135 ou PAD ≥ 85 mmHg na MRPA

** valor de p para a diferença entre ASC dos pontos de corte da PA estudados vs. ASC de corte de -1/-1 mmHg

ΔPA - diferença entre a PA no consultório e na MRPA; ASC - área sob a curva ROC; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pressão arterial; PAS - PA sistólica; PAD - PA diastólica; IC - intervalo de confiança; HT - hipertensão; HM - hipertensão mascarada.

FONTE: o Autor (2021)

4.4 Sub-estudo 4: Avaliar a relação entre a PA no consultório e a MRPA em indivíduos não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos.

Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, Oliveira PC, Feitosa CLDM, Brandão AA, Lima-Filho JL, Sposito AC, Coca A, Nadruz W Jr. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. *J Hypertens.* 2020;38(1):179-181. doi:10.1097/HJH.0000000000002265.

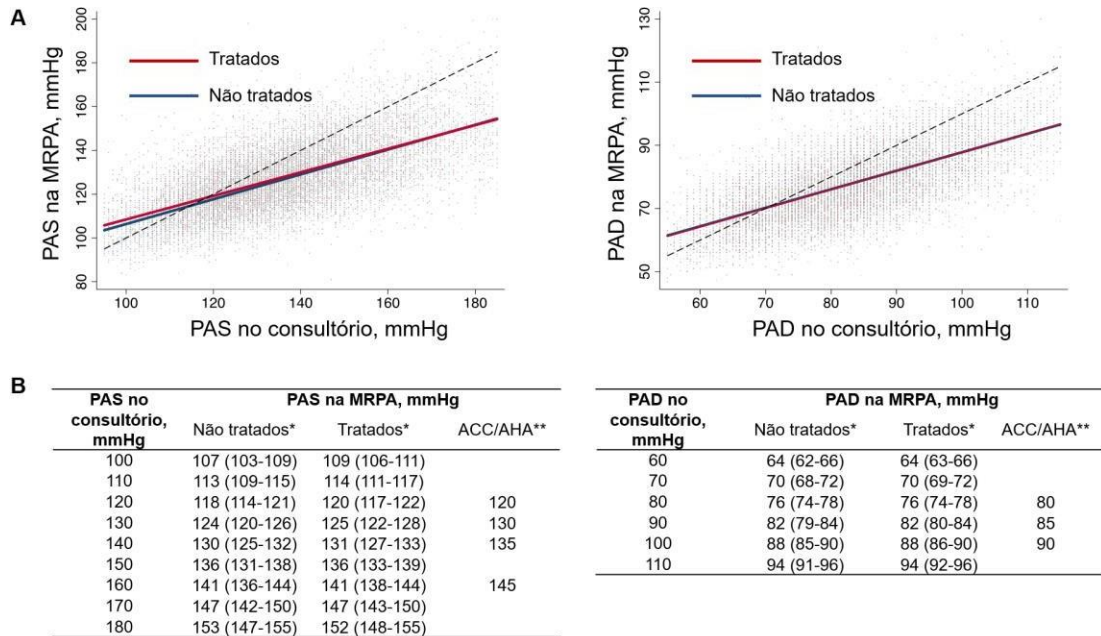
Resultados

Os participantes não tratados ($n = 9.868$) eram 42% homens, tinham idade média = 53 ± 16 anos, índice de massa corpórea = $28,1 \pm 5,2$ kg/m², PAS no consultório = 132 ± 18 mmHg, PAD no consultório = 83 ± 11 mmHg, PAS na MRPA

= 124 ± 14 mmHg e PAD na MRPA = 78 ± 9 mmHg. Os participantes tratados ($n = 10.069$) eram 39% homens, tinham idade = 60 ± 14 anos, Índice de massa corpórea = $28,9 \pm 5,2$ kg/m², PAS no consultório = 136 ± 21 mmHg, PAD no consultório = 83 ± 12 mmHg, PAS na MRPA = 128 ± 16 mmHg e PAD na MRPA = 78 ± 10 mmHg.

Os resultados da análise de regressão linear não ajustada mostraram que os valores médios de MRPA correspondentes aos valores de PA no consultório eram semelhantes em participantes não tratados e tratados, mas geralmente não correspondiam aos valores de MRPA propostos pelas diretrizes da ACC/AHA de 2017 (Figura 3). Notadamente, os valores médios de MRPA sistólica foram 4–6 mmHg menores que os valores de MRPA sistólica sugeridos pelas diretrizes ACC/AHA de 2017, considerando PAS no consultório ≥ 130 mmHg, enquanto os valores médios de MRPA diastólica foram 3-4 mmHg menores que os valores de MRPA diastólica sugeridos pelas diretrizes ACC/AHA de 2017, considerando PAD no consultório ≥ 90 mmHg.

Figura 3 – Relação entre as leituras de pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no consultório e na MRPA em participantes não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos. (a) Gráficos de dispersão e análise de regressão linear entre as leituras de PA na MRPA e no consultório. As linhas tracejadas referem-se a valores iguais de PA no consultório e na MRPA. (b) Valores correspondentes de PA no consultório e na MRPA em nossa amostra e propostos pelas diretrizes de hipertensão ACC/AHA de 2017.



**Valores de MRPA propostos pelas diretrizes de hipertensão ACC/AHA de 2017.

As equações derivadas da análise de regressão linear foram: em participantes não tratados, PAS na MRPA = (PAS no consultório x 0,57) + 50 mmHg; PAD na MRPA = (PAD no consultório x 0,59) + 29 mmHg. Nos participantes tratados, PAS na MRPA = (PAS no consultório x 0,54) + 55 mmHg; PAD na MRPA = (PAD no consultório x 0,59) + 29 mmHg. *Os valores da MRPA são apresentados como valores médios (intervalo de confiança de 95%) derivados da análise de regressão linear não ajustada entre as leituras da MRPA e pressão arterial no consultório em nossa amostra estudada.

FONTE: o Autor (2021)

4.5 Sub-estudo 5: Investigar o valor da HSI, HDI e HSD na identificação de fenótipos de avental branco (HAB e HABNC) em todo o espectro de idade em indivíduos tratados ou não com medicamentos anti-hipertensivos submetidos a MRPA.

Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, Oliveira PC, Feltosa CLDM, Brandão AA, Lima-Filho JL, Sposito AC, Coca A, Nadruz W Jr. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens.* 2020;38(4):663-670. doi: 10.1097/HJH.0000000000002320.

Resultados

As características clínicas de participantes não tratados ($n = 8.809$; 42% homens, $52,1 \pm 16,2$ anos) e tratados ($n = 9.136$; 39% homens, $59,7 \pm 14,5$ anos) de acordo com os fenótipos de PA do consultório e grupos de idade são mostradas nas Tabelas 12 e 13, respectivamente. Em indivíduos não tratados e tratados, a prevalência de NTC e HDI foi maior em idades mais jovens, enquanto a frequência de HSD e HSI foi maior na idade intermediária e idoso, respectivamente. A prevalência de mulheres tendeu a aumentar com a idade em todos os fenótipos de PA no consultório, e os participantes com HSI tratados e não tratados em idades mais jovens eram mais prevalentes entre os homens. Além disso, HSI e HDI tenderam a ter os menores e maiores valores de índice de massa corpórea, respectivamente.

As características da PA de acordo com os fenótipos da PA do consultório e a estratificação por idade foram muito semelhantes em participantes não tratados e tratados (Tabelas 12 e 13 e Figuras 4 e 5). Notadamente, os valores da PA no consultório e na MRPA, e o efeito do avental branco sistólico e diastólico foram maiores na HSD e menores na NTC. Em comparação com a HDI, a HSI teve maior PAS no consultório e na MRPA, e efeito do avental branco sistólico, mas menor PAD no consultório e na MRPA, e efeito do avental branco diastólico. Os valores da PAD na MRPA e no consultório e o efeito do avental branco diastólico tenderam a ser semelhantes em todas as faixas etárias na HDI. Em contrapartida, os valores de PAS no consultório e na MRPA foram maiores

nos idosos, enquanto o efeito do avental branco sistólico tendeu a ser semelhante em todo o espectro de idade na HSI. Na HSD, a PA no consultório e na MRPA, bem como o efeito do avental branco sistólico e diastólico, foram maiores nos idosos.

Tabela 12 – Características dos participantes não tratados de acordo com fenótipos da pressão arterial no consultório e estratificação por idade.

Variáveis	NTC	HDI	HSI	HSD
<i>Adulto jovem</i>				
N (%)	1517 (70)	310 (14)	116 (5)	243 (11)
Homem, %	47	47	81*†	54‡
Idade, anos	31,0 ± 6,1	33,3 ± 4,9*	29,9 ± 5,6†	33,2 ± 5,1*‡
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28,0 ± 5,4	30,4 ± 6,6*	28,9 ± 5,1	29,6 ± 5,6*
Obesidade, %	31	49*	29†	41*
PAS consultório, mmHg	119,3 ± 11,9	129,8 ± 6,9*	147,4 ± 7,3*†	150,5 ± 9,7*†
PAD consultório, mmHg	77,5 ± 7,6	94,4 ± 4,1*	82,6 ± 5,6*†	99,5 ± 7,7*†‡
PAS MRPA, mmHg	115,7 ± 11,2	122,8 ± 9,9*	131,0 ± 8,8*†	133,9 ± 11,5*†
PAD MRPA, mmHg	74,4 ± 7,3	84,2 ± 7,3*	76,5 ± 6,7*†	87,9 ± 8,7*†‡
Efeito do avental branco sistólico, mmHg	3,6 ± 8,9	6,9 ± 8,8*	16,4 ± 10,1*†	16,5 ± 10,9*†
Efeito do avental branco diastólico, mmHg	3,0 ± 6,7	10,2 ± 6,9*	6,1 ± 7,4*†	11,7 ± 8,0*‡
<i>Idade intermediária</i>				
N (%)	2145 (58)	566 (15)	288 (8)	702 (19)
Homem, %	42	40	49	52*†
Idade, anos	49,8 ± 5,7	48,6 ± 5,4*	51,1 ± 5,8*†	49,7 ± 5,7†‡
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28,4 ± 5,3	28,8 ± 4,7	27,7 ± 4,8†	28,6 ± 4,8
Obesidade, %	31	37	28	34
PAS consultório, mmHg	121,5 ± 10,6	131,3 ± 6,3*	147,3 ± 7,2*†	152,8 ± 11,5*†‡
PAD consultório, mmHg	78,7 ± 6,9	93,7 ± 3,5*	83,7 ± 4,6*†	99,0 ± 7,2*†‡
PAS MRPA, mmHg	117,6 ± 10,3	123,5 ± 9,0*	132,3 ± 12,2*†	135,0 ± 12,6*†‡
PAD MRPA, mmHg	75,9 ± 7,2	84,3 ± 6,7*	78,8 ± 6,8*†	87,8 ± 8,7*†‡
Efeito do avental branco sistólico, mmHg	3,9 ± 9,5	7,8 ± 9,1*	15,1 ± 12,3*†	17,8 ± 12,5*†‡

continuação

Efeito do avental branco diastólico, mmHg	2,9 ± 6,7	9,4 ± 6,6*	4,8 ± 6,9*†	11,2 ± 8,0*†‡
<i>Idoso</i>				
N (%)	1580 (54)	132 (5)	757 (26)	453 (15)
Homem, %	33	32	36	35
Idade, anos	69,6 ± 7,6	66,6 ± 6,9*	73,4 ± 8,5*†	69,8 ± 7,7†‡
Índice de massa corpórea, kg/m ²	27,4 ± 4,7	28,7 ± 5,3*	27,0 ± 4,9†	27,8 ± 5,4‡
Obesidade, %	25	37*	23†	28
PAS consultório, mmHg	123,0 ± 10,9	131,1 ± 6,6*	153,6 ± 12,9*†	161,7 ± 17,6*†‡
PAD consultório, mmHg	74,4 ± 8,2	93,5 ± 3,6*	79,3 ± 7,5*†	97,9 ± 7,6*†‡
PAS MRPA, mmHg	122,4 ± 12,1	126,0 ± 13,2*	137,8 ± 14,1*†	141,4 ± 16,6*†‡
PAD MRPA, mmHg	73,2 ± 8,3	84,0 ± 7,5*	73,3 ± 8,4†	84,2 ± 9,2*‡
Efeito do avental branco sistólico, mmHg	0,7 ± 12,1	5,1 ± 13,1*	15,8 ± 14,5*†	20,3 ± 16,5*†‡
Efeito do avental branco diastólico, mmHg	1,3 ± 7,5	9,6 ± 7,4*	6,0 ± 7,5*†	13,7 ± 9,0*†‡

NTC - normotensão no consultório; HDI - hipertensão diastólica isolada; HSI - hipertensão sistólica isolada; HSD - hipertensão sistólico-diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica;

Idade mais jovem: <40 anos; Idade intermediária: ≥40 e <60 anos; Idade avançada: ≥60 anos.

* P <0,05 em comparação com NTC; † P <0,05 comparado com HDI; ‡ P <0,05 em comparação com HSI.

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 13 – Características dos participantes tratados com medicamentos anti-hipertensivos segundo fenótipos depressão arterial de consultório e estratificação por idade.

Variáveis	NTC	HDI	HSI	HSD
<i>Adulto jovem</i>				
N (%)	510 (61)	116 (14)	56 (7)	151 (18)
Homem, %	46	40	84*†	51‡
Idade, anos	32,9 ± 5,0	34,3 ± 4,0*	32,0 ± 5,0†	33,9 ± 4,5
Índice de massa corpórea, kg/m ²	30,4 ± 6,1	32,5 ± 6,7*	30,5 ± 5,3	30,0 ± 6,2†
Obesidade, %	46	66*	55	46†
PAS consultório, mmHg	120,8 ± 10,5	128,6 ± 7,7*	146,4 ± 6,8*†	157,6 ± 18,3*†‡
PAD consultório, mmHg	78,6 ± 7,2	94,2 ± 3,9*	83,8 ± 5,4*†	103,9 ± 11,6*†‡
PAS MRPA, mmHg	117,9 ± 9,9	121,0 ± 11,2	132,6 ± 10,9*†	140,0 ± 18,3*†‡
PAD MRPA, mmHg	76,1 ± 7,3	84,3 ± 7,2*	79,2 ± 8,3*†	92,4 ± 13,5*†‡
Efeito do avental branco sistólico, mmHg	2,9 ± 9,1	7,6 ± 9,8*	13,8 ± 12,1*†	17,6 ± 14,6*†
Efeito do avental branco diastólico, mmHg	2,5 ± 7,1	9,9 ± 7,1*	4,5 ± 7,2†	11,5 ± 10,1*†
<i>Idade intermediária</i>				
N (%)	2069 (57)	413 (11)	361 (10)	774 (21)
Homem, %	41	40	48	49*†
Idade, anos	50,8 ± 5,6	50,0 ± 5,6*	53,0 ± 5,0*†	50,8 ± 5,5‡
Índice de massa corpórea, kg/m ²	29,5 ± 5,2	29,9 ± 5,4	28,8 ± 4,8†	30,0 ± 5,3‡
Obesidade, %	41	45	37	44
PAS consultório, mmHg	121,3 ± 10,8	130,6 ± 6,4*	147,9 ± 8,7*†	158,2 ± 16,1*†‡
PAD consultório, mmHg	78,9 ± 7,1	93,9 ± 3,8*	83,6 ± 4,9*†	101,3 ± 9,3*†‡
PAS MRPA, mmHg	118,1 ± 11,4	123,5 ± 10,1*	131,9 ± 12,8*†	140,0 ± 17,0*†‡
PAD MRPA, mmHg	76,2 ± 7,7	84,7 ± 7,1*	78,5 ± 7,8*†	90,1 ± 10,7*†‡

continuação

Efeito do avental branco sistólico, mmHg	3,2 ± 10,9	7,1 ± 9,6*	16,0 ± 12,9*†	18,2 ± 15,0*†‡
Efeito do avental branco diastólico, mmHg	2,7 ± 7,3	9,2 ± 7,1*	5,1 ± 7,4*†	11,2 ± 8,8*†‡
<i>Idoso</i>				
N (%)	2368 (50)	132 (3)	1430 (31)	756 (16)
Homem, %	32	43	32	41*‡
Idade, anos	70,3 ± 7,4	67,0 ± 6,8*	74,0 ± 8,4*†	69,8 ± 7,7†‡
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28,1 ± 4,8	29,7 ± 4,6*	27,4 ± 4,7*†	28,9 ± 5,1*‡
Obesidade, %	32	41	25*†	35‡
PAS consultório, mmHg	123,4 ± 11,1	131,5 ± 6,6*	155,2 ± 13,6*†	165,9 ± 19,5*†‡
PAD consultório, mmHg	73,9 ± 8,3	93,4 ± 3,5*	78,9 ± 7,4*†	98,5 ± 7,4*†‡
PAS MRPA, mmHg	123,2 ± 12,4	126,2 ± 11,6	139,1 ± 15,2*†	144,4 ± 17,9*†‡
PAD MRPA, mmHg	72,7 ± 8,4	83,3 ± 7,5*	73,0 ± 8,7†	85,3 ± 10,0*‡
Efeito do avental branco sistólico, mmHg	0,2 ± 12,4	5,2 ± 12,6*	16,1 ± 15,6*†	21,5 ± 17,6*†‡
Efeito do avental branco diastólico, mmHg	1,3 ± 7,7	10,0 ± 7,8*	5,9 ± 7,9*†	13,2 ± 9,1*†‡

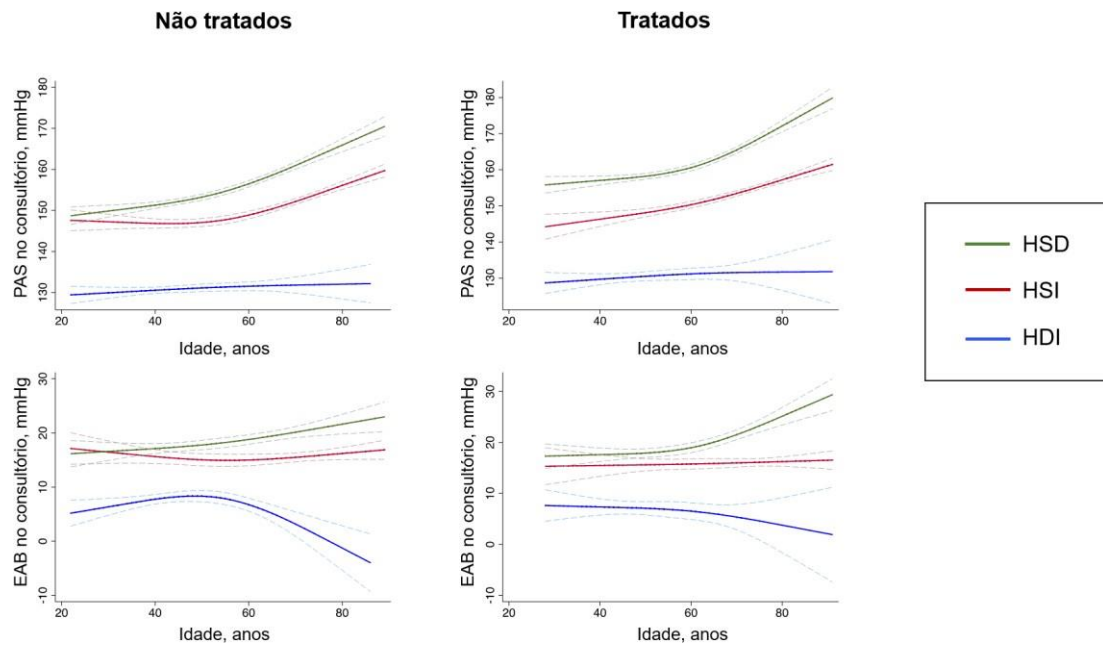
NTC - normotensão no consultório; HDI - hipertensão diastólica isolada; HSI - hipertensão sistólica isolada; HSD - hipertensão sistólico-diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; EAB - efeito de avental branco.

Adulto jovem: <40 anos; Idade intermediária: ≥40 e <60 anos; Idoso: ≥60 anos.

* P <0,05 em comparação com NTC; † P <0,05 comparado com HDI; ‡ P <0,05 em comparação com HSI.

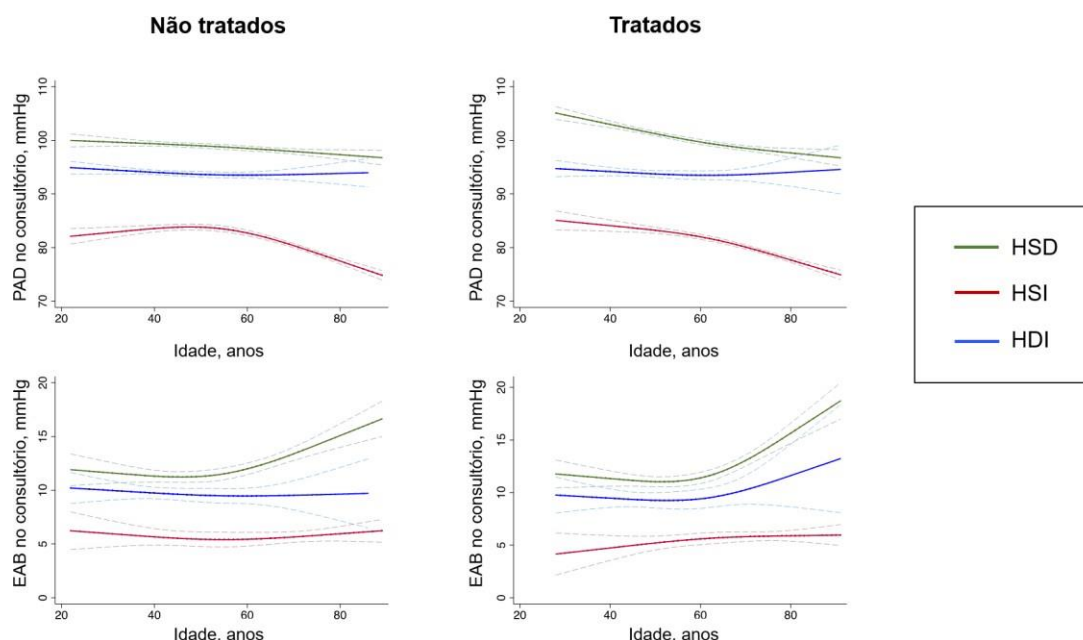
FONTE: o Autor (2021)

Figura 4 – Relação não ajustada (avaliada por "splines" cúbicos) entre a PAS no consultório ou efeito do avental branco sistólico e a idade entre os fenótipos da PA no consultório em participantes com PA elevada no consultório.



HSD - hipertensão sistólica-diastólica; HSI - hipertensão sistólica isolada; HDI - hipertensão diastólica isolada;
 PA - pressão arterial; PAS - pressão arterialsistólica; EAB - efeito de avental branco.
 FONTE: o Autor (2021)

Figura 5 – Relação não ajustada (avaliada por "splines" cúbicos) entre a PAD no consultório ou efeito do avental branco diastólico e a idade entre os fenótipos da PA no consultório em participantes com PA elevada no consultório.



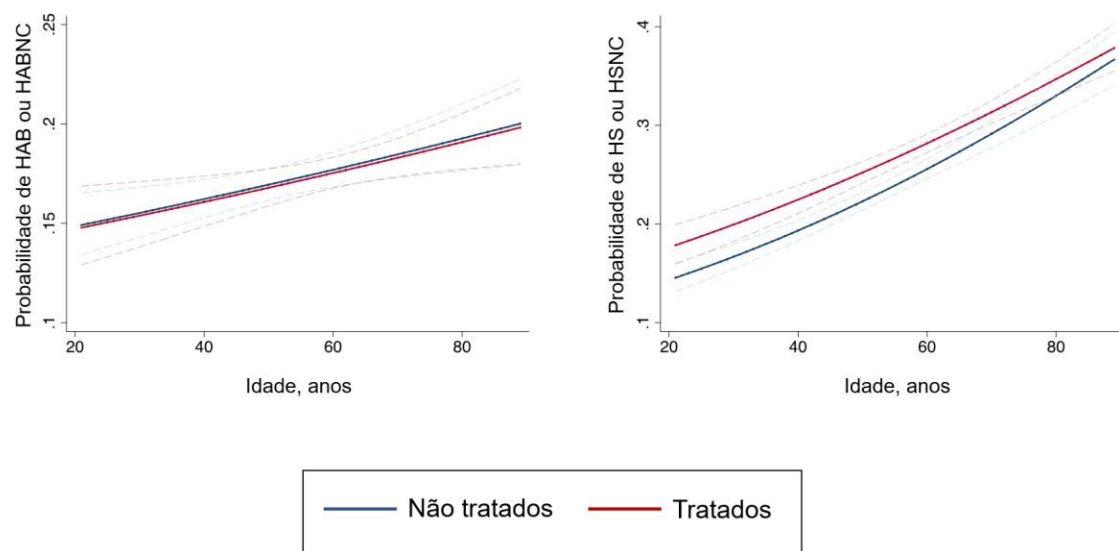
HSD - hipertensão sistólica-diastólica; HSI - hipertensão sistólica isolada; HDI - hipertensão diastólica isolada; PAD - pressão arterial diastólica; EAB - efeito de avental branco.

FONTE: o Autor (2021)

A prevalência de HAB ou HABNC e HS ou HSNc aumentou com a idade em todos os participantes não tratados e tratados, respectivamente (Figura 6). Entre os participantes não tratados, a prevalência de HAB foi de 14, 18 e 18% em participantes não tratados em idades mais jovens, intermediárias e mais velhas, e 17% em toda a amostra, enquanto entre os participantes tratados a prevalência de HABNC foi de 15, 17 e 18% em idades mais jovens, intermediárias e mais velhas e 17% em toda a amostra. A prevalência de fenótipos da PA derivados da MRPA estratificados por grupos de idade e fenótipos de PA de consultório é mostrada na Tabela 14. A frequência de HAB foi de 31%, enquanto a frequência de HABNC variou entre 23 e 26% em indivíduos com HSD em todas as faixas etárias. Em contraste, a prevalência de HABNC variou entre 46 e 52%, enquanto a prevalência de HABNC variou entre 51 e 55% em indivíduos com HDI. Na HSI, a prevalência de HAB e HABNC variou entre 59-66% e 55-58%, respectivamente, nas idades mais jovens e intermediárias, mas diminuiu para 42 e 41% nos idosos, respectivamente. Como resultado, a HSI e a HDI tiveram prevalência significativamente maior ($P < 0,05$) de HAB e HABNC em comparação com HSD em todo o espectro de idade, embora uma diferença menos

proeminente entre HSI e HSD tenha sido observada em participantes não tratados e tratados em idades mais avançadas (Tabela 14 e Figura 7). Além disso, a prevalência de HAB na HSI foi maior do que HDI em idades mais jovens (66 vs. 50%; $P < 0,05$), enquanto a prevalência de HABNC foi maior na HDI do que na HSI em idade mais avançada (55 vs. 41%; $P < 0,05$).

Figura 6 – Regressão logística não ajustada para a associação entre idade em anos com HAB ou HABNC e HS ou HSNC em todos os participantes não tratados e tratados.



Hipertensão do avental branco (HAB), Hipertensão do avental branco não controlada (HABNC), hipertensão sustentada (HS) hipertensão sustentada não controlada (HSNC).

FONTE: o Autor (2021)

Tabela 14 – Prevalência de fenótipos pela MRPA de acordo com fenótipos pela PA no consultório, estratificada por idade

Fenótipos pela MRPA	Fenótipos pela PA no consultório							
	Não tratados				Tratados			
	NTC	HDI	HSI	HSD	NTC	HDI	HSI	HSD
<i>Adulto jovem</i>								
N	1517	310	116	243	510	116	56	151
NV ou HC, %	90	0*	0*	0*	86	0*	0*	0*
HAB ou HABNC, %	0	50*	66*†	31*†‡	0	52*	55*	23*†‡
HM ou HMNC, %	10	0*	0*	0*	14	0*	0*	0*
HS ou HSNC, %	0	50*	34*†	69*†‡	0	48*	45*	77*†‡
<i>Idade intermediária</i>								
N	2145	566	288	702	2069	413	361	774
NV ou HC, %	87	0*	0*	0*	85	0*	0*	0*
HAB ou HABNC, %	0	52*	59*	31*†‡	0	51*	58*	26*†‡
HM ou HMNC, %	13	0*	0*	0*	15	0*	0*	0*
HS ou HSNC, %	0	48*	41*	69*†‡	0	49*	42*	74*†‡
<i>Idoso</i>								
N	1580	132	757	453	2368	132	1430	756
NV ou HC, %	80	0*	0*	0*	79	0*	0*	0*
HAB ou HABNC, %	0	46*	42*	31*†‡	0	55*	41*†	25*†‡
HM ou HMNC, %	20	0*	0*	0*	21	0*	0*	0*
HS ou HSNC, %	0	54*	58*	69*†‡	0	45*	59*†	75*†‡

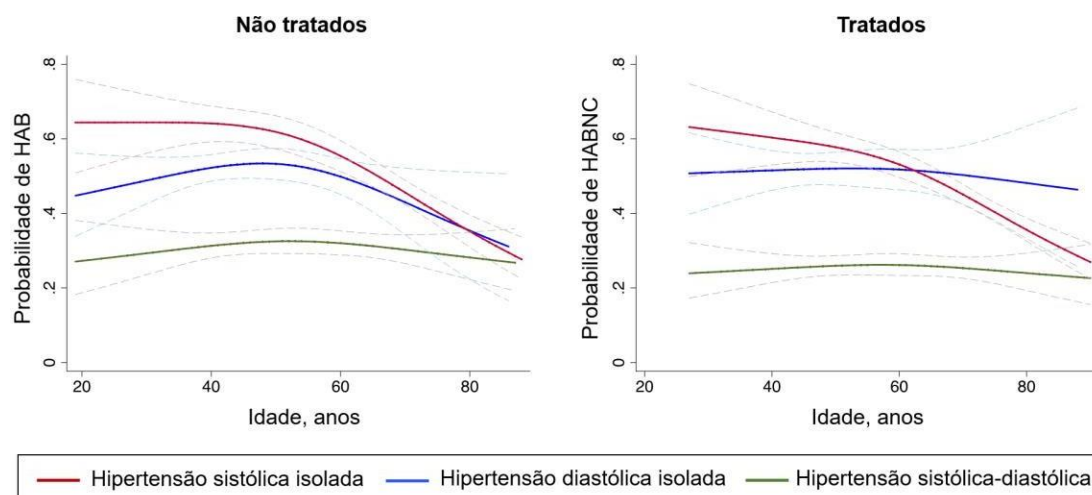
NTC - normotensão no consultório; HDI - hipertensão diastólica isolada; HSI - hipertensão sistólica isolada; HSD - hipertensão sistólica-diastólica; PA - pressão arterial; NV – normotensão verdadeira; HAB – hipertensão do avental branco; HM – hipertensão mascarada; HS – hipertensão sustentada; HC – hipertensão controlada; HABNC – hipertensão do avental branco não controlada; HMNC – hipertensão mascarada não controlada; HSNC – hipertensão sustentada não controlada.

