



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTU SENSU EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CAPACIDADE FUNCIONAL, ANÁLISE DA
ONDA DE PULSO E PALPAÇÃO DO PULSO EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

NATHALIA GOMES RIBEIRO DE MOURA

RIO DE JANEIRO

2015

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CAPACIDADE FUNCIONAL, ANÁLISE DA
ONDA DE PULSO E PALPAÇÃO DO PULSO EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

NATHALIA GOMES RIBEIRO DE MOURA

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA

RIO DE JANEIRO

2015

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

- | | |
|-------------------|---|
| 616. 132
M929a | <p>Moura, Nathalia Gomes Ribeiro de</p> <p>Associação entre capacidade funcional, análise da onda de pulso e palpação do pulso em pacientes com hipertensão arterial sistêmica / Nathalia Gomes Ribeiro de Moura. - Rio de Janeiro, 2015.</p> <p>114 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2015.</p> <p>1. Sistema cardiovascular. 2. Hipertensão arterial sistêmica. 3. Processamento de sinais biomédicos. 4. Medicina. 5. Medicina chinesa. 6. Reabilitação. I. Título</p> |
|-------------------|---|

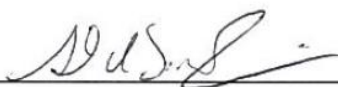
ASSOCIAÇÃO ENTRE CAPACIDADE FUNCIONAL, ANÁLISE DA ONDA DE PULSO E PALPAÇÃO DO PULSO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

NATHALIA GOMES RIBEIRO DE MOURA

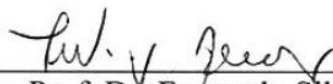
Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Aprovado em: 08/07/2015.

BANCA EXAMINADORA:



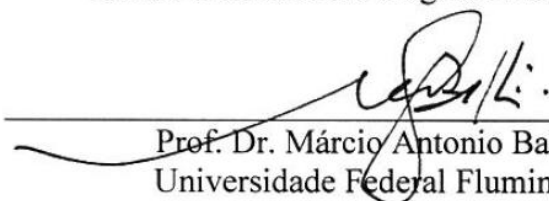
Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira, DSc
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Fernando Silva Guimarães, DSc
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, DSc
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Márcio Antonio Babinski, DSc
Universidade Federal Fluminense – UFF

Rio de Janeiro
2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Maria Clara, que nasceu durante o período de elaboração desta dissertação. Fazendo nascer também dentro de mim uma mulher mais dedicada, comprometida, responsável e determinada em atingir meus objetivos de vida.

Filha, você é luz! Chegou para clarear meus caminhos! E eu dedico à você todo meu esforço e empenho em realizar este trabalho da melhor maneira possível. Saiba que qualquer conquista em minha vida será sempre oferecida à você, sendo que você é a maior e mais importante delas!

Sua mãe

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu companheiro de vida, Tiago, sem você este sonho não poderia nem ter começado a ser sonhado! Muito obrigada por todo o incentivo, apoio, colo e principalmente por ter acreditado em mim!

Ao meu orientador Arthur, que como bom mestre, me ensinou a arte da paciência e persistência. Mesmo quando parecia tão distante e pouco possível, você me guiou ao caminho da calma e suavidade, sempre com a tranquilidade e gentileza que lhe são características. Obrigado é muito pouco para lhe agradecer!

Ao Dr. Ivan Cordovil por nos abrir as portas, com toda a cordialidade e entusiasmo que contribuiu de forma decisiva para o sucesso do trabalho. Também, à toda a equipe do INC e os pacientes que colaboraram fundamentalmente para o sucesso do estudo.

Aos meus pais, que, como primeiros mestres, me ensinaram a acreditar em mim e confiar no meu potencial, acima de tudo! Presentearam-me com a maior de todas as heranças: educação, humildade e confiança!

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima de 140/90 mmHg. Destaca-se como um dos maiores problemas de saúde pública e contribui para a lesão de órgãos-alvos, músculos esqueléticos, com impacto na capacidade funcional desses pacientes. A análise da onda de pulso (AOP) pode ser utilizada para quantificar a remodelagem arterial, enquanto que a força de prensão e a atividade física refletem lesão. A medicina tradicional chinesa (MTC) diagnostica padrões ou subtipos de doenças a partir de quatro procedimentos: inspeção, ausculta-olfação, interrogação e a palpação do pulso radial, por meio da análise da imagem do pulso (AIP). O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre capacidade funcional, AOP e AIP em pacientes com HAS. **Métodos:** Estudo transversal observacional, no qual participaram 45 pacientes com HAS, avaliados também por exames complementares (eletrocardiograma, bioquímica sanguínea). Os pacientes foram submetidos à AOP por meio de tonometria por aplanção, AIP com método de palpação simultânea, o diagnóstico chinês foi identificado com o algoritmo de diferenciação de padrões, questionário internacional de atividade física (IPAQ), e dinamometria manual. **Resultados:** Significativos resultados foram observados para profundidade ($\lambda=0,648$, $F_{5,29}=3,149$, $p=0,022$, $\eta^2=0,352$), força ($\lambda=0,608$, $F_{5,29}=3,736$, $p=0,010$, $\eta^2=0,392$), e velocidade ($\lambda=0,535$, $F_{5,29}=5,302$, $p=0,002$, $\eta^2=0,465$). Efeitos gerais compreenderam altos valores de VOP e pressão arterial para imagem de pulso superficial, forte e rápida. Um pulso forte foi encontrado para pressão de pulso de $\geq 62,5$ mmHg e pressão arterial sistólica $\geq 149,5$ mmHg, onde um pulso superficial foi encontrado para frequência cardíaca $\geq 58,25$ batimentos/min; um pulso rápido foi encontrado para frequência cardíaca $\geq 69,6$ batimentos/min e velocidade de onda de pulso $\geq 9,185$ m/s. **Conclusão:** AIP está associada a AOP e hemodinâmica em pacientes com HAS de tal modo que as variáveis quantitativas relacionadas com pulso de propagação de onda e hemodinâmica tem informações para descrever sensações de pulso qualitativos como relatado na MTC.

Descritores: Sistema cardiovascular; processamento de sinais biomédicos; medicina tradicional chinesa; reabilitação.

Abstract

Introduction: High blood pressure (HBP) is characterized by systolic and/or diastolic blood pressure higher than 140/90 mmHg. It stands out as one of the major public health problems and contributes to target-organ damage, skeletal muscles, impacting functional capacity of these patients. Pulse wave analysis (PWA) can be used to quantify arterial remodeling, while grip strength reflects injury. Traditional Chinese Medicine (TCM) diagnosis patterns or subtypes of diseases from four procedures: inspection, auscultation-olfaction, interrogation and radial pulse palpation, by pulse image analysis (PIA). The study aims to evaluate the association between functional capacity, PWA and PIA in HBP patients. **Methods:** Observational, cross-sectional study enrolled 45 patients with HBP, also assessed for complementary exams (electrocardiogram, laboratorial data). Patients were submitted to PWA by applanation tonometry, PIA by “simultaneous pressing”, Chinese diagnosis was identified with pattern differentiation based on an automated method; international physical activity questionnaire (IPAQ), and manual dynamometry. **Results:** Significant multivariate main effects were observed for depth ($\lambda=0.648$, $F_{5,29}=3.149$, $p=0.022$, $\eta^2=0.352$), strength ($\lambda=0.608$, $F_{5,29}=3.736$, $p=0.010$, $\eta^2=0.392$), and speed ($\lambda=0.535$, $F_{5,29}=5.302$, $p=0.002$, $\eta^2=0.465$). General effects comprised high values of PWA and blood pressure for superficial, strong, and fast pulse images. A strong pulse was found for pulse pressure ≥ 62.5 mmHg and systolic blood pressure ≥ 149.5 mmHg, whereas a superficial pulse was found for heart rate ≥ 58.25 heartbeats/min; a fast pulse was found for heart rate ≥ 69.6 heartbeats/min and pulse wave velocity ≥ 9.185 m/s. **Conclusion:** PIA is associated to PWA and hemodynamics in patients with HBP so quantitative variables related to wave propagation pulse and hemodynamics have information to describe sensations of qualitative pulse as reported in TCM.

Keywords: Cardiovascular system; biomedical signal processing; traditional Chinese medicine; rehabilitation.

Lista de siglas e abreviaturas

HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica

AOP= Análise da Onda de Pulso

MTC= Medicina Tradicional Chinesa

AIP= Análise da Imagem do Pulso

DCV= Doença Cardiovascular

PA= Pressão Arterial

PAS= Pressão Arterial Sistólica

PAD= Pressão Arterial Diastólica

MAPA= Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

VOP= Velocidade de Onda de Pulso

CA= Complacência Arterial

IR= Índice da Primeira Onda de Reflexão

LOA= Lesão de Órgãos Alvo

IPAQ= *International Physical Activity Questionnaire*

Sumário

Capítulo 1 Introdução	Pág.
1.1 Hipertensão arterial sistêmica	
1.1.1 Definição e epidemiologia.....	1
1.1.2 Etiologia e fisiopatologia.....	2
1.1.3 Semiologia e esfigmologia.....	3
1.1.4 Consequências funcionais e sua avaliação.....	8
1.2 Medicina tradicional chinesa	
1.2.1 Breve contextualização.....	10
1.2.2 Interpretação da hipertensão arterial na medicina tradicional chinesa.....	10
1.2.3 Semiologia e esfigmologia na medicina tradicional chinesa.....	12
1.3 Revisão de literatura.....	15
1.3.1 Instrumentação específica para análise imagem de pulso.....	15
1.2.3 Relação entre análise da imagem do pulso e análise da onda de pulso em indivíduos normotensos e pacientes com hipertensão arterial sistêmica.....	16
1.4 Justificativas.....	19
1.5 Problemas.....	20
1.6 Hipóteses.....	20
1.7 Objetivos.....	21
1.7.1 Objetivo geral.....	21
1.7.2 Objetivos específicos.....	21
Capítulo 2 Métodos	
2.1 Delineamento do estudo.....	22
2.2 Casuística.....	22
2.2.1 Local de realização do estudo.....	22
2.2.2 Cálculo da amostra.....	22
2.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	23
2.4 Procedimentos.....	24
2.4.1 Anamnese, exame físico e exames complementares.....	24
2.4.2 Análise da Imagem do Pulso.....	25
2.4.3 Análise da Onda do Pulso.....	25
2.5 Análise dos dados.....	26
2.5.1 Variáveis de controle.....	27
2.5.2 Variáveis de desfecho.....	27
2.6 Aspectos éticos.....	28
Capítulo 3 Resultados	
3.1 Artigo #1 publicado – <i>World Journal of Cardiology</i>	31
3.2 Manuscrito #2 Aceito – <i>Journal of Acupuncture and Meridian Studies</i>	40
3.3 Manuscrito #3 Submetido – <i>Journal of Integrative Medicine</i>	57
Capítulo 4 Considerações Finais	90
Apêndice 1 Ficha de avaliação dos participantes	101
Apêndice 2 Termo de consentimento livre e esclarecido	107
Apêndice 3 Análise estatística para o manuscrito #4	109
Anexo 1 Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa	113

Capítulo 1 Introdução

1.1 Hipertensão arterial sistêmica

1.1.1 Definição e epidemiologia

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial a partir de 115/75 mmHg (LEWINGTON, 2002) e, portanto, a pressão arterial (PA) considerada ótima para a saúde é menor que 120/80 mmHg, respectivamente para os valores sistólico (PAS) e diastólico (PAD). Valores entre 130-139 e 85-89 mmHg são classificados como PA limítrofe, enquanto que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela PAS e/ou PAD acima de 140/90 mmHg em visitas repetidas. Valores crescentes de PA são classificados como HAS estágio I (entre 140-159 e 90-99 mmHg), estágio II (entre 160-179 e 100-109 mmHg) e estágio III (igual ou maior a 180 e/ou 110 mmHg), indicando gravidade progressiva. Também há classificação para a hipertensão sistólica isolada, quando a PAS está maior que 140 mmHg e a PAD está menor que 90 mmHg (MANCIA et al., 2013).

A HAS destaca-se como um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo a DCV com maior prevalência em países desenvolvidos, afetando de 20 a 50% dos adultos. A prevalência da HAS aumenta com a idade e em indivíduos com mais de 50 anos este aumento é ainda mais vertiginoso, chegando a afetar 50% desta população (KEARNEY, 2004). As taxas mais altas de HAS em homens se encontram nos países latino-americanos e caribenhos, enquanto a maior prevalência em mulheres, nas antigas repúblicas socialistas como a Eslováquia. A menor prevalência tanto no sexo masculino como no feminino esta nos países asiáticos como a Tailândia, Coreia e Taiwan. Em países desenvolvidos, os índices de HAS são maiores (37,3%) comparados com índices de países em desenvolvimento (22,9%) (KEARNEY, 2005). No Brasil, a prevalência fica entre 22,3% e 43,9% (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos (CESARINO et al., 2008; ROSÁRIO et al., 2009).

A prevalência de HAS tem-se mantido estável ou diminuído em países desenvolvidos, enquanto nos países em desenvolvimento a incidência de HAS aumentou (KEARNEY, 2005; GO et al., 2014). No Brasil, houve uma redução significativa da mortalidade por DCV nas duas últimas décadas devido principalmente à implantação de melhores tecnologias para o

diagnóstico precoce e prevenção no SUS como medida para o avanço na atenção integral à saúde (CURIONI et al., 2009).

1.1.2 Etiologia e fisiopatologia

Além da predisposição genética, fatores ambientais contribuem para a agregação de fatores de risco cardiovascular em famílias com estilo de vida pouco saudável (KNUIMAN, 1996). A presença de fatores de risco cardiovascular ocorre mais comumente na forma combinada (WILSON, 1999). O maior fator de risco para DCV é o tabagismo; seus efeitos agudos causam aumento da PA e da frequência cardíaca que persistem por mais 15 minutos após se fumar um cigarro. Assim, a interrupção do tabagismo é o fator modificável que possui maior potencial de prevenir vários eventos cardiovasculares e mortes (MANCIA et al, 2013; WHO, 2013). A relação entre aumento da PA e avanço da idade é maior em populações com alta ingestão de sal. Nível socioeconômico mais baixo está associado à maior prevalência de HAS e de fatores de risco para elevação da PA. O consumo excessivo de sódio contribui para a ocorrência de HAS; povos que consomem dieta com reduzido conteúdo deste têm menor prevalência de HAS e a PA não se eleva com a idade (MANCILHA-CARVALHO, 2003). O excesso de massa corporal é outro fator predisponente para a HAS, podendo ser responsável por 20% a 30% dos casos (WHO, 1997). O consumo elevado e crônico de bebidas alcoólicas aumenta a PA; o efeito varia com o gênero e a magnitude está associada à quantidade de etanol e à frequência de ingestão (STRANGES et al., 2004). O sedentarismo aumenta a incidência de HAS; indivíduos sedentários apresentam risco aproximado 30% maior de desenvolver HAS que os fisicamente ativos (FAGARD, 2005).

A HAS afeta primariamente o sistema cardiovascular, principalmente as artérias (WARD et al., 2000). A modificação da parede vascular devido a estímulos hemodinâmicos e tróficos é conhecida como processo de remodelagem arterial. A forma de remodelagem mais importante clinicamente é a hipertrofia interna da camada túnica média, que se apresenta como aumento da espessura da parede, aumento da razão espessura/raio e diminuição do raio (CHRY SANT, 1998; MOURAD et al., 1998; WARD et al., 2000; INTENGAN & SCHIFFRIN, 2000). Em consequência, um indivíduo com HAS tende a ter uma mecânica arterial adaptada em relação a um indivíduo normotenso (CUNHA, 2006; FERREIRA et al., 2009). O espessamento da parede arterial e a diminuição do lúmen interno resultam em elevação da resistência periférica total e consequentemente da PA – caracterizando um ciclo mal adaptativo de agravamento caso não sejam diagnosticadas precocemente e tratadas

imediatamente (MANCIA et al., 2013). A maioria dos indivíduos com HAS necessita de dois ou mais medicamentos (sendo um deles um diurético) para controle da PA e redução dos fatores de risco (MESSERLI et al., 2007), ainda que por vezes sem significativa melhora clínica, caracterizando assim a HAS resistente (MANCIA et al., 2013).

Mudanças de estilo de vida, como hábitos alimentares e sociais demonstram ter importante impacto na ocorrência e/ou gravidade da HAS.

1.1.3 Semiologia e esfigmologia

A avaliação do indivíduo com DCV compreende a anamnese, o exame físico e os exames complementares. No exame físico dessa população, destacam-se a palpação dos pulsos e a medida da PA. A seguir são apresentados brevemente os itens principais da avaliação do paciente com DCV, com ênfase na esfigmologia.

Anamnese. Apesar de ser considerada uma doença silenciosa, alguns estudos sugerem que pacientes com HAS podem apresentar sinais e sintomas tais como distúrbios do sono, dificuldade em iniciar o sono, cefaleia, palpitações e distúrbios visuais (BULPITT, 1976; ZIZI et al., 2002; SUKA et al., 2003). Podem ocorrer sinais e sintomas relacionados à lesão de órgãos-alvo (LOA) tais como o coração, rins, cérebro, olhos e músculos esqueléticos (ARRIBAS et al., 2006; MANCIA et al., 2013). Isto se deve ao processo de remodelagem arterial que ocorre em pacientes hipertensos de longa data e devem ser investigados através de exames laboratoriais e de imagem como complemento ao exame clínico de sinais e sintomas (HERNÁNDEZ et al., 1999; MESERLI et al., 2007).

Esfigmologia. Define-se pulso arterial como a flutuação periódica causada pela ação do coração e que esteja na mesma frequência dos batimentos cardíacos. O sinal de onda de pulso corresponde à pressão transversal gerada em consequência ao movimento longitudinal do sangue através do lúmen das artérias. O pulso arterial pode ser sentido em qualquer artéria próxima à superfície do corpo, embora seja mais comumente palpado na artéria radial na face ventral do punho (O'ROURKE, 1990; NICHOLS, 1998; BRAUNWALD, 2008).

A ejeção sanguínea durante a sístole cardíaca é convertida em fluxo e pressão pulsáteis nas artérias. O contorno da onda de fluxo na aorta ascendente tem uma forma triangular durante a sístole, sem fluxo na diástole. Em outras artérias, flutuações secundárias são sobrepostas na onda de fluxo como consequência do reflexo da onda nas partes superiores e inferiores do corpo. O fluxo sanguíneo na aorta ascendente é máximo enquanto vai diminuindo progressivamente em direção às extremidades. Esta atenuação é decorrente do

efeito *Windkessel* e pelo aumento da área de secção transversa total de todas as artérias periféricas em relação à aorta proximal (McCALL, 2000). Conforme apresentado na Figura 1, a onda de pulso da aorta é caracterizada por uma ascendente bastante rápida com o pico um pouco arredondado, o ramo descendente é um pouco menos íngreme e coincide com o fechamento da válvula aórtica (incisura dicrótica). Conforme a onda de pulso é transmitida perifericamente, o movimento ascendente inicial torna-se mais íngreme (BRAUNWALD, 2008).

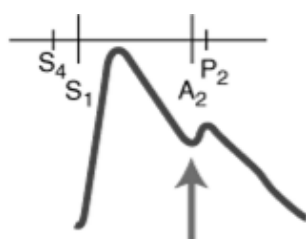


Figura 1: Aspectos da onda de pulso na artéria aorta (a seta indica a incisura dicrótica). Marcações S1 e S4 indicam os sons cardíacos 1 e 4, enquanto que A2 e P2 indicam o componente aórtico e pulmonar do 2º som cardíaco. Fonte: Fauci et al., 2014.

A palpação do pulso ainda é subjetiva e dependente da experiência do examinador, entretanto as alternativas mais modernas que utilizam instrumentação biomédica ainda não podem ser comprovadas (AMBER, 1993). A amplitude do pulso palpável depende da força exercida nos dedos sobre a artéria. A amplitude do pulso sentido na superfície depende da magnitude da PA e do tamanho da artéria palpada. Um pulso de aparentemente baixa amplitude pode ser um pulso de amplitude de baixa PA, de uma artéria normal ou um pulso de amplitude de PA normal numa artéria estreita. Um pulso de aparentemente alta amplitude pode ser um pulso de magnitude elevada numa artéria normal ou um pulso de magnitude normal na artéria de maior calibre (MCCALL, 2000). Apesar disso, a palpação do pulso central (ex.: aórtico) ou periférico (ex.: radial) possuem indicação quase patognomônica em certas condições, tais como o pulso *parvus*, pulso hipocinético, pulso hipercinético, pulso *bisferiens*, pulso *alternans*, pulso *bigeminus* e pulso *paradoxus* (FAUCI et al., 2014).

Exames complementares. Uma avaliação meticulosa em pacientes com DCV produz importantes informações em relação à seleção de outros exames a serem solicitados (BRAUNWALD, 2008). Investigações laboratoriais apresentam evidências de fatores de risco adicionais e lesões em órgãos-alvos. Os exames de rotina são o hemograma (incluindo: hemoglobina, hematócrito, glicemia, colesterol, triglicerídeos, sódio, potássio, ácido úrico),

exame de urina, eletrocardiograma (ECG), monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ecocardiograma, *holter*, ultrassom da carótida, do abdômen e das artérias periféricas, análise da onda de pulso (AOP) e fundoscopia (MANCIA et al., 2013). Dentre esses, serão descritos detalhadamente aqueles relacionados à PA e ao pulso arterial.