Adulto jovem: <40 anos; Idade intermediária: ≥40 e <60 anos; Idoso: ≥60 anos.

* P <0,05 em comparação com NTC; † P <0,05 comparado com HDI; ‡ P <0,05 em comparação com HSI.

FONTE: o Autor (2021)

Figura 7 – "Splines" cúbicos não ajustados da relação entre hipertensão sistólica isolada, hipertensão diastólica isolada e hipertensão sistólico-diastólica no consultório e hipertensão do avental branco (HAB) ou hipertensão do avental branco não controlada (HABNC) nos participantes com pressão arterial elevada no consultório.

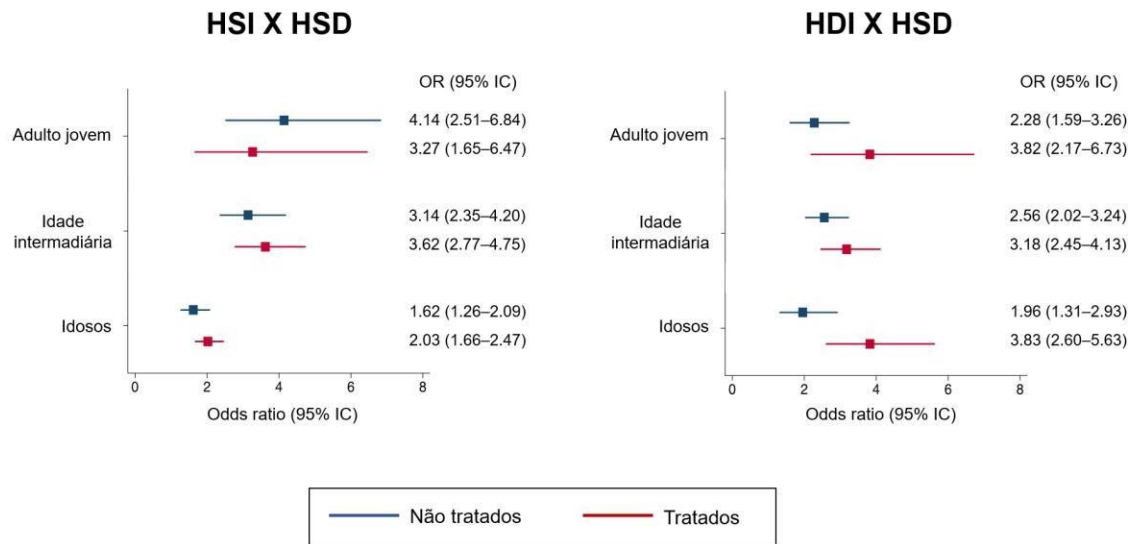


As linhas tracejadas indicam os intervalos de confiança de 95%.

FONTE: o Autor (2021)

A análise de regressão logística ajustada para sexo, índice de massa corpórea e população estudada mostrou que tanto a HSI quanto a HDI tiveram associação significativamente maior com HAB e HABNC em todas as idades quando comparados com a HSD. A HSI teve em média 4,1, 3,1 e 1,6 vezes maior risco de HAB e 3,3, 3,6 e 2,0 vezes maior risco de HABNC em idades mais jovens, intermediárias e mais velhas, respectivamente, enquanto a HDI teve em média 2,3, 2,6 e 2,0 vezes maior risco de HAB e 3,8, 3,2 e 3,8 vezes maior risco de HABNC em idades mais jovens, intermediárias e mais velhas, respectivamente (Figura 8).

Figura 8 – Risco ajustado de hipertensão do avental branco ou hipertensão do avental branco não controlada para hipertensão sistólica isolada (HSI) ou hipertensão diastólica isolada (HDI) em comparação com hipertensão sistólica- diastólica (HSD) de acordo com a estratificação por idade em pacientes não tratados e tratados.



Adulto jovem: <40 anos; idade intermediária: ≥40 e <60 anos; idoso: ≥60 anos.

A análise foi ajustada por sexo, índice de massa corpórea e população estudada. Todos os valores de P para os valores de razão de chance (intervalo de confiança de 95%) [OR (95%IC)] foram <0,001.

FONTE: o Autor (2021)

4.6 Sub-estudo 6: Avaliar o impacto da mudança do ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg na prevalência de fenótipos de hipertensão, considerando um ponto de corte fixo de 140/90 mmHg para PA anormal no consultório.

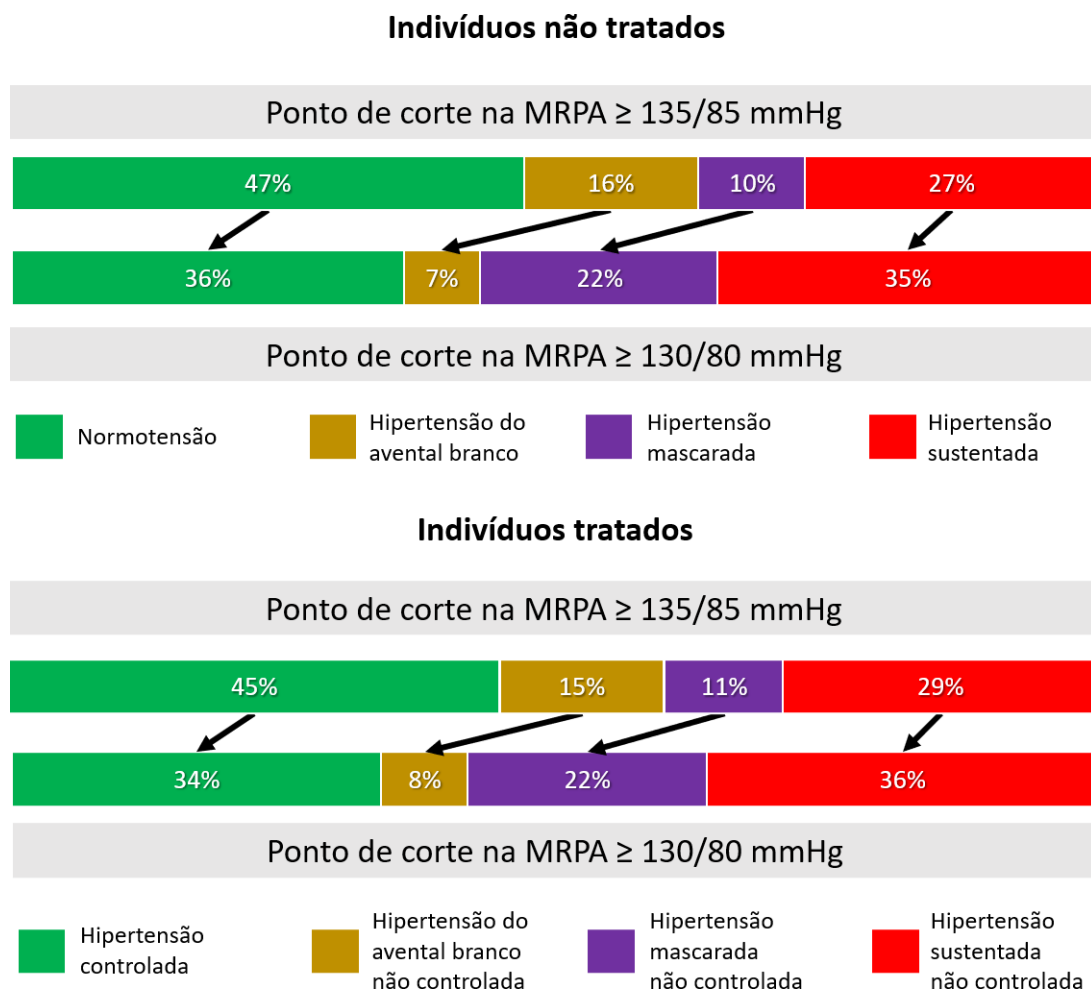
Publicação gerada: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Nobre F, Mion D Jr, Amodeo C, Lima-Filho JL, Sposito AC, Nadruz W Jr. The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes. J Clin Hypertens. 2021 May 6. doi: 10.1111/jch.14261.

Resultados

Neste sub-estudo, os participantes não tratados ($n = 26.876$) eram 41% do sexo masculino e tinham idade = 53 ± 16 anos, índice de massa corpórea = $28,4 \pm 5,3$ kg/m², PAS no consultório = 130 ± 19 mmHg, PAD no consultório = 85 ± 12 mmHg, PAS na MRPA = 124 ± 15 mmHg e PAD na MRPA = 80 ± 9 mmHg, enquanto os participantes tratados ($n = 30.892$) eram 37% do sexo masculino, tinham idade = 60 ± 15 anos, índice de massa corpórea = $28,9 \pm 5,2$ kg/m², PAS no consultório = 134 ± 21 mmHg, PAD no consultório = 84 ± 12 mmHg, PAS na MRPA = 127 ± 16 mmHg e PAD na MRPA = 79 ± 10 mmHg.

A alteração do ponto de corte da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg foi associada com aumentos ($p < 0,001$) na prevalência de HM (de 10% para 22%) e HS (de 27% para 35%), e diminuições ($p < 0,001$) na prevalência de HAB (de 16% para 7%) e NV (de 47% para 36%) nos participantes não tratados, bem como aumentos ($p < 0,001$) na prevalência de HMNC (de 11% para 22%) e HSNC (de 29% para 36%), e diminuições ($p < 0,001$) na prevalência de HABNC (de 15% para 8%) e HC (de 45% para 34%) nos participantes tratados (Figura 9). Além disso, houve um aumento acentuado na prevalência somada de HM e HS (de 37% para 57%; $p < 0,001$) e na prevalência somada de HMNC e HSNC (de 40% para 58%; $p < 0,001$), ao mudar o ponto de corte da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg.

Figura 9 – Fenótipos de hipertensão em participantes não tratados ou tratados com medicamentos anti-hipertensivos, considerando pontos de corte anormais de MRPA de 135/85 ou 130/80 mmHg.



MRPA – monitorização residencial da pressão arterial.
 Todas as análises consideraram um ponto de corte anormal da
 pressão arterial no consultório de 140/90 mmHg.

FONTE: o Autor (2021)

As características clínicas e da PA dos participantes de acordo com os fenótipos da PA derivados dos pontos de corte da MRPA de 135/85 e 130/80 mmHg são mostradas na Tabela 15. Ao assumir o ponto de corte da MRPA de 130/80 mmHg, participantes com HAB e HABNC tiveram a maior idade entre os fenótipos de PA nos indivíduos não tratados e tratados, respectivamente. Por outro lado, a prevalência de homens e índice de massa corpórea médio tendeu a ser maior entre os participantes não tratados com HS e HM e participantes tratados com HSNC e HMNC, independentemente do ponto de corte da MRPA utilizado.

Tabela 15. Características dos participantes de acordo com os fenótipos de hipertensão definidos pelos pontos de corte estudados para MRPA

Pontos de corte da MRPA		≥ 135/85 mmHg				≥ 130/80 mmHg			
Não tratados									
Fenótipos	NV	HAB	HM	HS	NV	HAB	HM	HS	
N	12,775	4,242	2,664	7,195	9,530	1,991	5,909	9,446	
Homens, %	38	41*	43*	45*†	37	38	43*†	45*†	
Idade em anos	51±16	54±16*	55±16*	55±16*	51±16	56±16*	53±16*†	54±16*†‡	
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28,0±5,1	28,4±5,4*	28,8±5,4*†	28,9±5,5*†	27,8±5,0	28,1±5,4	28,8±5,2*†	28,8±5,4*†	
PAS no consultório, mmHg	118±12	141±14*	125±10*†	148±18*†‡	117±12	142±14*	123±10*†	146±17*†‡	
PAD no consultório, mmHg	77±8	91±8*	81±7*†	96±11*†‡	76±8	89±8*	81±6*†	95±10*†‡	
PAS na MRPA, mmHg	115±10	121±8*	132±11*†	139±14*†‡	112±9	118±8*	127±10*†	135±14*†‡	
PAD na MRPA, mmHg	74±6	77±6*	86±6*†	89±9*†‡	72±5	74±5*	83±6*†	87±9*†‡	
Tratados									
Fenótipos	HC	HABNC	HMNC	HSNC	HC	HABNC	HMNC	HSNC	
N	13,816	4,837	3,365	8,874	10,362	2,548	6,819	11,163	
Homens, %	34	36*	40*†	40*†	33	31	39*†	40*†	
Idade em anos	59±14	61±15*	61±15*	62±15†	60±14	62±14*	59±15†	61±15*†‡	
Índice de massa corpórea, kg/m ²	28,9±5,2	28,6±5*	28,9±5	29,1±5†	28,8±5,2	28,2±5,1*	29,2±5*†	29,1±5,4*†	
PAS no consultório, mmHg	119±12	144±14*	125±10*†	153±19*†‡	118±12	145±13*	123±10*†	151±19*†‡	
PAD no consultório, mmHg	76±8	89±9*	79±8*†	94±12*†‡	75±8	87±9*	80±7*†	93±11*†‡	
PAS na MRPA, mmHg	116±10	122±8*	135±11*†	143±15*†‡	114±9	119±8*	129±11*†	139±16*†‡	
PAD na MRPA, mmHg	73,5±7	76±6*	84±7*†	87±10*†‡	71±6	72±6*	82±6*†	86±10*†‡	

O ponto de corte usado para definir a PA anormal no consultório foi 140/90 mmHg.

* P <0,05 em comparação com os participantes com NV (entre os participantes não tratados) ou HC (entre os participantes tratados) dentro do mesmo ponto de corte MRPA; † P <0,05 em comparação com os participantes com HAB (entre os participantes não tratados) ou HABNC (entre os participantes tratados) considerando o mesmo ponto de corte da MRPA; ‡ P <0,05 em comparação com participantes com HM (entre os participantes não tratados) ou HMNC (entre os participantes tratados) considerando o mesmo ponto de corte MRPA. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; IMC - índice de massa corpórea; MRPA - monitoração residencial da pressão arterial; NV – normotensão verdadeira; HAB - hipertensão do avental branco; HM - hipertensão mascarada; HS - hipertensão sustentada; HC - hipertensão controlada; HABNC - hipertensão do avental branco não controlada; HMNC - hipertensão mascarada não controlada; HSNC - hipertensão sustentada não controlada. FONTE: o Autor (2021).

Sub-estudo 7: Investigar a relação entre elevações isoladas da PA braquial ou central no consultório e os fenótipos de hipertensão obtidos pela MAPA.

Publicação gerada: Feitosa ADM, Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Sposito AC, Nadruz W Jr. Ambulatory blood pressure phenotypes and isolated elevation of office central or brachial blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(10):1936-1940. doi: 10.1111/jch.14012.

Resultados

Neste sub-estudo, a amostra estudada tinha idade média = $47,6 \pm 15,2$ anos, 48% homens, e havia 316 (42%), 114 (15%), 71 (9%) e 252 (34%) participantes com normotensão verdadeira, hipertensão do avental branco, hipertensão mascarada e hipertensão sustentada, respectivamente. As características clínicas e valores de PA dos participantes de acordo com fenótipos de PA central / braquial de consultório (PA braquial/central normal [n = 362]; hipertensão central isolada [n = 25]; hipertensão braquial isolada [n = 20]; e hipertensão braquial/central combinada [n = 346]) são mostrados na Tabela 16. Notadamente, os indivíduos com hipertensão braquial/central combinada eram mais propensos a ser mais velhos do que aqueles com hipertensão central isolada e a usar medicamentos anti-hipertensivos do que aqueles com PA braquial/central normal. Além disso, os valores médios de PAS e diastólica centrais na hipertensão central isolada foram $122,1 \pm 7,6$ e $89,1 \pm 4,7$ mm Hg, respectivamente, que foram inferiores aos limiares usados para definir hipertensão sistólica isolada (PAS central ≥ 130 mmHg ou PAD central ≥ 90 mmHg). A explicação para esses valores foi que os pacientes com hipertensão central isolada eram compostos por uma mistura de pacientes com elevações isoladas da PAD central (n = 18; PAS central = $118,3 \pm 5,0$ e PAD central = $90,8 \pm 1,9$ mm Hg), elevações isoladas da PAS central (n = 5; PAS central = $132,4 \pm 1,1$ e PAD central = $82,2 \pm 6,7$ mmHg) e elevações da PAS e PAD centrais (n = 2; PAS central = $131,0 \pm 0,0$ e PAD central = $90, \pm 0,7$ mmHg).

A prevalência de hipertensão mascarada foi de 17% em indivíduos com PA braquial/central normal e 44% em indivíduos com hipertensão central isolada (P = 0,001), enquanto a prevalência de hipertensão do avental branco foi de 65% em indivíduos com hipertensão braquial isolada e 29% em indivíduos com hipertensão

braquial/central combinada ($P = 0,001$) (Tabela 16 e Figura 10). Na análise ajustada para idade, sexo, uso de medicamentos anti-hipertensivos e PAS braquial no consultório, a hipertensão central isolada teve 3,71 (intervalo de confiança de 95% 1,48-9,32; $P = 0,005$) maior chance de apresentar hipertensão mascarada do que PA central/braquial normal, enquanto a hipertensão braquial isolada teve 4,65 (intervalo de confiança de 95% 1,76-12,25; $P = 0,002$) maior chance de apresentar hipertensão do avental branco do que hipertensão central/braquial combinada. Entre os indivíduos com PA normal no consultório ($<140/90$ mm Hg), a sensibilidade e especificidade da hipertensão central isolada para detectar hipertensão mascarada foram 44% (IC 95% = 24-65%) e 83% (IC 95% = 79-87%), enquanto entre os indivíduos com PA braquial elevada consultório ($\geq 140/90$ mm Hg), a sensibilidade e especificidade da hipertensão braquial isolada para detectar hipertensão do avental branco foram 65% (IC 95% = 41-85%) e 71% (IC 95% = 66-76%).

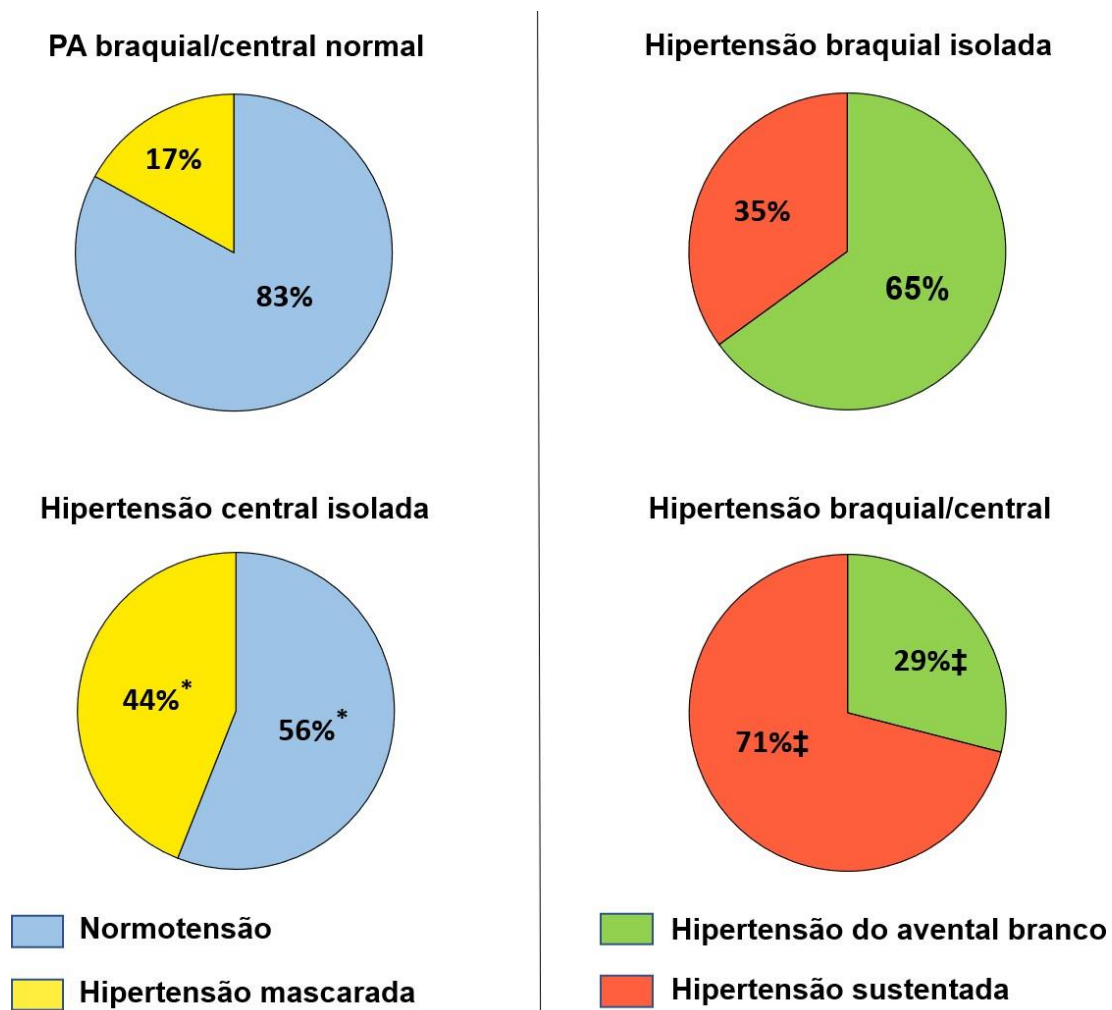
Tabela 16 – Características clínicas e valores da pressão arterial dos participantes que realizaram monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Variáveis	PA braquial/central normal (n=362)	Hipertensão central isolada (n=25)	Hipertensão braquial isolada (n=20)	Hipertensão braquial/central (n=346)
Sexo masculino, %	44	52	55	52
Idade, anos	47,2 ± 15,3	40,1 ± 12,6	46,0 ± 17,8	48,7 ± 14,9†
Índice de massa corpórea, kg/m ²	27,1 ± 4,2	28,3 ± 4,4	28,2 ± 4,5	27,8 ± 4,4
Medicamento anti-hipertensivo, %	25	28	30	39*
Dislipidemia, %	11	0	5	13
Diabetes mellitus, %	5	0	10	8
Tabagista, %	1	0	0	4
PASb no consultório, mmHg	119,8 ± 10,2	130,6 ± 7,5*	141,3 ± 11,6*†	144,7 ± 16,1*†
PADb no consultório, mmHg	76,7 ± 8,1	86,6 ± 4,8*	79,3 ± 8,1*	97,4 ± 11,1*†‡
PASc no consultório, mmHg	110,2 ± 9,5	122,1 ± 7,6*	123,6 ± 7,3*	135,2 ± 14,1*†‡
PADc no consultório, mmHg	78,1 ± 8,0	89,1 ± 4,7*	80,3 ± 6,6†	98,8 ± 12,4*†‡
PASb na MAPA, mmHg	115,2 ± 8,8	121,8 ± 6,6*	125,8 ± 10,0*	127,2 ± 11,2*
PADb na MAPA, mmHg	71,8 ± 7,6	77,6 ± 6,1*	73,7 ± 5,6	83,0 ± 9,0*†‡
Fenótipos PA,%				
Normotensão verdadeira	83	56*	0*†	0*†
Hipertensão do avental branco	0	0	65*†	29*†‡
Hipertensão mascarada	17	44*	0†	0*†
Hipertensão sustentada	0	0	35*	71*†‡

PASb, pressão arterial sistólica braquial; PADb, pressão arterial diastólica braquial; PASc, pressão arterial sistólica central; PADc, pressão arterial diastólica central.

* P <0,05 em comparação com a PA central / braquial normal. † P <0,05 em comparação com hipertensão central isolada. ‡ P <0,05 comparado com hipertensão braquial isolada.

Figura 10 – revalência não ajustada de fenótipos de hipertensão ambulatorial de acordo com os fenótipos de PA baseados na PA braquial e central de consultório.



* $P < 0,05$ em comparação com a PA braquial/central normal; ‡ $P < 0,05$ em comparação com hipertensão braquial isolada. PA – pressão arterial.

5 DISCUSSÃO

5.1 SUB-ESTUDO 1

Os dados do primeiro sub-estudo mostraram que a detecção do fenômeno do avental branco aumenta acentuadamente, enquanto a proporção do fenômeno mascarado diminui quando se aplica os valores de corte propostos pelas diretrizes do ACC/AHA de 2017 (130/80 mmHg para PA consultório e MRPA) em vez de dos valores de corte "tradicionais" (140/90 mmHg para PA consultório e 135/85 mmHg para MRPA) (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019). Além disso, a soma dos indivíduos com avental branco e fenômenos mascarados foi maior quando definida pelos critérios da ACC/AHA do que quando definida pelos critérios "tradicionais". Estes dados reforçam a necessidade do uso rotineiro de medidas de PA fora do consultório, especialmente ao se utilizar os critérios da ACC/AHA.

5.2 SUB-ESTUDO 2

Os achados do segundo sub-estudo sugerem que a proporção de pacientes tratados com PAS em consultório ou em casa <120 mmHg não é desprezível. Eles indicam ainda que o monitoramento da PA fora do consultório, que é fortemente encorajado pelas diretrizes atuais, pode revelar vários pacientes com PAS de consultório controlada ou não controlada, mas com PAS em casa <120 mmHg. Embora uma associação da curva J entre a PA do consultório e os resultados adversos tenha sido amplamente relatada em pacientes tratados, os dados disponíveis impedem uma conclusão definitiva para a MRPA (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). No entanto, uma relação da curva J entre as medidas residenciais da PA e eventos clínicos também foi sugerida em amostras que mostram alta prevalência de hipertensão tratada, com um maior risco aparentemente abaixo da faixa de 115-124 mmHg (XIE *et al.*, 2017).

5.3 SUB-ESTUDO 3

O terceiro sub-estudo comparou o desempenho de vários pontos de corte de Δ PA para a detecção de HABNC ou HMNC, bem como estágios de PA maiores ou menores no consultório do que na MRPA em uma grande população multicêntrica de pacientes hipertensos tratados e relatou dois achados principais.

Em primeiro lugar, o ponto de corte de 15/9 mmHg resultou no melhor desempenho no que diz respeito à detecção de HABNC, particularmente em indivíduos com hipertensão estágio 1 no consultório. Esse ponto de corte também apresentou maior acurácia para detecção de todos os indivíduos que apresentaram maior estágio de PA no consultório do que em casa. Em segundo lugar, o ponto de corte de -1/-1 mmHg resultou no melhor desempenho para a identificação de HMNC, assim como todos os indivíduos que tiveram valores de PA mais altas na MRPA do que no consultório. Esses achados sugerem que os pontos de corte de 15/9 e -1/-1 mmHg podem ser marcadores de efeitos significativos do avental branco e de mascaramento, respectivamente, entre hipertensos tratados na prática clínica.

Pacientes hipertensos com efeito significativo do avental branco têm sido recomendados a realizar medidas de PA fora do consultório mais rotineiras como uma estratégia adjuvante para monitorar a resposta terapêutica.⁴² No entanto, não existe um valor de consenso para definir a presença de um efeito significativo do avental branco porque, embora vários pontos de corte de Δ PA tenham sido sugeridos, seu significado clínico é incerto (MYERS; REEVES, 1991; MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999; MACDONALD *et al.*, 1999; SHEPPARD *et al.*, 2014; SCHWARTZ *et al.*, 2017). Essa falta de padronização na definição de um efeito significativo do avental branco pode ter impactos potencialmente deletérios, tanto levando ao monitoramento fora do consultório desnecessário, que pode ser caro e inconveniente para os pacientes,⁷⁴ quanto excluindo de um monitoramento fora do consultório mais rotineiro pacientes que se beneficiariam desta abordagem. Em nossa análise principal, investigamos a capacidade de vários pontos de corte do Δ PA para detectar HABNC entre pacientes hipertensos tratados. Escolhemos a detecção de HABNC como o desfecho primário porque este fenótipo tem sido relacionado a pior prognóstico em longo prazo e pode resultar na prescrição de tratamento desnecessário com potenciais efeitos adversos que podem ser marcadamente debilitantes, particularmente em pacientes idosos.⁷⁵ Descobrimos que o ponto de corte de 15/9 mmHg resultou na melhor acurácia,

avaliada pela ASC, para a identificação de HABNC, principalmente entre os participantes com hipertensão estágio 1 no consultório, que compreendia a maioria dos pacientes com HABNC. Esse achado pode ser clinicamente relevante, pois sugere que o ponto de corte de 15/9 mmHg tem o melhor desempenho para a detecção de HABNC, principalmente em indivíduos com maior risco de apresentar este fenótipo.

Por outro lado, nenhum ponto de corte proposto mostrou bom desempenho para a identificação de HABNC entre os participantes com hipertensão grau 2 e 3 de consultório, sugerindo que os pontos de corte estudados podem não ser adequados para detectar HABNC nesses subgrupos de pacientes. Ressalta-se também que o ponto de corte de 15/9 mmHg resultou numa maior acurácia para detecção de todos os indivíduos que apresentavam menor estágio de PA na MRPA do que no consultório, incluindo participantes com HSNC. Juntos, esses resultados indicam que o ponto de corte de 15/9 mmHg tem uma capacidade superior para identificar pacientes hipertensos tratados que estão em maior risco de ter um estágio de PA mais alto em consultório do que em casa. Dado que os aumentos da PA induzidos no consultório geralmente persistem em medidas subsequentes (MANCIA *et al.*, 1983; MUXFELDT *et al.*, 2012; MANCIA *et al.*, 2015), nossos dados sugerem que os pacientes com PA não controlada no consultório e $\Delta PA \geq 15/9$ mmHg poderiam ser alvos preferenciais para medidas mais rotineiras de MRPA com o objetivo de definir regimes terapêuticos adequados.

O ponto de corte de 20/10 mmHg tem sido o valor mais comumente usado para definir a presença de um efeito significativo do avental branco de acordo com várias diretrizes (MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999; MAPA GRUPO DE TRABALHO, 2011; NICE, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2018). Este ponto de corte representou originalmente aproximadamente 2,0 desvios padrões de uma série de leituras ambulatoriais de PA relatadas anteriormente (MYERS; HAYNES; RABKIN, 1999). No entanto, em nossa análise, o ponto de corte de 20/10 mmHg resultou em uma ASC inferior, bem como uma menor sensibilidade para a identificação de HABNC em comparação com o corte de 15/9 mmHg. Esses achados indicam que, em comparação com o ponto de corte de 20/10 mmHg, o ponto de corte de 15/9 mmHg pode ser um marcador mais representativo de um efeito significativo do avental branco. Deve-se reconhecer, entretanto, que o valor de 15/9 mmHg reflete 1,0 desvio padrão de ΔPAS e ΔPAD , respectivamente, obtido em nossa amostra. Como o ΔPA geralmente varia de acordo com a população estudada (SHEPPARD *et al.*, 2014; FEITOSA *et al.*, 2019), mais

estudos em amostras alternativas de hipertensos tratados são necessários para avaliar se o valor de 15/9 mmHg per se ou valores distintos refletindo 1,0 desvio padrão do Δ PA resultariam em a melhor precisão para a detecção de HABNC.

Poucos pontos de corte do Δ PA foram sugeridos para definir a presença do efeito mascarado.^{45,46,69} O ponto de corte -1/-1 mmHg, que considera todos os indivíduos que tiveram menores valores de PAS ou PAD no consultório do que em casa, tem sido a definição mais comumente usada do efeito mascarado (KABUTOYA *et al.*, 2009; ADIYAMAN, 2015; (SHEPPARD *et al.*, 2016), embora sua relevância clínica permaneça desconhecida. Em nossa análise, comparamos as habilidades de vários pontos de corte de Δ PA para detectar HMNC, um fenótipo que está associado a um prognóstico adverso (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021). Descobrimos que o ponto de corte -1/-1 mmHg teve a melhor precisão e sensibilidade para a detecção de participantes com HMNC. Este ponto de corte também teve a melhor acurácia para a identificação da combinação de participantes com HMNC e aqueles com HSNC que apresentavam estágios mais elevados de hipertensão na MRPA do que no consultório. Dado que o efeito mascarado tem boa reprodutibilidade em medidas subsequentes,³⁹ os dados presentes sugerem que o ponto de corte de -1/-1 mmHg pode ser útil para a estratificação de pacientes hipertensos tratados com maior risco de HMNC que se beneficiariam de monitoramento fora do consultório.

Alguns resultados deste terceiro sub-estudo merecem comentários adicionais. Observamos que os pontos de corte baseados apenas em Δ PAS e não em Δ PAS e Δ PAD tiveram desempenho inferior para a identificação de HABNC ou UMNC. Portanto, a inclusão de Δ PAS e Δ PAD parece ser necessária para a definição adequada dos limiares do efeito do avental branco e do efeito mascarado. Além disto, testamos o desempenho dos pontos de corte em uma grande amostra de indivíduos que não usavam medicamentos para baixar a PA e observamos que 15/9 e -1/-1 mmHg tiveram a melhor precisão para a detecção de HAB e estágios mais elevados no consultório do que na MRPA, bem como HM e estágios mais baixos no consultório do que na MRPA, respectivamente. Esses achados indicam que esses pontos de corte também podem ser úteis para identificar indivíduos que não usam medicamentos anti-hipertensivos e que se beneficiariam de avaliações mais rotineiras da PA domiciliar.

Algumas limitações do terceiro sub-estudo devem ser consideradas. Em primeiro lugar, informações sobre características cardiovasculares adicionais da

amostra, como tabagismo e diabetes, bem como sobre medicamentos alternativos que podem influenciar a PA, incluindo vasoconstritores nasais, anti-inflamatórios não esteroidais e anticoncepcionais orais, não estavam disponíveis. Em segundo lugar, a falta de resultados no acompanhamento não nos permite confirmar o valor prognóstico dos pontos de corte propostos.

Terceiro, embora tanto a MRPA quanto a MAPA sejam técnicas usadas para obter medidas fora do consultório, seus resultados podem não ser intercambiáveis para estimar os efeitos do avental branco e mascarado.^{47,77} Portanto, mais pesquisas devem ser realizadas em indivíduos submetidos à MAPA para validar os achados atuais. Por outro lado, a natureza multicêntrica do protocolo e o grande tamanho da amostra são pontos fortes deste estudo. Além disto, até onde sabemos, este é o maior estudo de MRPA com o objetivo de definir limites para efeitos mascarado e de avental branco.

5.4 SUB-ESTUDO 4

Em relação ao quarto sub-estudo, observamos que a diferença entre os valores de MRPA e PA no consultório foi em média nula em níveis de PA em torno 120/70 mmHg em participantes não tratados e tratados. Valores médios de MRPA mais altos e mais baixos do que a PA no consultório foram observados para valores de PA no consultório abaixo e acima desse limite, respectivamente. Notamos ainda que os valores de MRPA sistólica e diastólica correspondentes à PAS no consultório de 130 mmHg e a PAD no consultório de 90 mmHg eram menores que os respectivos valores de MRPA sugeridos pelas diretrizes do ACC/AHA de 2017. Por outro lado, os valores de MRPA correspondentes aos limiares de PA no consultório mostrados aqui foram semelhantes aos estimados a partir de análises direcionadas a resultados derivados de populações alternativas (FEITOSA *et al.*, 2021). Este corpo de evidências sugere que os valores de MRPA propostos pelas diretrizes ACC/AHA de 2017 podem precisar de validação mais extensa antes de serem aplicados na prática clínica.

Embora tenhamos confirmado que as médias de MRPA foram menores do que as medidas de PA no consultório (FRANKLIN *et al.*, 2016; WHELTON *et al.*, 2018), os valores médios de MRPA abaixo de $\approx 120/70$ mmHg foram maiores do que os valores de PA no consultório. Esses achados estão de acordo com os dados de grandes estudos japoneses, que mostraram PA média mais alta em casa do que no consultório

no espectro inferior de PA no consultório (HORIKAWA *et al.*, 2008; SHIMADA *et al.*, 2015) e argumentam contra a suposição de que as diferenças na PAC sistólica e MRPA são insignificantes abaixo de 120 mmHg (WILLIAMS *et al.*, 2018). Por outro lado, a análise retrospectiva de grandes conjuntos de dados coletados anteriormente por outros motivos e a falta de conhecimento sobre o intervalo de tempo entre a administração de medicamentos e as medidas de PA no consultório em indivíduos tratados são potenciais limitações deste estudo.

5.5 SUB-ESTUDO 5

Em relação ao quinto sub-estudo, análise dos fenótipos de PA no consultório estratificados por idade em uma grande amostra de participantes que realizaram MRPA forneceu dois achados principais (FEITOSA *et al.*, 2020). Em primeiro lugar, HSI e HDI foram associadas a maior prevalência de HAB e HABNC quando comparadas com HSD em todas as faixas etárias. Em segundo lugar, indivíduos com HSI tratada e não tratada com idades < 60 anos e indivíduos com HDI tratada de todos os grupos de idade tiveram o maior risco de ter HAB e HABNC quando comparados com indivíduos com HSD de mesma idade. Em geral, esses achados indicam que HSI e HDI são grupos consistentemente associados a fenótipos de avental branco, independentemente da idade e do tratamento anti-hipertensivo, e sugerem ainda que indivíduos com HSI tratada e não tratada com idade inferior a 60 anos e indivíduos com HDI tratada de todas as idades estão no máximo risco de ter fenótipos relacionados a fenômeno de avental branco.

Os indivíduos jovens não tratados com HSI geralmente apresentam um efeito do avental branco acentuado e uma prevalência de HAB de até 75% (LURBE *et al.*, 2016). Portanto, esta população é recomendada a realizar sistematicamente a PA fora do consultório para excluir HAB (PALATINI *et al.*, 2018; PALATINI *et al.*, 2018A; 2018B). Em nossa análise, descobrimos que a prevalência de HAB e HABNC foi significativamente maior no HSI do que no HSD em todas as faixas etárias. Além disso, fornecemos novas evidências de que a prevalência de HAB e HABNC permaneceu notavelmente elevada até aproximadamente 60 anos nos indivíduos com HSI. Consequentemente, os indivíduos com HSI com idades mais jovens (de 20 a < 40 anos) e intermediárias (de 40 a < 60 anos) tiveram em média 4,1 e 3,1 vezes maior risco de HAB e 3,3 e 3,6 vezes maior risco de HABNC quando comparados com indivíduos com

HSD de idades equivalentes, respectivamente. Esses achados sugerem que a avaliação sistemática de HAB e HABNC em indivíduos com HSI não deve se restringir a indivíduos jovens não tratados, como atualmente recomendado, e pode ser expandida para indivíduos tratados e não tratados com menos de 60 anos (PALATINI *et al.*, 2018).

Verificamos que a prevalência de HAB e HABNC diminuiu com a idade em indivíduos com HSI com mais de 60 anos. Uma possível explicação para esse resultado pode estar relacionada ao comportamento da PAS e do efeito do avental branco ao longo da faixa etária. Enquanto a magnitude do efeito do avental branco sistólico permaneceu relativamente estável em participantes com HSI tratados e não tratados em todas as faixas etárias, a magnitude da PAS no consultório e em casa tendeu a permanecer estável nas idades mais jovens e intermediárias, mas aumentou progressivamente após aproximadamente 60 anos. Portanto, em idades mais avançadas, a magnitude do efeito do avental branco sistólico era menos provável de gerar os fenótipos HAB e HABNC na HSI. Essas últimas descobertas também podem fornecer algumas pistas sobre os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da própria HSI. A forte associação entre HAB ou HABNC e HSI abaixo de 60 anos indica que o aumento do impulso simpático pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de HSI nesta população (PALATINI *et al.*, 2018). Por outro lado, o fato de que HSI foi menos relacionado à HAB e HABNC após 60 anos reforça a noção de que outros fatores além do impulso simpático, como aumento na rigidez vascular, estão envolvidos na fisiopatogênese da HSI em idades mais avançadas (SAFAR *et al.*, 2006; COSTANTINO; PANENI; COSENTINO, 2016).

Em nossa análise, a HDI foi associada à alta prevalência de HAB e HABNC em todas as faixas etárias. Esses dados indicam que a elevação isolada de PAD pode ser um marcador de fenótipos relacionados ao fenômeno de avental branco, independentemente da idade e do tratamento anti-hipertensivo. Dada a relação reconhecida entre HAB e tônus simpático, nossos achados sugerem que o aumento da atividade simpática pode estar envolvido no desenvolvimento de HDI (WEBER *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 2002). É digno de nota que o tônus simpático tem sido geralmente implicado na HSI, especialmente em indivíduos jovens, por aumentar o débito cardíaco (PALATINI *et al.*, 2018). No entanto, aumentos no impulso simpático também podem exercer efeitos preponderantes na PAD e, portanto, também podem contribuir para o desenvolvimento de HDI, bem como de fenótipos de HAB (WEBER *et al.*, 1994;

WENTZEL *et al.*, 2019). Alguns estudos avaliaram o impacto do HAB ou HABNC no risco cardiovascular entre os grupos HSI e HDI. Uma análise anterior do *Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia Study* avaliando indivíduos com menos de 45 anos, mostraram que os indivíduos com HSI ou HDI com HAB não tiveram risco aumentado em comparação com indivíduos NV de desenvolver hipertensão sustentada durante um acompanhamento de 6,9 anos (PALATINI *et al.*, 2018A). A avaliação de indivíduos com HDI com HAB e idade média de 53 anos mostrou valores semelhantes de espessura da íntima-média da carótida, um marcador substituto de aterosclerose, quando comparados com indivíduos normotensos (MANIOS *et al.*, 2016). Além disso, indivíduos com HSI não tratados e tratados com idade média entre 60 e 70 anos que tiveram HAB ou HABNC mostraram um risco de eventos cardiovasculares adversos comparáveis com normotensão ou hipertensão controlada, respectivamente, durante um acompanhamento médio de 10,6 anos.⁵² Este corpo de evidências sugere que HSI ou HDI com fenótipos do avental branco podem ter características cardiovasculares mais semelhantes à normotensão ou hipertensão controlada e, portanto, podem ser mais suscetíveis a sofrer tratamento anti-hipertensivo excessivo e eventos adversos induzidos pelo uso desnecessário de medicamentos redutores de PA (POWERS *et al.*, 2011). Por outro lado, HAB e HABNC também foram relacionados a resultados cardiovasculares adversos em populações alternativas, levantando a suposição de que os fenótipos do avental branco podem não ter um prognóstico benigno (MANCIA, G. *et al.*, 2006).

Alguns aspectos deste quinto sub-estudo merecem comentários adicionais. Em primeiro lugar, pode-se argumentar que os níveis mais baixos de PA de consultório com HSI e HDI, que estavam mais próximos dos limiares de PA usados para definir a presença de hipertensão em consultório, podem explicar a maior prevalência de fenótipos de avental branco na HSI e HDI em comparação com HSD. No entanto, os resultados da análise de sensibilidade mostraram que a maior prevalência de fenótipos de avental branco com HSI e HDI em comparação com HSD permaneceu significativa após o ajuste para os níveis de PA de consultório na maioria dos subgrupos de idade de participantes de HSI e HDI, argumentando contra tal suposição. Em segundo lugar, de acordo com estudos anteriores,⁸⁸⁻⁹¹ encontramos uma prevalência maior de HAB e HABNC com o aumento da idade em nossa amostra estudada (DEN HOND *et al.*, 2003; DOLAN *et al.*, 2004; FAGARD *et al.*, 2005; BULPITT *et al.*, 2013). É importante ressaltar que a prevalência de HAB ou HABNC,

bem como a magnitude do efeito do avental branco mostrado aqui, concorda com os dados obtidos em populações alternativas, particularmente em indivíduos em idade mais avançada (DEN HOND *et al.*, 2003; DOLAN *et al.*, 2004; FAGARD *et al.*, 2005). No entanto, é importante reconhecer que, distintamente de vários dos estudos acima mencionados, nossas medições de PA em consultório foram derivadas da média de duas, em vez de três leituras. Além disso, nossas medidas da MRPA foram derivadas da média de três leituras, o que difere das diretrizes atuais de hipertensão do ACC/AHA de 2017 e da *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*, que recomendam a média de duas leituras na MRPA (WHELTON *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2018). Portanto, é possível que a prevalência de HAB ou HABNC e a magnitude do efeito do avental branco em nossa análise estejam superestimadas.

Algumas limitações deste estudo devem ser apontadas. Em primeiro lugar, as informações sobre covariáveis relevantes, incluindo diabetes mellitus, tabagismo, ingestão de álcool, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico prévio e doença renal crônica não estavam disponíveis. Em segundo lugar, a falta de conhecimento sobre os resultados adversos no acompanhamento impede nossa capacidade de avaliar o valor prognóstico dos fenótipos do avental branco entre os grupos estudados. Terceiro, embora a MRPA e a MAPA avaliem as medidas de PA fora do consultório, suas estimativas de avental branco e fenótipos mascarados podem não ser semelhantes (STERGIOU *et al.*, 2005). Assim, estudos adicionais de MAPA são necessários para validar os achados atuais. Por outro lado, o grande tamanho da amostra e a inclusão de vários centros em nossa análise são pontos fortes do estudo. Além disso, a prevalência notadamente maior de homens na HSI em idades mais jovens e o maior IMC na HDI em comparação com HSI concordam com as evidências disponíveis e reforçam a validade de nossos dados (CHIRINOS *et al.*, 2009; LURBE *et al.*, 2016; PALATINI *et al.*, 2018A, 2018B).

5.6 SUB-ESTUDO 6

Em relação ao sexto sub-estudo, avaliamos uma grande amostra do mundo real de indivíduos tratados e não tratados e descobrimos que mudar o ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg e manter o ponto de corte anormal do escritório em 140/90 mmHg levou a um aumento de duas vezes na prevalência de

fenótipos de hipertensão mascarada, uma diminuição de aproximadamente 50% na prevalência de fenótipos de hipertensão do avental branco e aumento da detecção de fenótipos de hipertensão sustentada e diminuição da detecção de NV e HC. Também observamos um aumento de aproximadamente 50% na prevalência somada de fenótipos de hipertensão derivados de valores elevados de MRPA ao mudar o ponto de corte de MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg. Dado o valor prognóstico superior das medidas da MRPA em comparação com as medidas da PA em consultório,²⁴⁻²⁷ os presentes achados apoiam a necessidade de aferição regular da PA fora do consultório para identificar e controlar a hipertensão ao usar um ponto de corte anormal da MRPA de 130/80 mmHg. Além disso, a prevalência notavelmente elevada de fenótipos mascarados associados à adoção do ponto de corte de MRPA de 130/80 mmHg pode fornecer uma explicação potencial para o risco cardiovascular residual relatado para pacientes com níveis de PA de consultório abaixo de 140/90 mmHg (WHELTON *et al.*, 2018). Por outro lado, vale ressaltar que diminuir o ponto de corte anormal da MRPA para 130/80 mmHg também pode aumentar o uso de anti-hipertensivos e custos relacionados. Mais estudos avaliando os resultados em longo prazo são necessários para confirmar se a adoção de um ponto de corte mais baixo da MRPA tem custo-efetividade favorável.

O ponto de corte da MRPA de 130/80 mmHg foi proposto anteriormente pelas diretrizes de hipertensão do ACC/AHA-2017 de 2017 (WHELTON *et al.*, 2018). No entanto, as diretrizes de ACC/AHA-2017 também sugeriram um ponto de corte de PA do consultório de 130/80 mmHg, que difere marcadamente do ponto de corte de consultório usado na análise atual (140/90 mmHg). Portanto, o impacto de nossos pontos de corte de PA estudados e aqueles propostos pelas diretrizes ACC/AHA-2017 não são intercambiáveis. Na verdade, estudos anteriores mostraram que a substituição dos pontos de corte "tradicionais" de PA (ou seja, 140/90 mmHg para PA no consultório e 135/85 mmHg para MRPA) por aqueles propostos pelas diretrizes de hipertensão arterial ACC/AHA-2017 estava associada a aumentos na prevalência de fenótipos de hipertensão do avental branco e diminuição dos fenótipos de hipertensão mascarada,^{29,66} que foram contrários aos nossos achados atuais.

Este estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, os dados sobre fatores de risco cardiovascular alternativos, incluindo diabetes, tabagismo e dislipidemia, não estavam disponíveis. Em segundo lugar, a falta de informações sobre resultados adversos no acompanhamento limita nossa capacidade de avaliar o valor prognóstico

dos fenótipos de hipertensão. Terceiro, é possível que o viés de seleção influenciou a prevalência dos fenótipos estudados. Nesse sentido, os pacientes que procuraram avaliação da PA poderiam estar mais preocupados com seus níveis pressóricos e, portanto, poderiam estar sob maior risco de níveis pressóricos elevados, aumentando, em última instância, a prevalência de fenótipos pressóricos anormais em nossa amostra. Por outro lado, o grande tamanho da amostra e a natureza multicêntrica de nosso protocolo são pontos fortes do estudo.

5.7 SUB-ESTUDO 7

O principal achado do sétimo sub-estudo foi que a hipertensão braquial isolada e a hipertensão braquial isolada foram associadas a maior risco de avental branco e hipertensão mascarada, respectivamente. É importante ressaltar que essas associações persistiram após o ajuste para fatores de confusão relevantes, incluindo níveis basais de PA no consultório (FEITOSA *et al.*, 2021). A associação marcante entre hipertensão braquial isolada e hipertensão do avental branco mostrada aqui concorda com dados anteriores que sugerem uma alta prevalência de níveis normais de PA central e avental hipertensão em jovens hipertensos (HULSEN *et al.*, 2006; PALATINI *et al.*, 2018A), e demonstra ainda que essa relação não se restringe a indivíduos mais jovens. Por outro lado, a associação de hipertensão braquial isolada com o efeito do avental branco indica que aumentos na atividade simpática também podem desempenhar um papel na elevação isolada da PA braquial no consultório (MANCIA *et al.*, 2015).

A relação entre hipertensão central isolada e fenótipos de hipertensão fora do consultório tem sido pouco explorada. Um estudo anterior não encontrou associação entre hipertensão mascarada e elevação isolada da PA central em 201 pacientes hipertensos tratados (SCHULTZ *et al.*, 2012). No entanto, o pequeno tamanho da amostra e os diferentes critérios utilizados para definir PA braquial elevada (somente PAS braquial ≥ 140 mm Hg) e PA central (somente PAS central ≥ 116 mm Hg) naquele estudo pode ter contribuído para explicar as discrepâncias com nossos achados atuais.

Independentemente dos mecanismos subjacentes, a associação de hipertensão central isolada e hipertensão braquial isolada com fenótipos de PA ambulatorial tem implicações clínicas. As diretrizes atuais recomendam medidas de PA fora do consultório para o diagnóstico e tratamento da hipertensão (WHELTON *et al.*,

2018; WILLIAMS *et al.*, 2018; UMEMURA *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2021), mas essa abordagem pode ser prejudicada pela disponibilidade limitada de dispositivos e problemas de adesão dos pacientes (BAGUET, 2012), levantando a necessidade de identificação de alvos preferenciais para medidas de PA fora do consultório. Dada a crescente disponibilidade de técnicas que permitem medidas viáveis e simultâneas da PA central e braquial (CHENG *et al.*, 2020), o diagnóstico de elevações discordantes da PA central ou braquial no consultório poderia ser usado para identificar alvos preferenciais para medidas fora do consultório. Por outro lado, em serviços que realizam MAPA de rotina, a presença de hipertensão mascarada poderia ser usada para reconhecer indivíduos com maior risco de elevação da PA central entre aqueles com PA braquial normal no consultório.

Algumas limitações deste artigo devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, nossos resultados foram derivados de um único centro e, portanto, podem não ser generalizáveis para todos os indivíduos com hipertensão central isolada e hipertensão braquial isolada. Em segundo lugar, nossos dados sobre medidas de PA central são específicos para o dispositivo Mobil-O-Graph PWA operando no método de calibração C1 (PAS e PAD braquiais) e podem não se aplicar a outros dispositivos de PA central com diferentes funções de transferência generalizadas ou métodos de calibração para derivar PA central (SHARMAN *et al.*, 2017). Em terceiro lugar, as medidas fora do consultório foram derivadas da MAPA. Portanto, mais estudos são necessários para confirmar se os resultados atuais são reproduzíveis com a MRPA.

6 CONCLUSÃO

- A detecção do fenômeno do avental branco aumenta acentuadamente, enquanto a proporção do fenômeno mascarado diminui quando se aplicam valores de corte propostos pelas diretrizes do ACC/AHA de 2017;
- Há alta prevalência de indivíduos tratados com PAS menor que 120 mmHg no consultório ou na MRPA;
- Considerando a diferença entre PA no consultório e a MRPA, o ponto de corte de 15/9 mmHg teve o melhor desempenho para a detecção de HABNC e estágios maiores de PA no consultório do que na MRPA, enquanto o corte de -1/-1 mmHg teve o melhor desempenho para a identificação de HMNC e estágios mais baixos de PA no consultório do que na MRPA. Esses pontos de corte podem ser marcadores de efeitos significativos do avental branco e mascarado e podem ser úteis para a identificação de alvos preferenciais para medidas mais rotineiras de MRPA com o objetivo de definir esquemas terapêuticos apropriados;
- Valores de MRPA correspondentes aos limites de PA no consultório propostos pelas diretrizes do ACC/AHA de 2017 podem não refletir os valores reais observados na prática clínica;
- A HSI e a HDI foram associadas a maior prevalência de HAB e HABNC quando comparadas com HSD em todas as faixas etárias. Em particular, HSI tratada e não tratada com idade inferior a 60 anos e HDI tratada de todas as idades foram os grupos com maior risco de ter fenótipos de HAB;
- A mudança no ponto de corte anormal da MRPA de 135/85 para 130/80 mmHg, com manutenção do ponto de corte anormal do consultório em 140/90 mmHg foi associada a aumentos marcantes na prevalência de HM, HMNC, HS e HSNC e reduções na prevalência de HAB, HABNC, NVe HC;
- A hipertensão braquial isolada e a hipertensão central isolada foram associadas a maior risco de hipertensão do avental branco e de hipertensão mascarada, respectivamente, sugerindo que dissociações na PA braquial e central podem ser úteis na identificação de indivíduos com maior risco de apresentar fenótipos de PA alterados fora do consultório.

REFERÊNCIAS

- ADIYAMAN, A. Influence of the hospital environment and presence of the physician on the white-coat effect. **J Hypertens**, v.33, p.2245-2249, 2015.
- ASAYAMA, K.; SATOH, M.; KIKUYA, M. Diurnal blood pressure changes. **Hypertens Res**, v.41, p.669-678, 2018.
- BAGUET, J. P. Out-of-office blood pressure: from measurement to control. **Integr Blood Press Control**, v. 5, p.27-34, 2012.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension –2020. **Arq Bras Cardiol**, v.116, n.3, p.516-658, 2021.
- BLACHER, J. *et al.* From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. **Lancet**, 2016;388:530–532.
- BLIZIOTIS, I. A.; DESTOUNIS, A.; STERGIOU, G. S. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. **J Hypertens**, v.30, p.1289-1299, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS/MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. [Acesso em 19 de abr 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def/2017-CID 10-CapitulosI00-I99>; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptuf.def>.
- BRIASOULIS, A. *et al.* White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. **J Hypertens**, v.34, p.593-599, 2016.
- BULPITT, C. J. *et al.* Does white coat hypertension require treatment over age 80? Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. **Hypertension**, v.61, p.89-94, 2013.
- CHENG, H. M. *et al.* Central blood pressure for the management of hypertension: is it a practical clinical tool in current practice? **J Clin Hypertens**, v.22, p.391-406, 2020.
- CHENG, H. M. *et al.* Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. **J Am Coll Cardiol**, v.62, p.1780-1787, 2013.
- CHIRINOS, J. A. *et al.* Body mass index and hypertension hemodynamic subtypes in the adult US population. **Arch Intern Med**, v.169, p.580-586, 2009.
- CHUANG, S. Y. *et al.* Prevalence of hypertension defined by central blood pressure measured using a type II device in a nationally representative cohort. **Am J Hypertens**, v.31, p.346-354, 2018.

COLL-DE-TUERO, G. *et al.* Evolution of target organ damage by different values of self-blood pressure measurement in untreated hypertensive patients. **Am J Hypertens**, v.25, n.12, p.1256-1263, 2012.

COSTANTINO, S.; PANENI, F.; COSENTINO, F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. **J Physiol**, v.594, p.2061-2073, 2016.

DEN HOND, E. *et al.* Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. **Blood Press Monit**, v.8, p.37-40, 2003.

DOLAN, E. *et al.* Determinants of white-coat hypertension. **Blood Press Monit**, v.9, p.307-309, 2004.

DOLAN, E. *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. **Hypertension**, v.46, p.156-161, 2005.

FAGARD, R. H. *et al.* Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. **J Hum Hypertens**, v.19, p.801-807, 2005.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* Ambulatory blood pressure phenotypes and isolated elevation of office central or brachial blood pressure. **J Clin Hypertens**, v.22, n.10, p.1936-1940, 2020.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. **Hypertens Res**, v.42, n.11, p.1816-1823, 2019.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. **J Hypertens**, v.38, n.1, p.179-181, 2020.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. **J Clin Hypertens**, v.20, n.12, p.1745-1747, 2018.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. **J Hypertens**, v.38, n.4, p.663-670, 2020.

FEITOSA, A. D. M. *et al.* What are the optimal reference values for home blood pressure monitoring? **Arq Bras Cardiol**, v.116, n.3, p.501-503, 2021.

FEITOSA, A. D. M.; MOTA-GOMES, M. A.; NADRUZ, W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed?. **Eur Heart J**, v.40, n.25, p.2089-2090, 2019.

FRANKLIN, S. S. *et al.* Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. **Hypertension**, v. 59, p.564-571, 2012.

FRANKLIN, S. S. *et al.* The cardiovascular risk of white-coat hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v.68, p.2033-2043, 2016.

FRANKLIN, S. S. *et al.* White coat hypertension: new insights from recent studies. **Hypertension**, v.62, p.982-987, 2013.

FUJIWARA, T. *et al.* Association of cardiovascular outcomes with masked hypertension defined by home blood pressure monitoring in a Japanese General Practice Population. **JAMA Cardiol**, v.3, p.583-590, 2018.

HORIKAWA, T. *et al.* Difference between Home and Office Blood Pressures among Treated Hypertensive Patients from the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) Study. **Hypertens Res**, v.31, p.1115-1123, 2008.

HULSEN, H. T. *et al.* Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. **J Hypertens**, v.24, p.1027-1032, 2006.

KABUTOYA, T. *et al.* Determinants of negative white-coat effect in treated hypertensive patients: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. **Am J Hypertens**, v.22, p.35-40, 2009.

LEWINGTON, S. *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. **Lancet**, v.360, n.1, p.1903-1913, 2002.

LOVIBOND, K. *et al.* Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. **Lancet**, v.378, p.1219-1230, 2011.

LURBE, E. *et al.* Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth. **J Hypertens**, v.34, p.1389-1395, 2016.

MACDONALD, M. B. *et al.* Prevalence and predictors of white-coat response in patients with treated hypertension. **CMAJ**, v.161, p.265-269, 1999.

MALTA, D. C. *et al.* Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev Bras Epidemiol**, v.21(sup 1): E180021, 2018.

MANCIA, G. *et al.* Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension. **Hypertension**, v.66, p.437-444, 2015.

MANCIA, G. *et al.* Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. **Lancet**, v.2, p.695-698, 1983.

MANCIA, G. *et al.* Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. **Hypertension**, v. 47, p.846-853, 2006.

MANCIA, G. *et al.* Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. **Hypertension**, v.47, p.846-853, 2006.

MANIOS, E. *et al.* White-coat isolated systolic hypertension is a risk factor for carotid atherosclerosis. **J Clin Hypertens**, v.18, p.1095-1102, 2016.

MAPA GRUPO DETRABALHO. Brazilian guidelines for ambulatory monitoring of arterial pressure and III Brazilian guidelines for home monitoring of blood pressure. **J Bras Nefrol**, v.33, p.365-388, 2011.

McENIERY, C. M. *et al.* Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. **Hypertension**, v.68, p.269-275, 2016.

MUNAKATA, M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. **Hypertens Res**, v.41, p.553-569, 2018.

MUNTNER, P. *et al.* Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*. 2018;137:109–118. 29 Kario K. Global impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines: a perspective from Japan. **Circulation**, v.137, p.543-545, 2018.

MUXFELDT, E. S. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. **Hypertension**, v.59, p.384-389, 2012.

MYERS, M. G. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. **J Clin Hypertens**, v.1, n.1, p.721-724, 2016.

MYERS, M. G. *et al.* Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. **Hypertension**, v.55, p.195-200, 2010.

MYERS, M. G.; HAYNES, R. B.; RABKIN, S. W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. **Am J Hypertens**, v.12, p.1149-1157, 1999.

MYERS, M. G.; REEVES, R. A. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. **Am J Hypertens**, v.4, p.844-849, 1991.

NADRUZ W Jr. *et al.* Widening racial differences in risks for coronary heart disease. **Circulation**, 2018;137:1195–7.

NADRUZ, W. Jr. *et al.* Racial disparities in risks of stroke. **N Engl J Med**, v.376, p.2089-2090, 2017.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence. **Hypertension in adults:** diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]. Published date: August 2011. Last updated: November 2016. [https://www.nice.org.uk / guidance /cg127](https://www.nice.org.uk/guidance/cg127).

NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde em 2018. **Rev Panam Salud Publica**. V.44:e32, 2020.

NOBRE, F. *et al.* 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v.110, 5Supl.1, p.1-29, 2018.

PAIVA, A. M. G. *et al.* Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. **J Clin Hypertens**, v.21, p.335-337, 2019.

PAIVA, AMG. *et al.* Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. **Hypertens Res**, 2019;42:1989-1995.

PALATINI, P. *et al.* Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. **J Hypertens**, v.36, p.1810-1815, 2018.

PALATINI, P. *et al.* Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. **J Hypertens**, v.36, p.1222–1236, 2018.

PARATI, G. *et al.* Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. **Hypertension**, v.7, n.4, p597-601, 1985.

PARK, J. S. *et al.* Comparison of optimal diagnostic thresholds of hypertension with home blood pressure monitoring and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. **Am J Hypertens**, v.30, n.12, p.1170-1176, 2017.

POULTER NR, PRABHAKARAN D, CAULFIELD M. Hypertension. **Lancet**, 2015;386:801–812.

POWERS, B. J. *et al.* Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? **Ann Intern Med**, p.154:781–788, 2011.

SAFAR, H. *et al.* Arterial stiffness, isolated systolic hypertension, and cardiovascular risk in the elderly. **Am J Geriatr Cardiol**, v.15, p.178-182, 2006.

SCHULTZ, M. G. *et al.* Out-of-office and central blood pressure for risk stratification: a cross-sectional study in patients treated for hypertension. **Eur J Clin Invest**, v.42, p.393-401, 2012.

SCHWARTZ, C. L. *et al.* Interarm difference in systolic bloodpressure in different ethnic groups and relationship to the “white coat effect”: a cross-sectional study. **Am J Hypertens**, v.30, p.884-891, 2017.

SHARMAN, J. E. *et al.* Validation of non-invasive centralblood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. **Eur Heart J**, v.38, p.2805-2812, 2017.

SHEPPARD, J. P. *et al.* Predicting out-of-office blood pressurein the clinic (PROOF-BP): derivation and validation of a tool to improve the accuracy of blood pressure measurement in clinical practice. **Hypertension**, v.67, p.941-950, 2016.

SHEPPARD, J. P. *et al.* Predicting out-of-office blood pressurelevel using repeated measurements in the clinic: an observational cohort study. **J Hypertens**, v.32, p.2171-2178, 2014.

SHIMADA, K. *et al.* Differences between clinic blood pressure and morning home blood pressure, as shown by Bland-Altman plots, ina large observational study (HONEST study). **Hypertens Res**, v.38, p.876-882, 2015.

SHIMBO, D. *et al.* Role of ambulatory and home blood pressure monitoring in clinical practice: a narrative review. **Ann Intern Med**, v.163, p.691-700, 2015.

SIVÉN, S. S. *et al.* Home versus office blood pressure: longitudinal relations with left ventricularhypertrophy: the Finn-Home study. **J Hypertens**, v.35, n.2, p.266-271, 2017.

SMITH, P. A. *et al.* Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, p.126-132, 2002.

STERGIOU, G. S. *et al.* Masked hypertension assessed by ambulatory versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? **Am J Hypertens**, v.18, p.772-778, 2005.

STERGIOU, G. S. *et al.* Methodology and technology forperipheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoringand Cardiovascular Variability. **J Hypertens**, v.34, p.1665-1677, 2016.

THIJS, L. *et al.* Reference values for self-recorded bloodpressure: a meta-analysis of summary data. **Arch Intern Med**, v.158, n.5, p.481-488, 1998.

TIENTCHEU, D. *et al.* Target organ complications andcardiovascular events associated with masked hypertension and white-coathypertension: analysis from the Dallas Heart Study. **J Am Coll Cardiol**, v.66, p.2159-2169, 2015.

TSUJI, I. *et al.* Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama. Japan. **Am J Hypertens**, v.10, pt.1, p.409-418, 1997.

UMEMURA, S. *et al.* The Japanese Society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). **Hypertens Res**, v.42, n.9, p.1235-1481, 2019.

VIERA, A. J. *et al.* Reproducibility of masked hypertension among adults 30 years or older. **Blood Press Monit**, v.19, p.208-215, 2014.

WANG, J. G.; LIU, L. Global impact of 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines: a perspective from China. **Circulation**, v.137, p.546-548, 2018.

WARD, A .M. *et al.* Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis of prospective studies. **J Hypertens**, v.30, p.449-456, 2012.

WEBER, M. A. *et al.* Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. **Circulation**, v.90, p.2291-2298, 1994.

WENTZEL, A. *et al.* Ethnicity-Specific Changes in Cardiac Troponin T in Response to Acute Mental Stress and Ethnicity-Specific Cutpoints for the R Wave of the aVL Lead. **Am J Epidemiol**, v.188, n.8, p.1444-1455, 2019.

WHELTON, P. K. *et al.* ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v.71, p.2199-2269, 2018.

WILLIAMS, B. *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Eur Heart J**, v.39, n.33, p.3021-3104, 2018.

WRIGHT, J. T. Jr, , *et al.* A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. **N Engl J Med**, v.373, p.2103-2116, 2015.

WRIGHT, J. T. JR. *et al.* SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. **N Engl J Med**. v. 373, n.22, p.2103-2116, 2015.

XIE, X. *et al.* The J-curve association between systolic blood pressure and clinical outcomes in ischemic stroke or TIA: the BOSS study. **Sci Rep**, v.7, p.14023, 2017.

YU, S. *et al.* The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. **J Am Soc Hypertens**, v.12, p.211-219, 2018.

YUSUF, S. *et al.* Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v.374, p.2032-2043, 2016.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Características da Medida Residencial da Pressão Arterial no Nordeste Brasileiro

Pesquisador: AUDES DIOGENES DE MAGALHAES FEITOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91939018.2.0000.5192

Instituição Proponente: PRONTO S.CARDIOLOGICO DE PE.PROF.LUIZ TAVARES-PROCAPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.756.208

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação de Medidas Domiciliares da Pressão Arterial por Telemedicina.

Pesquisador: Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 99691018.7.0000.5078

Instituição Proponente: Barroso e Sebba Ltda.

Patrocinador Principal: Barroso e Sebba Ltda.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.985.410

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL POR TELEMEDICINA

Pesquisador: AUDES DIOGENES DE MAGALHAES FEITOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39276920.9.0000.5192

Instituição Proponente: PRONTO S.CARDIOLOGICO DE PE.PROF.LUIZ TAVARES-PROCAPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.373.313



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/
UNIVERSIDADE DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Annelise Machado Gomes de Paiva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23874713.6.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

ANEXO B - ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE

DOI: 10.1111/jch.13422

LETTER TO THE EDITOR

WILEY

Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study

Dear Editor,

The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) hypertension guidelines modified the criteria for recognition of hypertension phenotypes, using a threshold of 130/80 mmHg for office, home, and daytime ambulatory blood pressure (BP) measures.¹ When compared with the traditional criteria (TRAD-C),²⁻⁴ that is 140/90 mmHg for office and 135/85 mmHg for home and ambulatory daytime BP, adoption of 2017 ACC/AHA criteria (ACC/AHA-C) led to marked increases in the prevalence of sustained hypertension and sustained uncontrolled hypertension and decreases in the frequency of normotension and controlled hypertension.^{1,5-7} However, the impact of ACC/AHA-C on the prevalence of alternative relevant phenotypes,⁸⁻¹⁰ such as white-coat hypertension, white-coat uncontrolled hypertension, masked hypertension, and masked uncontrolled hypertension, in clinical practice is not established.

This study evaluated 5778 individuals (2939 untreated and 2839 treated with BP-lowering medications) with age >18 years from two Brazilian cardiology centers who underwent home BP monitoring between March 2005 and February 2018. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex, which waived the requirement for informed consent. Two clinic BP readings were taken at 60-second intervals after 3 minutes of rest using Omron HEM-705CP (Omron Healthcare, Kyoto, Japan) or Microlife BP3AC1-1 (Microlife, Dunedin, FL, USA) devices, and their mean was defined as the office BP. Three home BP measurements were obtained at 60-second intervals after 3 minutes of rest in the morning and evening for four consecutive days using the same device. The average of both morning (11.6 ± 1.1 readings) and evening (11.4 ± 1.4 readings) BP values was defined as home BP values. Definitions of hypertension phenotypes are shown in Figure 1 legend. Comparisons among the groups were performed using chi-square test.

Untreated participants ($n = 2939$) were 48% males, had mean $\pm$ SD values of age = 51 ± 16 years, body mass index = 28.1 ± 5.2 kg/m², office SBP = 135 ± 18 mm Hg and DBP = 82 ± 11 mm Hg, and home SBP = 126 ± 14 mm Hg and DBP = 76 ± 9 mm Hg. Participants using BP-lowering medications ($n = 2839$) were 44% males, had age = 58 ± 15 years, body mass index = 28.7 ± 5.1 kg/m², office SBP = 139 ± 20 mm Hg and DBP = 82 ± 12 mm Hg, and home SBP = 129 ± 16 mm Hg and DBP = 75 ± 10 mm Hg.

There were ($P < 0.001$) increases in the prevalence of sustained hypertension (from 22% to 42%) and white-coat hypertension (from 19% to 30%) and decreases in the prevalence of normotension (from 52% to 24%) and masked hypertension (from 7% to 3%) in untreated participants when changing the BP thresholds used in TRAD-C to those recommended by ACC/AHA-C (Figure 1A). Incorporation of ACC/AHA-C increased the frequency ($P < 0.001$) of sustained uncontrolled hypertension (from 28% to 48%) and white-coat uncontrolled hypertension (from 20% to 29%) and decreased the frequency of controlled hypertension (from 45% to 19%) and masked uncontrolled hypertension (from 7% to 4%) in treated participants (Figure 1B). Furthermore, the summed prevalence of white-coat and masked hypertension among untreated participants was higher when defined by ACC/AHA-C as compared to TRAD-C (34% vs. 26%; $P < 0.001$), and similar findings were noted for the summed prevalence of white-coat and masked uncontrolled hypertension among treated participants (33% vs. 27%; $P < 0.001$).

The present data show that the detection of white-coat phenomenon markedly increases, while the proportion of masked phenomenon decreases when applying ACC/AHA-C instead of TRAD-C. Furthermore, the sum of individuals with white-coat and masked phenomena was higher when defined by ACC/AHA-C than when defined by TRAD-C. Given that white-coat and masked phenomena have been associated with worse outcomes as compared to normotension or controlled hypertension,⁸⁻¹⁰ these results highlight the need of systematic out-of-office BP monitoring to identify diverse hypertension phenotypes in clinical practice, particularly in the light of ACC/AHA-C.

CONFLICT OF INTEREST

None.

FUNDING INFORMATION

The study was supported by CNPq (grant 306154/2017-0) for Dr. Nadruz.

ORCID

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

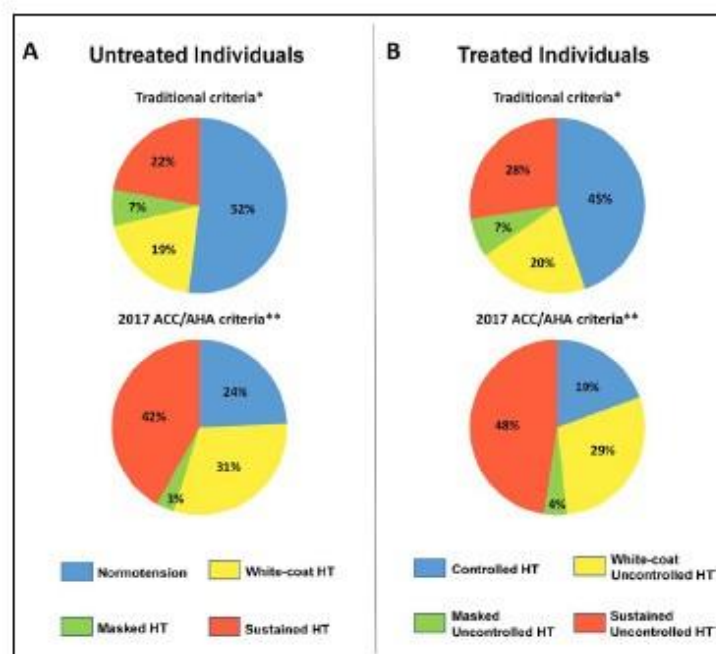


FIGURE 1 Prevalence of hypertension phenotypes in individuals untreated (A) or treated (B) with antihypertensive medications defined by traditional* and 2017 ACC/AHA criteria**. *Untreated participants: white-coat HT (OSBP $\geq$ 140 mm Hg and ODBP $\geq$ 90 mm Hg and HSBP $<$ 135 mm Hg and HDBP $<$ 85 mm Hg), masked HT (OSBP $<$ 140 mm Hg and ODBP $<$ 90 mm Hg and HSBP $\geq$ 135 mm Hg or HDBP $\geq$ 85 mm Hg), sustained HT (OSBP $\geq$ 140 mm Hg or ODBP $\geq$ 90 mm Hg and HSBP $\geq$ 135 mm Hg or HDBP $\geq$ 85 mm Hg), or normotension (OSBP $<$ 140 mm Hg and ODBP $<$ 90 mm Hg and HSBP $<$ 135 mm Hg and HDBP $<$ 85 mm Hg). The corresponding terms in treated patients were white-coat uncontrolled, masked uncontrolled, sustained uncontrolled, and controlled HT, respectively. **Hypertension phenotypes were defined using the threshold of 130/80 mm Hg for office and home blood pressure measures. ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; HT: hypertension; OSBP: office systolic blood pressure; ODBP: office diastolic blood pressure; HSBP: home systolic blood pressure; HDBP: home diastolic blood pressure

Audes D. M. Feitosa MD, MSc^{1,2,9}
 Marco A. Mota-Gomes MD, PhD^{4,5}
 Roberto D. Miranda MD, PhD⁶
 Weimar S. Barroso MD, PhD⁷
 Eduardo C. D. Barbosa MD, MSc⁸
 Rodrigo P. Pedrosa MD, PhD⁵
 Paula C. Oliveira MD⁹
 Camila L. D. M. Feitosa²
 José L. Lima-Filho MD, PhD¹
 Andrei C. Sposito MD, PhD¹⁰
 Wilson Nadruz Jr MD, PhD^{1,10}

¹Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

²Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, Brazil

³MCOR, Memorial São José Hospital - Rede D'Or São Luiz, Recife, Brazil

⁴Department of Internal Medicine, State University of Health Sciences

of Alagoas, Maceió, Brazil
⁵CESMAC University Center, Maceió, Brazil
⁶Geriatrics Division, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
⁷Hypertension League, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil
⁸PPG Ciências da Saúde - Cardiologia, LIC - Laboratório de Investigação Clínica do IC/FUC, Porto Alegre, Brazil
⁹RealCor, Royal Portuguese Hospital of Charity in Pernambuco, Recife, Brazil
¹⁰Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Brazil
 Email: wilnj@fcm.unicamp.br

REFERENCES

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.

2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
3. Malachias M, Gomes M, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: chapter 2 - diagnosis and classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:7-13.
4. Shimamoto K, Ando K, Fujita T et al. The Japanese Society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37:253-390.
5. Muntner P, Carey RM, Gidding S et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*. 2018;137:109-118.
6. Kario K. Global impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines: a perspective from Japan. *Circulation*. 2018;137:543-545.
7. Wang JG, Liu L. Global impact of 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines: a perspective from China. *Circulation*. 2018;137:546-548.
8. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-853.
9. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:593-599.
10. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-1520.

How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed?

Audes D.M. Feitosa^{1,2,3}, Marco A. Mota-Gomes^{4,5}, and Wilson Nadruz Jr^{1,6*}

¹Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, 52171-011 Recife, Pernambuco, Brazil; ²Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Rua dos Palmares, s/n, 50100-060 Recife, Pernambuco, Brazil; ³MCOR, Memorial São José Hospital - Rede D'Or São Luiz, Rua das Fronteiras, 83, 50070-170 Recife, Pernambuco, Brazil; ⁴Department of Internal Medicine, State University of Health Sciences of Alagoas, R. Dr. Jorge de Lima, 113, 57010-300 Maceió, Alagoas, Brazil; ⁵Department of Internal Medicine, State University of Health Sciences of Alagoas, Rua Cônego Machado, 918, 57051-160 Maceió, Alagoas, Brazil; and ⁶Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 13081-970 Campinas, São Paulo, Brazil

This commentary refers to '2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension', by B. Williams et al. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

New European Society of Cardiology/European Society of Hypertension guidelines for the management of arterial hypertension were recently published.¹ One major novelty was that office systolic blood pressure (SBP) should not be targeted to values <120 mmHg in treated patients, due to a higher risk of adverse events. Although not providing formal out-of-office blood pressure (BP) targets, new guidelines suggested that differences between office and out-of-office SBP become negligible <120 mmHg.¹ This could lead to the interpretation that treated patients with office or home SBP <120 mmHg are at increased risk of adverse events. Therefore, estimating the magnitude of treated patients with office and/or home SBP <120 mmHg in clinical practice is an important task.

To address this issue, we evaluated 2839 treated Brazilian hypertensive individuals (age = 57.7 ± 14.5 years, 44% men) from two cardiology centres who underwent home BP monitoring from March 2005 to February 2018. This study was approved by the Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex ethics committee.

Among all studied patients, 1888 (66%) had office and home SBP ≥120 mmHg, 299 (11%) had office and home SBP <120 mmHg, and 111 (4%) and 541 (19%) had SBP <120 mmHg exclusively at the office and home, respectively (Figure 1). Notably, among 1213 patients with controlled office SBP (≥120 and <140 mmHg)¹ and 1216 patients with uncontrolled office SBP (≥140 mmHg),¹ 442 (36%) and 99 (8%) had home SBP <120 mmHg, respectively.

These findings suggest that the proportion of treated patients with office or home SBP <120 mmHg is not negligible. They further indicate that out-of-office BP monitoring, which is strongly encouraged by the new guidelines,¹ may reveal numerous patients with

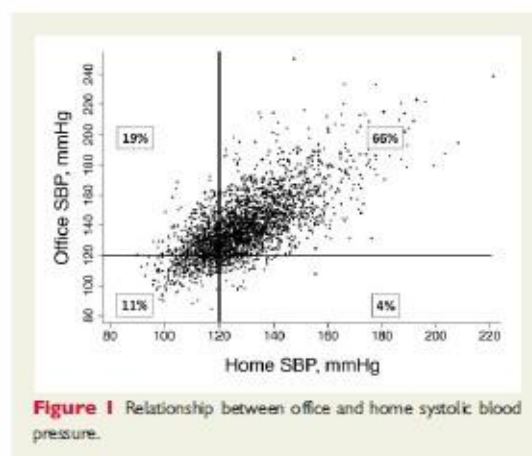


Figure 1 Relationship between office and home systolic blood pressure.

controlled or uncontrolled office SBP, but with home SBP <120 mmHg. Although a J-curve association between office BP and adverse outcomes has been extensively reported in treated patients,¹ available data precludes a definite conclusion for home BP. However, a J-curve relationship between home BP measures and clinical events have been also suggested in samples showing high prevalence of treated hypertension, with a higher risk apparently below the range of 115–124 mmHg.²

Based on these data, some intuitive questions may arise: (i) should the dosing of antihypertensive medication be reduced in treated patients with office SBP already <120 mmHg to move their BP onto target range? (ii) Should treated patients with home SBP <120 mmHg

* Corresponding author. Tel/fax: +55 19 3521 7836. Email: wilny@fcm.unicamp.br

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2019. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

be considered at a risk similar to those with office SBP <120 mmHg? Clarification of these issues might help physicians to manage their patients in the light of the new European Society of Cardiology/European Society of Hypertension guidelines.

Funding

The study was supported by the CNPq [grant 306154/2017-0 to W.N.].

Conflict of interest: none declared.

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosel EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone D, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Rieupe L, Zanchetti A, Karins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioulis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Xie X, Xu J, Gu H, Tao Y, Chen P, Wang Y, Wang Y. The J-curve association between systolic blood pressure and clinical outcomes in ischemic stroke or TIA: the BOSS study. *Sci Rep* 2017;7:14023.



Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring

Audes D. M. Feitosa^{1,2,3} · Marco A. Mota-Gomes^{4,5} · Weimar S. Barroso⁶ · Roberto D. Miranda⁷ · Eduardo C. D. Barbosa⁸ · Rodrigo P. Pedrosa^{2,3} · Paula C. Oliveira⁹ · Camila L. D. M. Feitosa² · Andréa A. Brandão¹⁰ · José L. Lima-Filho¹ · Andrei C. Sposito¹¹ · Antonio Coca¹² · Wilson Nadruz^{1,11}

Received: 23 March 2019 / Revised: 8 May 2019 / Accepted: 11 June 2019
 © The Japanese Society of Hypertension 2019

Abstract

The values used to define the presence of white-coat or masked blood pressure (BP) effects are arbitrary. The aim of this study was to investigate the accuracy of several cutoff points based on the difference between office and home BP (Δ BP) values to detect white-coat uncontrolled (WUCH) and masked uncontrolled (MUCH) hypertension, which are phenotypes with adverse prognoses, in a large cohort of treated hypertensive patients. This multicenter cross-sectional study included 6,049 treated hypertensive patients (40% males, mean age 59.1 ± 14.4 years) who underwent office and home BP monitoring. We compared the sensitivity, specificity, area under curve (AUC), and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of several Δ BP cutoffs to detect WUCH and MUCH. The 15/9 mmHg cutoff, which reflects a 1.0 standard deviation of the Δ BP, showed the best AUC (0.783, 95% CI = 0.772–0.794) for the detection of WUCH, particularly in individuals with office grade 1 hypertension (AUC = 0.811, 95% CI = 0.793–0.829). The $-1/-1$ mmHg cutoff, which considers all individuals who had lower systolic or diastolic BP levels in the office than at home, had the highest AUC (0.822, 95% CI = 0.808–0.836) for the detection of MUCH. Both cutoff values also had the best performances for identifying all patients with higher and lower office-than-home BP grades. In conclusion, the 15/9 and $-1/-1$ mmHg cutoffs showed the best performance for the detection of treated hypertensive patients with WUCH and MUCH, respectively, and therefore might be markers of significant white-coat and masked effects and could be useful for identifying preferential targets for more routine home BP measures.

Keywords Home blood pressure · White-coat hypertension · Masked hypertension

Supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41440-019-0298-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Wilson Nadruz
wilnj@fm.unicamp.br

¹ Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

² Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

³ MCor, Memorial São José Hospital-Rede D'Or São Luiz, Recife, PE, Brazil

⁴ Department of Internal Medicine, State University of Health Sciences of Alagoas, Maceió, AL, Brazil

⁵ CESMAC University Center, Maceió, AL, Brazil

⁶ Hypertension League, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil

Introduction

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular events, including stroke and myocardial infarction [1, 2].

⁷ Geriatrics Division, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

⁸ Hypertension League of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

⁹ RealCor, Royal Portuguese Hospital of Charity in Pernambuco, Recife, PE, Brazil

¹⁰ School of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

¹¹ Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, SP, Brazil

¹² Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic (IDIBAPS) Effect, University of Barcelona, Barcelona, Spain

The management of hypertension depends on accurate blood pressure (BP) measurement so that antihypertensive treatment can be appropriately recommended [3]. BP is frequently assessed at the office, but this measure usually over/underestimates the true BP values [4, 5], resulting in phenotypes with worse prognosis compared with controlled hypertension among treated hypertensive patients, such as white-coat (high office and normal out-of-office BP) uncontrolled (WUCH) and masked (normal office and high out-of-office BP) uncontrolled (MUCH) hypertension [6–8].

The difference between office and out-of-office BP measures, which, depending on the direction, can be defined as a white-coat or masked effect and may reflect an inherent characteristic of BP in the examined individual because office-induced increases or decreases in BP usually persist in subsequent measures [9–12]. The magnitude of this difference can be marked and relevant to patient management [12, 13]. For instance, people with significant white-coat effects are recommended to have more routine out-of-office BP measures as an adjuvant strategy to monitor the therapeutic response [14]. However, there is no consensus value to define the presence of significant white-coat or masked effects in treated hypertensive patients because although several BP cutoffs have been suggested, their clinical relevance has not been established [13, 15–19]. The main objective of the present study was to investigate the sensitivity, specificity and accuracy of several cutoff points for the difference between office and home BP measures (Δ BP) to detect WUCH and MUCH in a large multicenter sample of patients using BP-lowering medications who underwent home BP monitoring. In addition, we tested the performance of the cutoffs for the identification of patients with higher and lower office-than-home BP grades.

Methods

Design

This cross-sectional study included individuals aged 18 years or older from two independent populations. The first population comprised 5777 individuals (2838 using and 2939 not using BP-lowering medications) from two Brazilian cardiology centers who underwent home BP monitoring exams between March 2005 and February 2018 [20, 21]. The second population comprised 5793 individuals (3211 using and 2582 not using BP-lowering medications) from 46 Brazilian centers who performed home BP monitoring and used an online platform (www.telemrp.com) between May 2017 and November 2018. For the main analysis in this study, we evaluated 6049

participants using BP-lowering medications who were merged from the two studied populations. In addition, we also evaluated the 5521 participants merged from the two studied populations who were not using BP-lowering medications. The protocol conformed to the ethics guidelines in the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex and by the Federal University of Goiás, which waived the requirement for informed consent.

BP measurements, hypertension phenotypes and clinical variables

Office BP was defined as the mean of two clinical BP readings taken after at least 3 min of rest in a medical office. On the following day, participants started to measure their BP at home. Three home BP measurements were obtained in the morning and in the evening after at least 3 min of rest for 4 consecutive days. Home BP values were defined as the average of both the morning (11.6 ± 1.1 readings) and evening (11.3 ± 1.4 readings) measurements. Devices from Omron (Omron Healthcare, Japan), Microlife (Microlife, UK) and Geratherm (Geratherm Medical AG, Germany) were used to perform the BP measurements, and the same device was used for all office and home BP measurements in each participant.

Hypertension phenotypes among treated participants were defined as follows: controlled hypertension [office systolic BP (SBP) < 140 mmHg and diastolic BP (DBP) < 90 mmHg and home SBP < 135 mmHg and DBP < 85 mmHg], WUCH (office SBP $\geq$ 140 mmHg or DBP $\geq$ 90 mmHg and home SBP < 135 mmHg and DBP < 85 mmHg), MUCH (office SBP < 140 mmHg and DBP < 90 mmHg and home SBP $\geq$ 135 mmHg or DBP $\geq$ 85 mmHg) and sustained uncontrolled hypertension (SUH) (office SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90 mmHg and home SBP $\geq$ 135 or DBP $\geq$ 85 mmHg) [20, 22]. The corresponding terms among untreated participants were normotension, white-coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension, respectively.

Hypertension in the office was defined as grade 1 if the SBP = 140–159 or the DBP = 90–99 mmHg, grade 2 if the SBP = 160–179 or the DBP = 100–109 mmHg and grade 3 if the SBP was $\geq$ 180 or the DBP was $\geq$ 110 mmHg [22], while hypertension at home was defined as grade 1 if the SBP = 135–154 or the DBP = 85–94 mmHg, grade 2 if the SBP = 155–174 or the DBP = 95–104 mmHg and grade 3 if the SBP was $\geq$ 175 or the DBP was $\geq$ 105 mmHg [14].

Data on sex, age and body mass index were gathered from all participants. Information on the use of specific antihypertensive medications was available for 4091 individuals (68% of the participants who were using BP-lowering medications).

BP cutoffs for white-coat and masked effect

The differences between office and home SBP (Δ SBP) and DBP (Δ DBP) measurements among participants using BP-lowering medications were used to build cutoffs to identify white-coat (office BP higher than home BP) and masked (office BP higher than home BP) effects. Seven cutoffs for the white-coat effect were selected: (a) Δ SBP ≥ 30 mmHg or Δ DBP ≥ 18 mmHg [reflecting 2.0 standard deviations (SD) of Δ SBP or Δ DBP]; (b) Δ SBP ≥ 20 mmHg or Δ DBP ≥ 15 mmHg [16]; (c) Δ SBP ≥ 20 mmHg or Δ DBP ≥ 10 mmHg [13, 15]; (d) Δ SBP ≥ 15 mmHg or Δ DBP ≥ 9 mmHg (reflecting 1.0 SD of Δ SBP or Δ DBP); (e) Δ SBP ≥ 14 mmHg or Δ DBP ≥ 8 mmHg [based on receiver operating characteristic (ROC) curve cutoff points for Δ SBP or Δ DBP that showed the best association with WUCH in our sample]; (f) Δ SBP ≥ 12 mmHg (reflecting the mean Δ SBP plus 0.2 SD of Δ SBP) [17]; and (g) Δ SBP ≥ 10 mmHg [19]. Seven cutoffs for the masked effect were selected: (a) Δ SBP ≤ -15 mmHg or Δ DBP ≤ -9 mmHg (reflecting -1.0 SD of Δ SBP or Δ DBP); (b) SBP ≤ -8 mmHg or DBP ≤ -4 mmHg (reflecting the mean Δ SBP minus 1.1 SD of Δ SBP or mean Δ DBP minus 1.1 SD of Δ DBP) [17]; (c) Δ SBP ≤ -8 mmHg (reflecting the mean Δ SBP minus 1.1 SD of Δ SBP) [17]; (d) Δ SBP ≤ -6 mmHg or Δ DBP ≤ -3 mmHg (reflecting the mean Δ SBP minus 1 SD of Δ SBP or the mean Δ DBP minus 1 SD of Δ DBP) [23]; (e) Δ SBP ≤ -6 mmHg (reflecting the mean Δ SBP minus 1 SD of Δ SBP) [23]; (f) Δ SBP ≤ -5 mmHg or Δ DBP ≤ -2 mmHg (based on the ROC curve cutoff points for Δ SBP or Δ DBP that showed the best association with MUCH in our sample; and (g) Δ SBP ≤ -1 mmHg or Δ DBP ≤ -1 mmHg [17, 18, 23].