A PA deve ser aferida em ambos os braços, com o paciente sentado e o braço em supino na altura do coração, após estar relaxado por 5 a 10 minutos. Atualmente, utiliza-se amplamente na prática clínica e como método padrão-ouro contra o qual outras medidas de PA são testadas a combinação entre o manguito desenvolvido por Scipione Riva-Rocci (1863-1937) em 1896 e os sons arteriais observados por Nicolai Korotkoff (1874-1920) em 1905, conhecido como método de Riva-Rocci/Korotkoff (O'BRIEN & FITZGERALD, 1994; WESSELING, 1995; HARRISON, 2005; PICKERING et al., 2005; BRAUNWALD, 2008). Alguns fatores afetam a acurácia desta medida, tais como o estresse mental, nível de ansiedade, posição do braço durante a medida, o tamanho do manguito, assim como a técnica do observador e o instrumento utilizado (BAILEY, 1993). Apesar da limitada precisão, diversos estudos mostraram que o esfigmomanômetro garante seu lugar na avaliação e determinação clínica de rotina da PA (GHASEMZADEH & ZAFARI, 2011).

A MAPA é realizada com o paciente utilizando um aparelho de pressão portátil pelo período de 24 horas para obtenção de informações sobre a dinâmica da PA durante as atividades de vida diária e durante o sono. O paciente é orientado a manter as atividades de vida diária, porém sem realizar exercícios extenuantes, e durante a insuflação do manguito, deve-se parar qualquer movimentação e manter o membro na altura do coração. Além disso, o paciente deve fazer um diário com sintomas e eventos que possam ter influenciado a pressão arterial. As mensurações são normalmente feitas em intervalos de 15 minutos durante o dia, e de 30 minutos durante o sono. É comprovado que as medidas da pressão arterial aferidas durante a MAPA ou a partir de aferição domiciliar demonstram valores inferiores às aquelas observadas no consultório médico. Além disso, parâmetros derivados da MAPA, como o descenso sistólico noturno, mostram consistentemente possuir uma relação mais forte com a morbidade e ocorrência de eventos fatais do que a aferição em consultório médico (MANCIA et al., 2013).

A AOP é utilizada para quantificar o fenômeno de propagação da onda de pulso e suas relações em função das mudanças na impedância vascular decorrentes do enrijecimento arterial, disfunção endotelial e/ou envelhecimento (FERREIRA et al., 2013). Evidências demonstram que informações similares à pressão arterial na aorta (pressão central) podem ser obtidas diretamente pela AOP da artéria radial (pressão periférica) (WILKINSON et al.,

1998; MILLASSEAU et al., 2003; MUNIR et al., 2008, FERREIRA et al., 2012). Recentemente foi desenvolvido um método simples tecnologicamente, não-invasivo e confiável de AOP: a tonometria por aplanação (Figura 2). Este método adquire o sinal de PA (geralmente a partir de transdutores piezoelétricos), viabilizando assim o cálculo da velocidade da onda de pulso (*VOP*) e outras medidas correlacionadas com a estrutura e função arterial (KUVIN et al., 2003; FERREIRA et al., 2004; BONETTI et al., 2004). Diversos parâmetros podem ser quantificados a partir da AOP; a *VOP*, a complacência arterial (*CA*) e o índice da primeira onda de reflexão (*IR_{1,2}*), por exemplo, são obtidos a partir da AOP e são indicadores diagnóstico e prognóstico das DCV (O'ROURKE et al., 2001; GHASEMZADEH & ZAFARI, 2011).

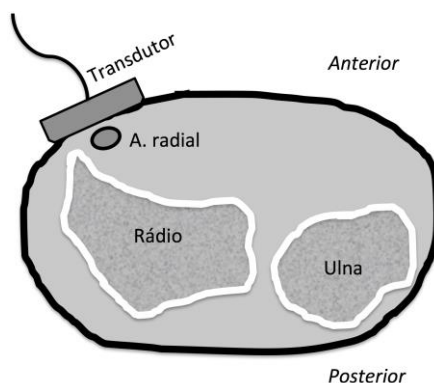


Figura 2: Corte transversal do punho representando a tonometria por aplanação. O transdutor pressiona o tecido subcutâneo e a artéria contra a base rígida do osso rádio.

Crichton Bramwell (1889-1976) introduziu o conceito de *VOP* no início do século XX. Ele observou que a *VOP* varia em proporção direta com a tensão na parede arterial e que a PA é uma medida indireta de elasticidade da parede arterial (BRAMWELL & HILL, 1922). Utilizando-se a tonometria arterial, a *VOP* (equação 1, Figura 3) é calculada a partir da relação entre a distância percorrida pela onda de pulso entre dois locais determinados no sistema arterial e medida do tempo de trânsito do pulso arterial (marcada por um ponto fiducial na onda de pulso) (ASMAR et al., 1995). Apesar da medida da *VOP* ser recomendada como fator prognóstico (MANCIA et al., 2013), ainda há falta de informações convincentes para selecionar e modificar o tratamento anti-hipertensivo baseado neste parâmetro clínico (ASMAR et al., 1995; MUNAKATA et al., 2004).

$$(1) \quad VOP = \frac{\Delta x}{\Delta t}, m/s$$

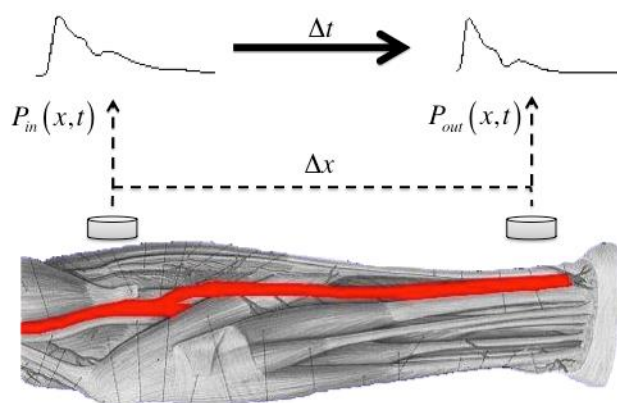


Figura 3: Esquema representando o cálculo da velocidade de onda de pulso na artéria radial a partir da relação entre a distância percorrida (Δx) pelo onda de pressão no pulso braquial (P_{in}) até o pulso radial (P_{out}) e o tempo decorrido para percorrer essa distância (Δt).

A CA é um indicador da rigidez arterial ao longo do trajeto percorrido pela onda de pulso durante sua propagação. A CA pode ser estimada por meio de modelos análogos ao sistema arterial (ex.: entre sistemas elétricos e hidráulicos; analogia eletro-hidráulica; Figura 4), que incluem outros parâmetros da mecânica vascular tais como a resistência vascular, a inertância do sangue e a resistência periférica total. A CA pode ser obtida por meio da captação de dois sinais de onda de pulso no mesmo trajeto arterial – os mesmos para cálculo da VOP – e de um modelo matemático submetido à otimização numérica (FERREIRA et al., 2004; FERREIRA et al., 2009).

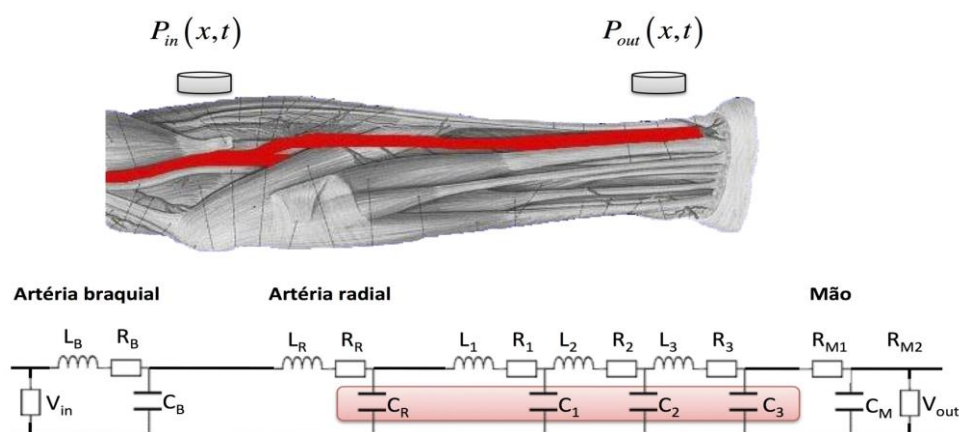


Figura 4: Esquema representando a estimativa da complacência na artéria radial a partir da modelagem por analogia eletro-hidráulica da complacência arterial (C), resistência vascular (R), inertância do sangue (L) e resistência periférica total (R_m).

O $IR_{1,2}$ é a mensuração da reflexão da onda de pulso utilizada para demonstrar a função endotelial e a rigidez arterial. É baseada na AOP e calculada como a proporção entre a amplitude do segundo (P_2) e do primeiro (P_1) picos sistólicos, expresso como uma porcentagem (equação 2; Figura 5) (WILKINSON et al., 1998; MILLASSEAU et al., 2002; HAYARD et al., 2002; WILKINSON et al., 2002; MILLASSEAU et al., 2003; FERREIRA et al., 2012).

$$(2) \quad IR_{1,2} = \frac{P_2}{P_1} \times 100, \%$$

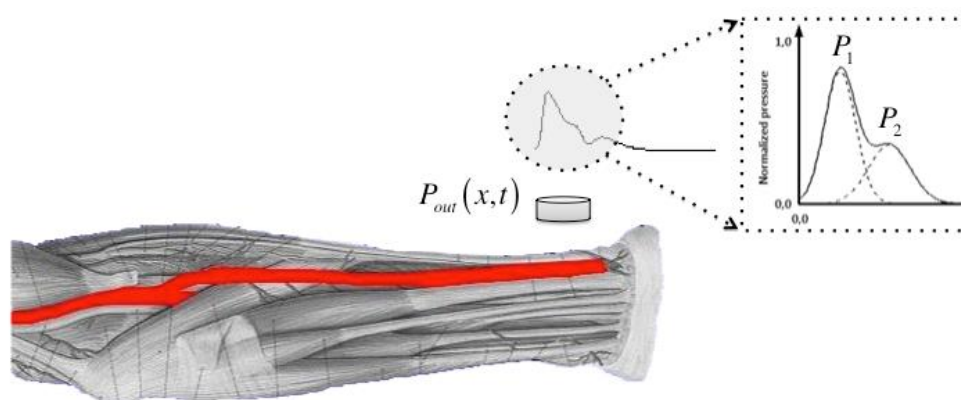


Figura 5: Esquema representando a estimativa do índice de reflexão da primeira onda sistólica ($IR_{1,2}$) a partir da amplitude do pico da onda de percussão (P_1) e da primeira onda de reflexão sistólica (P_2). Pulso Radial (P_{out}).

1.1.4 Consequências funcionais e sua avaliação

O impacto da HAS em função do tempo de doença é evidente; as artérias de pequeno, médio e grande calibres são as primeiras estruturas afetadas pela PA elevada e sustentada (ARRIBAS et al., 2006). A remodelagem contribui para a LOA além das artérias, tais como os músculos esqueléticos (HERNÁNDEZ et al., 1999), coração, rins, cérebro e olhos (MESSERLI et al., 2007). Sem as intervenções adequadas, as funções orgânicas começam a se deteriorar e podem ser detectadas a partir de exames laboratoriais e de imagem, como complemento ao exame clínico de sinais e sintomas (MANCIA et al., 2013). A HAS crônica pode causar eventos adversos graves no paciente, tais como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e insuficiência renal. A HAS, portanto, é considerada também como um importante fator de risco para uma variedade de DCV, como por exemplo a doença

arterial coronária, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, doença renal terminal, doença arterial periférica, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica (MANCIA et al., 2013). A capacidade funcional pode ser afetada (HAJJAR et al., 2007; RAMOS et al., 2014) com possíveis impactos na qualidade de vida destes pacientes (GUSMÃO et al., 2009), que frequentemente serão encaminhados para a fisioterapia e reabilitação cardíaca.

Capacidade funcional é um termo complexo que abrange outros termos como: deficiência, incapacidade, desvantagem, bem como os de autonomies e independência. É definida como a capacidade de um indivíduo realizar atividades físicas e mentais necessárias para manutenção de suas atividades básicas e instrumentais. A manutenção e a preservação da capacidade funcional para desempenhar as atividades básicas de vida diária são pontos fundamentais para prolongar a independência, autonomia física e mental, e manter boas perspectivas de vida aos indivíduos para que eles possam assumir funções relevantes para a sociedade (ROSA et al., 2003).

Dentre as várias formas de se avaliar a capacidade funcional, encontram-se o índice de Katz (KATZ, 1963), a escala de Rosow-Breslau (ROSOW & BRESLAU, 1966), a escala de atividades da vida diária (LAWTON & BRODY, 1969), a *Congruency in Medical and Self Assessment of Disability* (NAGI, 1969; NAGI, 1976), o teste cardiopulmonar (BALADY et al., 2010), questionários de avaliação de qualidade de vida (GUSMÃO et al., 2009) e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) (COOPER, 1968). Merecem destaque ainda o questionário internacional de atividade física (IPAQ) e a dinamometria manual.

O IPAQ é um questionário que foi proposto pela Organização Mundial de Saúde em 1998, validado internacionalmente e traduzido em diversas línguas, incluindo o português do Brasil. É uma medida indireta para determinar o nível de atividade física da população em uma semana usual ou habitual. O estudo de validação evidenciou que tanto a forma longa quanto a curta do questionário apresentam coeficientes de concordância similares (coeficiente de correlação intraclass = 0,58) (MATSUDO et al., 2001). Existe um processo de aprendizagem quanto ao questionário quando realizado em uma segunda oportunidade, sendo aconselhável, realizá-lo apenas uma vez (MARSHALL & BAUMAN, 2001).

A dinamometria manual isométrica, ou aferição da força máxima voluntária de preensão manual, consiste em um teste simples, rápido e objetivo que estima a função do músculo esquelético através de um aparelho portátil que afere medidas de força exercidas por diferentes grupamentos musculares. A dinamometria manual vem sendo reconhecida como um instrumento útil de avaliação funcional e sua utilização vem sendo sustentada para

caracterizar o status funcional muscular geral (KLIDJIAN et al., 1980; BOHANNON, 1998 BOHANNON, 2001).

O tratamento da HAS acontece através de medicamentos que, por muitas vezes produzem efeitos colaterais nos pacientes, se tornando então difícil a manutenção do mesmo. Neste momento, a Medicina Tradicional Chinesa aparece como alternativa complementar ao tratamento destes pacientes.

1.2 Medicina tradicional chinesa

1.2.1 Breve contextualização

A medicina tradicional chinesa (MTC) é uma prática de saúde com raízes filosóficas e sistemáticas baseadas nas relações entre a natureza e a humanidade (CHOI, 1990). Teorias taoístas como a do *yin-yang* constituem os fundamentos a partir da qual a MTC foi desenvolvida (CHAE et al., 2003; HAN, 2004). A teoria *yin-yang* considera o mundo como um todo, o resultado da unidade contraditória e complementar desses dois princípios. Todos os fenômenos do universo apresentam os dois aspectos do *yin* e do *yang*, como o dia e a noite, o tempo claro e o tempo sombrio, o calor e o frio, a atividade e o repouso. Tudo é constituído pelo movimento e a transformação dos dois aspectos *yin* e *yang*. Outra teoria filosófica derivada do confucionismo, *wuxing* ('cinco elementos'; Tabela 1), é utilizada na MTC para explicar a fisiologia e a patologia considerando que o universo é formado pelo movimento e a transformação dos cinco princípios que produzem um ao outro respectivamente: madeira, fogo, terra, metal e água (AUTEROCHE, 1986). A saúde e longevidade de um indivíduo são determinadas por sua conformidade com a natureza (JEONG et al., 2002).

Tabela 1: Correspondência dos Cinco elementos com os órgãos dos sistemas *yin/yang* (Adaptado de Maciocia, 2006).

	MADEIRA	FOGO	TERRA	METAL	ÁGUA
Sistema <i>yin</i>	Fígado (<i>Gan</i>)	Coração (<i>Xin</i>)	Baço (<i>Pi</i>)	Pulmão (<i>Fei</i>)	Rim (<i>Shen</i>)
Sistema <i>yang</i>	Vesícula Biliar (<i>Dan</i>)	Intestino Delgado (<i>Xiaochang</i>)	Estômago (<i>Wei</i>)	Intestino Grosso (<i>Dachang</i>)	Bexiga (<i>Pangguang</i>)

1.2.2 Interpretação da hipertensão arterial sistêmica na medicina tradicional chinesa

A MTC não diagnostica doenças no sentido biomédico, mas sim padrões ou subtipos de doenças. Estes padrões de diferenciação na MTC consideram a presença ou ausência das manifestações no exterior do corpo, juntamente com as características constitucionais do indivíduo. Um padrão indica a progressão de uma condição mórbida, assim como as causas, natureza, localização, manifestação e condição prognóstica. Padrões iniciais ou em desenvolvimento são descritos por uma pequena quantidade de manifestações, assim como padrões graves geralmente se apresentam com um maior número (LUIZ et al., 2011).

A literatura contemporânea em MTC relaciona cinco padrões específicos a pacientes com HAS (O'CONNOR & BENSKY, 1987; AUTEROCHE & NAVAILH, 1986; MACIOCIA, 1996; YAMAMOTO, 1998; ROSS, 2003; MACIOCIA, 2006), os quais têm sido utilizados em pesquisas científicas (KALISH et al., 2004; MACKLIN et al., 2006; GU et al., 2010). Recentemente, um estudo com 43 pacientes utilizou um questionário com uma lista de manifestações clínicas (Tabela 2) elaborada a partir da literatura (LUIZ et al., 2011). Nesse estudo, os padrões da MTC foram forte ou moderadamente associados com as manifestações clínicas das lesões em órgãos-alvo devido à HAS.

Tabela 2: Manifestações clínicas descritas pela literatura como relacionadas aos padrões (subtipos funcionais) de hipertensão arterial na medicina tradicional chinesa, agrupados por método de exame (adaptado de LUIZ et al., 2011).

Padrões (subtipos)	Manifestações clínicas			
	Inspeção	Ausulta- Olfacção	Interrogação	Palpação
Ascensão do fogo do gan	Rosto ruborizado Olhos vermelhos Língua vermelha Saburra amarela	(manifestações não listadas)	Constipação Dor de cabeça Irritabilidade Tinido (zumbido)	Pulso rápido Pulso forte Pulso em corda
Deficiência de yin do shen/gan e excesso do yang do gan	Língua descascada Língua vermelha	(manifestações não listadas)	Visão turva Tontura Sonhos excessivos Dor de cabeça Insônia Formigamento nos membros Tinido (zumbido)	Pulso rápido Pulso fino Pulso em corda
Obstrução por tanyin e umidade no xin/gan/dan	Saburra espessa e grossa	(manifestações não listadas)	Congestão no peito Tontura Sensação de peso nos membros Náusea Formigamento nos membros Palpitação Vômitos	Pulso escorregadio (deslizante) Pulso em corda
Movimento interno do vento do gan	(manifestações não listadas)	Afasia	Convulsão, Desmaios, Dor de cabeça, Tontura intensa, AVE	Pulso em corda
Deficiência de yin/yang	Língua pálida	Respiração curta	Tontura Micção noturna frequente Impotência Fadiga mental Formigamento nos pés e mãos Tinido (zumbido) Fraqueza nas pernas	Pulso profundo Pulso fino

AVE: acidente vascular encefálico.

1.2.3 Semiologia e esfigmologia na medicina tradicional chinesa

O diagnóstico na MTC é realizado a partir de quatro procedimentos, não diferentes conceitualmente daqueles utilizados pela medicina convencional: inspeção, ausulta-olfacção, interrogação e palpação (YUBEN, 1996). A principal diferença recai sobre a não utilização

de exames complementares de qualquer natureza para o diagnóstico, sendo este dependente da subjetividade, treinamento e experiência do examinador. Alguns estudos mostram que a confiabilidade interexaminador é moderada (80-86%) no diagnóstico através da palpação do pulso (KING et al., 2002a; KING et al., 2002b; KING et al., 2006). Na MTC não foi desenvolvido o conceito de PA como William Harvey (1578-1657) ou Stephen Hales (1677-1761) fizeram, embora a força e algumas outras características do pulso pudessem lhes dar noções de PA e fluxo sanguíneo (ALBINALI, 2005). Ainda hoje, a palpação do pulso para análise da imagem do pulso (AIP) é um importante procedimento na MTC que informa sobre medidas diagnósticas relacionadas com a causa dos padrões, sua natureza, localização e prognóstico (LIU, 2000).

O horário mais adequado para o exame do pulso é pela manhã pois o *yin* ainda não está em abundância e o *yang* ainda não foi dissipado. Os canais e vasos ainda não estão exuberantes, e as redes de vasos estão em harmonia e equilíbrio (YANG, 1997). O braço do paciente deve estar posicionado horizontalmente e em um nível mais baixo do que o coração, enquanto os dedos do avaliador são posicionados (MACIOCIA, 1996). A palpação do pulso da artéria radial é realizada na face ventral do punho bilateralmente com três dedos do examinador (anular, médio e indicador; o dedo médio repousa sobre o processo estiloide do rádio) (Figura 6). Em cada lado são palpadas três posições diferentes (*cun*, *guan* e *chi*, respectivamente) (YANG, 1997; FLAWS, 1999).

Cada posição (*chi*, *guan* e *cun*) é palpada em três profundidades (superficial, média e profunda), configurando os ‘nove indicadores’ do pulso (Figura 7). Existem duas formas de se realizar a AIP: a palpação simultânea e a palpação com um dedo. O estado do corpo como um todo é verificado pela palpação simultânea; a palpação com um dedo é utilizada para identificar características únicas de cada órgão ou víscera. Ambas as palpações são executadas da maior profundidade para a superfície nos três níveis distintos qualitativamente (YANG; 1997; FLAWS, 1999; WHO, 2007).

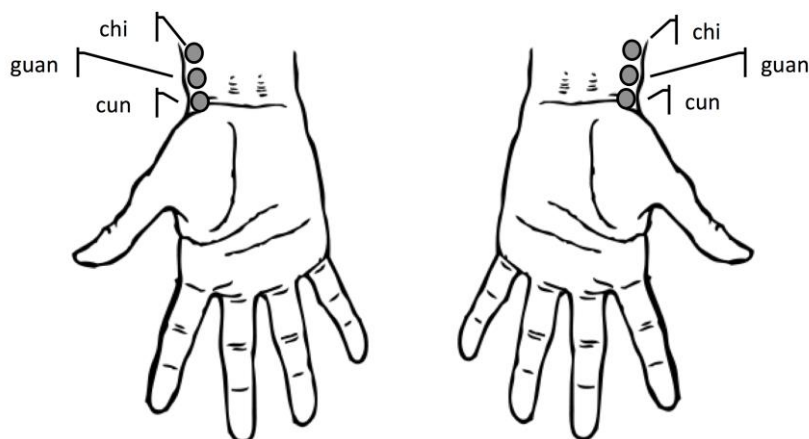


Figura 6: Três posições bilaterais (*chi*, *guan*, *cun*) para análise da imagem do pulso da artéria radial.

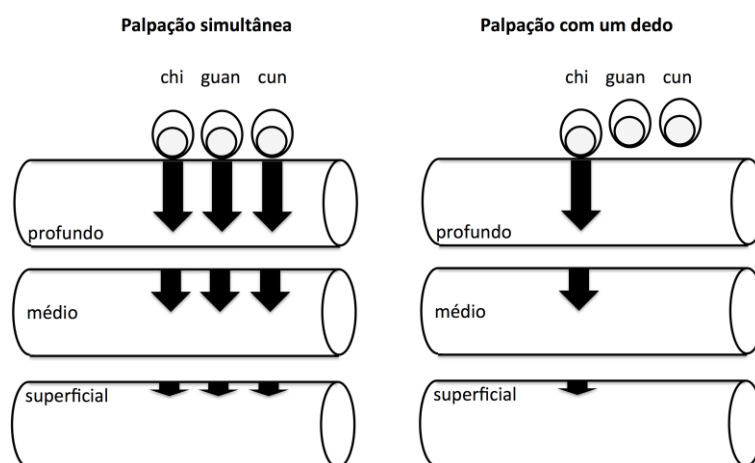


Figura 7: Representação esquemática dos nove indicadores para análise da imagem do pulso da artéria radial: três posições e três profundidades para palpação.

A partir da AIP, o examinador observa características relacionadas à frequência, ritmo, profundidade, força e outras qualidades, definindo assim se o pulso está superficial ou profundo, forte ou fraco, grande ou pequeno, tenso ou suave, rápido ou lento, e assim por diante. A frequência do pulso é avaliada a partir da frequência cardíaca do paciente e da frequência respiratória do avaliador, devendo corresponder a 4-5 batimentos/respiração em indivíduos saudáveis (WANG & YANG, 1997; LI & FLAWS, 1999; FLAWS, 2004). Diversas características para o pulso são documentadas em antigos textos chineses; 30 diferentes tipos foram descritos no *Nanjing* (FLAWS, 1999) e 24 no *Maijing* (YANG, 1997), dois dentre os mais importantes livros de MTC sobre AIP. Atualmente, são consideradas 27 imagens de pulso patológicos (FERREIRA, 2013; FERREIRA & MOURA, 2014). Algumas

dessas imagens de pulso são descritas com atributos exclusivos (ex: rápido ou curto), enquanto que outras imagens de pulso possuem atributos compartilhados (ex: fraco ou forte).

O livro de medicina do Imperador Amarelo, *Neijing*, cita no seu 5º capítulo do livro *Su Wen* que “o sabor salgado lesiona o sangue” (MING, 2001). Embora “sabor salgado” e “sangue” possuam uma interpretação mais ampla na MTC do que simplesmente “adição de sal” e “tecido sanguíneo”, este trecho sugere que os antigos praticantes de MTC foram capazes de associar os efeitos adversos do sal à saúde (ALBINALI, 2005). Mais especificamente, um estudo recente (LUIZ et al., 2011) considerou seis imagens de pulso como mais frequentes em pacientes com HAS: pulso profundo, pulso rápido, pulso escorregadio, pulso forte, pulso fino e pulso em corda (Tabela 3).

Tabela 3: Descrições tradicionais das imagens dos pulsos na artéria radial.

Imagem do pulso	Descrição tradicional conforme o <i>Maijing</i>¹, <i>Maixue</i>², <i>Maciocia</i>³ e OMS⁴
Profundo (<i>Chén</i>)	Pulso ausente a não ser quando uma forte pressão é impressa, quando se torna potente à palpação ^{1,2,4} Pulso sentido quando aplicada forte pressão dos dedos, próxima ao osso ³
Rápido (<i>Shùo</i>)	Pulso que aparece e desaparece abruptamente (pulsando de 6-7 vezes durante cada respiração) ^{1,2} Pulso com mais de 5 batidas a cada ciclo respiratório do examinador ^{3,4}
Escorregadio (<i>Húa</i>)	Pulso correndo sem interrupção, como a água ¹ Pulso sentido como redondo e suave e que flui livremente ^{2,4} Pulso suave que escorrega sob os dedos como se houvesse óleo ³
Forte	Não descrito ^{1,2,3}
Fino (<i>Xí</i>)	Forte nas três posições (<i>cun, guan, chi</i>) ⁴ Pulso constantemente presente porém fino ¹ Pulso profundo, fraco e fino como uma teia de aranha ² Pulso mais fino do que o normal ³
Em corda (<i>Xián</i>)	Fino como um fio de seda, fraco mas perceptível sob pressão forte ⁴ Pulso ausente a não ser quando uma forte pressão é impressa, assim é sentido como uma corda ¹ Pulso tenso, longo e forte, tanto sob pressão ou não, passando sob os dedos sem vibração nem sensação de fluxo de ondas ² Pulso apresenta a sensação de algo esticado, como uma corda de violão, o pulso bate nos dedos ^{3,4}

1.3 Revisão da literatura

Diversos estudos têm investigado a AIP por meio da AOP; alguns métodos já foram propostos com objetivo de analisar digitalmente os sinais do pulso (WANG & CHENG; 2005; ZHANG et al., 2010; LUO et al., 2012a), e apesar de apresentarem resultados animadores, sua eficácia ainda é questionada em geral pelo número limitado de amostras e tipos de doenças analisadas.

1.3.1 Instrumentação específica para análise da imagem do pulso

Wang e Cheng (2005) utilizaram um transdutor de pressão (faixa 25-150g/cm²) para adquirir sinais de onda de pulso e o sinal foi gravado quando a amplitude atingiu o valor máximo. Zhang et al. (2010) utilizaram um motor com um transdutor de pressão embutido, um amplificador com interface USB e computador. O transdutor era posicionado sobre o pulso e uma pressão de contato era aplicada pelo sistema de rotação controlado pelo computador. O sistema pode captar os sinais das três posições (*chi*, *guan*, *cun*) simultaneamente em cada antebraço por vez, sendo analisado uma única onda de pulso por vez. Huang et al. (2011a) utilizou um gravador de pulso com um transdutor de pressão (tipo *strain gage*) que mede a tensão com alta linearidade. A calibração do sistema é realizada com um as medidas de um esfigmomanômetro. Os sinais eram adquiridos quando o posicionamento dos transdutores alcançava a máxima amplitude da onda de pulso a 4,0 kHz durante 10 s na posição *cun*. Hu et al. (2012) utilizaram um transdutor com faixa dinâmica de 25 mmHg e uma área do elemento sensível de 10 mm². Os sinais de onda de pulso eram adquiridos a 100 Hz na posição *guan* e nas três profundidades (superficial, intermediária, profunda). Luo et al. (2012a) utilizaram transdutores táteis para captação do pulso: o modo de ajuste de superfície do pulso, onde um sensor tátil com 12 pontos sensíveis é utilizado sobre as posições *cun*, *guan* e *chi* e o método discreto com um único sensor relacionado ao pulso *guan*. Os sinais eram gravados a uma frequência de 20 Hz por três dedos robóticos que avaliavam também as três profundidades. Chung et al. (2013) utilizaram transdutores táteis para captação do pulso com área de 10 x 7,5 mm, escala de 300 mmHg, sensibilidade de 0,5 mmHg. O pulso ótimo era captado pela monitorização da saída do transdutor tátil. O transdutor estava acoplado a um sistema de parafuso para ajuste da profundidade da captação do sinal a uma frequência de 100 Hz.

1.3.2 Relação entre análise da imagem do pulso e análise da onda de pulso em indivíduos normotensos e pacientes com hipertensão arterial sistêmica

Lu (2006) investigou a viabilidade do diagnóstico pelo pulso – pelos seus componentes espectrais – em 110 pacientes com HAS. Os sinais de pressão da artéria radial foram adquiridos a uma frequência de 430 Hz utilizando um transdutor de pressão (PSL-200GL, Kyowa Electronic Instrument Co. Ltd., Japão) fixado com uma cinta ajustável para prover pressão suficiente ao transdutor. O pulso era considerado adequado para gravação quando observado no monitor em máxima amplitude. O espectro de frequência do pulso foi observado até o 10º harmônico utilizando a transformada de Fourier. A magnitude e fase dos componentes foram comparados aos dados de 200 voluntários saudáveis (100 homens e 100 mulheres). Os resultados sugerem concordância ($Kappa = 0,701$) entre as imagens de pulso classificadas como ‘normais’ e ‘anormais’ e o diagnóstico clínico de HAS. Entretanto, diversos fatores limitam a interpretação desses resultados, sendo que dois deles merecem destaque: (1) a teoria de ressonância da circulação que suportaria a relação entre harmônicos e os órgãos internos da MTC foi desenvolvida em animais (WANG et al., 1991; WANG et al., 1992; WANG et al., 2003; WANG et al., 2010) e não testada em humanos; e (2) tal teoria não apresentou compatibilidade em um estudo de simulação com os nove indicadores durante a palpação do pulso radial utilizando a técnica de PS (FERREIRA, 2013).

Liu e Tyan (2010) investigaram a melhor localização para posicionar o sensor para captação dos sinais de onda de pulso na artéria radial e qual pressão deveria ser empregada sobre ela. Nesse estudo, um único sensor e uma matriz de sensores foram posicionados sobre a região da artéria radial em sua porção média para detectar a pressão da forma da onda na artéria. Os testes foram realizados com 28 pacientes com hipertensão leve ou moderada, ou ainda não tratados, e outros 14 normotensos. Considerando-se a correlação entre a pressão de contato do transdutor e a amplitude do pulso no sinal captado, a pressão de contato mais leve (<100 mmHg; correlação de Pearson = $0,988 \pm 0,004$) foi melhor do que a pressão elevada de contato entre o transdutor e a pele (>100 mmHg; correlação de Pearson = $0,976 \pm 0,012$). Entretanto, não foi investigada a relação entre a amplitude do sinal e as imagens de pulso encontradas em pacientes com HAS.

Huang et al. (2011b) estudaram a energia espectral (EE) e o $IR_{1,2}$ da pressão de pulso radial bilateralmente em seis posições diagnósticas e a variabilidade da FC (VFC) em normotensos, hipertensos sem disfunção cardíaca (HSDC) e hipertensos com disfunção diastólica leve (HDDL). Cada um dos 3 grupos possuía 46 indivíduos que tiveram a pressão

de pulso radial analisada por um sensor de pressão com alta fidelidade, e o exame foi realizado por palpação independente em cada posição (PCUD). Os achados significativos neste estudo mostram diferenças entre as seis posições diagnósticas para $EE_{10-50Hz\%}$ mas não para o $IR_{1,2}$ entre os 3 grupos. A posição *chun* à esquerda apresentou significativa redução da $EE_{10-50Hz\%}$ em ambos os grupos de hipertensos comparado aos normotensos, o que sugere que essa posição determina a diferença entre hipertensos e normotensos, visto que já é considerada a posição que avalia o *xin* (coração) segunda a MTC. Entretanto, a análise no domínio da frequência não foi relacionada com as imagens de pulso encontradas em pacientes com HAS.

Jeon et al. (2011) estudaram o sistema de diagnóstico pelo pulso baseado em um sensor matricial piezo-resistente (SphygmoCor) mensurando a onda de pulso independentemente nas três posições de palpação focando nos diferentes parâmetros quantitativos em cada uma delas. O patamar e a força do sinal encontrados foram estatisticamente diferentes ($P < 0,05$) entre os três pulsos, o que suporta a hipótese de que cada uma das posições contem informações clínicas diferentes. Também foi estudada características da onda de pulso como o $IR_{1,2}$ radial e AIx aórtico, tempo de reflexão e o tempo que leva a onda para chegar na posição de interesse (P_T2). Vinte homens saudáveis foram avaliados, o AIx aórtico e o tempo de reflexão foram estatisticamente diferentes entre a posição *cun* e as outras, o $IR_{1,2}$ radial e o P_T2 não demonstraram nenhuma diferença entre as posições de pulso. Os resultados das comparações múltiplas indicam que os parâmetros de rigidez arterial são independentes da posição de palpação. Entretanto, o estudo não faz referência à aplicabilidade dos resultados segundo os padrões *zangfu* da MTC nem interpreta os resultados à luz das imagens de pulso encontradas em pacientes com HAS.

Tang et al. (2012) realizaram um estudo com 260 indivíduos (139 normotensos, 121 hipertensos) para estabelecer um modelo diagnóstico pelo pulso radial diferenciando hipertensos de normotensos. Um formulário foi desenvolvido com as seis localizações de pulso, sendo cada uma avaliada segundo diferentes parâmetros – profundidade, largura, comprimento, frequência, rigidez, suavidade e força – de acordo com uma escala analógica visual quantificada por cinco praticantes de MTC palpando ambos os pulsos segundo a técnica tradicional. Foi utilizada uma rede neural artificial para análise e quantificação dos dados da onda de pulso. Observou-se cerca de 80% de acurácia para classificação do diagnóstico (sensibilidade e especificidade variando entre 70% e 90%, respectivamente), sugerindo que o novo modelo de diagnóstico pelo pulso foi válido. Entretanto, os autores não descrevera a técnica de palpação como PS ou PCUD. Adicionalmente, considerando que a

intensidade dos parâmetros observados nos pulsos foi quantificado através de uma escala analógica visual por meio de uma régua pelos avaliadores, os próprios autores admitem que erros de mensuração podem ter ocorrido.

Luo et al. (2012b) utilizaram o instrumento de diagnóstico pelo pulso Bi-Sensing para classificar a imagem de ‘pulso em corda’ baseado em uma matriz de sinais de pulso que imite o dedo de um praticante de MTC. O pulso em corda é tradicionalmente encontrado em pacientes com HAS, todavia, durante a primavera o pulso dos indivíduos também apresenta esta condição mesmo que não sejam hipertensos e pode ser confundida com este tipo de pulso. Os resultados mostram que a razão de reconhecimento de um pulso em corda de um hipertenso, um pulso em corda durante a primavera e um pulso não em corda são respectivamente 100%, 100%, 77% para a onda de pulso (PPW), e 70%, 0%, 59% para a primeira derivada da onda de pulso (dPW).

O’Brien et al. (2013) estudaram se há mudanças em variáveis cardiovasculares centrais com o IAx , a FC e razão de viabilidade subendocárdica (RVSE) a partir da mudança no pulso radial provocada pela aplicação da *Toyohari Meridian Therapy* (TMT). Foram selecionados 58 voluntários saudáveis que aleatoriamente foram submetidos a um tratamento placebo ($n = 27$) ou ao TMT ($n = 31$). Um tonômetro de aplanção foi utilizado para detectar o pulso radial e gerar uma onda arterial periférica, que a partir de um transdutor pode gerar ondas correspondentes a artéria aórtica e assim os parâmetros centrais procurados. Foi concluído que a AOP pode explicar os mecanismos relacionados à AIP, e que a RVSE melhora significativamente no grupo do tratamento pela TMT.

Yim et al. (2014) compararam os dados do pulso de 189 homens e 183 mulheres saudáveis nas posições de medida tradicional. O pulso radial foi medido nas seis diferentes posições utilizando um sistema de tonometria multitarefas. Comparado ao pulso em mulheres, aqueles em homens foram mais profundos e lentos, com uma proporção diastólica mais longa e proporção sistólica mais curta. Os resultados dessa pesquisa mostram que o pulso radial em indivíduos saudáveis difere significativamente de acordo com o sexo e a posição de medidas. Como resultados diversos parâmetros da AOP foram comparados, dentre eles o IAR, ou $IR_{1,2}$, que mostrou valores em torno de 60% em indivíduos normais. Entretanto, não está claro no texto como o estado de saúde desses participantes foi determinado, e se esta avaliação contemplou também o diagnóstico pela MTC.

1.4 Justificativas

A elevada prevalência de HAS em adultos de países desenvolvidos (em torno de 20 a 50%) e o aumento da incidência de HAS em países em desenvolvimento reforça a relevância deste estudo, no contexto de contribuir para a contínua melhora do diagnóstico precoce da HAS. Além disso, ao longo do tempo, pacientes com HAS têm sua capacidade funcional afetada com possíveis impactos em sua qualidade de vida, sendo assim fortes candidatos à fisioterapia para reabilitação cardíaca.

Avanços importantes na instrumentação biomédica abriram possibilidades aos pesquisadores no contexto do exame do pulso baseada nas teorias da MTC: a AOP. Utilizando-se as teorias de ressonância e da mecânica dos fluidos, a AOP tem sido aplicada para ser relacionada com as mudanças na impedância vascular por enrijecimento arterial, disfunção endotelial e envelhecimento. Parâmetros tais como a *VOP*, *CA* e *IR_{1,2}* (ou *AIx* equivalentemente) foram utilizados como indicadores para diagnóstico e prognóstico de DCV (FERREIRA, 2013). Entretanto, não se sabe quais desses parâmetros podem ser utilizados para melhor caracterizar as imagens de pulso descritas para os pacientes com HAS.

O diagnóstico chinês através da palpação do pulso arterial radial consiste em uma análise subjetiva da sensação que o examinador experimenta ao realizar o exame, muitas vezes diferindo da avaliação de outros examinadores. Portanto, a quantificação e padronização do diagnóstico do pulso para os praticantes de MTC é uma necessidade urgente, que requer a transformação das descrições subjetivas em quantidades físicas objetivas (JEON et al., 2011). As últimas duas décadas testemunharam o crescimento de importância das pesquisas relacionadas com a quantificação do diagnóstico pelo pulso (XU et al., 2004). Esta forma diagnóstica constitui um ponto de forte tradição na MTC, porém é necessária uma longa experiência e alto nível técnico aos praticantes. Diversos pesquisadores têm realizado muitos estudos para encurtar a duração deste treinamento através da utilização de tecnologia moderna (XU et al., 2004; HU et al., 2012). Estabelecendo padrões encontrados nas AIP de pacientes com HAS será possível identificar precocemente lesões em órgãos-alvo e unificar o diagnóstico pelo pulso no que se refere a HAS. Além disso, padronizar a AIP a partir da AOP facilitará a objetividade da palpação do pulso na MTC, até mesmo praticantes menos experientes também poderão garantir um diagnóstico preciso.

1.5 Problemas

Quais parâmetros quantitativos provenientes da AOP podem servir como marcadores das qualidades descritas na AIP? Quais as relações entre os parâmetros qualitativos e quantitativos do pulso radial? Qual a relação entre os subtipos funcionais da MTC e a capacidade funcional?

1.6 Hipóteses

Considerando-se que (1) as alterações estruturais e funcionais observadas no curso da HAS se refletem primariamente nas artérias, as quais impactam diretamente na morfologia da onda de pulso sendo propagada pelo sistema arterial (FERREIRA et al., 2004; FERREIRA et al., 2012), (2) a HAS é uma condição de fenótipos variados expressos em decorrência de fatores genéticos e ambientais (KNUIMAN, 1996), e (3) na artéria radial pode-se tanto palpar as imagens de onda de pulso na MTC quanto adquirir sinais de onda de pulso, hipotetiza-se que os parâmetros relacionados à propagação da onda de pulso arterial – tais como PA, VOP, CA e $IR_{1,2}$ – possuem informações objetivas para a identificação das diferentes imagens de pulso subjetivas descritas pela MTC para pacientes com HAS (Figura 8).

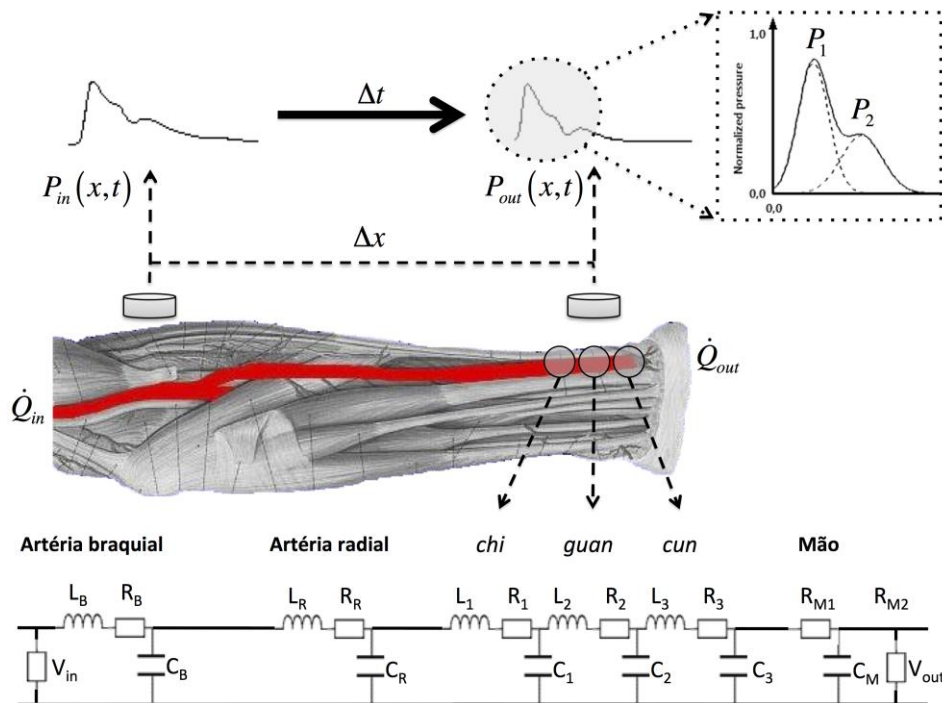


Figura 8: Representação do cálculo da velocidade de onda de pulso (VOP), da complacência arterial (CA) e do índice de reflexão ($IR_{1,2}$) no percurso das artérias do braço e antebraço.