Statistical analysis

Continuous and categorical variables are expressed as the mean $\pm$ SD and the number of subjects and proportion, respectively. In the primary analyses, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the curve (AUC) derived from ROC curves with the studied cutoffs for detecting WUCH or MUCH among treated hypertensive participants were calculated. The tests of equality of the AUCs from the ROC curves were performed with the Stata *roccomp* command, using a chi-square test. In the secondary analyses, we compared the performance of the cutoffs to detect: (a) all treated hypertensive participants with significant decreases in BP grade at home, i.e., the sum of the participants with WUCH and those with SUCH who had a hypertension grade at the office higher than that at home and (b) all treated hypertensive participants with significant increases in BP grade at home, i.e., the sum of the participants with MUCH and those with SUCH who had higher hypertension

grades at home than at the office. For the sensitivity analyses, we repeated the primary analysis as follows: (1) in all treated hypertensive participants stratified by sex; (2) in the subsample of participants with available information on anti-hypertensive drug class use ($n = 4091$); and (3) in the sample of individuals who were not taking antihypertensive medications ($n = 5521$). P -values < 0.05 were considered statistically significant. The statistical analysis was performed using Stata software version 14.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

Results

The clinical characteristics of the treated hypertensive participants ($n = 6049$) are shown in Table 1. These individuals were 40% male and 59.1 ± 14.4 years old and had a body mass index of 28.9 ± 5.1 kg/m². The office SBP, office DBP, home SBP and home DBP values were 138.2 ± 21.1 , 82.9 ± 12.2 , 128.9 ± 16.3 and 77.2 ± 10.3 mmHg, respectively, resulting in Δ SBP and Δ DBP values of 9.2 ± 15.3 and 5.7 ± 8.8 mmHg, respectively (Table 1 and Supplementary Fig. 1). The numbers and percentages of participants with controlled hypertension, WUCH, MUCH and SUCH were 2063 (43%), 1140 (19%), 537 (9%), and 1769 (29%), respectively (Table 1).

White-coat effect

The distribution of treated hypertensive participants according to the 7 cutoffs for the white-coat effect (Δ SBP/ Δ DBP = 30/18, 20/15, 20/10, 15/9, or 14/8 mmHg, and Δ SBP = 12 or 10 mmHg) is shown in Supplementary Table 1. Table 2 shows the sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUC for the studied cutoffs for the detection of WUCH. The 15/9 mmHg cutoff resulted in the highest AUC (0.783, 95% CI = 0.772–0.794) for the detection of WUCH, followed by the 14/8 mmHg (AUC = 0.778, 95% CI = 0.768–0.788; $p = 0.046$ compared with the 15/9 mmHg cutoff) and 20/10 mmHg (AUC = 0.769, 95% CI = 0.756–0.783; $p = 0.004$ compared with the 15/9 mmHg cutoff) cutoffs. The sensitivity and specificity of the 15/9 mmHg cutoff were 89.7 (95% CI = 87.8–91.4) and 66.9 (95% CI = 65.6–68.3), respectively.

Most (81%) of the participants with WUCH had office grade 1 hypertension. In this subpopulation, the 15/9 mmHg cutoff resulted in the highest numerical AUC for the detection of WUCH (0.811, 95% CI = 0.793–0.829), with a sensitivity of 87.4 (95% CI = 85.1–89.4) and a specificity of 74.9 (95% CI = 71.9–77.7). In contrast, the studied cutoffs showed poor performance among participants with office BP grades 2 and 3 hypertension due to the low specificity for the detection of WUCH (Supplementary Table 2).

We further tested the ability of the studied cutoffs to identify all treated hypertensive individuals with significant decreases in BP grades at home ($n = 1739$). The sum of participants with WUCH and those with SUCH who had a hypertension grade at the office higher than at home was

Table 1 Characteristics of treated hypertensive patients

Characteristics	$n = 6049$
Male sex, n (%)	2388 (40)
Age (years)	59.1 ± 14.4
Body mass index (kg/m^2)	28.9 ± 5.1
Office SBP (mmHg)	138.2 ± 21.1
Office DBP (mmHg)	82.9 ± 12.2
Home SBP (mmHg)	128.9 ± 16.3
Home DBP (mmHg)	77.2 ± 10.3
Valid home BP measures, n	23 ± 2
HT phenotypes, n (%)	
Controlled HT	2603 (43)
White-coat uncontrolled HT	1140 (19)
Masked uncontrolled HT	537 (9)
Sustained uncontrolled HT	1769 (29)
Office BP grades, n (%)	
Normal ($<140/90$ mmHg)	3140 (52)
Grade 1 HT ($140\text{--}159/90\text{--}99$ mmHg)	1811 (30)
Grade 2 HT ($160\text{--}179/100\text{--}109$ mmHg)	741 (12)
Grade 3 HT ($\geq 180/110$ mmHg)	357 (6)
Home BP grades, n (%)	
Normal ($<135/85$ mmHg)	3743 (62)
Grade 1 HT ($135\text{--}154/85\text{--}94$ mmHg)	1740 (29)
Grade 2 HT ($155\text{--}174/95\text{--}104$ mmHg)	435 (7)
Grade 3 HT ($\geq 175/105$ mmHg)	131 (2)

BP blood pressure, SBP systolic BP, DBP diastolic BP, HT hypertension

calculated (Table 3). In this analysis, the 15/9 mmHg cutoff resulted in the highest AUC (0.833, 95% CI = 0.823–0.842; p -value at least ≤ 0.020 compared with all other cutoffs) among the studied thresholds, with a sensitivity of 91.1 (95% CI = 89.7–92.4) and a specificity of 75.4 (95% CI = 74.1–76.7).

Masked effect

The distribution of treated hypertensive participants according to the 7 cutoffs for the detection of the masked effect ($\Delta\text{SBP}/\Delta\text{DBP} = -15/-9$, $-8/-4$, $-6/-3$, $-5/-2$ or $-1/-1$ mmHg, and $\Delta\text{SBP} = -8$ or -6 mmHg) is shown in Supplementary Table 3. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUC for the studied cutoffs for the detection of MUCH are shown in Table 4. The $-1/-1$ mmHg cutoff resulted in the highest AUC (0.822, 95% CI = 0.808–0.836; p at least ≤ 0.001 compared with the other studied cutoffs), with a sensitivity and specificity of 90.1 (95% CI = 87.3–92.5) and 74.2 (95% CI = 73.0–75.4), respectively.

We also tested the accuracy of the proposed cutoffs for the identification of all treated hypertensive individuals with significant increases in BP grades at home ($n = 701$), i.e., the sum of the participants with MUCH and those with SUCH who had hypertension grades higher at home than at the office (Table 5). The $-1/-1$ mmHg cutoff resulted in the highest AUC (0.826, 95% CI = 0.813–0.839; p at least ≤ 0.005 compared with the AUCs of the other cutoffs), with a sensitivity of 89.2 (95% CI = 86.6–91.4) and specificity of 76.0 (95% CI = 74.9–77.2).

Sensitivity analysis

We repeated the primary analysis stratified by sex. This sensitivity analysis showed that the 15/9 and $-1/-1$ mmHg

Table 2 Performance of studied cutoffs derived from the difference between office and home BP to detect white-coat uncontrolled hypertension* among treated hypertensive patients

ΔBP cutoffs, mmHg	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)	p -value**
30/18	38.0 (35.2–40.9)	92.8 (92.1–93.5)	55.2 (51.6–58.7)	86.6 (85.6–87.5)	0.654 (0.640–0.669)	<0.001
20/15	66.3 (63.5–69.1)	84.0 (82.9–85.0)	49.0 (46.5–51.5)	91.5 (90.6–92.3)	0.751 (0.737–0.766)	<0.001
20/10	79.5 (77.0–81.8)	74.4 (73.1–75.6)	41.9 (39.8–44.0)	94.0 (93.2–94.7)	0.769 (0.756–0.783)	0.004
15/9	89.7 (87.8–91.4)	66.9 (65.6–68.3)	38.7 (36.8–40.5)	96.6 (95.9–97.1)	0.783 (0.772–0.794)	—
14/8	92.5 (90.9–94.0)	63.0 (61.6–64.4)	36.7 (35.0–38.5)	97.3 (96.7–97.9)	0.778 (0.768–0.788)	0.046
12 (SBP)	83.1 (80.8–85.2)	70.6 (69.3–71.8)	39.6 (37.6–41.6)	94.7 (93.9–95.4)	0.768 (0.756–0.781)	0.008
10 (SBP)	87.7 (85.7–89.6)	65.1 (63.8–66.5)	36.9 (35.1–38.7)	95.8 (95.1–96.5)	0.764 (0.753–0.776)	0.002

ΔBP difference between office and home BP, AUC area under ROC curve, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, BP blood pressure, SBP systolic BP, DBP diastolic BP, CI confidence interval

*Office SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg and home SBP < 135 and DBP < 85 mmHg

** p -value for the difference between AUC of studied BP cutoffs vs. AUC of 15/9 mmHg cutoff

Table 3 Performance of studied BP cutoffs derived from the difference between office and home BP to detect the sum of patients with white-coat uncontrolled hypertension* and those with sustained uncontrolled hypertension who had hypertension grade higher at the office than at home among treated hypertensive patients

Δ BP cutoffs, mmHg	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)	p-value**
30/18	39.9 (37.5–42.2)	97.9 (97.4–98.3)	88.3 (85.8–90.4)	80.1 (79.0–81.2)	0.689 (0.677–0.700)	<0.001
20/15	68.9 (66.7–71.1)	92.0 (91.1–92.8)	77.6 (75.5–79.7)	88.0 (87.0–88.9)	0.804 (0.793–0.816)	<0.001
20/10	81.8 (79.9–83.6)	82.8 (81.7–83.9)	65.8 (63.7–67.8)	91.9 (91.0–92.7)	0.823 (0.813–0.834)	0.020
15/9	91.1 (89.7–92.4)	75.4 (74.1–76.7)	59.9 (58.0–61.8)	95.5 (94.7–96.1)	0.833 (0.823–0.842)	–
14/8	93.6 (92.3–94.7)	71.1 (69.8–72.5)	56.7 (54.8–58.5)	96.5 (95.8–97.1)	0.823 (0.815–0.832)	<0.001
12 (SBP)	84.9 (83.2–86.6)	78.8 (77.5–80.0)	61.7 (59.8–63.7)	92.8 (92.0–93.7)	0.819 (0.808–0.829)	0.004
10 (SBP)	89.0 (87.4–90.4)	73.0 (71.6–74.3)	57.1 (55.2–58.9)	94.2 (93.4–95.0)	0.810 (0.800–0.820)	<0.001

Δ BP difference between office and home BP, AUC area under ROC curve, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, BP blood pressure, SBP systolic BP, DBP diastolic BP, CI confidence interval

*Office SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90 mmHg and home SBP $<$ 135 and DBP $<$ 85 mmHg

**p-value for the difference between AUC of studied BP cutoffs vs. AUC of 15/9 mmHg cut-off

Table 4 Performance of studied cutoffs derived from the difference between office and home BP to detect masked uncontrolled hypertension* among treated hypertensive patients

Δ BP cutoffs, mmHg	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)	p-value**
–15/–9	32.6 (28.6–36.7)	95.7 (95.2–96.2)	42.6 (37.7–47.5)	93.6 (92.9–94.2)	0.642 (0.622–0.662)	<0.001
–8/–4	65.2 (61.0–69.2)	87.2 (86.3–88.1)	33.2 (30.3–36.1)	96.3 (95.7–96.8)	0.762 (0.741–0.783)	<0.001
–8 (SBP)	48.6 (44.3–52.9)	92.7 (91.9–93.3)	39.2 (35.5–43.0)	94.9 (94.2–95.4)	0.706 (0.685–0.728)	<0.001
–6/–3	74.1 (70.2–77.8)	84.0 (83.0–85.0)	31.1 (28.6–33.7)	97.1 (96.6–97.5)	0.791 (0.772–0.810)	<0.001
–6 (SBP)	57.5 (53.2–61.8)	90.6 (89.8–91.4)	37.4 (34.1–40.8)	95.6 (95.0–96.2)	0.741 (0.719–0.762)	<0.001
–5/–2	79.0 (75.3–82.3)	80.9 (79.8–81.9)	28.7 (26.4–31.1)	97.5 (97.0–98.0)	0.799 (0.781–0.817)	0.001
–1/–1	90.1 (87.3–92.5)	74.2 (73.0–75.4)	25.4 (23.5–27.4)	98.7 (98.3–99.0)	0.822 (0.808–0.836)	–

Δ BP difference between office and home BP, AUC area under ROC curve, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, BP blood pressure, SBP systolic BP, DBP diastolic BP, CI confidence interval

*Office SBP $<$ 140 and DBP $<$ 90 mmHg and home SBP $\geq$ 135 or DBP $\geq$ 85 mmHg

**p-value for the difference between AUC of studied BP cutoffs vs. AUC of –1/–1 mmHg cutoff

Table 5 Performance of studied BP cutoffs derived from the difference between office and home BP to detect the sum of patients with masked uncontrolled hypertension* and those with sustained uncontrolled hypertension who had hypertension grade lower at the office than at home among treated hypertensive patients

Δ BP cutoffs, mmHg	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)	p-value**
–15/–9	33.7 (30.2–37.3)	96.7 (96.2–97.2)	57.4 (52.5–62.3)	91.8 (91.0–92.5)	0.652 (0.634–0.670)	<0.001
–8/–4	65.8 (62.1–69.3)	88.9 (88.0–89.7)	43.7 (40.7–46.8)	95.2 (94.6–95.8)	0.773 (0.755–0.791)	<0.001
–8 (SBP)	49.2 (45.5–53.0)	94.0 (93.3–94.6)	51.8 (47.9–55.7)	93.4 (92.7–94.0)	0.716 (0.697–0.735)	<0.001
–6/–3	74.3 (70.9–77.5)	85.8 (84.9–86.8)	40.7 (38.0–43.5)	96.2 (95.6–96.7)	0.801 (0.784–0.818)	<0.001
–6 (SBP)	57.1 (53.3–60.8)	92.0 (91.3–92.7)	48.4 (44.9–51.8)	94.2 (93.6–94.9)	0.745 (0.727–0.764)	<0.001
–5/–2	79.2 (76.0–82.1)	82.7 (81.7–83.7)	37.6 (35.1–40.1)	96.8 (96.3–97.3)	0.810 (0.794–0.825)	0.005
–1/–1	89.2 (86.6–91.4)	76.0 (74.9–77.2)	32.8 (30.7–35.0)	98.2 (97.7–98.6)	0.826 (0.813–0.839)	–

Δ BP difference between office and home BP, AUC area under ROC curve, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, BP blood pressure, SBP systolic BP, DBP diastolic BP, CI confidence interval

*Masked effect was defined as office SBP $<$ 140 and DBP $<$ 90 mmHg and home SBP $\geq$ 135 or DBP $\geq$ 85 mmHg

**p-value for the difference between AUC of studied BP cutoffs vs. AUC of –1/–1 mmHg cutoff

cutoffs resulted in the highest AUC values for the detection of WUCH and MUCH, respectively, in treated participants of both sexes (Supplementary Tables 4 and 5).

In 4091 treated participants, information regarding the use of antihypertensive drug classes was available. This subsample had similar clinical characteristics compared with the total population of treated hypertensive individuals (Supplementary Table 6), and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, diuretics, betablockers, calcium channel blockers, central alpha agonists and vasodilators was observed in 19%, 61%, 37%, 30%, 26%, 4%, and 1% of the participants, respectively. In this subsample, the 15/9 and $-1/-1$ mmHg cutoffs also resulted in the highest AUC values to identify WUCH and MUCH, respectively, as well as significant shifts in BP grades from office to home (Supplementary Tables 7 and 8).

We further evaluated the accuracy of the cutoffs for the identification of white-coat hypertension, masked hypertension and different office-than-home BP grades in 5521 individuals who performed home BP monitoring and were not taking BP-lowering medications (Supplementary Tables 9, 10, and 11). These additional analyses also showed that the 15/9 and $-1/-1$ mmHg cutoffs resulted in the highest AUC values for the identification of white-coat hypertension and masked hypertension, respectively, as well as differences in office and home BP grades.

Discussion

This study compared the performance of several Δ BP cutoffs for the detection of WUCH or MUCH, as well as higher or lower office-than-home BP grades in a large multicenter population of treated hypertensive patients and reported two major findings. First, the 15/9 mmHg cutoff resulted in the best performance with regard to the detection of WUCH, particularly in subjects with office grade 1 hypertension. This cutoff also had higher accuracy for the detection of all individuals who had a higher BP grade at the office than at home. Second, the $-1/-1$ mmHg cutoff resulted in the best performance for the identification of MUCH, as well as all individuals who had higher BP grades at home than in the office. These findings suggest that the 15/9 and $-1/-1$ mmHg cutoffs might be markers of significant white-coat and masked effects, respectively, among treated hypertensive individuals in clinical practice.

Hypertensive patients with a significant white-coat effect have been recommended to perform more routine out-of-office BP measures as an adjuvant strategy to monitor the therapeutic response [14]. However, there is no consensus value to define the presence of a significant white-coat effect because although several Δ BP cutoffs have been suggested,

their clinical meaning is uncertain [13, 15–17, 19]. This lack of standardization in the definition of a significant white-coat effect may have potential deleterious impacts, either leading to unnecessary out-of-office monitoring, which can be costly and inconvenient for patients [24], or excluding from more routine out-of-office evaluation patients who would benefit from this approach. In our main analysis, we investigated the ability of several Δ BP cutoffs to detect WUCH among treated hypertensive patients. We chose the detection of WUCH as the primary endpoint because this phenotype is related to worse long-term prognosis and may result in the prescription of unnecessary treatment with potential adverse effects that may be markedly debilitating, particularly in elderly patients [7, 25]. We found that the 15/9 mmHg cutoff resulted in the best accuracy, as assessed by the AUC, for the identification of WUCH, particularly among participants with office grade 1 hypertension, which comprised the majority of patients with WUCH. This finding might be clinically relevant because it suggests that the 15/9 mmHg cutoff has the best performance for the detection of WUCH mainly among individuals who are at higher risk of having this phenotype. In contrast, no proposed cutoff showed good performance for the identification of WUCH among participants with office grade 2 and 3 hypertension, suggesting that the studied cutoffs might not be suitable for detecting WUCH in these subgroups of patients. It is also noteworthy that the 15/9 mmHg cutoff resulted in the highest accuracy for the detection of all individuals who had a lower BP grade at home than in the office, including participants with SUCH. Together, these results indicate that the 15/9 mmHg cutoff has a superior ability to identify treated hypertensive patients who are at greater risk of having a higher office-than-home BP grade. Given that office-induced increases in BP usually persist in subsequent measures [9, 10, 12], our data suggest that patients with uncontrolled BP at the office and a Δ BP $\geq 15/9$ mmHg could be preferential targets for more routine home BP measures aiming to define appropriate therapy regimens.

The 20/10 mmHg cutoff has been the most commonly used value to define the presence of a significant white-coat effect according to several guidelines [13, 14, 25, 26]. This cutoff originally represented approximately 2.0 SD of a series of previously reported ambulatory BP readings [13]. However, in our analysis, the 20/10 mmHg cutoff resulted in an inferior AUC, as well as a lower sensitivity for the identification of WUCH compared with the 15/9 mmHg cutoff. These findings indicate that, compared with the 20/10 mmHg cutoff, the 15/9 mmHg cutoff may be a more representative marker of a significant white-coat effect. It should be acknowledged, however, that the 15/9 mmHg value reflects 1.0 SD of Δ SBP and Δ DBP, respectively, obtained from our sample. Because the Δ BP usually varies according to the studied population [17, 23], further studies

in alternative samples of treated hypertensive individuals are necessary to evaluate whether the 15/9 mmHg value per se or distinct values reflecting 1.0 SD of the Δ BP would result in the best accuracy for the detection of WUCH.

Few Δ BP cutoffs have been suggested to define the presence of the masked effect [17, 18, 23]. The $-1/-1$ mmHg cutoff, which considers all individuals who had lower SBP or DBP values at the office than at home, has been the most commonly used definition of the masked effect [18, 23, 24], even though its clinical relevance remains unknown. In our analysis, we compared the abilities of several Δ BP cutoffs to detect MUCH, a phenotype that is associated with an adverse prognosis [7, 8]. We found that the $-1/-1$ mmHg cutoff had the best accuracy and sensitivity for the detection of participants with MUCH. This cutoff also had the best accuracy for the identification of the combination of participants with MUCH and those with SUCH who had higher hypertension grades at home than at the office. Given that the masked effect has good reproducibility in subsequent measures [11], the present data suggest that the $-1/-1$ mmHg cutoff might be useful for the stratification of treated hypertensive patients with a higher risk of MUCH who would benefit from more regular out-of-office monitoring.

Some results of this report deserve additional comments. We observed that the cutoffs based solely on Δ SBP rather than on both Δ SBP and Δ DBP had inferior performance for the identification of either WUCH or MUCH. Therefore, the inclusion of both Δ SBP and Δ DBP appears to be necessary for the adequate definition of white-coat and masked effect thresholds. We also performed additional analyses evaluating the accuracy of the studied cutoffs for the detection of WUCH and MUCH, as well as higher or lower office-than-home BP grades in a large subsample of patients with available information on the use of antihypertensive drug classes. This analysis not only provided information on the pattern of BP-lowering medications used by our studied population but also suggested that the use of specific antihypertensive classes did not influence the association between the proposed cutoffs and the presence of WUCH or MUCH. Last, we tested the performance of the cutoffs in a large sample of individuals not using BP-lowering medications and observed that 15/9 and $-1/-1$ mmHg had the best accuracy for the detection of white-coat hypertension and higher office-than-home BP grades, as well as masked hypertension and lower office-than-home BP grades, respectively. These findings indicate that such cutoffs might also be useful for identifying individuals not using antihypertensive medications who would benefit from more routine home BP evaluations.

Some limitations in the present report must be considered. First, information on additional cardiovascular characteristics of the sample, such as smoking and

diabetes status, as well as on alternative medications that might influence BP, including nasal vasoconstrictor agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral contraceptives, was not available. Second, the lack of outcomes at follow-up does not allow us to confirm the prognostic value of the proposed cutoffs. Third, although both home BP and ambulatory BP monitoring are techniques used to obtain out-of-office measures, their results may not be interchangeable for estimating white-coat and masked effects [11, 27]. Therefore, further research should be performed in individuals undergoing ambulatory BP monitoring to validate the current findings. Conversely, the multicenter nature of the protocol and the large sample size are strengths of this study. Notably, to the best of our knowledge, this is the largest home BP monitoring study aiming to define thresholds for masked and white-coat effects.

In conclusion, our study showed that the 15/9 mmHg cutoff had the best performance for the detection of WUCH and higher office-than-home BP grades, while the $-1/-1$ mmHg cutoff had the best performance for the identification of MUCH and lower office-than-home BP grades in a large multicenter sample of hypertensive patients using BP-lowering medications. These cutoffs might be markers of significant white-coat and masked effects and could be useful for the identification of preferential targets for more routine home BP measures aiming to define appropriate therapy regimens.

Funding Dr. Nadruz was supported by grant 306154/2017-0 from CNPq, Brazil.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Dr. WN was supported by grant 306154/2017-0 from CNPq, Brazil. Drs. ADMF, MAM-G, WSB, AAB, RDM and ECDB are owners of the online TELEMRA platform (TELEMRA LTDA, Brazil). The remaining authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Racial disparities in risks of stroke. *N Engl J Med*. 2017;376:2089–90.
2. Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Widening racial differences in risks for coronary heart disease. *Circulation*. 2018;137:1195–7.
3. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378:1219–30.
4. Asayama K, Satoh M, Kikuya M. Diurnal blood pressure changes. *Hypertens Res*. 2018;41:669–78.

5. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res.* 2018;41:553–69.
6. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846–53.
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med.* 2018;378:1509–20.
8. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of cardiovascular outcomes with masked hypertension defined by home blood pressure monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol.* 2018;3:583–90.
9. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2:695–8.
10. Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, Viegas B, Oliveira FC, Salles GF. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;59:384–9.
11. Viera AJ, Lin FC, Tuttle LA, Olsson E, Stankevitz K, Girdler SS, et al. Reproducibility of masked hypertension among adults 30 years or older. *Blood Press Monit.* 2014;19:208–15.
12. Mancia G, Facchetti R, Grassi G, Bombelli M. Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension. *Hypertension.* 2015;66:437–44.
13. Myers MG, Haynes RB, Rahlin SW. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1999;12:1149–57.
14. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]. Published date: August 2011. Last updated: November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
15. Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 1991;4:844–9.
16. MacDonald MB, Laing GP, Wilson MP, Wilson TW. Prevalence and predictors of white-coat response in patients with treated hypertension. *CMAJ.* 1999;161:265–9.
17. Sheppard JP, Holder R, Nichols L, Bray E, Hobbs FD, Mant J, et al. Predicting out-of-office blood pressure level using repeated measurements in the clinic: an observational cohort study. *J Hypertens.* 2014;32:2171–8.
18. Adiyaman A, Aksoy I, Deinum J, Staessen JA, Thien T. Influence of the hospital environment and presence of the physician on the white-coat effect. *J Hypertens.* 2015;33:2245–9.
19. Schwartz CL, Clark C, Koshian C, Gill PS, Greenfield SM, Haque SM, et al. Interarm difference in systolic blood pressure in different ethnic groups and relationship to the “white coat effect”: a cross-sectional study. *Am J Hypertens.* 2017;30:884–91.
20. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Padrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens.* 2018;20:1745–7.
21. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nadruz W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed? *Eur Heart J.* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz123>.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:2284–309.
23. Kabutoya T, Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, et al. Determinants of negative white-coat effect in treated hypertensive patients: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Am J Hypertens.* 2009;22:35–40.
24. Sheppard JP, Stevens R, Gill P, Martin U, Godwin M, Hanley J, et al. Predicting out-of-office blood pressure in the clinic (PROOF-BP): derivation and validation of a tool to improve the accuracy of blood pressure measurement in clinical practice. *Hypertension.* 2016;67:941–50.
25. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension.* 2013;62:982–7.
26. MAPA GrupodeTrabalho, MRPA GrupodeTrabalho. Brazilian guidelines for ambulatory monitoring of arterial pressure and III Brazilian guidelines for home monitoring of blood pressure. *J Bras Nefrol.* 2011;33:365–88.
27. Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias LG. Masked hypertension assessed by ambulatory versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens.* 2005;18:772–8.

Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations

Audes D.M. Feitosa^{a,b,c},
 Marco A. Mota-Gomes^{d,e}, Weimar S. Barroso^f,
 Roberto D. Miranda^g, Eduardo C.D. Barbosa^h,
 Rodrigo P. Pedrosa^{b,c}, Paula C. Oliveiraⁱ,
 Camila L.D.M. Feitosa^b, Andréa A. Brandão^j,
 José L. Lima-Filho^a, Andrei C. Sposito^k,
 Antonio Coca^l, and Wilson Nadruz Jr.^{a,k}

Home blood pressure (HBP) monitoring has superior ability to predict cardiovascular risk than office BP (OBP) [1–3], and is recommended to identify and manage hypertension by current hypertension guidelines [4,5]. OBP values are usually greater than HBP values, particularly at higher BP levels [4,5]. Therefore, the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA 2017) hypertension guidelines

proposed a guide to the relationship between OBP and HBP readings, with OBP values of 120/80, 130/80, 140/90 and 160/100 mmHg corresponding to 120/80, 130/80, 135/85 and 145/90 mmHg HBP values, respectively [4]. However, little is known regarding the validity of these proposed values in clinical practice. This report evaluated the relationship between OBP and HBP in a large sample of individuals untreated or treated with antihypertensive medications.

This study evaluated 19 937 Brazilian individuals [51% using blood pressure (BP)-lowering medications] from two distinct cohorts who had age greater than 18 years and OBP at least 95/55 mmHg or 185/115 mmHg or less. The first cohort constituted 5752 individuals (49% using BP-lowering medications) from two cardiology centres who underwent HBP monitoring between March 2005 and February 2018 [6–8], and the second cohort constituted 14 185 individuals (51% using BP-lowering medications) from 132 Brazilian centres who underwent HBP monitoring using an online platform (www.telemrpa.com) between May 2017 and May 2019 [8]. This study was approved by the Federal University of Goiás and Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex Ethics Committees, which waived the requirement for informed consent.

The mean of two clinic BP measurements taken after at least 3 min of rest was defined as OBP [9]. For four consecutive days, three BP readings were obtained in the morning and in the evening after at least 3 min of rest at home, before antihypertensive medications were taken. HBP was defined as the average of morning and evening readings. BP was measured using validated automated noninvasive oscillometric devices from Omron (Omron Healthcare, Japan), Geratherm (Geratherm Medical AG, Germany) and Microlife (Microlife, Cambridge, UK). Each participant used the same device to measure OBP and HBP.

Descriptive data are presented as mean $\pm$ standard deviation or proportions. To investigate the relationship between OBP and HBP, we first evaluated whether the studied associations were linear or nonlinear using the likelihood-ratio test for threshold nonlinearity. The relationship was exclusively linear for SBP in treated participants and for DBP in untreated participants. Conversely, significant nonlinearity ($P < 0.001$) was detected for the association between diastolic OBP and HBP in treated participants and between systolic OBP and HBP in untreated participants, but the linear component explained 99.7 and 99.8% of the overall association in these models, respectively. For this reason and to provide uniform results, we only used linear models in all analyses. Statistical analysis was performed using Stata software Version 14.1 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

Untreated participants ($n = 9868$) were 42% men, had average age = 53 ± 16 years, BMI = $28.1 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$, systolic OBP = $132 \pm 18 \text{ mmHg}$, diastolic OBP = $83 \pm 11 \text{ mmHg}$, systolic HBP = $124 \pm 14 \text{ mmHg}$ and diastolic HBP = $78 \pm 9 \text{ mmHg}$. Treated participants ($n = 10069$) were 39% men, had age = 60 ± 14 years, BMI = $28.9 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$, systolic OBP = $136 \pm 21 \text{ mmHg}$, diastolic OBP = $83 \pm 12 \text{ mmHg}$, systolic HBP = $128 \pm 16 \text{ mmHg}$ and diastolic HBP = $78 \pm 10 \text{ mmHg}$.