Hipotetiza-se ainda que tais parâmetros hemodinâmicos, ao identificar as imagens de pulso, permitem a diferenciação de subtipos funcionais de HAS de acordo com a MTC, considerando potenciais LOA e alterações na capacidade funcional. Esta hipótese se sustenta pela associação entre os padrões de *zangfu* e as manifestações clínicas de tais lesões (LUIZ et al., 2011).

1.7 Objetivos

1.7.1 Geral

Avaliar a relação entre análise da onda de pulso (AOP) e análise da imagem do pulso (AIP) para identificação de subtipos funcionais em pacientes com HAS.

1.7.2 Específicos

1. Descrever os parâmetros objetivos (AOP) e subjetivos (AIP) do pulso radial em pacientes com HAS;
2. Comparar os parâmetros objetivos e subjetivos do pulso radial entre os subtipos de HAS de acordo com a diferenciação de padrões da MTC;
3. Correlacionar os parâmetros objetivos e subjetivos do pulso radial com características funcionais dos pacientes com HAS;
4. Correlacionar os parâmetros subjetivos obtidos pela AIP com os parâmetros objetivos obtidos pela AOP da artéria radial em pacientes com HAS.

Capítulo 2 Métodos

2.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal observacional, com admissão prospectiva.

2.2 Casuística

2.2.1 Local de realização do estudo

Os sinais de pressão arterial foram coletados na Divisão de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia (INC-MS, Rio de Janeiro, RJ) semanalmente no período de Agosto/2014 a Dezembro/2014. Os pacientes cadastrados no INC para tratamento anti-hipertensivo medicamentoso foram abordados para verificação dos critérios de inclusão e exclusão.

Data do primeiro recrutamento: 01/09/2014.

2.2.2 Cálculo da amostra

Considerando que o desfecho principal é a associação entre os índices da AOP e da AIP, estimou-se que uma amostra mínima de 36 sujeitos seria necessária para observar uma associação mínima de 0,41 (fraca ou superior) com um nível de significância de 5% e poder do teste de 80%. Ajustando-se este valor para uma possível perda de 10%, estimou-se uma amostra total de 40 pacientes.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os participantes que atenderam simultaneamente aos seguintes critérios:

1. Idade maior que 18 anos;
2. Ambos os sexos;
3. Diagnóstico clínico de HAS primária (etiologia desconhecida, excluindo-se causas secundárias de HAS tais como: induzida por medicamentos, apnéia do sono, doença renal crônica, doença renovascular, aldosteronismo primário, terapia com esteroides

crônica e síndrome de Cushing, feocromocitoma, coarctação da aorta, doenças da tireóide ou paratireóide), demonstrada por exames complementares (eletrocardiograma, bioquímica sanguínea);

4. Ausência de doenças valvares, disfunção ventricular ou arritmias cardíacas graves;
5. Ausência de condições ortopédicas que limitem as atividades de vida diária;
6. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1), após leitura do mesmo e comentário pelo pesquisador dos objetivos, riscos e potenciais benefícios associados à participação na pesquisa.

Foram excluídos do estudo os participantes que não atenderam a pelo menos um dos seguintes critérios:

1. Completar os exames relacionados às variáveis de controle (anamnese, exame físico, exames laboratoriais);
2. Completar os exames relacionados às variáveis de desfecho (AIP, AOP e questionários).

Ressalta-se que os participantes sob tratamento farmacológico não foram excluídos e seus tratamentos não foram suspensos, dado que podem caracterizar pacientes com HAS resistente (uso de três classes de drogas antihipertensivas, incluindo diurético) (MANCIA et al., 2013). Os medicamentos em uso foram anotados para controle e possível análise de efeitos nos resultados.

2.4 Procedimentos

2.4.1 Anamnese, exame físico e exames complementares

Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico para constatação do seu estado clínico. Foi elaborada uma ficha com os dados de cada voluntário (Apêndice 1). As medidas de PAS e PAD foram realizadas após o indivíduo repousar em decúbito dorsal por 10 minutos para estabilização hemodinâmica. Todas as medidas foram feitas pelo mesmo examinador, na presença de um profissional médico responsável pelo acompanhamento dos voluntários, no período de 8:00 às 12:00h, conforme recomendações para AOP (BORTEL et al., 2002) e AIP (YANG, 1997). O diagnóstico de HAS foi referido pelo profissional médico

responsável pelos pacientes, seguindo as recomendações internacionais (MANCIA et al., 2013).

Os padrões de diagnóstico chinês foram identificados utilizando-se o algoritmo de diferenciação de padrões (*pattern differentiation algorithm*, PDA). O PDA consiste em um modelo matemático que utiliza dois critérios objetivos para listar padrões candidatos e identificar o padrão primário do participante, utilizando os quatro exames da MTC (inspeção; ausculta-olfação; interrogação; palpação) (FERREIRA, 2008; FERREIRA, 2009). Os dados dos participantes foram preenchidos juntamente com as informações obtidas na sua avaliação clínica, e digitados no programa de computador com o modelo diagnóstico. A partir disto, o sistema analisa os dados e sugere um padrão único para este participante. Este método apresentou acurácia máxima de 94,7% (sensibilidade = 89,8%; especificidade = 99,5%) utilizando os quatro exames (FERREIRA, 2009).

O questionário IPAQ forma curta foi preenchido pelo examinador durante o exame clínico. O formato longo foi considerado cansativo e repetitivo pelo indivíduo avaliado, por isto, optou-se por realizar a forma curta que está traduzida e validada em português (MATSUDO et al., 2001; PARDINI et al., 2001).

A dinamometria manual isométrica foi realizada com o participante sentado confortavelmente em uma cadeira, com os ombros em posição neutra e uma das mãos apoiadas na coxa enquanto o cotovelo com o membro dominante a ser medido será flexionado a 90°. A pegada no dinamômetro foi ajustada individualmente, de modo que a haste mais próxima do corpo esteja posicionada sobre as segundas falanges dos dedos: indicador, médio e anular. Foram realizadas 3 medidas de força máxima mantida por 5 segundos cada, sendo o intervalo entre cada uma delas de aproximadamente 1 minuto; a melhor marca dentre as 3 tentativas foi utilizada como medida (DESROSIERS et al., 1995).

2.4.2 Análise da imagem do pulso (AIP)

Esta análise foi feita começando no punho esquerdo, utilizando-se inicialmente a técnica PS, a partir do nível mais profundo até o superficial em ambos os punhos (YANG; 1997; FLAWS, 1999; WHO, 2007). O examinador foi certificado pelo Instituto de Acupuntura pela formação de 2 anos em MTC e possui experiência prática de 6 anos na técnica.

2.4.3 Análise da onda de pulso (AOP)

O protocolo para avaliação da função arterial seguiu as recomendações descritas por BORTEL et al. (2002). Precedendo a gravação dos sinais, os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico para constatação do seu estado clínico. A PA foi medida com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio após o indivíduo repousar em decúbito dorsal por 5 minutos para estabilização hemodinâmica. Todos os procedimentos foram realizados na presença de um profissional médico responsável pelo acompanhamento dos participantes.

Sinais de ondas de pulso da artéria radial foram captados não-invasivamente por meio do sistema AFA desenvolvido por FERREIRA (2002) e FERREIRA (2006). Brevemente, o sistema consiste em transdutores piezelétricos (modelo PT-102, iWorx Systems Inc., Dover, NH, EUA) presos com tiras de velcro conectados a um pré-amplificador desenvolvido em estudos anteriores. Esse circuito está ligado a uma placa de aquisição modelo USB-6009 de 14 bits (National Instruments, Dallas, TX, EUA) conectada a um computador (Figura 1). A taxa de amostragem utilizada será 1,0 kHz por canal. Para gravar e processar os sinais, foi utilizado o programa desenvolvido em linguagem LabVIEW (National Instruments, Dallas, TX, EUA) versão 8.0 para Windows (Microsoft Corporation, Seattle, WA, EUA).

A avaliação arterial consistiu na aquisição de ondas de pressão arterial, batimento-a-batimento. Os indivíduos repousaram em decúbito dorsal (supino) por 10 minutos antes da obtenção dos sinais. O transdutor piezelétrico foi posicionado na pele sobre a artéria radial (punho) no antebraço direito e sobre a artéria braquial (cotovelo) do mesmo braço. Os sinais de pressão foram então gravados por 2 minutos para processamento *off-line*.

2.5 Análise dos dados

Os resultados foram analisados no Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem em Reabilitação (LSCMR) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), campus Bonsucesso, bem como o fechamento do banco de dados.

2.5.1 Variáveis de controle

As variáveis de controle analisadas compreendem (MANCIA et al., 2013):

- a) Peso e altura: medidos por uma balança (precisão: 0,1 kg) e por estadiômetro analógico (precisão: 0,01 m), respectivamente;
- b) Índice de Quetelet (IMC): $\text{peso}/\text{altura}^2$;
- c) Duração da HAS (relato verbal);

- d) Hemodinâmica (modelo BP3AF1-3, G-TECH, Shenzhen, China):
 - a. PAS, PAD;
 - b. pressão de pulso ($PP = PAS - PAD$);
 - c. pressão arterial média ($PAM = PAD + PP/3$);
 - d. frequência cardíaca (FC);
- e) Classes de medicamentos em uso: Diuréticos, β -bloqueador, inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), simpaticolíticos, vasodilatadores e antagonista de angiotensina II (AT2) (segundo prescrição e classificação pelo médico responsável);
- f) Hipertrofia ventricular esquerda: observada no eletrocardiograma pelo médico responsável;
- g) Bioquímica sanguínea:
 - a. Creatinina;
 - b. Glicose;
 - c. Ácido úrico;
 - d. Triglicerídeos;
 - e. Colesterol total;
 - f. Lipoproteína de baixa densidade (LDL);
 - g. Lipoproteína de alta densidade (HDL);
 - h. Proteína-C reativa.

As variáveis de controle foram utilizadas para classificação das seguintes variáveis secundárias:

- a) Nível de HAS: Ótima, normal, normal alta, HAS grau 1, HAS grau 2, HAS grau 3, hipertensão sistólica isolada (MANCIA et al., 2007);
- b) Nível de obesidade: Muito gravemente magro, gravemente magro, magro, eutrófico, sobrepeso, obesidade I, obesidade II e obesidade III (OMS, 2000);
- c) Fatores de risco:
 - a. Tabagismo: relato verbal de uso atual ou anterior de cigarros; classificado como tabagista, não-tabagista ou ex-tabagista
 - b. Carga tabágica: número de maços por semana, multiplicado pela quantidade de anos de tabagismo;
 - c. Obesidade: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$;
 - d. Inatividade física: IPAQ = sedentário ou irregularmente ativo no mês anterior;

- e. Dislipidemia: LDL > 70 mg/dL, HDL < 50 mg/dL e triglicerídeos > 150 mg/dL (ADA, 2013);
 - f. Diabetes mellitus: glicose sérica em jejum > 126 mg/dL (ADA, 2013);
 - g. História de outra doença cardiovascular prematura (<55 anos em homens, <65 anos em mulheres).
- d) Lesão de órgãos-alvo (LOA) (MANCIA et al., 2013):
- a. Coração: alterações no ECG;
 - b. Rins: bioquímica sanguínea (albumina, creatinina);
 - c. Cérebro e olhos: exame de fundo de olho (fundoscopia);
 - d. Vascular: VOP.

2.5.2 Variáveis de desfecho

Parâmetros da AOP. A VOP de cada indivíduo foi calculada na sequência de pulsos (em pelo menos 50 batimentos) adquiridos durante as condições basais com o método automático de máximo da 1ª derivada. A CA foi estimada nos sinais supracitados utilizando o modelo de linha de transmissão LT-3 (FERREIRA et al., 2009). Os sinais adquiridos na 2ª fase do protocolo experimental foram modelados segundo o modelo de tangente hiperbólica (FERREIRA et al., 2011a). A morfologia dos pulso foi quantificada utilizando o $IR_{1,2}$ (FERREIRA et al., 2011b) medido em 10 ondas de pulso a partir do início da série temporal, sendo considerado a média dos 10 pulsos como o valor representativo do participante.

Parâmetros da AIP. A análise subjetiva foi feita considerando-se os aspectos fundamentais da imagem do pulso, a saber: força (forte ou fraco), profundidade (superficial ou profundo), velocidade (lento, moderado ou rápido) e ritmo (regular ou intermitente). Tais aspectos foram identificados em uma ficha para posterior combinação entre si, de modo a formar as imagens do pulso mais complexas observadas em pacientes com HAS: Profundo; Rápido; Escorregadio; Forte; Fino; ou Em corda.

Subtipo da MTC. O subtipo funcional foi identificado a partir da diferenciação de padrões da MTC, sendo cada paciente classificado em um dos seguintes subtipos: Ascensão do fogo do *gan*; Deficiência de *yin* do *shen/gan* e excesso do *yang* do *gan*; Obstrução por *tanyin* e umidade no *xin/gan/dan*; Movimento interno do vento do *gan*; ou Deficiência de *yin/yang*.

Capacidade funcional. O nível de atividade física foi utilizado como variável relacionada à capacidade funcional, sendo obtida por meio da aplicação do questionário

internacional de atividade física (IPAQ) versão curta em português (MATSUDO et al., 2001; PARDINI et al., 2001). A maior medida de dinamometria manual também foi utilizada como variável relacionada à capacidade funcional (DESROSIERS et al., 1995).

Confiabilidade intraexaminador. Foi realizada a AIP e aferição de pressão arterial em 15 pacientes consecutivamente, e após 30 minutos uma nova avaliação foi realizada em cada um deles.

2.6 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); após terem sido informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. O estudo foi aprovado pelo CEP sob protocolo de aprovação número: CAAE 34723714.2.0000.5235 (Apêndice 2)

Análise crítica dos riscos: Os riscos envolvem a exposição dos pacientes a questionamentos que podem gerar algum constrangimento, ficando os mesmos absolutamente livres para responder ou não. Os procedimentos realizados são não-invasivos, diminuindo assim o risco de eventos adversos decorrente da AOP. Todos os demais exames clínicos e laboratoriais descritos acima foram realizados como parte da rotina de acompanhamento dos pacientes, não gerando assim risco adicional ao participante.

Análise crítica dos benefícios: Os potenciais benefícios para os participantes incluíram o reconhecimento de possíveis alterações estruturais e funcionais do sistema arterial em decorrência da HAS, favorecendo imediatamente o tratamento conservador das possíveis LOA. Adicionalmente, um relatório individual contendo os resultados do teste e a sua interpretação foi disponibilizado para o participante e seu médico responsável ao final do exame. Os potenciais benefícios para a população em geral incluem uma melhor compreensão da relação entre a rigidez arterial e as LOA na HAS, assim como do quanto esta doença afeta as atividades funcionais diárias dos pacientes.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizam por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética da pesquisa.

Crítérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo será imediatamente suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o

motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, consequente à pesquisa, que não tenha sido previsto no termo de consentimento. Quando atingir a coleta de dados necessária, a pesquisa será encerrada.

Local da pesquisa: Esta pesquisa foi realizada no Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem em Reabilitação (LSCMR) do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, no Centro Universitário Augusto Motta, campus Bonsucesso (RJ) e na Divisão de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia.

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde foi feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

Propriedade das informações geradas: Deve-se salientar que não houve nenhuma cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados foram utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados foram submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo (Apêndice 3).

Acesso aos dados do pesquisador/instituição: Em qualquer etapa do estudo, o participante poderia acessar o profissional responsável, Dra. Nathalia Gomes Ribeiro de Moura (CREFITO-2 122.715-F) no telefone (21) 99768-4141. Se tivesse alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 (ramal 1015), e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br.

Indenização em caso de dano: Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você será encaminhado para atendimento médico em hospitais da rede pública de saúde, e terá direito as indenizações legalmente estabelecidas, caso se justifiquem.

Sigilo: O presente projeto será mantido em sigilo na íntegra por um prazo de 1 ano.

Capítulo 3 – Resultados

O Quadro 1 apresenta a lista de manuscritos elaborados e submetidos para os periódicos científicos.

Quadro 1: Lista de manuscritos relacionados à esta dissertação.

Autores	Título proposto	Revista	Classificação WebQualis	Situação
Ferreira AS, Moura NGR	Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation	World Journal of Cardiology 2014; 6(5): 295-303.	NA	Publicado
Moura NGR, Ferreira AS	Pulse waveform analysis of Chinese pulse images and its association with disability in hypertension: study protocol	Journal of Acupuncture and Meridian Studies	NA	Aceito
Moura NGR, Cordovil I, Ferreira AS	Traditional Chinese medicine wrist pulse-taking is associated with pulse waveform analysis and hemodynamics in hypertension	Journal of Integrative Medicine	B1	Submetido
Moura NGR, Cordovil I, Ferreira AS	Association of functional capacity with pulse waveform analysis and risk factors for cardiovascular diseases in hypertension	Hypertension Research	A2	Em redação

Artigo #1 Publicado – World Journal of Cardiology



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
 Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
 DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.295

World J Cardiol 2014 May 26; 6(5): 295-303
 ISSN 1949-8462 (online)

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

WJC 6th Anniversary Special Issues (1): Hypertension

Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation

Arthur de Sá Ferreira, Nathalia Gomes Ribeiro de Moura

Arthur de Sá Ferreira, Nathalia Gomes Ribeiro de Moura, Laboratory of Computation Simulation and Modeling in Rehabilitation, Postgraduate Program of Rehabilitation Science, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, CEP 21041-010, Rio de Janeiro, Brazil

Author contributions: Ferreira AS conceived the manuscript; Ferreira AS and Moura NGR revised the literature, drafted and approved the final version of the manuscript.

Correspondence to: Arthur de Sá Ferreira, PT, PhD, Laboratory of Computation Simulation and Modeling in Rehabilitation, Postgraduate Program of Rehabilitation Science, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Praça das Nações 34, 3º andar, Bonsucesso, CEP 21041-010, Rio de Janeiro, Brazil. arthur_sf@ig.com.br

Telephone: +55-21-38829797 Fax: +55-21-25642244

Received: December 28, 2013 Revised: March 28, 2014

Accepted: April 25, 2014

Published online: May 26, 2014

stimulate the increasing use of Chinese medicine for health care and the continuity of research on integrative medicine in the cardiovascular field for rehabilitation. The neglected issues poses additional challenges that must not be overlooked in future research on this topic so that the integration of both traditional and current knowledge may be of benefit to the population with cardiovascular disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Cardiovascular disease; Hypertension; Chinese medicine; Rehabilitation; Integrative medicine

Core tip: Integrative medicine might provide better clinical results than evidence-based or Chinese medicines isolated for patients undergoing cardiac rehabilitation. The asserted issues highlighted in this paper (natural history of hypertension, pulse palpation, and herbal therapy) stimulate the increasing use of Chinese medicine for health care and the continuity of research on integrative medicine in the cardiovascular field. Conversely, some neglected issues (anatomical variations of vessels and comparative physiology) poses challenges that must not be overlooked in future research on this topic so that the integration of both traditional and current knowledge may be of benefit to the population with cardiovascular diseases.

Ferreira AS, Moura NGR. Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation. *World J Cardiol* 2014; 6(5): 295-303 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v6/i5/295.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.295>

Abstract

High blood pressure is among the most prevalent chronic disease in adults that impacts on the quality of life of patients, which are often subjected to physical rehabilitation. Chinese medicine intervention in patients with hypertension presents promising albeit inconclusive results, mostly due to methodological issues. This paper discusses asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines as related to systemic arterial hypertension, as well as their impact on the physical rehabilitation of those patients. On the one hand, natural history of hypertension, pulse palpation, and herbal therapy are among the asserted issues because of the scientific evidence collected about them, either in favor or against its integration to the current medical practice. On the other hand, anatomical variations of vessels and comparative physiology are among the most commonly neglected issues because previous researches on integrative medicine ignored the possible effects of these issues as related to the study's outcome. The asserted issues highlighted in this paper

INTRODUCTION

High blood pressure is a major public health problem



worldwide. Hypertension is among the most prevalent chronic, non-contagious disease in adults^[1], despite the trend to decrease its prevalence in some countries^[2]. The natural history of this disease still needs elucidation: although most of its modifiable and non-modifiable risk factors are well known, the etiology of primary systemic arterial hypertension (SAH) remains uncertain^[3]. The long-term impact of hypertension on health is nevertheless evident. Small, middle and large-sized arteries are the earliest body structures affected by time-sustained levels of high blood pressure^[4]. Such arterial remodeling process contributes to the pathophysiology of this condition in target-organs others than the arteries such as the skeletal muscle^[5], heart, kidneys, brain, and eyes^[6]. Without early and proper intervention, organic functions start to deteriorate such that they are detectable by either laboratorial or imaging exams as a complement to the clinical examination of signs and symptoms^[3]. On a timely fashion, functional capacity may be compromised at the systemic level^[7] with possible impacts on the quality of life of these patients^[8], which often are subjected to physiotherapy and cardiac rehabilitation.