Correspondence

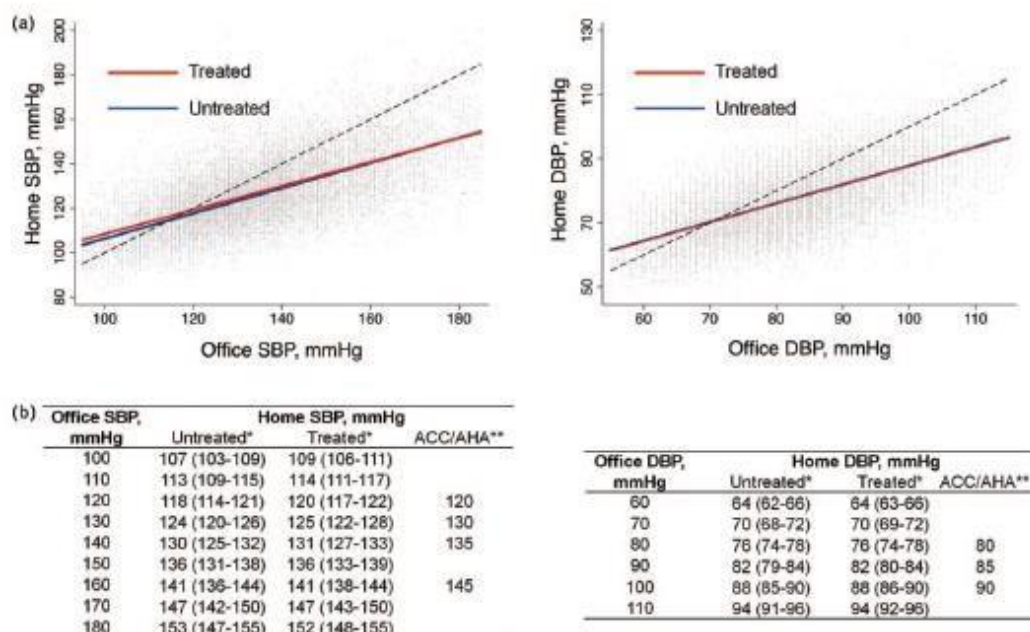


FIGURE 1 Relationship between home and office blood pressure readings in participants untreated or treated with antihypertensive medications. (a) Scatter plots and linear regression analysis between home and office blood pressure readings. The dashed lines regard to equal values of home and office blood pressure. (b) Corresponding values of office and home blood pressure in our sample and proposed by ACC/AHA-2017 hypertension guidelines. The equations derived from linear regression analysis were: in untreated participants, home SBP = (office SBP $\times$ 0.57) + 50 mmHg; home DBP = (office DBP $\times$ 0.59) + 29 mmHg. In treated participants, home SBP = (office SBP $\times$ 0.54) + 55 mmHg; home DBP = (office DBP $\times$ 0.59) + 29 mmHg. *Home blood pressure values are presented as average (95% confidence interval) values derived from unadjusted linear regression analysis between home and office blood pressure readings in our studied sample. **Home blood pressure proposed by ACC/AHA-2017 hypertension guidelines. Similar corresponding home blood pressure values were obtained among untreated participants using Omron (n = 9343) or MicrolifeGeratherm (n = 475) devices as well as among treated participants using Omron (n = 9401) or MicrolifeGeratherm (n = 668) devices (data not shown). ACC/AHA-2017, American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guidelines.

Results of unadjusted linear regression analysis showed that average HBP values corresponding to OBP values were similar in both untreated and treated participants, but usually did not match with HBP values proposed by ACC/AHA-2017 guidelines (Fig. 1). Notably, average systolic HBP values were 4–6 mmHg lower for systolic OBP at least 130 mmHg, whereas average diastolic HBP values were 3–4 mmHg lower for diastolic OBP 90 mmHg or less in comparison with the HBP values suggested by ACC/AHA-2017 guidelines.

The difference between HBP and OBP values was theoretically 0 in average at approximately 120/70 mmHg in untreated and treated participants. Higher and lower average home-than-office BP values were seen for OBP values below and above this threshold, respectively.

Our results suggest that HBP values corresponding to OBP thresholds proposed by ACC/AHA-2017 guidelines might not reflect actual values observed in clinical practice. Notably, we observed that systolic and diastolic HBP values corresponding to systolic OBP at least 130 mmHg and diastolic OBP 90 mmHg or less values were lower than respective HBP values suggested by ACC/AHA-2017 guidelines. Conversely, the HBP values corresponding to OBP thresholds shown herein were similar to those estimated from outcome-driven analysis derived from alternative

populations [9]. This body of evidence suggests that HBP values proposed by the ACC/AHA-2017 guidelines might need more extensive validation before being applied in clinical practice.

Although we confirmed that average HBP readings were lower than OBP readings [4,5], average HBP values below $\approx$ 120/70 mmHg were higher than OBP values. These findings agree with data from large Japanese studies, which showed higher average home-than-office BP at the lower spectrum of OBP [10,11], and argue against the assumption that differences in systolic OBP and HBP are negligible below 120 mmHg [5]. Conversely, the retrospective analysis of large datasets previously collected for other reasons, and the lack of knowledge regarding the time span between medication administration and OBP measures in treated individuals are potential limitations of this study.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 306154/2017-0) for W.N.

This article is not under consideration elsewhere, nor has any of the data been previously published. All authors have

substantially contributed to the conception, analysis, interpretation of the data, and/or critical revisions for intellectual content. All authors have read and given final approval of the submitted manuscript.

Conflicts of interest

A.D.M.F., M.A.M., W.S.B., A.A.B., R.D.M. and E.C.D.B. are owners of the online TELEMRA platform (TELEMRA LTDA, Brazil).

REFERENCES

1. Biziotes IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:1289–1299.
2. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449–456.
3. Siven SS, Niranen TJ, Langén VI, Puukka PJ, Kantola IM, Jula AM. Home versus office blood pressure: longitudinal relations with left ventricular hypertrophy: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2017; 35:266–271.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 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. *Circulation* 2018; 138:e426–e483.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
6. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens* 2018; 20:1745–1747.
7. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nadruz W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed? *Eur Heart J* 2019; 40:2089–2090.
8. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Blood pressure cut-offs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res* 2019; doi:10.1038/s41440-019-0298-3. [Epub ahead of print].
9. Niranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kilgus M, et al. International Database of Home Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2013; 61:27–34.
10. Shimada K, Kario K, Kushi T, Teramukai S, Ishikawa Y, Kobayashi F, Saito I. Differences between clinic blood pressure and morning home blood pressure, as shown by Bland-Altman plots, in a large observational study (HONEST study). *Hypertens Res* 2015; 38:876–882.
11. Horikawa T, Ohara T, Ohkubo T, Asayama K, Motoki H, Inoue R, et al. J-HOME Study Group. Difference between Home and Office Blood Pressures among Treated Hypertensive Patients from the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) Study. *Hypertens Res* 2008; 31:1115–1123.

Journal of Hypertension 2020; 38:176–181

*Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, MCOR, Memorial São José Hospital – Rede D'Or São Luiz, Recife, Department of Internal Medicine, State University of Health Sciences of Alagoas, CESMAC University Center, Maceió, Hypertension League, Federal University of Goiás, Goiânia, Geriatrics Division, Federal University of São Paulo, São Paulo, Hypertension League of Porto Alegre, Porto Alegre, RealCor, Royal Portuguese Hospital of Charity in Pernambuco, Recife, School of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, Brazil and Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic (IDIBAPS) Effect, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence to Wilson Nadruz Jr., MD, PhD, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária 'Zelmaro Vaz', 13081-970 Campinas, SP, Brazil. Tel: +55 19 3521 7836; fax: +55 19 3521 7836; e-mail: wiln@fcm.unicamp.br

J Hypertens 38:176–181 Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HJH.0000000000002265

Original Article

Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study

Audes D.M. Feitosa^{a,b,c}, Marco A. Mota-Gomes^{d,e}, Weimar S. Barroso^f, Roberto D. Miranda^g, Eduardo C.D. Barbosa^h, Rodrigo P. Pedrosa^{b,c}, Paula C. Oliveiraⁱ, Camila L.D.M. Feltosa^b, Andréa A. Brandão^j, José L. Lima-Filho^a, Andrei C. Sposito^k, Antonio Coca^l, and Wilson Nadruz Jr.^{a,k}

Objective: The current study investigated the prevalence of white-coat hypertension (WCH) and white-coat uncontrolled hypertension (WUCH) throughout the age spectrum among individuals with office isolated systolic hypertension (ISH), isolated diastolic hypertension (IDH) and systolic–diastolic hypertension (SDH) who were untreated or treated with antihypertensive medications, respectively.

Methods: We cross-sectionally evaluated 8809 untreated (42% males, 52.1 ± 16.2 years) and 9136 treated (39% males, 59.7 ± 14.5 years) individuals from two independent Brazilian populations who underwent home blood pressure monitoring. Participants were also categorized as younger (<40 years), intermediate (≥ 40 and <60 years) and older (≥ 60 years) age.

Results: Unadjusted and adjusted analyses showed that the frequency of WCH and WUCH was significantly greater ($P < 0.05$) in ISH and IDH than SDH at all age groups. Logistic regression analysis adjusted for sex, BMI and studied population showed that, compared with SDH, ISH had in average 4.1, 3.1 and 1.6-fold greater risk of WCH and 3.3, 3.6 and 2.0-fold greater risk of WUCH at younger, intermediate and older ages, whereas IDH had in average 2.3, 2.6 and 2.0-fold greater risk of WCH and 3.8, 3.2 and 3.8-fold greater risk of WUCH at younger, intermediate and older ages, respectively.

Conclusion: ISH and IDH were associated with higher prevalence of WCH and WUCH than SDH across all age spectrum. In addition, treated and untreated ISH individuals with age less than 60 years and treated IDH individuals of all ages had the highest risk of having WCH phenotypes.

Keywords: home blood pressure, isolated diastolic hypertension, isolated systolic hypertension, white-coat hypertension

Abbreviations: BP, blood pressure; HBPM, home BP monitoring; IDH, isolated diastolic hypertension; ISH, isolated systolic hypertension; ONT, office normotension; SDH, systolic–diastolic hypertension; WCH, white-coat hypertension; WUCH, white-coat uncontrolled hypertension

INTRODUCTION

Hypertension is an important risk factor for adverse cardiovascular events [1–4]. The diagnosis of hypertension usually relies on office blood pressure (BP) readings, but this approach may overestimate or underestimate true hypertension phenotype, due to white-coat and masked BP effects [5]. Accordingly, recent guidelines have recommended the performance of out-of-office BP measurements to confirm and manage high BP [3,4].

Out-of-office BP monitoring also has limitations, including higher costs and limited availability of devices [6]. In this regard, individuals with higher risk of exhibiting discrepant office and out-of-office BP may be potential candidates for more routine out-of-office BP measures. Some reports have suggested that isolated systolic hypertension (ISH) at the office might be associated white-coat phenotypes in individuals untreated or treated with antihypertensive medications, that is white-coat hypertension (WCH) and white-coat uncontrolled hypertension (WUCH), respectively. For instance, young untreated individuals with ISH have remarkably greater prevalence of WCH than individuals with systolic–diastolic hypertension (SDH), and are recommended to systematically undergo out-of-office BP monitoring [7–9]. In addition, a previous analysis of ISH

Journal of Hypertension 2019; 37:000–000

^aLaboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, ^bPonto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, ^cMCOR, Memorial São José Hospital – Rede D'Or São Luiz, Recife, ^dDepartment of Internal Medicine, State University of Health Sciences of Alagoas, ^eCESMAC University Center, Maceió, ^fHypertension League, Federal University of Goiás, Goiânia, ^gGeriatrics Division, Federal University of São Paulo, São Paulo, ^hHypertension League of Porto Alegre, Porto Alegre, ⁱRealCor, Royal Portuguese Hospital of Charity in Pernambuco, Recife, ^jSchool of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, ^kDepartment of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, Brazil and ^lHypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic (IDIBAPS) Effect, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence to Wilson Nadruz Jr., MD, PhD, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária 'Zefelino Vaz', 13081-970 Campinas, São Paulo, Brasil. Tel: +55 19 3521 7836; fax: +55 19 3521 7836; e-mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Received 22 August 2019 Revised 14 October 2019 Accepted 30 October 2019
J Hypertens 37:000–000 Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HJH.0000000000002320

individuals with average age between 60 and 70 years showed a high prevalence of WUCH and WCH, ranging from 47 to 52%, respectively [10]. However, whether the frequency of WCH or WUCH is greater in ISH compared with SDH among middle-aged and older individuals remains to be established.

Few studies evaluated the association between isolated diastolic hypertension (IDH) at the office and white-coat effect. Alike ISH, IDH has been related to greater white-coat effect in young individuals when compared with SDH [9]. Nevertheless, the prevalence of WCH or WUCH in IDH as well as the impact of age in this regard is unknown. The current study aimed to investigate the prevalence of white-coat phenotypes among ISH, IDH and SDH throughout the age spectrum in a large sample of individuals treated or untreated with antihypertensive medications who underwent home BP monitoring (HBPM).

METHODS

Design

This cross-sectional study evaluated 17 945 individuals (51% using antihypertensive medications) who underwent HBPM from two independent Brazilian populations. The first population (population 1) included 5777 individuals (49% using antihypertensive medications) from two cardiology centers who performed HBPM between March 2005 and February 2018 [11–13]. The second population included 12 168 individuals (52% using antihypertensive medications) from 132 Brazilian centers who performed HBPM between May 2017 and April 2019 using an online platform (www.telemrpa.com) (population 2) [13,14]. The protocol is in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committees of the Federal University of Goiás and the Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex, which waived the necessity for informed consent.

Clinical and blood pressure variables

Information on age, sex and BMI was collected from all participants. Participants were divided into three categories according to age: younger (<40 years), intermediate (≥40 and <60 years) and older (≥60 years) age. Obesity was defined as BMI at least 30 kg/m².

Office and home BP were measured using the same device with an appropriate cuff size and the patient in the sitting position, as part of routine care of the participants. Two BP readings attended by health staff were taken at the office after at least 3 min of rest and the mean of these readings was used to define office BP values. On the next day after office BP measurements, participants started HBPM, which comprised three home BP measurements in the morning and in the evening after at least 3 min of rest, before antihypertensive medications were taken, for 4 consecutive days. Home BP readings were taken from the memory of the devices and a minimum of 14 home BP readings for each patient was accepted for the analysis. The average of all home BP measurements (23.4 ± 1.8 readings) was used to define home BP values. Validated automatic upper arm cuff devices from Omron (HEM 705 CP, HEM 7113, HEM 7320 and HEM 9200T; Omron

Healthcare, Kyoto, Japan) [15–18], Microlife (BP 3AC1-1 PC; Microlife, UK) [19] and Geratherm (Desktop; Geratherm Medical AG, Geschwenda, Germany) (Supplementary File 2, <http://links.lww.com/HJH/B196>) were used to measure BP in 93, 4 and 3% of the whole sample, respectively. In both studied populations, the patient received the BP device at the health unit where office BP was measured, and was taught by health staff regarding the correct handling of the device and the technique for adequate and reliable measurement [20]. Then, the patient (or companion/caregiver) was instructed to measure the BP at home, following the above mentioned protocol. In addition, the health staff of all centers that enrolled the studied populations were trained in BP measurement.

Office BP phenotypes were defined as: office normotension (ONT) (office SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg), ISH (office SBP ≥140 mmHg and DBP <90 mmHg), IDH (office SBP <140 mmHg and DBP ≥90 mmHg) and SDH (office SBP ≥140 mmHg and DBP ≥90 mmHg) [10].

BP phenotypes derived from HBPM among untreated participants were defined as normotension (office SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg and home SBP <135 mmHg and DBP <85 mmHg), WCH (office SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg and home SBP <135 mmHg and DBP <85 mmHg), masked hypertension (office SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg and home SBP ≥135 mmHg or DBP ≥85 mmHg) and sustained hypertension (office SBP ≥140 or DBP ≥90 mmHg and home SBP ≥135 or DBP ≥85 mmHg). The matching terms among treated participants were controlled hypertension, WUCH, masked uncontrolled hypertension and sustained uncontrolled hypertension, respectively [4]. Systolic white-coat effect was defined as the difference between office and home SBP, whereas diastolic white-coat effect was defined as the difference between office and home DBP.

Statistical analysis

Continuous and categorical variables are presented as mean ± SD and proportion, respectively. Comparisons among the studied groups within treated or untreated participants were performed using one-way analysis of variance followed by Bonferroni's test for continuous variables, and Bonferroni-corrected chi-square test for categorical variables. Analysis of curvilinear associations using unadjusted restricted cubic spline models was used to evaluate the relationship between WCH or WUCH and age, and between office BP or white-coat effect values and age according to office BP phenotypes. In the spline models, age was considered as continuous variable. Logistic regression analysis adjusted for sex, BMI and studied population compared the risk of WCH or WUCH between ISH or IDH vs. SDH stratified by age groups. As sensitivity analyses, we compared the characteristics of untreated and treated participants according to the studied population (population 1 – individuals from two cardiology centers; population 2 – individuals from 132 centers who used an online platform) and sex using unpaired *t* test or chi-square test; repeated the primary analysis excluding participants with 'uncertain' WCH or WUCH (i.e. office SBP ≥140 and <145 mmHg or DBP ≥90 and <95 mmHg, and home SBP ≥130 and <135 mmHg or DBP ≥80 and <85 mmHg)

and 'uncertain' masked hypertension or masked uncontrolled hypertension (i.e. office SBP ≥ 135 and <140 mmHg or DBP ≥ 85 and <90 mmHg, and home SBP ≥ 135 and <140 mmHg or DBP ≥ 85 and <90 mmHg); and repeated the primary logistic regression models further adjusting for BP. Furthermore, the relationship between age and the prevalence of WCH or WUCH and the prevalence of sustained hypertension or sustained uncontrolled hypertension within all untreated or treated participants was assessed by unadjusted logistic regression analysis. *P* values less than 0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using Stata software Version 14.1 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Clinical characteristics of untreated ($n=8809$; 42% males, 52.1 ± 16.2 years) and treated ($n=9136$; 39% males, 59.7 ± 14.5 years) participants according to office BP phenotypes and age groups are shown in Tables 1 and 2, respectively. In both untreated and treated individuals, the prevalence of ONT and IDH was higher at younger

age, whereas the frequency of SDH and ISH was higher at intermediate and older age, respectively. The prevalence of women tended to increase with age in all office BP phenotypes, and treated and untreated ISH participants at younger age were more likely to be men. Furthermore, ISH and IDH tended to have the lowest and greatest BMI values, respectively. Among the treated participants, data on classes of used antihypertensive medications were available in 7427 (81%) individuals and are shown in Supplementary Table 1, <http://links.lww.com/HJH/B196>.

BP characteristics according to office BP phenotypes and age stratification were very similar in both untreated and treated participants (Tables 1 and 2, and Supplementary Figs. 1 and 2, <http://links.lww.com/HJH/B196>). Notably, values of office and home BP, and systolic and diastolic white-coat effect were greatest in SDH and lowest in ONT. In comparison with IDH, ISH had greater office and home SBP, and systolic white-coat effect, but lower office and home DBP, and diastolic white-coat effect. Values of office and home DBP and diastolic white-coat effect tended to be similar across all age spectrum in IDH. By contrast, office and home SBP values were greater at older age, whereas

TABLE 1. Characteristics of untreated participants according to office blood pressure phenotypes and age stratification

Variables	ONT	IDH	ISH	SDH
Younger age				
<i>N</i> (%)	1517 (70)	310 (14)	116 (5)	243 (11)
Men (%)	47	47	81**	54***
Age (years)	31.0 ± 6.1	$33.3 \pm 4.9^*$	$29.9 \pm 5.6^{**}$	$33.2 \pm 5.1^{***}$
BMI (kg/m^2)	28.0 ± 5.4	$30.4 \pm 6.6^*$	28.9 ± 5.1	$29.6 \pm 5.6^*$
Obesity (%)	31	49*	29**	41*
Office SBP (mmHg)	119.3 ± 11.9	$129.8 \pm 6.9^*$	$147.4 \pm 7.3^{***}$	$150.5 \pm 9.7^{***}$
Office DBP (mmHg)	77.5 ± 7.6	$94.4 \pm 4.1^*$	$82.6 \pm 5.6^{***}$	$99.5 \pm 7.7^{***}$
Home SBP (mmHg)	115.7 ± 11.2	$122.8 \pm 9.9^*$	$131.0 \pm 8.8^{***}$	$133.9 \pm 11.5^{***}$
Home DBP (mmHg)	74.4 ± 7.3	$84.2 \pm 7.3^*$	$76.5 \pm 6.7^{***}$	$87.9 \pm 8.7^{***}$
Systolic WCE (mmHg)	3.6 ± 8.9	$6.9 \pm 8.8^*$	$16.4 \pm 10.1^{***}$	$16.5 \pm 10.9^{***}$
Diastolic WCE (mmHg)	3.0 ± 6.7	$10.2 \pm 6.9^*$	$6.1 \pm 7.4^{***}$	$11.7 \pm 8.0^{***}$
Intermediate age				
<i>N</i> (%)	2145 (58)	566 (15)	288 (8)	702 (19)
Men (%)	42	40	49	52**
Age (years)	49.8 ± 5.7	$48.6 \pm 5.4^*$	$51.1 \pm 5.8^{***}$	$49.7 \pm 5.7^{***}$
BMI (kg/m^2)	28.4 ± 5.3	28.8 ± 4.7	$27.7 \pm 4.8^{**}$	28.6 ± 4.8
Obesity (%)	31	37	28	34
Office SBP (mmHg)	121.5 ± 10.6	$131.3 \pm 6.3^*$	$147.3 \pm 7.2^{***}$	$152.8 \pm 11.5^{***}$
Office DBP (mmHg)	78.7 ± 6.9	$93.7 \pm 3.5^*$	$83.7 \pm 4.6^{***}$	$99.0 \pm 7.2^{***}$
Home SBP (mmHg)	117.6 ± 10.3	$123.5 \pm 9.0^*$	$132.3 \pm 12.2^{***}$	$135.0 \pm 12.6^{***}$
Home DBP (mmHg)	75.9 ± 7.2	$84.3 \pm 6.7^*$	$78.8 \pm 6.8^{***}$	$87.8 \pm 8.7^{***}$
Systolic WCE (mmHg)	3.9 ± 9.5	$7.8 \pm 9.1^*$	$15.1 \pm 12.3^{***}$	$17.8 \pm 12.5^{***}$
Diastolic WCE (mmHg)	2.9 ± 6.7	$9.4 \pm 6.6^*$	$4.8 \pm 6.9^{***}$	$11.2 \pm 8.0^{***}$
Older age				
<i>N</i> (%)	1580 (54)	132 (5)	757 (26)	453 (15)
Men (%)	33	32	36	35
Age (years)	69.6 ± 7.6	$66.6 \pm 6.9^*$	$73.4 \pm 8.5^{***}$	$69.8 \pm 7.7^{***}$
BMI (kg/m^2)	27.4 ± 4.7	$28.7 \pm 5.3^*$	$27.0 \pm 4.9^{**}$	$27.8 \pm 5.4^{***}$
Obesity (%)	25	37*	23**	28
Office SBP (mmHg)	123.0 ± 10.9	$131.1 \pm 6.6^*$	$153.6 \pm 12.9^{***}$	$161.7 \pm 17.6^{***}$
Office DBP (mmHg)	74.4 ± 8.2	$93.5 \pm 3.6^*$	$79.3 \pm 7.5^{***}$	$97.9 \pm 7.6^{***}$
Home SBP (mmHg)	122.4 ± 12.1	$126.0 \pm 13.2^*$	$137.8 \pm 14.1^{***}$	$141.4 \pm 16.6^{***}$
Home DBP (mmHg)	73.2 ± 8.3	$84.0 \pm 7.5^*$	$73.3 \pm 8.4^{**}$	$84.2 \pm 9.2^{***}$
Systolic WCE (mmHg)	0.7 ± 12.1	$5.1 \pm 13.1^*$	$15.8 \pm 14.5^{***}$	$20.3 \pm 16.5^{***}$
Diastolic WCE (mmHg)	1.3 ± 7.5	$9.6 \pm 7.4^*$	$6.0 \pm 7.5^{***}$	$13.7 \pm 9.0^{***}$

Younger age: less than 40 years; intermediate age: at least 40 and less than 60 years; older age: at least 60 years. IDH, isolated diastolic hypertension; ISH, isolated systolic hypertension; ONT, office normotension; SDH, systolic-diastolic hypertension; WCE, white-coat effect.

**P* < 0.05 compared with ONT.

***P* < 0.05 compared with IDH.

****P* < 0.05 compared with ISH.

TABLE 2. Characteristics of participants treated with antihypertensive medications according to office blood pressure phenotypes and age stratification

Variables	ONT	IDH	ISH	SDH
Younger age				
N (%)	510 (61)	116 (14)	56 (7)	151 (18)
Men (%)	46	40	84**	51***
Age (years)	32.9 ± 5.0	34.3 ± 4.0*	32.0 ± 5.0**	33.9 ± 4.5
BMI (kg/m ²)	30.4 ± 6.1	32.5 ± 6.7*	30.5 ± 5.3	30.0 ± 6.2**
Obesity (%)	46	66*	55	46**
Office SBP (mmHg)	120.8 ± 10.5	128.6 ± 7.7*	146.4 ± 6.8***	157.6 ± 18.3****
Office DBP (mmHg)	78.6 ± 7.2	94.2 ± 3.9*	83.8 ± 5.4***	103.9 ± 11.6****
Home SBP (mmHg)	117.9 ± 9.9	121.0 ± 11.2	132.6 ± 10.9***	140.0 ± 18.3****
Home DBP (mmHg)	76.1 ± 7.3	84.3 ± 7.2*	79.2 ± 8.3***	92.4 ± 13.5****
Systolic WCE (mmHg)	2.9 ± 9.1	7.6 ± 9.8*	13.8 ± 12.1***	17.6 ± 14.6***
Diastolic WCE (mmHg)	2.5 ± 7.1	9.9 ± 7.1*	4.5 ± 7.2**	11.5 ± 10.1****
Intermediate age				
N (%)	2069 (57)	413 (11)	361 (10)	774 (21)
Men (%)	41	40	48	49**
Age (years)	50.8 ± 5.6	50.0 ± 5.6*	53.0 ± 5.0**	50.8 ± 5.5**
BMI (kg/m ²)	29.5 ± 5.2	29.9 ± 5.4	28.8 ± 4.8**	30.0 ± 5.3***
Obesity (%)	41	45	37	44
Office SBP (mmHg)	121.3 ± 10.8	130.6 ± 6.4*	147.9 ± 8.7***	158.2 ± 16.1****
Office DBP (mmHg)	78.9 ± 7.1	93.9 ± 3.8*	83.6 ± 4.9***	101.3 ± 9.3****
Home SBP (mmHg)	118.1 ± 11.4	123.5 ± 10.1*	131.9 ± 12.8***	140.0 ± 17.0****
Home DBP (mmHg)	76.2 ± 7.7	84.7 ± 7.1*	78.5 ± 7.8***	90.1 ± 10.7****
Systolic WCE (mmHg)	3.2 ± 10.9	7.1 ± 9.6*	16.0 ± 12.9***	18.2 ± 15.0****
Diastolic WCE (mmHg)	2.7 ± 7.3	9.2 ± 7.1*	5.1 ± 7.4***	11.2 ± 8.8****
Older age				
N (%)	2368 (50)	132 (3)	1430 (31)	756 (16)
Men (%)	32	43	32	41****
Age (years)	70.3 ± 7.4	67.0 ± 6.8*	74.0 ± 8.4**	69.8 ± 7.7****
BMI (kg/m ²)	28.1 ± 4.8	29.7 ± 4.6*	27.4 ± 4.7**	28.9 ± 5.1****
Obesity (%)	32	41	25**	35***
Office SBP (mmHg)	123.4 ± 11.1	131.5 ± 6.6*	155.2 ± 13.6***	165.9 ± 19.5****
Office DBP (mmHg)	73.9 ± 8.3	93.4 ± 3.5*	78.9 ± 7.4***	98.5 ± 7.4****
Home SBP (mmHg)	123.2 ± 12.4	126.2 ± 11.6	139.1 ± 15.2***	144.4 ± 17.9****
Home DBP (mmHg)	72.7 ± 8.4	83.3 ± 7.5*	73.0 ± 8.7**	85.3 ± 10.0****
Systolic WCE (mmHg)	0.2 ± 12.4	5.2 ± 12.6*	16.1 ± 15.6**	21.5 ± 17.6****
Diastolic WCE (mmHg)	1.3 ± 7.7	10.0 ± 7.8*	5.9 ± 7.9***	13.2 ± 9.1****

Younger age: less than 40 years; intermediate age: at least 40 and less than 60 years; older age: at least 60 years. IDH, isolated diastolic hypertension; ISH, isolated systolic hypertension; ONT, office normotension; SDH, systolic-diastolic hypertension; WCE, white-coat effect.

* $P < 0.05$ compared with ONT.

** $P < 0.05$ compared with IDH.

*** $P < 0.05$ compared with ISH.

systolic white-coat effect tended to be similar across all age spectrum in ISH. In SDH, office and home BP as well as systolic and diastolic white-coat effect were greater at older age.

The prevalence of WCH or WUCH and sustained hypertension or sustained uncontrolled hypertension increased with age within all untreated and treated participants, respectively (Supplementary Fig. 3, <http://links.lww.com/HJH/B196>). Among untreated participants, the prevalence of WCH was 14, 18 and 18% in untreated participants at younger, intermediate and older ages, and 17% in the whole sample, whereas among treated participants the prevalence of WUCH was 15, 17 and 18% at younger, intermediate and older ages, and 17% in the whole sample. The prevalence of BP phenotypes derived from HBPM stratified by age groups and office BP phenotypes is shown in Table 3. The frequency of WCH was 31%, whereas the frequency of WUCH ranged between 23 and 26% in SDH across the age groups. By contrast, the prevalence of WCH ranged between 46 and 52%, whereas the prevalence of WUCH ranged between 51 and 55% in IDH. In ISH, the prevalence of WCH and WUCH

ranged between 59–66% and 55–58%, respectively, at younger and intermediate ages, but decreased to 42 and 41% at older ages, respectively. As a result, ISH and IDH had significantly higher prevalence ($P < 0.05$) of WCH and WUCH compared with SDH across all age spectrum, even though a less prominent difference between ISH and SDH was seen in untreated and treated participants at older age (Table 3 and Fig. 1). Furthermore, the prevalence of WCH in ISH was greater than IDH at younger age (66 vs. 50%; $P < 0.05$), whereas the prevalence of WUCH was greater in IDH than ISH at older age (55 vs. 41%; $P < 0.05$).

Logistic regression analysis adjusted for sex, BMI and studied population showed that both ISH and IDH had significantly higher association with WCH and WUCH at all ages when compared with SDH. ISH had in average 4.1, 3.1 and 1.6-fold greater risk of WCH and 3.3, 3.6 and 2.0-fold greater risk of WUCH at younger, intermediate and older ages, respectively, whereas IDH had in average 2.3, 2.6 and 2.0-fold greater risk of WCH and 3.8, 3.2 and 3.8-fold greater risk of WUCH at younger, intermediate and older ages, respectively (Fig. 2).

Systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension

TABLE 3. Prevalence of home blood pressure monitoring phenotypes according to office blood pressure phenotypes and age stratification

Home BP monitoring phenotypes	Office BP phenotypes							
	Untreated				Treated			
	ONT	IDH	ISH	SDH	ONT	IDH	ISH	SDH
Younger age								
N	1517	310	116	243	510	116	56	151
Normotension or controlled HT (%)	90	0*	0*	0*	86	0*	0*	0*
White-coat HT or white-coat uncontrolled HT (%)	0	50*	66**	31***	0	52*	55*	23***
Masked HT or masked uncontrolled HT (%)	10	0*	0*	0*	14	0*	0*	0*
Sustained HT or sustained uncontrolled HT (%)	0	50*	34**	69***	0	48*	45*	77***
Intermediate age								
N	2145	566	288	702	2069	413	361	774
Normotension or controlled HT (%)	87	0*	0*	0*	85	0*	0*	0*
White-coat HT or white-coat uncontrolled HT (%)	0	52*	59*	31***	0	51*	58*	26***
Masked HT or masked uncontrolled HT (%)	13	0*	0*	0*	15	0*	0*	0*
Sustained HT or sustained uncontrolled HT (%)	0	48*	41*	69***	0	49*	42*	74***
Older age								
N	1580	132	757	453	2368	132	1430	756
Normotension or controlled HT (%)	80	0*	0*	0*	79	0*	0*	0*
White-coat HT or white-coat uncontrolled HT (%)	0	46*	42*	31***	0	55*	41**	25***
Masked HT or masked uncontrolled HT (%)	20	0*	0*	0*	21	0*	0*	0*
Sustained HT or sustained uncontrolled HT (%)	0	54*	58*	69***	0	45*	59**	75***

Younger age: less than 40 years; intermediate age: at least 40 and less than 60 years; older age: at least 60 years. BP, blood pressure; HT, hypertension; IDH, isolated diastolic hypertension; ISH, isolated systolic hypertension; ONT, office normotension; SDH, systolic-diastolic hypertension.

* $P < 0.05$ compared with ONT.

** $P < 0.05$ compared with IDH.

*** $P < 0.05$ compared with ISH.

The sum of untreated ISH with younger and intermediate ages yielded 404 individuals, who comprised 5% of the whole sample of untreated participants and had an odds ratio (OR) of 3.44 [95% confidence interval (CI) = 2.69–4.42] of WCH than untreated SDH at equivalent ages in analysis adjusted for sex, BMI and studied population. Conversely, the sum of treated IDH of all ages and treated ISH with younger and intermediate ages yielded 1078 individuals who comprised 12% of the whole sample of treated participants and had an OR of 3.49 (95% CI = 2.96–

4.11) of WUCH than SDH at similar ages in sex, BMI and studied population-adjusted analysis.

As sensitivity analyses, we compared the characteristics of untreated and treated participants according to the studied population and sex. In general, the two studied populations had similar characteristics, except for numerical differences in some of the studied parameters and a usually greater prevalence of WCH in IDH and SDH participants of population 1 compared with population 2 (Supplementary Tables 2 and 3, <http://links.lww.com/>

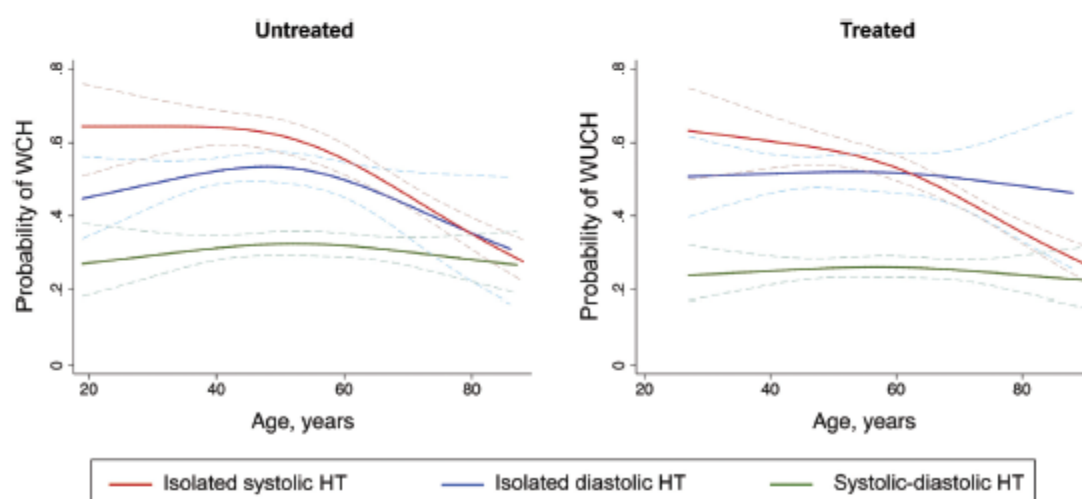


FIGURE 1 Unadjusted relationship (spline regressions) between office isolated systolic, isolated diastolic and systolic-diastolic hypertension and white-coat hypertension or white-coat uncontrolled hypertension among participants with elevated blood pressure at the office. The dashed lines indicate the 95% confidence intervals. HT, hypertension; WCH, white-coat hypertension; WUCH, white-coat uncontrolled hypertension.

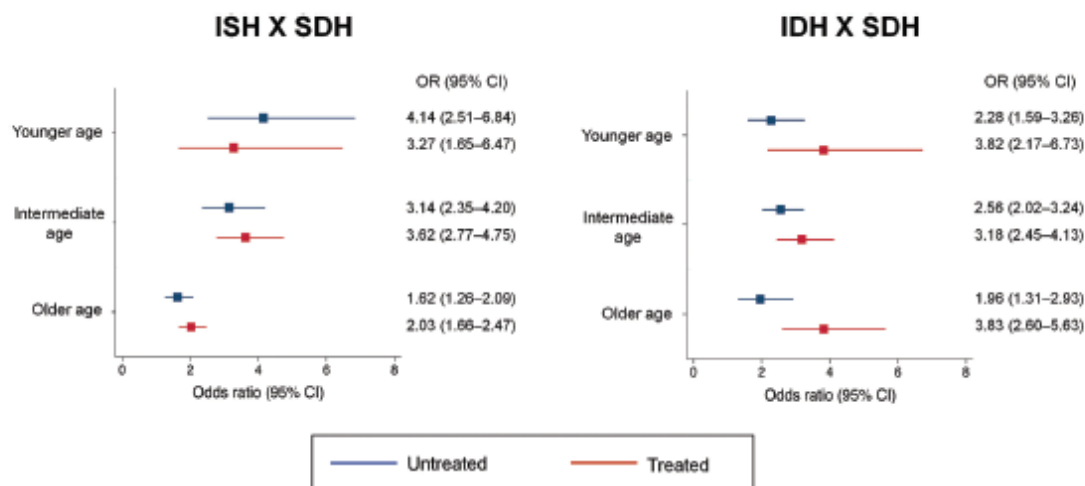


FIGURE 2 Adjusted risk of white-coat hypertension or white-coat uncontrolled hypertension for office isolated systolic hypertension or isolated diastolic hypertension compared with office systolic-diastolic hypertension according to age stratification. Adjusted for sex, BMI and studied population. All *P* values for the presented odds ratio (95% confidence interval) values were at least less than 0.001. Younger age: less than 40 years; intermediate age: at least 40 and less than 60 years; older age: at least 60 years. CI, confidence interval; IDH, isolated diastolic hypertension; ISH, isolated systolic hypertension; OR, odds ratio; SDH, systolic-diastolic hypertension; yrs, years.

HJH/B196). In addition, men and women usually had similar characteristics, particularly regarding the prevalence of WCH and WUCH among the groups derived from office BP (Supplementary Tables 4 and 5, <http://links.lww.com/HJH/B196>). When repeating the primary analysis excluding participants with 'uncertain' WCH or WUCH and 'uncertain' masked hypertension or masked uncontrolled hypertension, ISH and IDH remained associated with white-coat phenotypes at all age groups (Supplementary Tables 6 and 7, <http://links.lww.com/HJH/B196>). To evaluate the impact of BP differences among the studied phenotypes on these associations, we performed a sensitivity analysis by adding office BP levels as a covariate in the primary logistic regression models (Supplementary Table 8, <http://links.lww.com/HJH/B196>). This analysis showed that the greater association of ISH or IDH with white-coat phenotypes when compared with SDH remained significant at all age groups, except in younger untreated and treated IDH participants and older untreated ISH and IDH participants, among whom a nonsignificant trend was observed.

DISCUSSION

The analysis of office BP phenotypes stratified by age in a large sample of participants who underwent HBPM provided two major findings. First, ISH and IDH were associated with higher prevalence of WCH and WUCH when compared with SDH across all age spectrum. Second, treated and untreated ISH with younger and intermediate ages and treated IDH of all age groups had the highest risk of having WCH and WUCH when compared with age-matched SDH. In general, these findings indicate that ISH and IDH are groups consistently associated with white-coat phenotypes regardless of age and antihypertensive treatment, and further suggest that treated and untreated ISH with age less than 60 years and treated IDH of all ages are at the highest risk of having WCH phenotypes.

Young untreated individuals with ISH usually show a marked white-coat effect and have a prevalence of WCH up to 75% [7–9]. Therefore, this population is recommended to systematically perform out-of-office BP to exclude WCH [8]. In our analysis, we found that the prevalence of WCH and WUCH was significantly higher in ISH than SDH across all age spectrum. Furthermore, we provided novel evidence that the prevalence of WCH and WUCH remained notably elevated up to approximately 60 years in ISH. Consequent to these trends, ISH individuals with younger and intermediate ages had in average 4.1 and 3.1-fold greater risk of WCH and 3.3 and 3.6-fold greater risk of WUCH when compared with SDH individuals of equivalent ages, respectively. These findings suggest that systematic evaluation of WCH and WUCH in ISH individuals should not be restricted to young untreated individuals, as currently recommended [8], and might be expanded to treated and untreated individuals with less than 60 years.

We found that the prevalence of WCH and WUCH decreased with age in ISH individuals with more than 60 years. A potential explanation for this result may be related to the behavior of SBP and white-coat effect throughout the age spectrum. While the magnitude of systolic white-coat effect remained relatively stable in treated and untreated ISH participants at all age groups, the magnitude of office and home SBP tended to remain stable at younger and intermediate ages, but progressively increased after approximately 60 years. Therefore, at older age, the magnitude of systolic white-coat effect was less probable to generate WCH and WUCH phenotypes in ISH. These latter findings may also provide some clues on the mechanisms underlying the development of ISH itself. The strong association between WCH or WUCH and ISH below 60 years indicate that increased sympathetic drive [8] might play an important role on the development of ISH in this population. On the other hand, the fact that ISH was less related to WCH and WUCH after 60 years strengthens the notion that

factors other than sympathetic drive, such as increases in vascular stiffness, are involved on ISH physiopathogenesis at older ages [21,22].

In our analysis, IDH was associated with high prevalence of WCH and WUCH across all age spectrum. These data indicate that isolated elevation of DBP may be a marker of WCH phenotypes, regardless of age and antihypertensive treatment. Given the acknowledged relationship between WCH and sympathetic tone [23,24], our findings suggest that increased sympathetic activity may be involved in the development of IDH. It is noteworthy that sympathetic overdrive has been usually implicated in ISH, especially in young individuals, by increasing cardiac output [8]. However, increases in sympathetic drive may also exert preponderant effects on DBP, and therefore could also contribute to the development of IDH as well as WCH phenotypes [23,25].

Some studies have evaluated the impact of WCH or WUCH on the cardiovascular risk among the ISH and IDH groups. A former analysis of the Hypertension and Ambulatory Recording VENetia Study evaluating individuals with less than 45 years, showed that either ISH or IDH individuals with WCH had no increased risk as compared with ONT individuals to develop sustained hypertension during a 6.9-year follow-up [9]. The evaluation of IDH individuals with WCH and average age of 53 years showed similar values of carotid intima-media thickness, a surrogate marker of atherosclerosis, when compared with normotensive individuals [26]. Furthermore, untreated and treated ISH individuals with average age between 60 and 70 years who had WCH or WUCH showed a risk of adverse cardiovascular events comparable with normotension or controlled hypertension, respectively, during a median follow-up of 10.6 years [10]. This body of evidence suggests that ISH or IDH with white-coat phenotypes might have cardiovascular characteristics more similar to normotension or controlled hypertension, and therefore could be more susceptible to experience antihypertensive overtreatment and adverse events induced by unnecessary use of BP-lowering medications [27]. Conversely, WCH and WUCH have been also related to adverse cardiovascular outcomes in alternative populations [28,29], raising the assumption that white-coat phenotypes might not be prognostically innocent.

Some aspects of this report deserve additional notes. First, it can be argued that the lower office BP levels in ISH and IDH, which were closer to BP thresholds used to define the presence of office hypertension, might explain the greater prevalence of white-coat phenotypes in ISH and IDH as compared with SDH. However, results of sensitivity analysis showed that the higher prevalence of white-coat phenotypes in ISH and IDH compared with SDH remained significant after adjusting for office BP levels in most of age subgroups of ISH and IDH participants, arguing against such assumption. In addition, exclusion of participants with 'uncertain' WCH or WUCH did not significantly change the association between ISH or IDH and WCH or WUCH, strengthening the idea that ISH and IDH were related to white-coat phenotypes. Second, consistent with previous studies [10,30–33], we found a higher prevalence of WCH and WUCH with increased age in our studied sample.

Importantly, the prevalence of WCH or WUCH as well as the magnitude of the white-coat effect shown herein agree with data obtained in alternative populations, particularly in individuals at older age [10,30–32]. However, it is important to acknowledge that, distinctly from several of the aforementioned studies [30–32], our office BP measurements were derived from the mean of two rather than three readings. Furthermore, our home BP measurements were derived from the mean of three readings, which differs from current hypertension guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association and the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology [3,4], which recommend the mean of two home BP readings. Therefore, it is possible that the prevalence of WCH or WUCH and the magnitude of white-coat effect in our analysis might be overestimated.

Some limitations of this study should be pointed out. First, information on relevant covariates, including diabetes mellitus, smoking, alcohol intake, coronary heart disease, heart failure, previous stroke and chronic kidney disease was not available. Second, the lack of knowledge regarding adverse outcomes at follow-up precludes our ability to assess the prognostic value of white-coat phenotypes among the studied groups. Third, even though home and ambulatory BP monitoring evaluate out-of-office BP measurements, their estimations of white-coat and masked phenotypes might not be similar [34]. Thus, additional ambulatory BP monitoring studies are necessary to validate the current findings. On the other hand, the large sample size and the inclusion of several centers in our analysis are strengths of the study. Furthermore, the remarkably higher prevalence of men among ISH at younger age and the greater BMI in IDH as compared with ISH agree with available evidence and reinforce the validity of our data [7–9,35].

In conclusion, our analysis of a large sample of individuals who underwent HBPM showed that ISH and IDH were associated with higher prevalence of WCH and WUCH when compared with SDH across all age spectrum. In particular, treated and untreated ISH with age less than 60 years and treated IDH of all ages were the groups at the highest risk of having WCH phenotypes.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 306154/2017-0) for W.N.J.

A.D.M.F., M.A.M.-G., W.S.B., A.A.B., R.D.M. and E.C.D.B. are owners of the online TELEMRA platform (TELEMRA LTDA, Brazil).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Racial disparities in risks of stroke. *N Engl J Med* 2017; 376:2089–2090.
2. Nadruz W Jr, Claggett B, Henglin M, Shah AM, Skali H, Rosamond WD, et al. Widening racial differences in risks for coronary heart disease. *Circulation* 2018; 137:1195–1197.

3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2199–2269.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:2284–2309.
5. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011; 378:1219–1230.
6. Baguet JP. Out-of-office blood pressure: from measurement to control. *Integr Blood Press Control* 2012; 5:27–34.
7. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon P, Redon J. Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth. *J Hypertens* 2016; 34:1389–1395.
8. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1222–1236.
9. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Casiglia E. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. *J Hypertens* 2018; 36:1810–1815.
10. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012; 59:564–571.
11. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: a home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens* 2018; 20:1745–1747.
12. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nadruz W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed? *Eur Heart J* 2019; 40:2089–2090.
13. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Blood pressure cut-offs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res* 2019; 42:1816–1823.
14. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. *J Hypertens* 2020; 38:179–181.
15. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2006; 11:27–32.
16. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, Youssef A, Ibanez I, Khabouth J, et al. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7:709–717.
17. Belghazi J, El Feghali RN, Moussalem T, Rejdych M, Asmar RG. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:389–400.
18. Takahashi H, Yoshika M, Yokoi T. Validation of two automatic devices for the self-measurement of blood pressure according to the ANSI/AAMI/ISO 081060-2:2009 guidelines: the Omron BP765 (HEM-7311-ZSA) and the Omron BP760N (HEM-7320-Z). *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11:49–53.
19. Topouchian JA, El Assad MA, Orobinskaia IV, El Feghali RN, Asmar RG. Validation of two devices for self-measurement of brachial blood pressure according to the International Protocol of the European Society of Hypertension: the Seinex SE-9400 and the Microlife B3AC1-1. *Blood Press Monit* 2005; 10:325–331.
20. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, et al. Prevalence of masked and white-coat hypertension in pre-hypertensive and stage 1 hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol* 2020; 38. doi:10.5935/abc.20190147. [Epub ahead of print].
21. Safar H, Chahwakilian A, Boudali Y, Debray-Meignan S, Safar M, Blacher J. Arterial stiffness, isolated systolic hypertension, and cardiovascular risk in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15:178–182.
22. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol* 2016; 594:2061–2073.
23. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graetinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90:2291–2298.
24. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:126–132.
25. Wentzel A, Malan L, Von Känel R, Malan NT. Ethnicity-specific changes in cardiac troponin T in response to acute mental stress and ethnicity-specific cutpoints for the R wave of the aVL lead: the SABPA study. *Am J Epidemiol* 2019; 188:1444–1455.
26. Manios E, Michas F, Stamatiopoulos K, Koroboki E, Lykka A, Vettou C, et al. White-coat isolated systolic hypertension is a risk factor for carotid atherosclerosis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18:1095–1102.
27. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, Woolson RF, Bosworth HB, Oddone EZ. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann Intern Med* 2011; 154:781–788.
28. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846–853.
29. Banegas JR, Ruizlope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; 378:1509–1520.
30. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA, THOP Investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit* 2005; 8:37–40.
31. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9:307–309.
32. Fagard RH, Van Den Broeck C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801–807.
33. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R, Staessen JA, Wang JG, Gomsa M, et al. Does white coat hypertension require treatment over age 80? Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. *Hypertension* 2013; 61:89–94.
34. Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias IG. Masked hypertension assessed by ambulatory versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens* 2005; 18:772–778.
35. Chirinos JA, Franklin SS, Townsend RR, Raji L. Body mass index and hypertension hemodynamic subtypes in the adult US population. *Arch Intern Med* 2009; 169:580–586.

The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes

Audes D.M. Feitosa MD, MSc^{1,2,3}  | Marco A. Mota-Gomes MD, PhD⁴ |
Weimar S. Barroso MD, PhD⁵ | Roberto D. Miranda MD, PhD⁶ |
Eduardo C.D. Barbosa MD, MSc⁷ | Andréa A. Brandão MD, PhD⁸ |
Fernando Nobre MD, PhD⁹ | Decio Mion Jr. MD, PhD¹⁰ | Celso Amodeo MD, PhD¹¹ |
José L. Lima-Filho MD, PhD¹ | Andrei C. Sposito MD, PhD¹² | Wilson Nadruz Jr. MD, PhD^{1,12} 

¹Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

²Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, Brazil

³UNICAP Clinical Research Institute, Recife, Brazil

⁴CESMAC University Center, Macelió, Brazil

⁵Hypertension League, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

⁶Cardiovascular Section, Geriatrics Division, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁷Department of Hypertension and Cardiometabolism, São Francisco Hospital - Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁸School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁹University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

¹⁰Clinics Hospital, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

¹¹Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

¹²Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, Brazil

Correspondence

Wilson Nadruz Junior MD, Ph.D.,
Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas,
Cidade Universitária "Zeferino Vaz",
13061-970 Campinas, SP, Brazil.
Email: wilnj@fcm.unicamp.br

Funding information

The study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 306154/2017-0) for Dr Nadruz

Abstract

This study investigated the impact of changing abnormal home blood pressure monitoring (HBPM) cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on the prevalence of hypertension phenotypes, considering an abnormal office blood pressure cutoff of 140/90 mmHg. We evaluated 57 768 individuals (26 876 untreated and 30 892 treated with antihypertensive medications) from 719 Brazilian centers who performed HBPM. Changing the HBPM cutoff was associated with increases in masked (from 10% to 22%) and sustained (from 27% to 35%) hypertension, and decreases in white-coat hypertension (from 16% to 7%) and normotension (from 47% to 36%) among untreated participants, and increases in masked (from 11% to 22%) and sustained (from 29% to 36%) uncontrolled hypertension, and decreases in white-coat uncontrolled hypertension (from 15% to 8%) and controlled hypertension (from 45% to 34%) among treated participants. In conclusion, adoption of an abnormal HBPM cutoff of 130/80 mmHg markedly increased the prevalence of out-of-office hypertension and uncontrolled hypertension phenotypes.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2021 The Authors. The Journal of Clinical Hypertension published by Wiley Periodicals LLC.

1 | BACKGROUND

Measurements of out-of-office blood pressure (BP), including home BP monitoring (HBPM) and ambulatory BP monitoring, have been recommended to confirm and manage hypertension.¹⁻⁴ Several guidelines have suggested that office BP values $\geq 140/90$ mmHg and HBPM values $\geq 135/85$ mmHg should be used to define hypertension.^{1,4} These HBPM thresholds were mainly derived from reports published in late 1990s, which built cutoffs based on HBPM ninety-fifth percentiles values of selected populations⁵ and HBPM values associated with early mortality risk among participants of the Ohasama Study.⁶ However, numerous studies published in the last decade challenged this notion and indicated that HBPM levels lower than 135/85 mmHg are more suitable to detected elevated BP at home.⁷⁻¹¹ For instance, regression analysis of a large multicenter sample showed that HBPM values of 130/82 mmHg corresponded to office BP values of 140/90 mmHg,⁸ while a meta-analysis of five studies found that HBPM values of 131.9/82.4 mmHg corresponded to office BP values of 140/90 mmHg in predicting cardiovascular events.⁹ In addition, HBPM values $< 130/80$ mmHg were associated with lower risk of end-organ damage than HBPM values $< 135/85$ mmHg,¹⁰ whereas HBPM values $\geq 130/80$ mmHg had superior accuracy to detect hypertension using ambulatory BP monitoring measurements as reference than HBPM values $\geq 135/85$ mmHg.¹¹ As a result, some recent hypertension guidelines have suggested that abnormal HBPM levels should be considered when $\geq 130/80$ mmHg rather than $\geq 135/85$ mmHg, albeit keeping abnormal office BP values $\geq 140/90$ mmHg.⁵ This study evaluated the impact of changing abnormal HBPM cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on the prevalence of hypertension phenotypes in a large Brazilian multicenter sample, considering a fixed cutoff of 140/90 mmHg for abnormal office BP.

2 | METHODS

This cross-sectional study evaluated 57 768 unique individuals (26 876 untreated and 30 892 treated with antihypertensive medications) with age ≥ 18 years from 719 Brazilian centers who performed HBPM from May 2017 to December 2020 using an online platform (www.telemrpa.com).^{8,12,13} The protocol was approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz University Hospital/PROCAPE Complex, which waived the requirement for informed consent, and is in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Information on sex, age, and body mass index was gathered from all participants. Office and home BP were measured with the participant in the sitting position using appropriate cuff size and validated upper arm cuff devices (HEM 705 CP, HEM 7113, HEM 7320, or HEM 9200T; Omron Healthcare, Japan), as previously reported.^{8,12,13} Briefly, office BP values comprised the average of two BP readings attended by health staff after at least 3 min of rest, while HBPM values were calculated as the average of all home BP

measurements (23.4 ± 1.8 readings) comprising three home BP measurements in the morning and in the evening after at least 3 min of rest for four consecutive days, before antihypertensive medications were taken.

Normal office or home BP values were considered when both respective systolic and diastolic BP measures were lower than the studied BP cutoffs (140/90 mmHg for office BP,^{1,4} and 130/80 mmHg⁵ or 135/85 mmHg^{1,4} for home BP), and elevated office or home BP values were considered when either respective systolic or diastolic BP measures were equal or greater than the studied BP cutoffs. Among untreated participants, BP phenotypes were defined as follows: normotension (normal office and home BP), white-coat hypertension (elevated office BP and normal home BP), masked hypertension (normal office BP and elevated home BP), and sustained hypertension (elevated office and home BP). The corresponding terms among treated individuals were controlled hypertension, white-coat uncontrolled hypertension, masked uncontrolled hypertension, and sustained uncontrolled hypertension, respectively.^{1,5}

Continuous and categorical variables are presented as mean $\pm$ standard deviation and proportion. Comparisons of variables among the studied groups within untreated or treated individuals were performed using chi-square test for categorical variables and one-way ANOVA followed by Bonferroni's test for continuous variables. *p*-values $< .05$ were considered significant. Statistical analysis was performed using Stata software version 14.1 (Stata Corp LP).

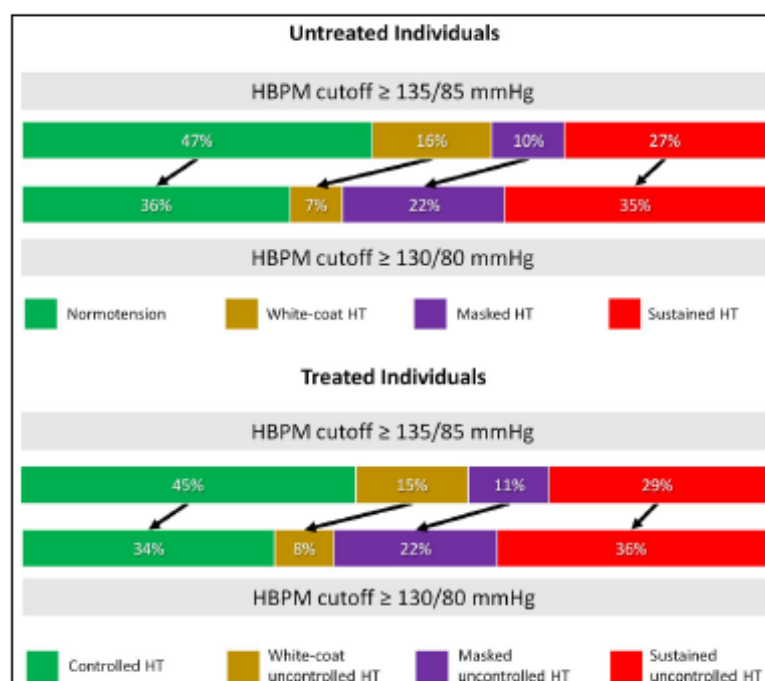
3 | RESULTS

Untreated participants ($n = 26\,876$) were 41% males and had age = 53 ± 16 years, body mass index = 28.4 ± 5.3 kg/m², office systolic BP = 130 ± 19 mmHg and diastolic BP = 85 ± 12 mmHg, and home systolic BP = 124 ± 15 mmHg and DBP = 80 ± 9 mmHg, while treated participants ($n = 30\,892$) were 37% males, had age = 60 ± 15 years, body mass index = 28.9 ± 5.2 kg/m², office systolic BP = 134 ± 21 mmHg and diastolic BP = 84 ± 12 mmHg, and home systolic BP = 127 ± 16 mmHg and DBP = 79 ± 10 mmHg.

Changing the HBPM cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg was associated with significant ($p < .001$) increases in masked hypertension (from 10% to 22%) and sustained hypertension (from 27% to 35%), and decreases in white-coat hypertension (from 16% to 7%) and normotension (from 47% to 36%) among untreated participants, as well as increases in masked uncontrolled hypertension (from 11% to 22%) and sustained uncontrolled hypertension (from 29% to 36%), and decreases in white-coat uncontrolled hypertension (from 15% to 8%) and controlled hypertension (from 45% to 34%) among treated participants (Figure 1). Furthermore, there was a marked increase in the summed prevalence of masked and sustained hypertension (from 37% to 57%; $p < .001$) and in the summed prevalence of masked and sustained uncontrolled hypertension (from 40% to 58%; $p < .001$), when shifting the HBPM cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg.

The clinical and BP characteristics of the participants according to BP phenotypes derived from the HBPM cutoffs of 135/85 and

FIGURE 1 Hypertension phenotypes in participants untreated or treated with antihypertensive medications considering abnormal HBPM cutoffs of 135/85 or 130/80 mmHg. All analyses considered an abnormal office blood pressure cutoff of 140/90 mmHg. HBPM, home blood pressure monitoring; HT, hypertension



130/80 mmHg are shown in Table 1. When assuming the HBPM cutoff of 130/80 mmHg, participants with white-coat hypertension and white-coat uncontrolled hypertension had the highest age among BP phenotypes regarding the untreated and treated samples, respectively. Conversely, the prevalence of men and average body mass index tended to be greater among untreated participants with sustained and masked hypertension and treated participants with sustained and masked uncontrolled hypertension, regardless of the used HBPM cutoff.

4 | DISCUSSION

The present report evaluated a large real-world sample of treated and untreated individuals and found that shifting the HBPM abnormal cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg and keeping the office abnormal cutoff at 140/90 mmHg led to a twofold increase in the prevalence of masked hypertension phenotypes, an approximate 50% decrease in the prevalence of white-coat hypertension phenotypes, and increased the detection of sustained hypertension phenotypes and decreased the detection of normotension and controlled hypertension. We also observed an approximate 50% increase in the summed prevalence of hypertension phenotypes derived from elevated HBPM values when shifting the HBPM cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg. Given the superior prognostic value of HBPM measurements in comparison with office BP measurements,^{1,2,5,4} the present findings support the necessity of regular measurement of out-of-office BP to identify and manage hypertension when using an abnormal HBPM cutoff of

130/80 mmHg. Furthermore, the remarkably elevated prevalence of masked phenotypes associated with the adoption of HBPM cutoff of 130/80 mmHg might provide a potential explanation for the residual cardiovascular risk reported for patients with office BP levels lower than 140/90 mmHg.² Conversely, it is worth mentioning that decreasing the abnormal HBPM cutoff to 130/80 mmHg may also increase the use of antihypertensive drugs and related costs. Further studies evaluating long-term outcomes are necessary to confirm whether adopting a lower HBPM cutoff has favorable cost-effectiveness.

The HBPM cutoff of 130/80 mmHg has been previously proposed by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (2017-ACC/AHA) hypertension guidelines.² However, the 2017-ACC/AHA guidelines also suggested an office BP cutoff of 130/80 mmHg, which markedly differs from the office cutoff used in the current analysis (140/90 mmHg). Therefore, the impact of our studied BP cutoffs and those proposed by the 2017-ACC/AHA guidelines are not interchangeable. Indeed, former studies showed that the substitution of "traditional" BP cutoffs (i.e., 140/90 mmHg for office and 135/85 mmHg for home BP) for those proposed by the 2017-ACC/AHA BP guidelines was associated with increases in the prevalence of white-coat hypertension phenotypes and decreases in masked hypertension phenotypes,^{14,15} which were contrary to our current findings.