Chinese medicine comprises a phenomenological, philosophic, and systematic traditional health care system developed through almost five millennia^[9]. Because Chinese medicine was rooted in a sociocultural environment that differed from the European medicine at its early beginning, it is reasonable to expect differences on both medical practices and respective evolution of medical theories. Nevertheless, recent randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses on the efficacy of Chinese medicine interventions in patients with SAH were conducted^[10] with promising albeit inconclusive results. In general, those studies help answering questions raised from the clinical point-of-view, such as “Is Chinese medicine intervention effective for reducing or controlling blood pressure levels”. Investigating this point-of-view leaves opened the traditional point-of-view, which raised questions such as “Are there actual subtypes of hypertension as related to Chinese medicine” or “Is the theory of pattern differentiation for diagnosis relevant for guidance on therapeutic intervention”.

In other words, one may argue what are the scientific evidences for the statements found in the Chinese medicine literature, specially the most antique ones. On the one hand, diving into the traditional Chinese medical literature one can find a number of traditional assertions calling for scientific evidence, if any. On the other hand, researchers often assume that some of these traditional factors may not have a detectable effect on their study's outcome. As it was argued that integrative medicine might provide better clinical results than either one isolated^[11], a comprehensive overview of the asserted and neglected issues between evidence-based and Chinese medicines is necessary for both clinicians and researchers. Therefore, this paper discusses the asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines as related to SAH, as well as their possible impact on the physical rehabilitation of those patients.

ASSERTED ISSUES

In this section, the natural history of SAH, pulse palpation, and herbal therapy are discussed. These topics are considered as asserted issues because of the scientific evidence collected either in favor or against their integration into the current medical practice. However, they should not be considered as final positions because there are lacunas that still need to be addressed in future studies. Table 1 presents summary information about the studies cited in this section.

Natural history of SAH

The epidemiological concept of natural history of diseases also applies to Chinese medicine, with proper correspondence due to their inherent conceptual differences. The Chinese medicine counterpart of an ongoing morbid process is called *zheng* or pattern. It is worth noticing that a pattern encompasses other information than just signs and symptoms in the Western sense: behavior, emotional states, self-awareness of social status, and physical constitution are among other manifestations considered for diagnosis or “pattern differentiation”^[9]. Regardless of these differences, Chinese medicine theory presents basic elements of the natural history of diseases such as the existence of protection and risk factors for patterns, a clinical horizon for the onset of manifestations, and health outcomes such as cure, permanent or temporarily disability, and death.

As a matter of fact, there is evidence supporting that most clinical manifestations observed in patients with SAH and that are used for pattern differentiation are actually associated with target-organs damage (TOD). For instance, the clinical manifestations of cerebrovascular disease are strongly associated (Pearson correlation coefficient = 0.718, $P < 0.001$) to those of “Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder”^[12]. Moreover, long-term SAH can lead to myocardial ischemia, conduction defects, arrhythmias, and ventricular hypertrophy^[13]. The brain is another target-organ usually damaged by the SAH; cognitive disturbances in the elderly are, at least in part, hypertension-related^[14-16]. High risk of stroke, cognitive decline, and dementia are also associated to SAH^[17-19]. Some mild retinal changes are largely non-specific except in young patients, hemorrhages, exudates and papilledema, are only present in severe hypertension and are associated with increased cardiovascular risk^[3]. All the above-cited TOD eventually manifests signs and symptoms, which should be early detected in the natural history of SAH. Therefore, it is possible to assert that there is a relationship between Chinese medicine patterns and the clinical presentation of SAH-including its related comorbidities.

Most importantly, it is also possible to infer that patients with SAH are candidates for cardiac rehabilitation, even from the traditional Chinese medicine point-of-view. Recent systematic reviews found that Chinese medicine mind-body exercises such as *qigong*^[20] and *taijiquan*^[21] can be of benefit for patients undergoing antihypertensive

Table 1 Summary description of studies on the asserted issues linking evidence-based and Chinese medicines

Ref.	Study characteristics	Main results	Main limitation
Natural history of patterns			
Luiz <i>et al</i> ^[12]	Cross-sectional observational design Forty-three patients with hypertension grades I, II and III	Patterns were strongly or moderately associated with target-organ damage Manifestations were at most weakly associated with hemodynamic variables	Target-organ damages were not confirmed by laboratory or imagery methods Patients were under antihypertensive drug therapy
Chan <i>et al</i> ^[20]	Systematic review (8 studies) Seven randomized controlled trials and one non-randomized controlled clinical trial	Qigong improved physical symptoms in patients with coronary artery disease Qigong improved functional capacity of cardiac patients Qigong reduced blood pressure levels No adverse effects reported	Overall poor quality of most studies included in the review Study heterogeneity
Yeh <i>et al</i> ^[21]	Systematic review (26 studies) Nine randomized controlled trials, thirteen non-randomized controlled trials, and four observational studies	<i>Taijiquan</i> reduced blood pressure levels No adverse effects reported	Overall poor quality of most Chinese studies included in the review Study heterogeneity
Pulse palpation			
Luiz <i>et al</i> ^[12]	Cross-sectional observational design Forty-three patients with hypertension grades I, II and III	Frequency analysis of clinical manifestations and pulse images of patterns Most frequent pulse image: wiry pulse (52% of the cases)	Patients were under antihypertensive drug therapy
Ferreira <i>et al</i> ^[25]	Cross-sectional observational study Twenty-nine healthy subjects and twenty-three patients with hypertension grades I, II or III	Higher pulse wave velocity and lower arterial compliance of the brachial-radial artery segment in hypertension	Arterial tonometry was subjected to transducer set-up and manual positioning Patients were under antihypertensive drug therapy
Ferreira <i>et al</i> ^[26]	Cross-sectional observational study Sixty-three healthy subjects and fifty-two patients with hypertension grades I, II or III	Lower arterial compliance of the brachial-radial artery segment in hypertension Hypertrophic remodeling of medium-sized arteries in hypertension	Arterial tonometry was subjected to transducer set-up and manual positioning Patients were under antihypertensive drug therapy
Ferreira <i>et al</i> ^[27]	Cross-sectional observational study Sixty-three healthy subjects and fifty-two patients with hypertension grades I, II or III	Impaired flow-mediated vasodilation in hypertension	Arterial tonometry was subjected to transducer set-up and manual positioning Patients were under antihypertensive drug therapy
Ferreira <i>et al</i> ^[28]	Cross-sectional observational study Sixty-three healthy subjects and fifty-two patients with hypertension grades I, II or III	Increased peripheral vascular resistance immediately after ischemic occlusion Slower response to flow-mediated vasodilation	Arterial tonometry was subjected to transducer set-up and manual positioning Patients were under antihypertensive drug therapy
Lu ^[29]	Cross-sectional observational study Fifty-nine patients with hypertension grades I, II or III	Higher amplitudes for harmonics #0 (heart), #1 (liver), #3 (spleen), #4 (lung), and #6 (gallbladder) in hypertension	Poor description of the studied sample Patients were under antihypertensive drug therapy
Ferreira ^[30]	Computational simulation study Model of the radial artery during "simultaneous pressing"	Lack of correspondence between pressure pulse spectral harmonics and Chinese medicine theory of pulse palpation	No experimental data from patients with hypertension
Herbal therapy			
Xiong <i>et al</i> ^[32]	Narrative review	Herbal therapy may potentially reduce blood pressure variability, inhibit sympathetic activity, prevent target-organ damage, and improve insulin resistance	Potentially biased (selection and report bias) Some results outcome from animal studies not yet tested in humans

treatment. The benefits of *qigong* practice may include the alleviation of physical symptoms related to cardiovascular disease (CVD) (*e.g.*, 63% of the group presented relieving of coronary artery disease symptoms) and the control of blood pressure (*e.g.*, 88% of the group presented lower blood pressure levels) after 1-year practice, and the increase in functional capacity (*e.g.*, 13.7% higher six-minute walk distance after a 16-wk *qigong* training program)^[20]. Likewise, the benefits of *taijiquan* practice may include a reduction in systolic and diastolic blood pressures (3-32 mmHg and 2-18 mmHg, respectively)^[21]. However, it is

not clear whether the effects on blood pressure are due to the traditional aspects of Chinese medicine practice or to the increased physical activity itself, or both. Nevertheless, further research is necessary to determine whether Chinese medicine therapy indicated from pattern differentiation is of benefit to patients with SAH, either at secondary or tertiary level of prevention.

Pulse palpation

Clinical examination in Chinese medicine is not different from that practiced in evidence-based medicine: inspec-

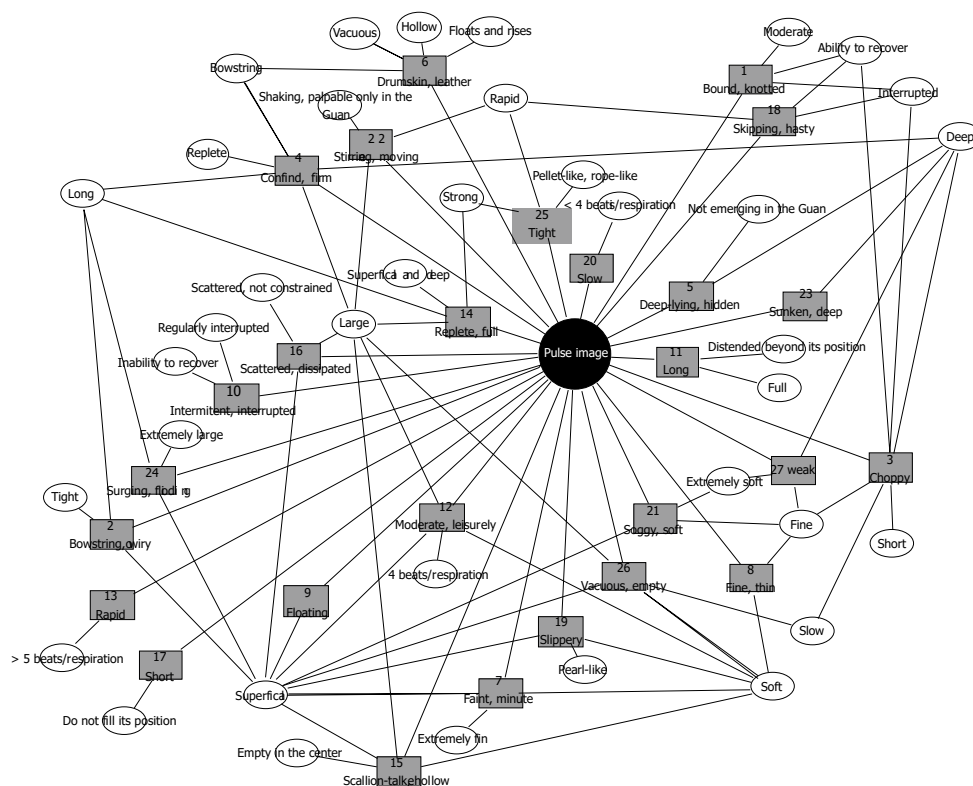


Figure 1 Pulse image network. The classic pathologic 27 pulse images (greyish, rectangular nodes) described by common attributes (whitish, ellipsoid nodes) derived from categories (frequency, rhythm, wideness, depth, and qualities). Notice that there are pulse images described by exclusive attributes, while other pulse images are described by shared attributes.

tion, auscultation and olfaction, inquiry and palpation. The most striking difference is that even today Chinese medicine health providers do not make use of any complementary exam or equipment (eg, arterial tonometry, imaging or laboratorial data), thus relying exclusively on the subjective assessment of the five senses for confirmation or exclusion of possible patterns. Among these examinations, pulse palpation is probably the most famous and intriguing one, since antiquity until present days^[22].

Fundamental attributes of the arterial pulse such as frequency, rhythm, wideness, and depth are shared between Chinese and evidence-based medical practices. Descriptions of abnormal pulses as palpated at either the radial or carotid artery are established for clinical diagnosis of patients with cardiovascular diseases (CDV)^[23]. Chinese medicine practitioners also make use of subjective attributes to describe their feeling of the pulse – the so-called *pulse image*^[22]. Figure 1 exhibits the network of all 27 pathological pulse images from descriptions arranged by attribute^[22] as generated by Cytoscape 3.0.0^[24]. It can be observed that there are pulse images described by

exclusive attributes (eg, “rapid” or “short” pulse), while other pulse images are described by shared attributes (eg, “weak” or “fine” pulse). In particular, the “deep”, “fast”, “slippery”, “strong”, “thin” and “wiry” pulse images are frequently observed in patterns related to SAH (eg, wiry pulse = 52%, thin pulse = 25.6%, deep pulse = 7%)^[12]. Therefore, it is possible to assert that there is a relationship between the abnormal pulses and pulse images, although no evidence on this specific relationship in patients with SAH have been presented so far using quantitative pulse wave analysis.

In the last decades, pulse wave analysis using radial artery tonometry along with mathematical simulation and modeling has been used for the noninvasive assessment of both anatomic and functional status of arteries^[25]. For instance, previous studies showed that patients with SAH may present increased pulse wave velocity and decreased radial artery compliance^[25], medium-sized arteries hypertrophic remodeling^[26], and impaired flow-mediated vasodilation characterized by smaller and slower radial artery vasodilation^[27,28]. These adaptive characteristics

Table 2 Summary description of studies on the neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines

Ref.	Study characteristics	Main results	Main limitation
Anatomical variations of vessels Chen <i>et al</i> ^[43]	Cross-sectional observational study One hundred healthy subjects, of normal or abnormal pulses forty-six with pancreatitis, forty-two using an auto-regressive model with duodenal bulb ulcer, twenty- for analysis of wrist pulse signals two with appendicitis, and third- (blood flow signal) and a support eight with acute appendicitis vector machine	Accuracy of 82% for classification	Ultrasound-based blood flow measurements was subjected to manual positioning and operator experience Only one position was investigated (above the styloid process) Pattern differentiation was performed (in either group) and the results were not related to Chinese medicine theory
Huang <i>et al</i> ^[44]	Cross-sectional observational study Thirty normal subjects and thirty patients with palpitation	Higher spectral harmonic energy ratio in patients	Only 10 s were evaluated at each position Palpitation was only characterized by the evidence-based medicine and no correspondence to patterns was established Pattern differentiation was performed in either group and the results were not related to Chinese medicine theory Lack of relationship between spectral harmonic energy ratio and Chinese medicine theory for pulse palpation
Hu <i>et al</i> ^[45]	Cross-sectional observational study Six normal subjects (all male)	No significant difference was observed on pulse waveform parameters obtained with single or array sensors Significant differences were observed among depths	Only one position was investigated (above the styloid process) Pattern differentiation was performed in either group and the results were not related to Chinese medicine theory

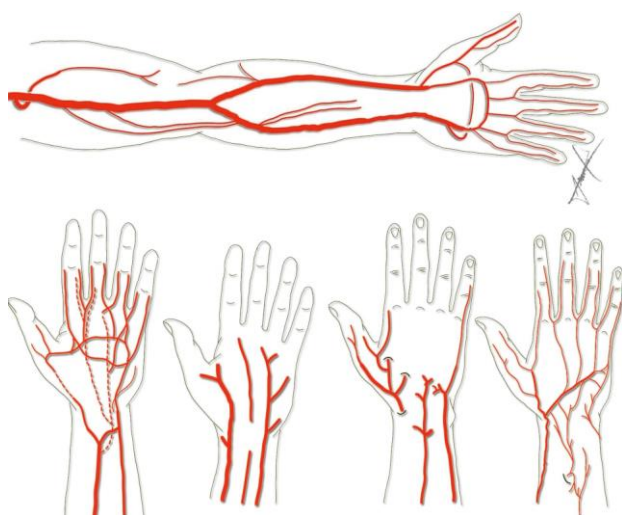


Figure 2 Anatomical drawings on variations of the course of the radial artery. Top: Most frequent arterial pattern of the radial artery. Bottom: Examples of anatomical variations of the radial artery at the wrist.

may strongly impact on the perception of the pulse as palpated at the radial artery and are reflected in the pulse waveform signal as collected using arterial tonometry. For instance, a study showed that some spectral harmonics of the pressure pulse waveform (C0, C1, C3, C4 and C6) are higher in patients with SAH as compared to health controls^[29]. However, a more recent study^[30] failed to find a relationship between the traditional method of 'simultaneous pressing' for wrist pulse palpation and the spectral harmonics assigned to the respective internal organs.

Herbal therapy

In the context of therapeutics for SAH, it was recently

proposed to merge the ancient knowledge with the current one, yielding "the earlier the better for treating who and what are not yet ill"^[31]. This proposal also reflects the epidemiologic interpretation of traditional Chinese medicine while it is in agreement with the natural history of patterns related to SAH.

The use of herbs, minerals, and animal parts to compose medicinal formulas is acknowledged as the oldest therapeutic method in Chinese medicine. Considerable advances were recently achieved in the field of antihypertensive drugs, with several drug classes available for optimization of blood pressure control^[3]. However, limited efficacy for reducing blood pressure levels and side ef-

fects are among the factors that lead researchers to study other therapeutic resources, including natural compounds used in traditional medicine recipes. A large number of information about cardioprotective food is currently available and the United States Food and Drugs Administration approved and recommended some of them, even though studies are not definitive about them.

More specifically related to Chinese medicine, a recent systematic review summarized evidences in favor of Chinese herbal therapy for patients with patterns related to SAH^[32]. There are formulas that have been used widely in clinical practice for treatment of hypertension such as the *Banxia Baishu Tianma Tang* (Decoction of Pinellia ternate, Atractylodes and Gastrodia elata), *Da Chaihu Tang* (Major Bupleurum Decoction), *Liu Wei Dihuang Wan* (Pill of Rehmannia), and *Banxia Baishu Tianma Tang* (Decoction of Pinellia ternate, Atractylodes macrocephala, and Gastrodia elata). The general effects observed in previous studies include the reduction of blood pressure variability, inhibition of the activity of sympathetic nerve, blocking of the renin-angiotensin system, improvement of endothelial function and insulin resistance, and prevention of TOD^[32]. Altogether, it is possible to assert that ancient Chinese medicine practitioners were aware of the potential benefits of herbs on the cardiovascular system. Despite these whole-body effects, there are still some challenges for a large-scale usage of herbal therapy for Chinese medicine patterns related to SAH including the quality control of compounds, interaction among formula's compounds, and dose-response effects.

NEGLECTED ISSUES

In this section, the anatomical variations of vessels and comparative physiology are discussed. These issues are considered neglected because previous researches on integrative medicine ignored these aspects as related to the studies' main outcomes. Thus, these issues must be considered in future studies as factors for analysis and not as issues that could be assumed negligible. Table 2 presents summary information about the studies cited in this section.

Anatomical variation of vessels

The radial artery is classically described at the wrist as passing deep to the tendons of the anatomical snuff-box (Figure 2, top). However, variations in the arterial pattern-*i.e.*, number and/or course of the arteries-of the upper limb have been observed frequently either in routine dissections or in clinical practice^[33] and are of both clinical and surgical significances^[34-39]. Variations in the origin and proximal course of this artery are the most common anomalies found in the forearm (Figure 2). For instance, a study with 150 routine dissections of the brachio-antebrachial arterial axis from adults cadavers and 10 from full-term fetuses found that 7 cases showed high origin of the radial artery, and were divided into 2 groups where one had the presence of a median artery (3

cases) and the other had the absence of the artery (4 cases)^[40]. Moreover, radial artery tortuosity, hypoplasia, and stenosis were observed in patients undergoing transradial coronary intervention^[41].

Chinese medicine literature states that the wrist pulse is generally felt above the styloid process of the radius and nearby proximal-distal regions in the arterial course, and that it is possible not to feel the pulse at these locations; in this case, one can feel the pulse at the external aspect of the wrist-and most importantly, it is not a sign of disease^[42]. Thus, ancient Chinese medicine scholars were aware of the existence of anatomical variations of arteries and on the distinction between pulse images resulting from normal variations and morbid patterns.

Studies have been focusing on the modernization of Chinese medicine by incorporating devices (*i.e.*, pressure sensors) and automated methods (*i.e.*, software tools) to acquire pressure data from the radial artery^[43-45]. However, it is intriguing that in spite of the above-cited traditional and current knowledges, none of these studies considered the anatomical variation as a confounding factor for either qualitative or quantitative pulse image analysis. Patients with hypertension are at an increased risk of presenting radial artery tortuosity^[46]. Because the geometrical characteristics of the radial artery determine the transmission of the pressure pulse waveform along the vessel^[26], it is expected that patients with SAH present pulse image characteristics due to arterial tortuosity, vascular remodeling, or both. Therefore, the anatomical variation of the radial artery cannot be neglected in future studies on pulse image analysis since it may help explain the qualitative or quantitative observed pulse image.

Comparative physiology

Recognized as the Father of western Medicine, Hippocrates (460-375 BC) and Huangdi (2695-2589 BC), reference inside the oldest known treatise of medicine in existence (the *Huangdi Neijing*) had in common in their discussions the use of acupuncture for treatment of various diseases, including coronary artery disease^[47]. Hippocrates advocated the theory of four humors-earth, air, fire and water-when trying to explain the pathogenesis of a disease, analogous to the five-phase theory of Huangdi-wood, fire, earth, metal and water. This example of comparative reasoning can be extended to all major fields of medical knowledge in Chinese and evidence-based medicines: anatomy, physiology, semiology, pathophysiology, and therapy. It is acknowledged that there are important conceptual differences between these medical practices as related to the body structures^[48], but strong similarities are empirically present at the functional level. As related to the circulatory system, Chinese medical theory also recognize its role on several functions such as the whole-body integration for distribution of substances, regulation of body temperature, and the relationship between circulation and life support^[48].