This study has some limitations. First, data regarding alternative cardiovascular risk factors, including diabetes, smoking, and dyslipidemia, were not available. Second, the lack of information on adverse outcomes at follow-up limits our ability to evaluate the prognostic value of the hypertension phenotypes. Third, it is possible that

TABLE 1 Characteristics of the participants according to hypertension phenotypes defined by the studied abnormal HBPM cutoffs

Abnormal HBPM cutoff	135/85 mmHg				130/80 mmHg			
Untreated participants								
Phenotypes	NT	WH	MH	SH	NT	WH	MH	SH
N	12 775	4,242	2,664	7,195	9,530	1,991	5,909	9,446
Men, %	38	41 ^a	43 ^a	45 ^{a,b}	37	38	43 ^{a,b}	45 ^{a,b}
Age, years	51 ± 16	54 ± 16 ^a	55 ± 16 ^a	55 ± 16 ^a	51 ± 16	56 ± 16 ^a	53 ± 16 ^{a,b}	54 ± 16 ^{a,b,c}
Body mass index, kg/m ²	28.0 ± 5.1	28.4 ± 5.4 ^a	28.8 ± 5.4 ^{a,b}	28.9 ± 5.5 ^{a,b}	27.8 ± 5.0	28.1 ± 5.4	28.8 ± 5.2 ^{a,b}	28.8 ± 5.4 ^{a,b}
Office systolic BP, mmHg	118 ± 12	141 ± 14 ^a	125 ± 10 ^{a,b}	148 ± 18 ^{a,b,c}	117 ± 12	142 ± 14 ^a	123 ± 10 ^{a,b}	146 ± 17 ^{a,b,c}
Office diastolic BP, mmHg	77 ± 8	91 ± 8 ^a	81 ± 7 ^{a,b}	96 ± 11 ^{a,b,c}	76 ± 8	89 ± 8 ^a	81 ± 6 ^{a,b}	95 ± 10 ^{a,b,c}
Home systolic BP, mmHg	115 ± 10	121 ± 8 ^a	132 ± 11 ^{a,b}	139 ± 14 ^{a,b,c}	112 ± 9	118 ± 8 ^a	127 ± 10 ^{a,b}	135 ± 14 ^{a,b,c}
Home diastolic BP, mmHg	74 ± 6	77 ± 6 ^a	86 ± 6 ^{a,b}	89 ± 9 ^{a,b,c}	72 ± 5	74 ± 5 ^a	83 ± 6 ^{a,b}	87 ± 9 ^{a,b,c}
Treated participants								
Phenotypes	CH	WUCH	MUCH	SUCH	CH	WUCH	MUCH	SUCH
N	13 816	4,837	3,365	8,874	10 362	2,548	6,819	11 163
Men, n (%)	34	36 ^a	40 ^{a,b}	40 ^{a,b}	33	31	39 ^{a,b}	40 ^{a,b}
Age, years	59 ± 14	61 ± 15 ^a	61 ± 15 ^a	62 ± 15 ^b	60 ± 14	62 ± 14 ^a	59 ± 15 ^b	61 ± 15 ^{a,b,c}
Body mass index, kg/m ²	28.9 ± 5.2	28.6 ± 5 ^a	28.9 ± 5	29.1 ± 5 ^b	28.8 ± 5.2	28.2 ± 5.1 ^a	29.2 ± 5 ^{a,b}	29.1 ± 5.4 ^{a,b}
Office systolic BP, mmHg	119 ± 12	144 ± 14 ^a	125 ± 10 ^{a,b}	153 ± 19 ^{a,b,c}	118 ± 12	145 ± 13 ^a	123 ± 10 ^{a,b}	151 ± 19 ^{a,b,c}
Office diastolic BP, mmHg	76 ± 8	89 ± 9 ^a	79 ± 8 ^{a,b}	94 ± 12 ^{a,b,c}	75 ± 8	87 ± 9 ^a	80 ± 7 ^{a,b}	93 ± 11 ^{a,b,c}
Home systolic BP, mmHg	116 ± 10	122 ± 8 ^a	135 ± 11 ^{a,b}	143 ± 15 ^{a,b,c}	114 ± 9	119 ± 8 ^a	129 ± 11 ^{a,b}	139 ± 16 ^{a,b,c}
Home diastolic BP, mmHg	73.5 ± 7	76 ± 6 ^a	84 ± 7 ^{a,b}	87 ± 10 ^{a,b,c}	71 ± 6	72 ± 6 ^a	82 ± 6 ^{a,b}	86 ± 10 ^{a,b,c}

Note: The cutoff used to define abnormal office BP was 140/90 mmHg.

Abbreviations: BP, blood pressure; CH, controlled hypertension; HBPM, home blood pressure monitoring; MH, masked hypertension; MUCH, masked uncontrolled hypertension; NT, normotension; SH, sustained hypertension; SUCH, sustained uncontrolled hypertension; WH, white-coat hypertension; WUCH, white-coat uncontrolled hypertension.

^a*p* < .05 compared with participants with NT (among untreated participants) or CH (among treated participants) considering the same HBPM cutoff.

^b*p* < .05 compared with participants with WH (among untreated participants) or WUCH (among treated participants) considering the same HBPM cutoff.

^c*p* < .05 compared with participants with MH (among untreated participants) or MUCH (among treated participants) considering the same HBPM cutoff.

selection bias influenced the prevalence of the studied phenotypes. In this regard, patients who sought BP evaluation could have been more concerned about their BP levels, and therefore might have been under higher risk of having elevated BP levels, ultimately increasing the prevalence of abnormal BP phenotypes in our sample. Conversely, the large sample size and the multicenter nature of our protocol are strengths of the study.

In conclusion, this study showed that shifting the HBPM abnormal cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg and keeping the office abnormal cutoff at 140/90 mmHg were associated with marked

increases in the prevalence of out-of-office hypertension and uncontrolled hypertension phenotypes.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

CONFLICT OF INTEREST

ADMF, MAM-G, WSB, AAB, RDM, and ECDB are owners of the on-line TELEMED platform (Beliva, Brazil). ADMF, MAM-G, and WSB are consultants for Omron.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ADMF and WNJ conceived and designed the study, analyzed the data, interpreted results, and drafted the manuscript. MAM-G, WSB, RDM, ECDB, AAB, FN, DMJ, CA, JLL-F, and ACS analyzed the data, interpreted results, and edited and revised the manuscript. All gave final approval and agreed to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

ORCID

Audes D.M. Feitosa  <https://orcid.org/0000-0002-9983-4720>

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

REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2199-2269.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
- Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42(9):1235-1481.
- Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med*. 1998;158(5):481-488.
- Tsuji I, Imai Y, Nagai K, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama. *Japan. Am J Hypertens*. 1997;10(4 Pt 1):409-418.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, et al. What are the optimal reference values for home blood pressure monitoring? *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):501-503.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, et al. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/ American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. *J Hypertens*. 2020;38(1):179-181.
- Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2013;61(1):27-34.
- Coll-de-Tuero G, Saez M, Roca-Saumell C, et al. Evolution of target organ damage by different values of self-blood pressure measurement in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1256-1263.
- Park JS, Rhee MY, Namgung J, et al. Comparison of optimal diagnostic thresholds of hypertension with home blood pressure monitoring and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2017;30(12):1170-1176.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens*. 2020;38(4):663-670.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, et al. Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1816-1823.
- Kario K. Global Impact of 2017 American Heart Association/ American College of cardiology hypertension guidelines: A perspective from Japan. *Circulation*. 2018;137(6):543-545.
- Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens*. 2018;20(12):1745-1747.

How to cite this article: Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, et al. The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes. *J Clin Hypertens*. 2021;00:1-5. <https://doi.org/10.1111/jch.14261>

Ambulatory blood pressure phenotypes and isolated elevation of office central or brachial blood pressure

Audes D. M. Feitosa MD, MSc^{1,2,3}  | Annelise M. G. Paiva PhD^{4,5}  |
Marco A. Mota-Gomes MD, PhD⁵  | Andréa A. Brandão MD, PhD⁴  |
Andrei C. Sposito MD, PhD⁶  | Wilson Nadruz Jr. MD, PhD^{1,6} 

¹Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

²Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), University of Pernambuco, Recife, Brazil

³MCor, Memorial São José Hospital - Rede D'Or São Luiz, Recife, Brazil

⁴School of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Centro de Pesquisas Clínicas do Centro, Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas, Maceió, Brazil

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

Correspondence

Wilson Nadruz Junior, MD, PhD,
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13081-970 Campinas, SP, Brazil.
Email: wilnj@fcm.unicamp.br

Funding information

The study was supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 306154/2017-0) for Dr Nadruz.

Abstract

Disagreements in office brachial and central blood pressure (BP) have resulted in the identification of novel hypertension phenotypes, namely isolated central hypertension (ICH) and isolated brachial hypertension (IBH). This study investigated the relationship of ICH and IBH with ambulatory BP phenotypes among 753 individuals (mean age = 47.6 ± 15.2 years, 48% males) who underwent office and 24-hours brachial and central BP measures using a Mobil-O-Graph PWA monitor. Thresholds for elevated office central and brachial BP were 130/90 and 140/90 mm Hg. Results of multivariable analysis adjusted for potential confounders showed that ICH (n = 25) had 3.71-fold (95% CI 1.48-9.32; *P* = .005) greater risk of masked hypertension than normal brachial/central BP (n = 362), while IBH (n = 20) had 4.65-fold (95% CI 1.76-12.25; *P* = .002) greater risk of white coat hypertension compared with combined brachial/central hypertension (n = 346). These findings suggest that the diagnosis of ICH and IBH might be useful in identifying individuals at higher risk of presenting discordant office and ambulatory BP phenotypes.

1 | INTRODUCTION

Hypertension is defined based on brachial blood pressure (BP) levels.¹ However, BP measured at the central aorta (central BP) is reported to be superior to brachial BP in predicting cardiovascular events, and central BP values of 130/90 mm Hg have been proposed as thresholds to define hypertension.²⁻⁵ Disagreements in brachial and central BP measured at the office have resulted in the identification of novel hypertension phenotypes, namely

isolated central hypertension (ICH) and isolated brachial hypertension (IBH),⁶ but the clinical significance of these phenotypes is not established.^{4,5} Although conflicting data have been reported,⁶ previous studies have suggested that young individuals with elevated brachial systolic BP might have high rates of normal central BP and high prevalence of white coat hypertension,^{7,8} raising the assumption that divergences in office brachial and central BP may be coupled with office and out-of-office brachial BP discrepancies. Therefore, the present study aimed at investigating the

Feitosa and Paiva both authors contributed equally to this study

relationship of isolated elevations of brachial or central BP with ambulatory BP phenotypes.

2 | METHODS

2.1 | Study population and BP measurements

We evaluated 753 consecutive individuals with age ≥ 18 years enrolled from the Clinical Research Center of the Cesmac University Center from 2014 to 2016, who underwent office brachial and central BP measures and ambulatory brachial BP measures using a Mobil-O-Graph PWA monitor (IEM Healthcare).^{9,10} Briefly, three office brachial and central BP readings were taken in the arm of each participant in the sitting position after 5 minutes of rest using an appropriate cuff size and their means were used in the analysis. Central BP was estimated using the C1 (brachial systolic BP [SBP] and diastolic BP [DBP]) calibration method of the Mobil-O-Graph PWA device. Ambulatory brachial BP monitoring comprised 24-hours readings obtained at 30-minute intervals and was performed in the same day of office BP measures. For the present analysis, only participants with at least 16 and 8 valid daytime and nighttime readings, respectively, were included.

Participants using lipid-lowering and antidiabetic medications were considered to have dyslipidemia and diabetes, respectively. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared. The study protocol was approved by the Pedro Ernesto University Hospital Ethics Committee and conforms to the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

2.2 | BP definitions

Phenotypes derived from office brachial and central BP were defined as normal brachial/central BP [office brachial SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg, and office central SBP < 130 mm Hg and DBP < 90 mm Hg]; IBH (office brachial SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg, and office central SBP < 130 mm Hg and DBP < 90 mm Hg); 3) ICH (office brachial SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg, and office central SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg); and combined brachial/central hypertension (office brachial SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg, and office central SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg).^{1,5}

Ambulatory BP phenotypes were defined as normotension (office brachial SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg, and 24-hours brachial SBP < 130 mm Hg and DBP < 80 mm Hg), white coat hypertension (office brachial SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg, and 24-hours brachial SBP < 130 mm Hg and DBP < 80 mm Hg), masked hypertension (office brachial SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg, and 24-hours brachial SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 80 mm Hg), and sustained hypertension (office brachial SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg, and 24-hours brachial SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 80 mm Hg).¹

2.3 | Statistical analysis

Continuous and categorical variables are presented as mean $\pm$ standard deviation and proportions, respectively. One-way ANOVA followed by Bonferroni's test was used to compare continuous variables, while Bonferroni-corrected chi-square test was used to compare categorical variables. Multivariable logistic regression analysis assessed the relationship of phenotypes derived from office brachial and central BP measures with ambulatory BP phenotypes. Multivariable models included age, sex, and variables that were statistically different among the studied groups. In addition, the sensitivity and specificity of ICH and IBH in detecting masked and white coat hypertension were estimated. *P*-values $< .05$ were considered significant. Statistical analysis was performed using Stata software version 14.1 (StataCorp LP).

3 | RESULTS

Considering the total sample (mean age = 47.6 ± 15.2 years, 48% males), there were 316 (42%), 114 (15%), 71 (9%), and 252 (34%) participants with normotension, white coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension, respectively. Clinical characteristics and BP values of the participants according to office brachial/central BP phenotypes (normal brachial/central BP [$n = 362$]; ICH [$n = 25$]; IBH [$n = 20$]; combined brachial/central hypertension [$n = 346$]) are shown in Table 1. Notably, individuals with combined brachial/central hypertension were more likely to be older than those with ICH and to use antihypertensive medications than those with normal brachial/central BP. In addition, the average central SBP and DBP values in ICH were 122.1 ± 7.6 and 89.1 ± 4.7 mm Hg, respectively, which were lower than the thresholds used to define ICH (central SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg). The explanation for these values was that patients with ICH comprised a mix of patients with isolated elevations of central DBP ($n = 18$; central SBP = 118.3 ± 5.0 and DBP = 90.8 ± 1.9 mm Hg), isolated elevations of central SBP ($n = 5$; central SBP = 132.4 ± 1.1 and DBP = 82.2 ± 6.7 mm Hg), and elevations of both central SBP and DBP ($n = 2$; central SBP = 131.0 ± 0.0 and DBP = 90.5 ± 0.7 mm Hg).

The prevalence of masked hypertension was 17% in normal brachial/central BP and 44% in ICH ($P = .001$), while the prevalence of white coat hypertension was 65% in IBH and 29% in combined brachial/central hypertension ($P = .001$) (Table 1 and Figure 1). In analysis adjusted for age, sex, use of antihypertensive medications, and office brachial SBP, ICH had 3.71 (95% confidence interval 1.48–9.32; $P = .005$) greater odds of presenting masked hypertension than normal central/brachial BP, while IBH had 4.65 (95% confidence interval 1.76–12.25; $P = .002$) greater odds of presenting white coat hypertension than combined central/brachial hypertension. Among individuals with normal office brachial BP ($< 140/90$ mm Hg), the sensitivity and specificity of ICH in detecting masked hypertension were 44% (95% CI = 24–65) and 83% (95% CI = 79–87), while among individuals with high office brachial BP ($\geq 140/90$ mm Hg), the

TABLE 1 Clinical characteristics according to office brachial/central phenotypes

Variables	Normal brachial/central BP (n = 362)	Isolated central hypertension (n = 25)	Isolated brachial hypertension (n = 20)	Brachial/central hypertension (n = 346)
Male sex, %	44	52	55	52
Age, years	47.2 ± 15.3	40.1 ± 12.6	46.0 ± 17.8	48.7 ± 14.9*
Body mass index, kg/m ²	27.1 ± 4.2	28.3 ± 4.4	28.2 ± 4.5	27.8 ± 4.4
Antihypertensive med, %	25	28	30	39*
Dyslipidemia, %	11	0	5	13
Diabetes mellitus, %	5	0	10	8
Smoking, %	1	0	0	4
Office brachial SBP, mm Hg	119.8 ± 10.2	130.6 ± 7.5*	141.3 ± 11.6*†	144.7 ± 16.1*†
Office brachial DBP, mm Hg	76.7 ± 8.1	86.6 ± 4.8*	79.3 ± 8.1*	97.4 ± 11.1*†
Office central SBP, mm Hg	110.2 ± 9.5	122.1 ± 7.6*	123.6 ± 7.3*	135.2 ± 14.1*†
Office central DBP, mm Hg	78.1 ± 8.0	89.1 ± 4.7*	80.3 ± 6.6*	98.8 ± 12.4*†
24-h brachial SBP, mm Hg	115.2 ± 8.8	121.8 ± 6.6*	125.8 ± 10.0*	127.2 ± 11.2*
24-h brachial DBP, mm Hg	71.8 ± 7.6	77.6 ± 6.1*	73.7 ± 5.6	83.0 ± 9.0*†
Ambulatory phenotypes, %				
Normotension	83	56*	0*†	0*†
White coat hypertension	0	0	65*†	29*†
Masked hypertension	17	44*	0*	0*†
Sustained hypertension	0	0	35*†	71*†

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; med, medications; SBP, systolic blood pressure.

*P < .05 compared with normal central/brachial BP.

†P < .05 compared with isolated central hypertension.

‡P < .05 compared with isolated brachial hypertension.

sensitivity and specificity of IBH in detecting white coat hypertension were 65% (95% CI = 41–85) and 71% (95% CI = 66–76).

4 | DISCUSSION

The major finding of the present study was that IBH and ICH were associated with greater risk of white coat and masked hypertension, respectively. Importantly, these associations persisted after adjusting for relevant confounding factors, including baseline office brachial BP levels.^{11,12} The marked association between IBH and white coat hypertension shown herein agrees with previous data suggesting a high prevalence of both normal central BP levels and white coat hypertension among young hypertensive individuals,^{7,8} and further demonstrates that this relationship is not restricted to younger individuals. Conversely, the association of IBH with white coat BP effect

indicates that increases in sympathetic drive could also play a role on isolated elevation of brachial BP at the office.⁸

The relation between ICH and out-of-office hypertension phenotypes has been barely explored. A former study found no association between masked hypertension and isolated elevation of central BP among 201 treated hypertensive patients.¹³ However, the small sample size and the different criteria used to define elevated brachial BP (solely brachial SBP ≥140 mm Hg) and central BP (solely central SBP ≥116 mm Hg) in that study may have contributed to explain the discrepancies with our current findings.

Regardless of the underlying mechanisms, the association of ICH and IBH with ambulatory BP phenotypes has clinical implications. Current guidelines recommend out-of-office BP measures for the diagnosis and management of hypertension,¹ but this approach may be hindered by limited availability of devices and patients' adherence issues,¹⁴ raising the need for identification of preferential targets for

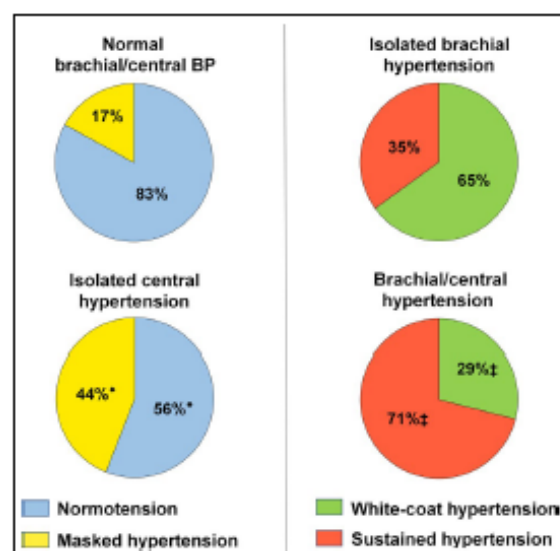


FIGURE 1 Unadjusted prevalence of ambulatory hypertension phenotypes among office brachial/central phenotypes. * $P < .05$ compared with normal central/brachial BP; ‡ $P < .05$ compared with isolated brachial hypertension

out-of-office BP measures. Given the increasing availability of techniques that allow feasible and simultaneous brachial and central BP measures,^{8,9} the diagnosis of discordant elevations of central or brachial BP at the office could be used to identify preferential targets for out-of-office BP measures. Conversely, in services that routinely perform ambulatory BP monitoring, the presence of masked hypertension could be used to recognize individuals at higher risk of having elevation of central BP among those with normal brachial BP at the office.

Some limitations of this report must be acknowledged. First, our findings were derived from one single center and, therefore, might not be generalizable to all ICH and IBH individuals. Second, our data regarding central BP measures are specific to the Mobil-O-Graph PWA device operating at the C1 (brachial SBP and DBP) calibration method and may not apply to other central BP devices with different generalized transfer functions or calibration methods to derive central BP.¹² Third, out-of-office measures were derived from ambulatory BP monitoring. Therefore, further studies are needed to confirm whether the current results are reproducible with home BP monitoring.

In conclusion, the present study showed that IBH and ICH were associated with greater risk of white coat and masked hypertension, respectively, suggesting that dissociations in brachial and central BP might be useful in identifying individuals at higher risk of presenting ambulatory BP phenotypes.

CONFLICT OF INTEREST

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

WNJ and ADMF contributed to the design of the work, the analysis and interpretation of data, and drafted the manuscript. AMGP, MAMG, AAB, and ACS contributed to the acquisition, analysis and/or interpretation of data, and revised the manuscript critically for important intellectual content. All gave final approval and agreed to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

ORCID

Audes D. M. Feitosa <https://orcid.org/0000-0002-9983-4720>
 Annelise M. G. Paiva <https://orcid.org/0000-0001-9475-3166>
 Marco A. Mota-Gomes <https://orcid.org/0000-0002-6652-1533>
 Andréa A. Brandão <https://orcid.org/0000-0002-7040-396X>
 Andrei C. Sposito <https://orcid.org/0000-0001-7127-2052>
 Wilson Nadruz <https://orcid.org/0000-0002-0003-5102>

REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension and the European society of cardiology: ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:2284-2309.
- Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1780-1787.
- Cheng HM, Chuang SY, Wang TD, et al. Central blood pressure for the management of hypertension: is it a practical clinical tool in current practice? *J Clin Hypertens*. 2020;22:391-406.
- Chuang SY, Chang HY, Cheng HM, et al. Prevalence of hypertension defined by central blood pressure measured using a type II device in a nationally representative cohort. *Am J Hypertens*. 2018;31:346-354.
- Yu S, Xiong J, Lu Y, et al. The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:211-219.
- McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, et al. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. *Hypertension*. 2016;68:269-275.
- Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, et al. Spurious systolic hypertension in young adults: prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens*. 2006;24:1027-1032.
- Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European society of hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1222-1236.
- Paiva AMG, Gomes MICM, Campana ÉMG, et al. Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. *Hypertens Res*. 2019;42:1989-1995.
- Paiva AMG, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. *J Clin Hypertens*. 2019;21:335-337.
- Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, et al. Prevalence of masked and white-coat hypertension in pre-hypertensive and stage 1 hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113:970-975.

12. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens*. 2020;38:663-670.
13. Schultz MG, Gilroy D, Wright L, et al. Out-of-office and central blood pressure for risk stratification: a cross-sectional study in patients treated for hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:393-401.
14. Baguet JP. Out-of-office blood pressure: from measurement to control. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:27-34.
15. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, et al. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J*. 2017;38:2805-2812.

How to cite this article: Feitosa ADM, Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Sposito AC, Nadruz W Jr.. Ambulatory blood pressure phenotypes and isolated elevation of office central or brachial blood pressure. *J Clin Hypertens*. 2020;22:1936-1940. <https://doi.org/10.1111/jch.14012>

ANEXO C - OUTRAS PUBLICAÇÕES DURANTE A PÓS-GRADUAÇÃO

Capítulos de Livros

1. Feitosa ADM, Nadruz W Jr, Mota-Gomes MA. Hipertensão arterial: diagnóstico. In: Iran Castro. (Org.). Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 3ed.Barueri, SP: Manole, 2021, v. 1, p. 12-17.
2. Feitosa ADM, Nadruz W Jr, Toledo JCY. Pressão arterial e enrijecimento arterial: acomodações devido ao envelhecimento vascular. In: Weimar Kunz Sebba Barroso; Eduardo Costa Duarte Barbosa; Marco Antônio Mota Gomes. (Org.). Rigidez arterial e hemodinâmica central: Do endotélio à camada média. 1ed.São Paulo: Atha Mais Editora, 2020, v. 1, p. 51-61.
3. Feitosa ADM, Lima JR, Nadruz W Jr. Diagnóstico de Hipertensão Arterial com o Advento da MRPA (MAPA 5d). In: Décio Mion Jr; Fernando Nobre; Wille Oigman; Audes Feitosa; Marco Mota; Weimar Sebba Barroso. (Org.).MAPA - monitorização ambulatorial da pressão arterial e MRPA - MAPA 5d - monitorização residencial da pressão arterial. 6ed.Rio de Janeiro:Atheneu, 2020, v., p. 265-272.
4. Feitosa ADM, Nadruz W Jr. Fluxograma para diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial baseado na medida fora do consultório. In: Audes D.M. Feitosa; Marco A. Mota-Gomes; Weimar K.S. Barroso; Andréa A. Brandão;Carlos A. Machado; Eduardo C.D. Barbosa; Luiz Introcaso; Roberto D. Miranda. (Org.). O melhor tratamento começa pelo diagnóstico bem feito - MRPA no diagnóstico e controle da hipertensão arterial. 1ed.São Paulo: DDS Comunicação e Serviços editoriais, 2019, v. , p. 71-79.

Outros artigos

1. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure. Paiva AMG, Brandão AA, Feitosa ADM, Novais GCA, Cantarelli EM, Gomes MICM, Feitosa CLDM, Sposito AC, Nadruz W Jr, Mota-Gomes MA. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Feb;21(2):335-337. doi: 10.1111/jch.13477. Epub 2019 Jan 28.

2. Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. Paiva AMG, Gomes MICM, Campana ÉMG, Feitosa ADM, Sposito AC, Mota-Gomes MA, Nadruz W Jr, Brandão AA. *Hypertens Res.* 2019 Dec;42(12):1989-1995. doi: 10.1038/s41440-019-0323-6. Epub 2019 Sep 10.
3. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, Feitosa ADM, Sposito AC, Nadruz W Jr. *Hypertens Res.* 2020 Nov;43(11):1239-1248. doi: 10.1038/s41440-020-0490-5. Epub 2020 Jun 12.
4. Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet. Feitosa ADM, Mota-Gomes M, Passarelli Júnior O, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Nadruz W. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Aug 28;115(2):270-272. doi: 10.36660/abc.20190780.
5. Prevalence of masked hypertension evaluated by home blood pressure monitoring in a large sample of patients with office blood pressure <140/90mmHg. Magalhães JA, Lins-Filho OL, de Couto TLG, Silva MVFP, Lustosa TC, Barroso WKS, Brandão AA, Miranda RD, Barbosa ECD, Gomes MAM, Nadruz W, Feitosa ADM, Pedrosa RP. *Blood Press Monit.* 2021 Jun 1;26(3):224-229. doi: 10.1097/MBP.0000000000000517.
6. Left Ventricular Concentric Geometric Patterns Are Associated With Worse Prognosis Among Patients With Type-A Aortic Dissection. Rocha WEM, Oliveira MFRA, Soares JD, L'Armée VMFS, Martins MPG, Rocha AM, Feitosa ADM, Lima RC, Oliveira PPM, Silveira-Filho LM, Coelho-Filho OR, Matos-Souza JR, Petrucci O Jr, Sposito AC, Nadruz W Jr. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb;10(5):e018273. doi: 10.1161/JAHA.120.018273. Epub 2021 Feb 18.
7. What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring? Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion D Jr, Paiva AMG, Argenta F, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Jardim TSV, Jardim PCBV, Nadruz W. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):501-503. doi: 10.36660/abc.20201109.
8. Espironolactona ou Clonidina como Quarto Fármaco na Hipertensão Resistente? Mello DSS, Gomes JS, Feitosa ADM, Matos-Souza JR, Nadruz W. *Rev Bras Hipertens* 2020;Vol.27(1): 30-33. doi: 10.47870/1519- 7522/2020270130-3.

Diretrizes e Posicionamentos

1. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, Poli-de-Figueiredo CE, Amodeo C, Mion Júnior D, Barbosa ECD, Nobre F, Guimarães ICB, Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Magalhães MEC, NevesMFT, Jardim PCBV, Miranda RD, Póvoa RMDS, Fuchs SC, Alessi A, Lucena AJG, Avezum A, Sousa ALL, Pio-Abreu A, Sposito AC, Pierin AMG, Paiva AMG, Spinelli ACS, Nogueira ADR, Dinamarco N, Eibel B, Forjaz CLM, Zanini CRO, Souza CB, Souza DDSM, Nilson EAF, Costa EFA, Freitas EV, Duarte EDR, Muxfeldt ES, Lima Júnior E, Campana EMG, Cesarino EJ, Marques F, Argenta F, Consolim-Colombo FM, Baptista FS, Almeida FA, Borelli FAO, Fuchs FD, Plavnik FL, Salles GF, Feitosa GS, Silva GVD, Guerra GM, Moreno Júnior H, Finimundi HC, Back IC, Oliveira Filho JB, Gemelli JR, Mill JG, Ribeiro JM, Lotaif LAD, Costa LSD, Magalhães LBNC, Drager LF, Martin LC, Scala LCN, Almeida MQ, Gowdak MMG, Klein MRST, Malachias MVB, Kuschnir MCC, Pinheiro ME, Borba MHE, Moreira Filho O, Passarelli Júnior O, Coelho OR, Vitorino PVO, Ribeiro Junior RM, Esporcatte R, Franco R, Pedrosa R, Mulinari RA, Paula RB, Okawa RTP, Rosa RF, Amaral SLD, Ferreira-Filho SR, Kaiser SE, Jardim TSV, Guimarães V, Koch VH, Oigman W, Nadruz W. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. Yugar- Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, Alessi A, Brandão AA, Moreira Filho O, Feitosa ADM, Passarelli Júnior O, Souza DDSM, Amodeo C, Barroso WKS, Gomes MAM, Paiva AMG, Barbosa ECD, Miranda RD, Vilela-Martin JF, Nadruz Júnior W, Rodrigues CIS, Drager LF, Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM, Sousa MG, Borelli FAO, Kaiser SE, Salles GF, Azevedo MF, Magalhães LBNC, Póvoa RMDS, Malachias MVB, Nogueira ADR, Jardim PCBV, Jardim TSV. *Arq Bras Cardiol.* 2020 May-Jun;114(3):576-596. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200198. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2020 Jul;115(1):14.