Researchers are investigating Chinese medicine searching for anatomical and/or physiological explana-

tions for the phenomena related to the safety-efficacy of interventions in the patients with SAH and other CVD^[10]. However, it is apparent that no comparative analysis have been systematically performed between Chinese and evidence-based medical theories. More specifically, it is not a matter of translation of terms from Chinese to English, but to properly transpose the interpretation of Chinese medicine knowledge to its counterpart in evidence-based medicine. For instance, such comparative reasoning may help explain: (1) the strong association observed between descriptions of TOD and patterns in patients with SAH; and (2) the similarities and dissimilarities between abnormal pulses, quantitative pulse waveform analysis, and qualitative pulse images. Therefore, it is recommended to not neglect the study of a comparative physiology between these two medical practices since it may improve our understanding on the natural history of SAH and the potential benefits of an integrated approach to patients undergoing cardiac rehabilitation programs.

DISCUSSION

Complementary and alternative medicine (CAM) are increasingly available and used for health care. A study^[49] that analyzed data on CAM use among patients with CVD found that 36% of patients with CVD had used CAM in the previous 12 mo and 10% respondents used CAM specifically for their cardiovascular conditions—among which 5% for hypertension, 2% for coronary disease, and 3% for vascular insufficiency. The same study showed that cardiac patients use mind-body therapies including deep-breathing exercises, group support, hypnosis, meditation, relaxation, *taijiquan*, *yoga*, and *shiatsu*, among others^[49]. Acupuncture, herbal Chinese medicine, moxibustion, cupping, Chinese massage, *qigong* and *taijiquan*, and dietary therapy^[50], when associated to antihypertensive medication significantly reduced systolic blood pressure (-8 mmHg) and diastolic blood pressure (-4 mmHg) with no heterogeneity detected, although given the poor methodological quality and small sample sizes of most acupuncture trials, the notion that acupuncture may lower high blood pressure remains inconclusive^[51].

In summary, the asserted issues highlighted in this paper stimulate the increasing use of Chinese medicine for health care and the continuity of research on integrative medicine in the cardiovascular field. Conversely, the neglected issues poses additional challenges that must not be overlooked in future research on this topic so that the integration of both traditional and current knowledge may be of benefit to the population with CVD.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Leonardo Armond for providing the hand-made anatomical drawings.

REFERENCES

- 1 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J.

Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; **22**: 11-19 [PMID: 15106785]

- 2 Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2012; **7**: e48255 [PMID: 23118964 DOI: 10.1371/journal.pone.0048255]
- 3 Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert* 2007; **25**: 1105-1187 [PMID:17563527 DOI:10.1097/HJH.0b013e3281fe975a]
- 4 Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther* 2006; **111**: 771-791 [PMID: 16488477 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.12.003]
- 5 Hernández N, Torres SH, Finol HJ, Vera O. Capillary changes in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Anat Rec* 1999; **256**: 425-432 [PMID: 10589028]
- 6 Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; **370**: 591-603 [PMID: 17707755 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61299-9]
- 7 Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension* 2007; **50**: 1026-1032 [PMID: 18025294 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097667]
- 8 Gusmão JL, Mion D, Pierin AM. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications. *Clinics* (Sao Paulo) 2009; **64**: 619-628 [PMID: 19606236 DOI: 10.1590/S1807-59322009000700003]
- 9 Guang JY. The mode of thinking in Chinese clinical medicine: characteristics, steps and forms. *Clin Acupunct Orient Med* 2001; **2**: 23-28 [DOI: 10.1054/caom.2001.0075]
- 10 Wang J, Xiong X. Evidence-based chinese medicine for hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; **2013**: 978398 [PMID: 23861720 DOI: 10.1155/2013/978398]
- 11 Ferreira AS, Lopes AJ. Chinese medicine pattern differentiation and its implications for clinical practice. *Chin J Integr Med* 2011; **17**: 818-823 [PMID: 22057410 DOI: 10.1007/s11655-011-0892-y]
- 12 Luiz AB, Cordovil I, Filho JB, Ferreira AS. Zangfu zheng (patterns) are associated with clinical manifestations of zang shang (target-organ damage) in arterial hypertension. *Chin Med* 2011; **6**: 23 [PMID: 21682890 DOI: 10.1186/1749-8546-6-23]
- 13 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; **63**: 1391-1398 [PMID: 6452972 DOI: 10.1161/01.CIR.63.6.1391]
- 14 Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study.



- JAMA 1995; **274**: 1846-1851 [PMID: 7500533 DOI: 10.1001/jama.1995.03530230032026]
- 15 **Skoog I**, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**: 1141-1145 [PMID: 8609748 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90608-X]
 - 16 **Kilander L**, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; **31**: 780-786 [PMID: 9495261 DOI: 10.1161/01.HYP.31.3.780]
 - 17 **Longstreth WT**, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; **27**: 1274-1282 [PMID: 8711786 DOI: 10.1161/01.STR.27.8.1274]
 - 18 **Vermeer SE**, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; **34**: 1126-1129 [PMID: 12690219 DOI: 10.1161/01.STR.0000068408.82115.D2]
 - 19 **Prins ND**, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1531-1534 [PMID: 15477506 DOI: 10.1001/archneur.61.10.1531]
 - 20 **Chan CL**, Wang CW, Ho RT, Ho AH, Ziea ET, Taam Wong VC, Ng SM. A systematic review of the effectiveness of qigong exercise in cardiac rehabilitation. *Am J Chin Med* 2012; **40**: 255-267 [PMID: 22419421 DOI: 10.1142/S0192415X12500206]
 - 21 **Yeh GY**, Wang C, Wayne PM, Phillips RS. The effect of tai chi exercise on blood pressure: a systematic review. *Prev Cardiol* 2008; **11**: 82-89 [PMID: 18401235 DOI: 10.1111/j.1751-7141.2008.07565.x]
 - 22 **de Sá Ferreira A**, Lopes AJ. Pulse waveform analysis as a bridge between pulse examination in Chinese medicine and cardiology. *Chin J Integr Med* 2013; **19**: 307-314 [PMID: 23546634 DOI: 10.1007/s11655-013-1412-z]
 - 23 **Vlachopoulos C**, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000; **25**: 303-367 [PMID: 10822214 DOI: 10.1067/mcd.2000.104057]
 - 24 **Shannon P**, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, Amin N, Schwikowski B, Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003; **13**: 2498-2504 [PMID: 14597658 DOI: 10.1101/gr.1239303]
 - 25 **Ferreira AS**, Santos MA, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Meas* 2004; **25**: 37-50 [PMID: 15005303 DOI: 10.1088/0967-3334/25/1/004]
 - 26 **Ferreira AS**, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Three-section transmission-line arterial model for noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomed Signal Process Control* 2009; **4**: 2-6 [DOI: 10.1016/j.bspc.2008.07.001]
 - 27 **Ferreira AS**, Barbosa Filho J, Souza MN. Model for post-occlusive reactive hyperemia as measured noninvasively with pressure pulse waveform. *Biomed Signal Process Control* 2011; **6**: 410-413 [DOI: 10.1016/j.bspc.2010.11.003]
 - 28 **Ferreira AS**, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Noninvasive pressure pulse waveform analysis of flow mediated vasodilation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomed Signal Process Control* 2012; **7**: 616-621 [DOI: 10.1016/j.bspc.2012.03.001]
 - 29 **Lu WA**. Pulse spectrum analysis in primary hypertension patients. *Taipei City Med* 2006; **3**: 859-868
 - 30 **Ferreira AS**. Resonance phenomenon during wrist pulse-taking: A stochastic simulation, model-based study of the 'pressing with one finger' technique. *Biomed Signal Process Control* 2012; **8**: 229-236 [DOI: 10.1016/j.bspc.2012.10.004]
 - 31 **Ferreira Ade S**. Integrative medicine for hypertension: the earlier the better for treating who and what are not yet ill. *Hypertens Res* 2013; **36**: 583-585 [PMID: 23575381 DOI: 10.1038/hr.2013.15]
 - 32 **Xiong X**, Yang X, Liu Y, Zhang Y, Wang P, Wang J. Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: perspective of modern science. *Hypertens Res* 2013; **36**: 570-579 [PMID: 23552514 DOI: 10.1038/hr.2013.18]
 - 33 **Lippert H**, Pabst R. Arterial Variations in Man. New York: Springer, 1985: 71-77
 - 34 **Cohen SM**. Accidental intra-arterial injection of drugs. *Lancet* 1948; **252**: 409-416 [DOI: 10.1016/S0140-6736(48)90986-6]
 - 35 **Hazlett JW**. The superficial ulnar artery with reference to accidental intra-arterial injection. *Can Med Assoc J* 1949; **61**: 289-293 [PMID: 18148099]
 - 36 **Moormack LJ**, Cauldwell EW, Anson BJ. Brachial and antebrachial arterial patterns; a study of 750 extremities. *Surg Gynecol Obstet* 1953; **96**: 43-54 [PMID: 13015348]
 - 37 **Seldinger SI**. Arteries of the extremities. In: Handbuch Medizinischer Radiologie. Deitelm L, Olsson O, Strnad F, Vieten H, Zuppinger A, editors. Berlin: Springer, 1964: 400-472
 - 38 **Jurjus A**, Sfeir R, Bezirdjian R. Unusual variation of the arterial pattern of the human upper limb. *Anat Rec* 1986; **215**: 82-83 [PMID: 3706795]
 - 39 **Tountas CHP**, Bergman RA. Anatomic Variations of the Upper Extremity. New York: Churchill Livingstone, 1993: 196-210
 - 40 **Rodríguez-Baeza A**, Nebot J, Ferreira B, Reina F, Pérez J, Sañudo JR, Roig M. An anatomical study and ontogenetic explanation of 23 cases with variations in the main pattern of the human brachio-antebrachial arteries. *J Anat* 1995; **187** (Pt 2): 473-479 [PMID: 7592009]
 - 41 **Yokoyama N**, Takeshita S, Ochiai M, Koyama Y, Hoshino S, Isshiki T, Sato T. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; **49**: 357-362 [PMID: 10751755]
 - 42 **Li SZ**. In: Flaws B, translator. The Lakeside Master's Study of the pulse: a translation of the Bin Hu Mai Xue Bai Shuo Jie. Boulder: Blue Poppy Press Enterprise, Inc., 1999
 - 43 **Chen Y**, Zhang L, Zhang D, Zhang D. Computerized wrist pulse signal diagnosis using modified auto-regressive models. *J Med Syst* 2009; **35**: 321-328 [DOI: 10.1007/s10916-009-9368-4]
 - 44 **Huang CM**, Wei CC, Liao YT, Chang HC, Kao ST, Li TC. Developing the effective method of spectral harmonic energy ratio to analyze the arterial pulse spectrum. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; **2011**: 342462 [PMID: 21845200 DOI: 10.1093/ecam/nek054]
 - 45 **Hu CS**, Chung YF, Yeh CC, Luo CH. Temporal and spatial properties of arterial pulsation measurement using pressure sensor array. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; **2012**: 745127 [PMID: 21754947]
 - 46 **Li L**, Zeng ZY, Zhong JM, Wu XH, Zeng SY, Tang EW, Chen W, Sun YH. Features and variations of a radial artery approach in southern Chinese populations and their clinical significance in percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2013; **126**: 1046-1052 [PMID: 23506576 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122966]
 - 47 **Cheng TO**. Hippocrates and cardiology. *Am Heart J* 2001; **141**: 173-183 [PMID: 11174329 DOI: 10.1067/mhj.2001.112490]
 - 48 **O'Connor J**. Bensky D. Acupuncture a comprehensive text. Seattle: Eastland Press, 1987
 - 49 **Yeh GY**, Davis RB, Phillips RS. Use of complementary therapies in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 673-680 [PMID: 16923460 DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.051]
 - 50 National Center for Complementary and Alternative Medi-

Ferreira AS et al. Asserted and neglected issues in hypertension

cine, December 2012. Available from: URL: <http://nccam.nih.gov>
51 Lee H, Kim SY, Park J, Kim YJ, Lee H, Park HJ. Acupuncture

for lowering blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2009; **22**: 122-128 [PMID: 19008863 DOI: 10.1038/ajh.2008.311]

P- Reviewers: Izawa KP, Jankowski P **S- Editor:** Ji FF
L- Editor: A **E- Editor:** Wu HL



Manuscrito #2 aceito – *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*

Carta de aceite

De: **Journal of Acupuncture and Meridian Studies** editorial@journalams.com
 Assunto: [JAMS] Final decision of your manuscript
 Data: 16 de junho de 2015 04:00
 Para: arthur_sf@ig.com.br, arthurde@unisuamdoc.com.br
 Cc: nathaliamoura.fisio@gmail.com, nathaliamoura.fisio@gmail.com

Ms. Ref. No.: JAMS-D-15-00017R1
 Title: Pulse waveform analysis of Chinese pulse images and its association with disability in hypertension
 Journal of Acupuncture and Meridian Studies

Dear Dr. Arthur Sá Ferreira,

Regarding your manuscript, we have made a decision, Revise. The editorial office of JAMS has been enforcing English polishing by native speakers for all accepted articles at your expense within 2 weeks. And we are going to accept your manuscript after English polishing.

Regarding English polishing, we assigned Dr. Edward Button as our in-house expert in English polishing. We advise you to get English polishing either Dr. Button or some other qualified native speaker who works professionally on this. In addition, please submit a certificate that can prove your manuscript has been edited by a native English speaker with your revised manuscript. If your manuscript's language polishing takes more than 2 weeks the publication schedule of the manuscript could be delayed. After submission of the final manuscript, it will be published online ahead of the printed version. For your convenience, we introduce trustworthy sources for such a review:

1. Dr. EDWARD J. BUTTON

Currently, Dr. Button is reviewing abstracts for publication in JAMS, and other documents upon our request. Regarding his editing services, you can check the curriculum vitae provided below.

2. Editing Services by Elsevier

Elsevier is the current publisher of our journal. If you would like them to edit your paper and need further information, please access the web as below.
<http://www.elsevier.com/wps/find/authorsview.authors/authorservices>

If you choose to use one of the above sources to review and suggest improvements to your paper, as the next step in the editing process, you should contact that source directly. Also, you need to complete your work within two weeks and send the revised manuscript to us by EES.

And you are fully responsible for the correction of the manuscript. Please, check the figures if they are correct as a corresponding author.

If you are submitting a revised manuscript, please also:

- a) outline each change made (point by point) as raised in the reviewer comments
AND/OR
- b) provide a suitable rebuttal to each reviewer comment not addressed

To submit your revision, please do the following:

1. Go to: <http://ees.elsevier.com/jams/>
 2. Enter your login details
 3. Click [Author Login]
- This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Needing Revision]

If you have any inquires, feel free to contact us. (editorial@journalams.com)
 Thank you for your contribution to our journal.

Sincerely,

Jungdae Kim
 Managing Executive Editor
 Journal of Acupuncture and Meridian Studies

[Attachment]

Language Editing Services by Dr. Edward Button

Language editing offers high-quality English language editing for researchers preparing articles for publication in international scientific and medical Journals and will ensure that the English language in your manuscript is clear and free of distracting errors before you submit.

Language Editing Service includes:

- Correcting spelling, grammatical and punctuation errors
- Checking for problems in parallelisms, tense and conjugations
- Eliminating improper language and poor word choice
- Conforming to your choice British or American English

Pulse waveform analysis of Chinese pulse images and its association with disability in hypertension

Running title: Pulse analysis in hypertension: Study protocol

Category of paper: Protocol (Protocol & Technical Notes)

Authors: Nathalia Gomes Ribeiro de Moura¹, Arthur de Sá Ferreira¹

Affiliations: Laboratory of Computational Simulation and Modeling in Rehabilitation, Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Corresponding author: Arthur de Sá Ferreira, D.Sc., Centro Universitário Augusto Motta, Praça das Nações 34, 3º andar, Bonsucesso, Rio de Janeiro, CEP 21041-010, RJ, Brazil, phone: +5521 38829797 (extension 1012), fax number: +5521 25642244, e-mails: arthur_sf@ig.com.br; arthurde@unisuamdoc.com.br

Financial support

This study is supported by the grant (nº E-26/103.066/2012) from the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Abstract word count: 199

Main text word count: 2181 (without references)

References: 35 (857 words)

Text elements: 2 figures

Abstract

Hypertension affects functional capacity and quality of life. Pulse wave analysis (PWA) quantifies the pulse waveform propagation and its changes resulting from arterial remodeling. Pulse image analysis (PIA) in traditional Chinese medicine (TCM) contributes for pattern differentiation and therapeutic intervention. This protocol study aims to evaluate the relationship between PWA and PIA parameters for the identification of patterns in patients with hypertension, and its association with functional capacity. In this observational, cross-sectional study protocol 40 patients will be subjected to clinical and laboratorial examinations for assessment of risk factors for cardiovascular disease (CVD) and pattern differentiation. PWA will be noninvasively performed at the radial artery for estimation of pulse wave velocity, arterial compliance, and reflection index. PIA will be performed for assessment of the nine indicators using the ‘simultaneous pressing’ method. Handgrip strength and physical activity will be assessed as functional outcomes. It is hypothesized an interaction effect between *patterns* and *pulse images* on the PWA parameters, and at least a weak association of functional outcomes with personal, hemodynamic and risk factors for CVD. Establishing PIA in patients with hypertension might allow the identification of early target-organ damage, standardization of PIA based on PWA, and unification of pulse diagnosis.

Keywords: Functional capacity; Hypertension; Traditional Chinese medicine; Rehabilitation; Study protocol.

1. Introduction

Hypertension is a major public health problem worldwide, being the cardiovascular disease (CVD) with the highest prevalence in developed countries [1]. Chronic hypertension affects functional capacity [2,3] and impacts on the quality of life of patients [4], often subjecting them to cardiac rehabilitation. High blood pressure acts silently through arterial remodeling [5] until signs or symptoms secondary to damages to target-organs (TOD) [1] or the skeletal muscle [6] occur. Clinical history, physical examination, and complementary exams are needed to monitor the disease progress and the effects of therapeutic interventions [1]. In this sense, pulse waveform analysis (PWA) is a noninvasive and reliable method for assessment of the cardiovascular system based on the phenomenon of waveform propagation and reflection throughout the arterial system [7]. PWA can be performed at both central and peripheral arteries such as the aorta and radial arteries, respectively, and evidence shows that variables from PWA of proximal arteries are similar to those obtained from peripheral ones [8].

Traditional Chinese medicine (TCM) is a traditional health practice with systematic-philosophic reasoning based on the relationships between humanity and Nature. TCM experts do not diagnose *diseases*, but they identify *patterns* as their morbid counterpart. Currently, the paradigm of *pattern|disease* is advocated for research [9], i.e. patterns are studied within the context of a given disease. Contemporary literature relates five patterns to patients with hypertension identifiable using inspection, auscultation-olfaction, inquiry, and palpation [10-15]. Even nowadays, pulse image analysis (PIA) is an important diagnostic procedure in TCM [16,17] performed on the radial artery bilaterally at three different positions and depths, setting the so-called nine indicators [18-20].

Previous studies achieved important findings due to advances in biomedical instrumentation, albeit with major limitations either from the traditional or conventional

medicines perspectives. Theories developed in animal models were not experimented in humans, and presented no theoretical correspondence with TCM [21,22]. Findings from healthy participants cannot be extrapolated to other populations without proper evidence [23-25] and incomplete descriptions of diagnostic criteria for hypertension and traditional descriptions of PIA were also found [24,26]. Finally, a lack of comparison among patterns of hypertensive was found [26]. Most importantly, the relationship between PWA and PIA among TCM patterns of hypertension, as well that between those patterns and functional capacity, remains unknown.

Considering that structural and functional changes in hypertension impact primarily in the arteries and thus determine the waveform morphology, that patients with hypertension presents with different phenotypes due to gene-environment interactions, and that the radial artery can be used for both PWA and PIA, we hypothesized that variables related to PWA might have sufficient information to describe PIA. Therefore, this study protocol aims to describe the PIA using PWA variables in patients with hypertension, to compare the variables from PWA and PIA among hypertension-related patterns, and to quantify the association between PWA and PIA variables with clinical and functional characteristics of the sample.

2. Materials

A print case report form (CRF) was developed to collect data from each participant regarding all procedures (Supplementary file 1). Primary data obtained from the paper CRF will be typed in an electronic worksheet developed in Excel for Mac (Microsoft Corp., USA) with data formatting and data validation of entries. Secondary data will be calculated by equations inserted in the spreadsheet. Statistical analysis will be performed using SPSS 22 (IBM Corp., USA) after data importing.

The Arterial Function Analysis system (AFA) [27-29] will be used to acquire

noninvasive blood pressure signals. The software was developed in LabVIEW 8.0 (National Instruments, USA) and controls a preamplifier circuit connected to a 14-bit acquisition board (USB 6009, National Instruments, USA). Noninvasive piezoelectric transducers (PT-102, iWorx Systems Inc., USA) will be attached to the upper arm with Velcro straps.

The Pattern Differentiation Algorithm (PDA) will be used for pattern differentiation and was also developed in LabVIEW 8.0. Data from the electronic worksheet will be imported into PDA for automated pattern differentiation. The accuracy of PDA for pattern differentiation was 94.7% (sensitivity = 89.8%; specificity = 99.5%) [30].

3. Timing and study design

This is an observational, cross-sectional protocol study with prospective admission of cases. Figure 2 exhibits the study flowchart with respective timing of each procedure. The same examiner, a certified TCM expert after a two-year training period that has six years of TCM clinical practice, will make all procedures and measurements.

PLEASE INSERT FIGURE 2 HERE

3.1 Ethics

This study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee prior to its execution (CAAE 34723714.2.0000.5235). Participants must sign a written informed consent form to participate in this study after an explanation about the study aims, potential risks and benefits associated with their participation.

3.2 Participant recruitment, inclusion, and exclusion criteria

Data will be collected at the Division of Arterial Hypertension at the National Institute of Cardiology (Rio de Janeiro, RJ) between 0800 and 1100 AM as recommended for PWA [7] and PIA [18,19] from September 2014 to June 2015. Patients enrolled for antihypertensive drug treatment will be addressed for eligibility by checking the following inclusion and exclusion criteria. Medications used will be annotated for possible analysis of their effects on the studied variables.

Participants who simultaneously meet the following criteria will be included in the study: age ≥ 18 years; clinical diagnosis of primary systemic arterial hypertension confirmed by complementary exams; absence of valvular disease, ventricular dysfunction or severe cardiac arrhythmias; and signing the written informed consent form. Participants will be excluded if they lack of complete data related to control or outcome variables. Participants using pharmacological antihypertensive treatment will not be excluded and their treatments will not be suspended, as they may characterize patients with resistant hypertension.

4. Procedures

4.1 Clinical and laboratorial examination

A disease-specific questionnaire will be used for collection of manifestations corresponding to the following five patterns: Liver-fire blazing upwards; Kidney-*yin* deficiency and Liver-*yang* rising; Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder; *Qi* and blood deficiency leading to Liver-*yang* rising; or Kidney-*yin/yang* deficiency [31].

The functional outcomes evaluated in this study comprise physical activity and grip strength. Physical activity will be assessed using the self-administered, short-form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Physical activity level will be categorized as: very active, active, irregularly active, or sedentary [32]. Grip strength will be measured using the self-reported dominant hand. The participant will be asked to sit

comfortably with the shoulders in the anatomical position, the elbow of the dominant upper extremity flexed at 90° at the chair's arm, and the non-dominant hand relaxed over the thigh. The handgrip will be adjusted in the dynamometer individually before measurement such that the proximal haste will be located closer to the body above the phalanges of fingers II-III-IV. Three maximal voluntary contractions will be performed lasting 5 s each with a 60-s interval between contractions, being the largest value used as the representative grip strength [33].

Other personal variables include [1]: weight and height as measured by a analog scale (0.1 kg) and stadiometer (0.01 m); the Quetelet index (BMI: $\text{weight}/\text{height}^2$); self-reported duration of hypertension; SBP, DBP, and heart rate (HR) (BP3AF1-3 model, G-TECH, China) after a 10-minute rest in sitting position; pulse pressure (PP = SBP-DBP) and mean arterial pressure (MAP = $\text{DBP} + \text{PP}/3$); current medications; left ventricular hypertrophy as assessed from the electrocardiogram; and laboratory analysis of blood. Control variables will be used for classification of hypertension grade and obesity grade [34]. Additionally, the following risk factors for CVD will be assessed: cigarette smoking; smoking history; obesity; sedentary; dyslipidemia and diabetes mellitus [35]; history of premature CVD; TOD to the heart, kidney, and brain and eyes.

4.2 PIA

PIA will be performed using the 'simultaneous pressing' technique from the deepest level to the surface in both wrists according to traditional methods [18-20]. Briefly, the patient will be sitting for 10 minutes before examination and will be instructed to calm down his breathing. The examiner will be facing the patient to perform pulse taking; the middle finger will be placed on the skin over the styloid process of the radius bone (*i.e. guan* position) and the index and annular finger will rest naturally proximal and distal to *guan* (*i.e. cun* and *chi* positions, respectively). The radial artery will be pressed until complete obliteration is felt

(i.e. ‘bone level’) and then the pressure will be relieved in three stages to account for the pulse depth. Pulse speed will be reported based on the quantity of patient’s heartbeats felt during a complete respiratory cycle (i.e. inspiration followed by exhalation) of the examiner. Fundamental aspects of the PIA will be annotated as follows: strength (strong or weak), depth (superficial or deep), speed (slow, moderate, or fast) and rhythm (regular or intermittent).

4.3 PWA

PWA will be performed with the patient in after a 10-minute rest in lying position. The participant will be instructed to remain still during data collection to reduce motion artifacts in the signal. Piezoelectric transducers will be placed using adjustable Velcro® straps on the wrist over the radial artery (*guan* position) and on the elbow over the brachial artery, both at the right side of the body. The linear distance between transducers (Δx) will be used for further calculations. Pressure pulse waveform signals will be captured at a sampling rate of 1.0 kHz during 60 s.

Pulse wave velocity (*PWV*) will be automatically calculated by the ratio between Δx and time interval to travel between sites [27]. Arterial compliance (*AC*) will be estimated using the three-section transmission-line model and an optimization algorithm [28]. The morphology of the pulse will be quantified using the reflection index ($IR_{1,2}$) estimated using an optimization algorithm [29]. All above-cited parameters are averaged over the same sequence of 10 heartbeats. Those parameters were selected because they are related to changes in arterial stiffness (*PWV*, *AC*) and total peripheral resistance ($IR_{1,2}$) due to arterial remodeling in hypertension [27-29]. Other parameters (e.g. amplitude of the waveform, area under the pressure pulse waveform) are available for PWA but were not included in the study protocol because the system for data acquisition obtains blood pressure signals in raw, relative units (i.e. Volts) rather than absolute pressure (i.e. mmHg). It is worth noticing that

PWV , AC , and $IR_{1,2}$ do not require absolute values of blood pressure but only scaled waveform morphologies [27].

PLEASE INSERT FIGURE 1 HERE

4.4 Statistical analysis plan

Considering the association of PWA and PIA with functional capacity as the main outcome, it is required a minimum sample of 36 subjects to observe at least a weak association of ± 0.41 , $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$). Considering further the reliability for PIA, it is required a minimum sample of 30 subjects to observe at least a poor reliability of $\kappa_1 = 0.40$ ($\kappa_0 = 0.00$, $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$) for two measurements with binary variables. Therefore, to achieve representative results the highest estimated sample size, i.e. 36, is required to complete the study. Adjusting for potential data loss, the sample size was inflated by 10%, summing up a minimum of 40 subjects. Because of the subjective nature of PIA, a subsample of 15 participants will be assessed twice (30-minute interval) for estimation of intrarater reliability of each fundamental aspect of pulse images and hemodynamics.

Descriptive statistics will be displayed as mean $\pm$ SD, median [minimum; maximum] or absolute frequency (%) accordingly to the variable type. The F -test in two-way classifications with different number of observations per cell will be used to test the null hypothesis of no main or interaction effects for the factors *pulse image* on the PWA parameters and functional capacity. Associative statistical analyses will be performed using the Cramer's V coefficient to test the null hypothesis of no association ($\rho < 0.40$) between variables. Intrarater reliability for PIA and hemodynamics will be assessed using the Kappa (κ) coefficient and intraclass correlation coefficient ($ICC_{2,1}$), respectively, both with respective 95% confidence intervals. The value of statistical significance is $p < 0.05$.

5. Anticipated results

Because patterns related to hypertension are described by distinct pulse images, it is hypothesized an interaction effect between factors *patterns* and *pulse image* on the PWA parameters. Additionally, due to the chronic disabling nature of hypertension, it is expected that personal, hemodynamic, and risk factors for CVD to be at least weak associated ($\rho=0.40$) to the functional outcome variables. Finally, considering the subjective aspect of palpating pulse images and the training of the TCM rater, it is expected at least a slight ($\kappa=0.00$ to 0.20) or fair ($\kappa=0.21$ to 0.40) depending on the fundamental aspect under consideration, and at least fair reliability for hemodynamic variables ($ICC_{2,1}>0.41$).

The Chinese pulse diagnosis is essentially a subjective analysis: the quantification and standardization of pulse diagnosis for TCM experts is an urgent need that requires the transformation of qualitative descriptions into physical quantities. Parameters such as *PWV*, *AC*, and *IR_{1,2}* are markers of diagnosis and prognosis of CVD. Using PWA to understand PIA might improve the objectivity of pulse palpation in TCM, whereas even less experienced practitioners will achieve a more accurate diagnosis. Collectively, establishing PIA in patients with hypertension might allow the early identification of TOD and unification of pulse diagnosis.

Disclosure statement

We declare there we have no conflicts of interest regarding this manuscript.

Funding

This study is supported by the grant (nº E-26/103.066/2012) from the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rédon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert* 2013;31(7):1281-357.
2. Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension* 2007;50(6):1026-32.
3. Ramos RA, Guimarães FS, Cordovil I, Ferreira AS. The six-minute walk distance is a marker of hemodynamic-related functional capacity in hypertension: a case-control study. *Hypertension Res* 2014;37(8):746-52.
4. Gusmão JL, Mion Jr D, Pierin AMG. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications. *Clinics* 2009;64(7):619-29.
5. Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther* 2006;111(3):771-91.
6. Hernández N, Torres SH, Finol HJ, Vera O. Capillary Changes in Skeletal Muscle of Patients with Essential Hypertension. *Anat Record* 1999;256(4):425-32.
7. Bortel LMV, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C., Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task-force III: Recommendations for the user procedures. *Am J Hipertension* 2002;15(5):445-52.
8. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2008;51(1):112-8.
9. Shin BC, Kim S, Cho YH. Syndrome pattern and its application in parallel randomized controlled trials. *Chin J Integr Med* 2013;19(3):163-71.
10. O'Connor J, Bensky D. *Acupuncture a Comprehensive Text*. Seattle: Eastland Press,

- 1987.
11. Auteroche B, Navailh P. O diagnóstico na medicina chinesa. São Paulo: Editora Andrei, 1986.
12. Maciocia G. Os Fundamentos da Medicina Chinesa: Um Texto Abrangente para Acupunturistas e Fitoterapeutas. São Paulo: Roca, 1996.
13. Yamamoto C. Pulsologia: Arte e Ciência do Diagnóstico na Medicina Oriental. 2nd ed. São Paulo: Ground, 1998.
14. Ross J. Combinação Dos Pontos de Acupuntura: a Chave para o Êxito Clínico São Paulo: Roca, 2003.
15. Maciocia G. Diagnóstico na Medicina Chinesa: Um Guia Geral. São Paulo: Roca, 2006.
16. Ferreira AS, Lopes AJ. Pulse Waveform Analysis as a Bridge between pulse examination in Chinese Medicine and Cardiology. *Chin J Integr Med* 2013;19(4):307-14.
17. Ferreira AS, Moura NGR. Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation. *World J Cardiol* 2014;6(5):295-303.
18. Yang SZ. The pulse classic: a translation of the Mai Jing. Blue Poppy Enterprise, Inc., 1997.
19. Flaws B. The Lakeside Master's study of the pulse: a translation of the Bin Hu Mai Xue Bai Shuo Jie. Blue Poppy Enterprises, Inc., 1999.
20. World Health Organization. International Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region. Geneva, 2007.
21. Lu WA. Pulse spectrum analysis in primary hypertension patients. *Taipei City Med J* 2006;3(9):23-32.
22. Huang CM, Chang HC, Kao ST, Li TC, Wei CC, Chen CC, et al. Radial Pressure Pulse and heart Rate Variability in Normotensive and Hypertensive Subjects. *J Altern Complement Med* 2011;17(10):945-52.

23. Jeon YJ, Kim JU, Lee HJ, Lee J, Ryu HH, Lee YJ, et al. A clinical Study of the Pulse Wave Characteristics as the Three Pulse Diagnosis Positions of Chon, Gwan and Cheok. *Evid-Based Complement Altern Med* 2011;2011:904056.
24. Luo CH, Chung YF, Hu CS, Yeh CC, Si XC, Feng DH, et al. Possibility of quantifying TCM finger-reading sensations: I. Bi-Sensing Pulse Diagnosis Instrument. *Eur J Integr Med* 2012;4:e255-62.
25. O'Brien KA, Birch S, Abbas E, Movsessian P, Hook M, Komesaroff PA. Traditional East Asian Medical Pulse Diagnosis: A preliminary physiologic investigation. *J Altern Complement Med* 2013;19(10):793-8.
26. Tang ACY, Chung JWY, Wong TKS. Validation of a novel Tradicional Chinese Medicine Pulse Diagnostic Model Using an Artificial Neural Network. *Evid-Based Complement Altern Med* 2012;2012:685094.
27. Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Measur* 2004;25(1):37-50.
28. Ferreira AS, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Three-section transmission-line arterial model for noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomed Signal Process Control* 2009;4(1):2-6.
29. Ferreira AS, Filho JB, Cordovil I, Souza MN. Noninvasive pressure pulse waveform analysis of flow-mediated vasodilatation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomed Signal Process Control* 2012;7(6):616-21.
30. Ferreira AS. Diagnostic accuracy of pattern differentiation algorithm based on traditional Chinese medicine theory: a stochastic simulation study. *Chin Med* 2009;4:24.
31. Luiz AB, Cordovil I, Barbosa Filho J, Ferreira AS. Zangfu zheng (patterns) are associated with clinical manifestations of zang shang (target-organ damage) in arterial hypertension.

Chin Med 2011;6:23.

32. Pardini R, Matsudo SM, Araújo T, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, et al. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciências Mov* 2001;9(3):45-51.
33. Desrosiers J, Bravo C, Hébert R, Dutil E. Normative data for grip strength of elderly man and woman. *Am J Occup Ther* 1995;49(7):637-44.
34. World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. Redefining obesity and its treatment. World Health Organization, Geneva, 2000.
35. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl.1):S14-80.

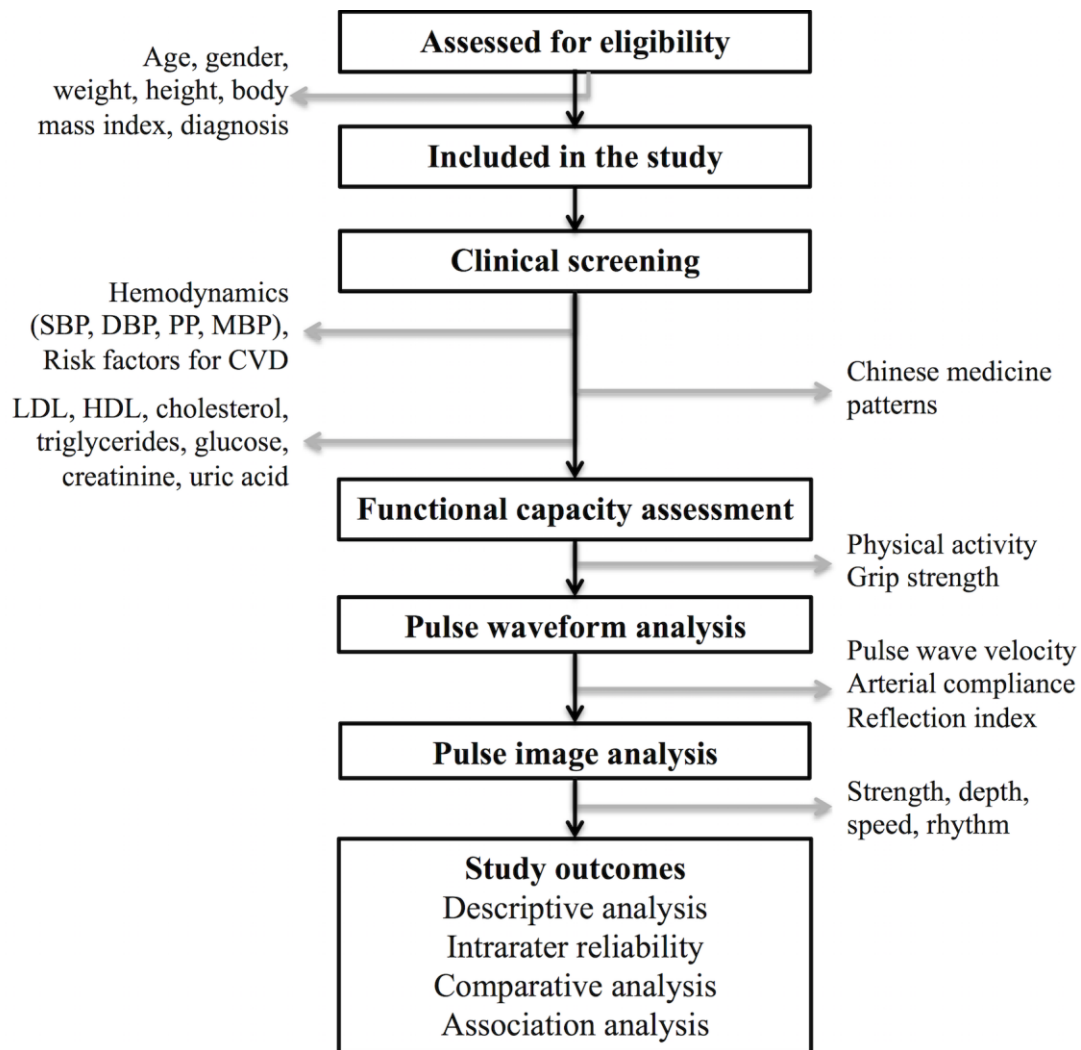
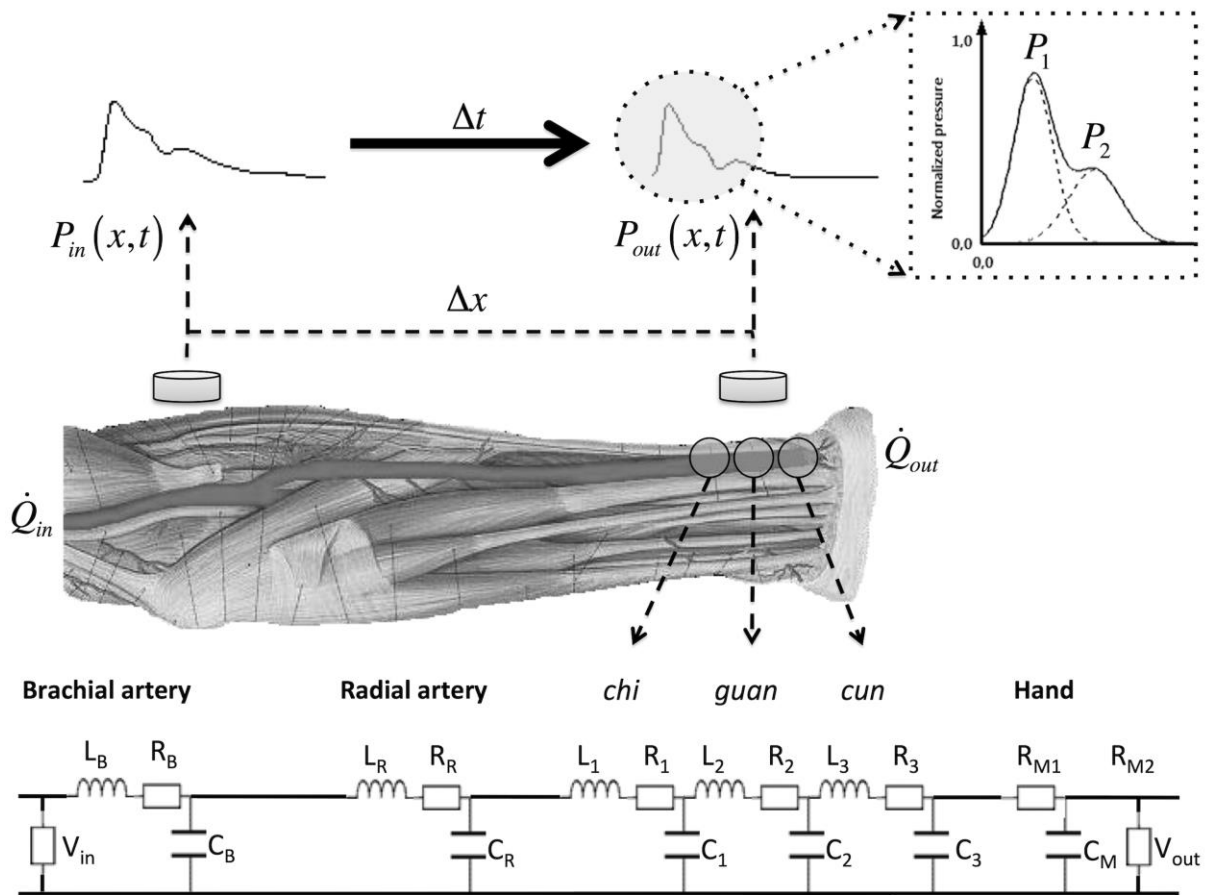
Figure 1: Study flowchart.

Figure 2: Scheme representing the assessment of pulse wave velocity (PWV), arterial compliance (AC) and reflection index ($IR_{1,2}$) using the same pressure pulse signals. The pressure pulse waveform travels a fixed distance (Δx) from the brachial (P_{in}) to radial (P_{out}) arteries during a time interval (Δt), determining its PWV. During its course the pulse waveform is modified according to the inertances (L), resistances (R) and compliances (C) of these vessels, passing through the three positions for pulse image analysis (*chi*, *guan*, *cun*). The relative amplitude of the first two peaks (P_2/P_1) of the pulse waveform at the radial artery determines the $IR_{1,2}$.



Manuscrito #3 submetido – *Journal of Integrative Medicine*

Carta de submissão

IG Mail :: Journal of Integrative Medicine - Manuscript ID JIM-06-2015-OA-CR-0143

11/06/15 15:21



Assunto Journal of Integrative Medicine - Manuscript ID JIM-06-2015-OA-CR-0143
De <jcimadm@126.com>
Remetente <onbehalfof+jcimadm+126.com@manuscriptcentral.com>
Para <arthur_sf@ig.com.br>
Data 11/06/2015 15:19

12-Jun-2015

Dear Prof. Ferreira:

Your manuscript entitled "Traditional Chinese medicine wrist pulse-taking is associated with pulse waveform analysis and hemodynamics in hypertensive patients" is associated with pulse waveform analysis and hemodynamics in hypertensive patients. Your manuscript ID is JIM-06-2015-OA-CR-0143.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your manuscript, you can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc03.manuscriptcentral.com/jim>.

Thank you for submitting your manuscript to the Journal of Integrative Medicine.

Sincerely,
Journal of Integrative Medicine Editorial Office

Traditional Chinese medicine wrist pulse-taking is associated with pulse waveform analysis and hemodynamics in hypertension

Nathalia Gomes Ribeiro de Moura¹, Ivan Cordovil², Arthur de Sá Ferreira^{1,3,*}

¹Postgraduate Program of Rehabilitation Science, Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Division of Arterial Hypertension, Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Department of Physical Therapy, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói, RJ, Brazil

*Corresponding author:

Arthur de Sá Ferreira, D.Sc., Praça das Nações 34, 3º andar, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

CEP 21041-010, Phone: +5521 38829797 (extension 1012), e-mails: arthur_sf@ig.com.br; arthurde@unisuamdoc.com.br

Abstract

BACKGROUND: Pulse wave analysis (PWA) quantifies the phenomenon of pulse waveform propagation in patients with cardiovascular diseases, whereas pulse image analysis (PIA) is a subjective examination in traditional Chinese medicine. This study evaluated the association of PIA with PWA and hemodynamics in patients with hypertension. **METHODS AND DESIGN:** This observational, cross-sectional study enrolled 45 patients for assessment of clinical and laboratorial data. Primary outcomes comprised: pattern differentiation based on an automated method; PIA at the radial artery using the ‘simultaneous pressing’ method for identification of factors strength (strong/weak), depth (superficial/deep), and speed (fast/moderate/slow); and PWA at the same artery using a noninvasive system. **RESULTS:** Significant multivariate main effects were observed for depth ($\lambda=0.648$, $F_{5,29}=3.149$, $p=0.022$, $\eta^2=0.352$), strength ($\lambda=0.608$, $F_{5,29}=3.736$, $p=0.010$, $\eta^2=0.392$), and speed ($\lambda=0.535$, $F_{5,29}=5.302$, $p=0.002$, $\eta^2=0.465$). General effects comprised high values of PWA and blood pressure for superficial, strong, and fast pulse images. A strong pulse was found for pulse pressure ≥ 62.5 mmHg and systolic blood pressure ≥ 149.5 mmHg, whereas a superficial pulse was found for heart rate ≥ 58.25 heartbeats/min; a fast pulse was found for heart rate ≥ 69.6 heartbeats/min and pulse wave velocity ≥ 9.185 m/s. **DISCUSSION:** Associations were explained by LaPlace’s law, arterial remodeling in hypertension, alongside the traditional criterion for classifying speed in pulse images. **CONCLUSIONS:** PIA is associated with PWA and hemodynamics in patients with hypertension. Systolic and pulse pressures, heart rate, and pulse wave velocity are quantitative variables that have information to describe the qualitative pulse images strength, depth and speed.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; hypertension; pattern differentiation; rehabilitation.

1. Background

Hypertension stands out as a public health problem worldwide being the cardiovascular disease with the highest prevalence in developed countries^[1]. Advancing age, physical inactivity, excessive body mass, and other factors contribute to the clustering of total cardiovascular risk^[2-7]. High blood pressure is responsible for arterial remodeling^[8-10], a maladaptive process that requires early diagnosis and immediate treatment^[6,11]. Hypertension is allegedly a ‘silent disease’ albeit some studies^[12-14] reported signs or symptoms mostly secondary to hypertensive crisis or target-organ damage^[6]. Therefore, it is essential to monitor the disease progression and the effects of therapeutic interventions from blood pressure measures to the functional capacity level^[6,15]. In this sense, pulse waveform analysis (PWA) is a non-invasive and reliable method for assessment of the cardiovascular system. PWA allows quantifying changes in vascular impedance due to arterial stiffness and/or endothelial dysfunction in patients with cardiovascular diseases^[16]. Surrogate measures of arterial stiffness and peripheral arterial resistance^[17,18] are amongst the variables related to the prognosis of cardiovascular diseases that can be determined from PWA^[19]. Evidence shows that proximal arteries convey similar information from PWA to those obtained from peripheral arteries such as the aorta and radial arteries, respectively^[20-22].

Traditional Chinese medicine (TCM) is a health practice with systematic and philosophic reasoning based on the relationships between humanity and Nature. Under the contemporary paradigm of ‘pattern|disease’^[23], TCM literature relates patterns or *zheng* to diseases such as hypertension^[24-29]. Diagnosis in TCM is achieved by pattern differentiation using solely clinical examinations – inspection, auscultation-olfaction, inquiry, and palpation^[24-29]. Particularly, pulse image analysis (PIA) is an important palpatory procedure^[30]; it consists on the palpation of the radial artery pulse bilaterally at three different positions and depths from which qualitative ‘pulse images’ are perceived^[31-33]. Previous

studies investigated PIA using PWA^[34-41], albeit they presented important limitations either from the traditional or conventional medicines perspectives. For instance, theories developed in animal models^[34,36] were not yet experimented in humans, and presented no in-deep theoretical correspondence with TCM. Studies^[37,39-41] with healthy participants in theoretical correspondence with TCM cannot be extrapolated to patients with hypertension without proper evidence. Incomplete descriptions of diagnostic criteria for hypertension and traditional descriptions of PIA were also found^[38,39]. Finally, limited analysis comparing normotensive with hypertensive participants – and not among patients with hypertension – was reported^[38].

Whilst important aspects related to the pulse image remain neglected^[42], PWA is highlighted as a possible link between pulse palpation in TCM and cardiology in conventional medicine^[19]. Therefore, this study aimed to investigate the association of PIA with PWA and hemodynamics in patients with hypertension. Considering that (i) hypertension presents different phenotypes due to a combination of genetic and environmental factors, (ii) anatomic-functional changes observed in the course of hypertension impact primarily in the arteries thus changing the waveform morphology, and (iii) the radial artery can be used for both PWA and PIA, we hypothesized that quantitative variables derived from pulse waveform propagation and hemodynamics convey clinical information related to TCM's pulse images.

2 Materials and Methods

2.1 Study design and sample size requirements

This is an observational, cross-sectional study with prospective admission of cases (Figure 1). The study protocol was fully described previously^[43]. Considering that the main outcome is the association (i.e. effect size) of PIA with PWA and hemodynamic variables, it is estimated

that a sample of 36 subjects was required to observe a minimum correlation of 0.41 (weak or higher) with a significance level of 5% and power of 80%.

PLEASE INSERT FIGURE 1 HERE

2.2 Ethics

The Institutional Ethics Committee approved this protocol prior to its execution (CAAE 34723714.2.0000.5235). All participants signed an informed consent form to participate in this study after receiving an explanation about the study aims, potential risks and benefits related to their enrollment. All measurements were executed by the same examiner (NGRM), who is a certified TCM expert (Institute of Acupuncture, RJ, Brazil) with a two-year training period and six years of clinical practice.

2.3 Participants screening and admission

Fifty-one patients were assessed for eligibility from September to June 2014 at the Division of Arterial Hypertension (National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil).

Patients who simultaneously met the following criteria were included in the study: age ≥ 18 years; clinical diagnosis of primary systemic arterial hypertension; absence of valvular disease, ventricular dysfunction, or severe cardiac arrhythmias; and signing the informed consent form. Six patients were excluded because they lacked of complete data related to outcome variables. The remaining 45 patients (Table 1) enrolled in the study underwent clinical history, physical and laboratory examination for the confirmation of their clinical status following international guidelines^[6]. Another sample of 15 patients (7 men) had their PIA and blood pressure measurements performed twice 30-min apart to assess intrarater, test-retest reliability.

PLEASE INSERT TABLE 1 HERE

2.4 Pattern differentiation

A disease-specific questionnaire^[44] was used for collection of hypertension-related clinical manifestations. Data from each participant were typed into a software interface for automated diagnosis using the Pattern Differentiation Algorithm (PDA) model^[45,46]. Briefly, the model applied two quantitative criteria to identify the underlying pattern: the explained information ($F\%$, the ratio of the number of manifestations describing a pattern in dataset to the total number of manifestations reported by the patient) and the available information ($N\%$, the ratio of the number of manifestations describing a pattern in dataset to the total number of manifestations for that pattern in the dataset). PDA suggested a list of candidate patterns ranked simultaneously by increasing $F\%$ and decreasing $N\%$. Only a single candidate pattern was identifiable as the primary diagnosis with simultaneous highest $F\%$ and lowest $N\%$ values, otherwise no pattern was identified at all. Accuracy of PDA for pattern differentiation among 73 *zangfu* patterns was estimated in 94.7% (sensitivity = 89.8%; specificity = 99.5%)^[46].

2.5 Pulse image analysis and pulse waveform analysis

Measurements were performed between 0800 and 1100 AM as recommended for both PWA^[16] and PIA^[31,32]. PIA measurements were first obtained after 10-minute rest period in the sitting position. Wrist pulse-taking was performed bilaterally using the ‘simultaneous pressing’ technique from the deepest level to the surface in both wrists^[31-33]. In sequence, PWA measurements were obtained after 10-minute rest period in supine position in the right upper extremity. Two noninvasive piezoelectric transducers (model PT-102, iWorx Systems Inc., Dover, NH, USA) were attached to the brachial and radial arteries with Velcro[®] straps

and were connected to a preamplifier running into a 14-bit acquisition board (USB 6009, National Instruments, Dallas, TX, USA) before connecting to a computer. At the radial artery the transducer was positioned above the styloid process, which corresponds to the *guan* position of the TCM pulse. Pressure pulse waveform signals were acquired simultaneously from these two arterial sites at a sampling rate of 1.0 kHz/channel during 60 s using the Arterial Function Analysis system (AFA)^[47-49] developed in LabVIEW (National Instruments, Dallas, TX, USA). Pulse waveforms were visually inspected on the computer screen before data acquisition to increase the overall quality of the blood pressure signals.

2.6 Data analyses of control and outcome variables

Control variables include^[6]: body weight and height as measured by a analog scale and stadiometer; the Quetelet index (weight/height^2); systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) and heart rate (HR), as measured with an automated oscillometric device (BP3AF1-3 model, G-TECH, Shenzhen, China); calculated pulse pressure ($\text{PP} = \text{SBP} - \text{DBP}$) and mean arterial pressure ($\text{MBP} = \text{DBP} + \text{PP}/3$); self-reported duration of hypertension; medication classes in use; left ventricular hypertrophy as assessed from the electrocardiogram; and blood chemistry analysis. Control variables were used for classification of hypertension grade^[6] and obesity grade^[50]. Additionally, the following risk factors for cardiovascular diseases were assessed: cigarette smoking (self-report of current or previous use); smoking history (self-report of number of packs per week, multiplied by the number of years of smoking); obesity ($\text{Quetelet index} \geq 30 \text{ kg/m}^2$); physical inactivity (self-report of no regular exercise practice); dyslipidemia ($\text{LDL cholesterol} > 70 \text{ mg/dL}$, $\text{HDL cholesterol} < 50 \text{ mg/dL}$ and $\text{triglycerides} > 150 \text{ mg/dL}$)^[50]; diabetes mellitus (fasting blood glucose $> 126 \text{ mg/dL}$)^[51]; and history of premature cardiovascular disease (< 55 years in men, < 65 years in women)^[6].

The following outcome variables were obtained: the hypertension-related TCM pattern, PIA, PWA, and hemodynamics. Five hypertension-related patterns were available for identification^[44]: Liver-fire blazing upwards; Kidney-*yin* deficiency and Liver-*yang* rising; Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder; Qi and blood deficiency leading to Liver-*yang* rising; or Kidney-*yin/yang* deficiency. Pulse images were annotated for PIA comprised^[31-33]: *strength* (levels: strong, weak), *depth* (levels: superficial, deep), *speed* (levels: fast, moderate, slow) and *rhythm* (levels: regular, intermittent). The AFA software averaged the pulse wave velocity (PWV, 1st derivative method^[47]) and the reflection index (IR_{1,2}: first-to-second systolic peak ratio^[49]) on a sequence of at 10 heart beats.

2.7 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22 (IBM Corp., USA). Descriptive analysis was displayed as mean±SD, median [minimum; maximum], or frequency (%) accordingly to the variable type. Significance was set to $p < 0.05$ (two-tailed).

Multivariate analysis-of-variance was used to test for main and interaction effects of factors pulse image *strength* (strong=1, weak=0), *depth* (superficial=1, deep=0), and *speed* (fast=2, moderate=1, slow=0) on variables obtained from PWA and hemodynamics. Sex (male=1), age, and body mass index were inputted into the general linear model as covariates because they comprise important confounders of PWA^[16] and PIA^[31,32]. Wilks' λ , F -test results and respective p -value from null hypothesis testing were reported alongside partial η^2 as effect size (correlation)^[52]. Discrimination analysis between levels on each factor was performed with receiver-operating characteristic (ROC) curves. The optimal cut-off value for detection of different levels on each factor – following Youden's method –, the area under the ROC curve with 95% confidence interval (CI_{95%}), sensitivity and specificity were reported solely for variables with significant univariate effects. Cramer's V coefficient was used to

analyze the effect size (correlation) of antihypertensive medication on PIA. Correlation values were qualitatively described as no association (0.00), negligible (0.01 to 0.20), weak (0.21 to 0.40), moderate (0.41 to 0.70), strong (0.71 to 0.99), or perfect association (1.00)^[53].

Intrarater test–retest reliability for hemodynamic variables was assessed by the two-way random-effects intra-class correlation coefficient for single measurements (ICC_{2,1}) using an absolute agreement definition and its respective CI_{95%}. Reliability for each PIA factor was assessed using Cohen’s κ (*kappa*)^[54] and its respective CI_{95%}. Reliability was qualitatively described as excellent or acceptable (>0.75), fair to good (0.40 to 0.75), or poor (<0.40); minimum reference value of reliability was set to at least fair to good ($H_0: \kappa=0.40$).

3 Results

3.1 Occurrence of patterns and clinical manifestations in hypertension

The most frequent pattern found (Table 2) was Kidney-*yin* deficiency and Liver-*yang* rising (46.7%), followed by Liver-fire blazing upwards and Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder (17.8% each). The least frequent pattern was Kidney-*yin/yang* deficiency (15.6%). One participant (2.2%) could not have its primary pattern clearly identified by PDA.

The frequency of manifestations varied according to the identified pattern. No pathognomonic manifestation was found and no patients reported convulsions either. Frequent nocturnal urination was the manifestation most commonly reported (77.8%) by the patients. Four manifestations were reported by the majority of patients, with occurrences ranging from 66.7% (pale tongue) to 51.1% (insomnia). Sixteen manifestations were seldomly observed, occurring between 46.7% (mental fatigue; headache) to 26.7% (dizziness). Finally, other 16 rarely observed manifestations occurred in range 24.4% (weak legs; tinnitus; slippery pulse) to 6.7% (aphasia).

PLEASE INSERT TABLE 2 HERE

3.2 Effects of pulse image analysis on pulse waveform analysis and hemodynamics

Descriptive analysis (Table 3) showed that the majority of participants had a strong pulse (53%), a superficial pulse (56%), or a moderate pulse image (84%). All participants exhibited a regular rhythm and thus this pulse image was not assessed for effect size or reliability because it was a constant value within the studied sample.

Significant multivariate interaction effect were not observed among all factors *strength*depth*speed* ($\lambda=1.000$), neither for the pairwise analysis of *strength*speed* ($\lambda=0.887$, $p=0.602$, $\eta^2=0.113$), *depth*speed* ($\lambda=0.878$, $p=0.557$, $\eta^2=0.122$), nor *strength*depth* ($\lambda=0.876$, $p=0.545$, $\eta^2=0.124$). Significant multivariate main effects were observed for *depth* ($\lambda=0.648$, $F_{5,29}=3.149$, $p=0.022$, $\eta^2=0.352$), *strength* ($\lambda=0.608$, $F_{5,29}=3.736$, $p=0.010$, $\eta^2=0.392$), and *speed* ($\lambda=0.535$, $F_{5,29}=5.302$, $p=0.002$, $\eta^2=0.465$). General effects for *depth* comprised higher values for superficial than deep pulse images, with significant univariate main effects observed for PWV ($F_{1,33}=6.179$, $p=0.018$), HR ($F_{1,33}=5.605$, $p=0.024$), and PP ($F_{1,33}=4.926$, $p=0.033$). General effects for *strength* comprised higher values for strong than weak pulse images, with significant univariate main effects observed for PP ($F_{1,33}=17.124$, $p<0.001$) and SBP ($F_{1,33}=7.670$, $p=0.009$). Finally, general effects for *speed* comprised higher values for fast than moderate pulse images, with significant univariate main effects observed for PWV ($F_{1,33}=7.930$, $p=0.008$) and HR ($F_{1,33}=6.952$, $p=0.013$). No significant multivariate main effects were observed for neither of the covariates sex ($\lambda=0.831$, $p=0.344$, $\eta^2=0.169$), age ($\lambda=0.951$, $p=0.910$, $\eta^2=0.049$), nor body mass index ($\lambda=0.733$, $p=0.093$, $\eta^2=0.267$).

PLEASE INSERT TABLE 3 HERE

ROC curve analysis (Figure 2) showed a significant discriminative power as assessed by the area under the curve regarding *strength* for both PP (0.742 CI_{95%}=[0.598; 0.886], $p=0.006$) and SBP (0.729 CI_{95%}=[0.578; 0.881], $p=0.009$). Pulse images were detected as strong separately with PP $\geq$ 62.5 mmHg (sensitivity=58%, specificity=81%) or SBP $\geq$ 149.5 mmHg (sensitivity=75%, specificity=67%). Within factor *depth* significant discriminative power was observed for HR (0.684 CI_{95%}=[0.521; 0.874], $p=0.040$) but neither for PP (0.594 CI_{95%}=[0.420; 0.769], $p=0.293$) nor PWV (0.357 CI_{95%}=[0.186; 0.529], $p=0.112$). Pulse images were detected as superficial with HR $\geq$ 58.25 heartbeats/min (sensitivity=83%, specificity=53%). Finally, both HR (0.762 CI_{95%}=[0.533; 0.991], $p=0.030$) and PWV (0.746 CI_{95%}=[0.589; 0.904], $p=0.041$) showed significant discriminative power within factor *speed*. Pulse images were detected as fast separately with HR $\geq$ 69.6 heartbeats/min (sensitivity=71%, specificity=83%) or PWV $\geq$ 9.185 m/s (sensitivity=100%, specificity=53%).

PLEASE INSERT FIGURE 2 HERE

3.3 Association of pulse image analysis with antihypertensive medication and reliability for pulse image analysis and hemodynamics

Significant though weak association was observed between diuretics usage and *speed* ($V=0.319$, $p=0.032$), but neither with *strength* ($V=0.136$, $p=0.360$) nor *depth* ($V=0.104$, $p=0.486$). No other significant associations of PIA with any antihypertensive drug classes were observed, including β -blocker (*strength*: $V=0.007$, $p=0.965$; *depth*: $V=0.077$, $p=0.607$; *speed*: $V=0.138$, $p=0.354$), ACE inhibitors (*strength*: $V=0.026$, $p=0.860$; *depth*: $V=0.044$, $p=0.769$; *speed*: $V=0.012$, $p=0.936$), sympatholytics (*strength*: $V=0.141$, $p=0.344$; *depth*:

$V=0.135$, $p=0.366$; *speed*: $V=0.065$, $p=0.664$), vasodilators (*strength*: $V=0.189$, $p=0.205$; *depth*: $V=0.174$, $p=0.243$; *speed*: $V=0.043$, $p=0.771$), or AT2 antagonists (*strength*: $V=0.190$, $p=0.202$; *depth*: $V=0.219$, $p=0.141$; *speed*: $V=0.003$, $p=0.984$).

Excellent reliability was found for all hemodynamic variables, including PP ($ICC_{2,1}=0.945$, $CI_{95\%}=[0.848; 0.981]$, $p<0.001$), SBP ($ICC_{2,1}=0.944$, $CI_{95\%}=[0.827; 0.981]$, $p<0.001$), DPB ($ICC_{2,1}=0.928$, $CI_{95\%}=[0.798; 0.975]$, $p<0.001$), and MBP ($ICC_{2,1}=0.887$, $CI_{95\%}=[0.637; 0.963]$, $p<0.001$). Fair to good reliability was found for PIA regarding *depth* ($\kappa=0.615$, $CI_{95\%}=[0.256; 0.975]$, $p=0.028$). Poor reliability was found for PIA regarding both *speed* ($\kappa=0.375$, $CI_{95\%}=[-0.078; 0.828]$, $p<0.001$) and *strength* ($\kappa=0.196$, $CI_{95\%}=[-0.300; 0.693]$, $p=0.619$).

4 Discussion

The major outcomes of this study comprised the association of PIA with PWA and hemodynamics in patients with hypertension. Such association confirms our hypothesis that quantitative variables derived from pulse waveform propagation and hemodynamics conveys clinical information to describe qualitative pulse images as reported in TCM. The Chinese art of palpating the radial artery for pulse diagnosis is essentially a subjective analysis, and the last two decades have witnessed the growth of importance of research related to quantification of pulse diagnosis^[55]. Therefore, our findings regarding PWA and hemodynamics filled an important gap to link pulse palpation in TCM and conventional cardiology^[19].

4.1 Hypertension presents with different manifestation profiles

The most frequent (Kidney-*yin* deficiency and Liver-*yang* rising) and the least frequent patterns (*Qi* and blood deficiency leading to Liver-*yang* rising) were expected outcomes and

are in agreement with previous reporting in 43 patients with hypertension^[44]. Conversely, the pattern Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder was not reported in that study^[44] but was identified in our sample, reinforcing the likelihood of its occurrence in this population^[24-29]. Overall, these results suggest that our sample is representative of the most frequent TCM patterns related to hypertension. Nonetheless, the automated diagnostic model did not uniquely diagnose one patient; although PDA's accuracy is high (up to 94.7%)^[46], its objective criteria might fail due to co-occurrence of manifestations^[56] as is the case in hypertension. PDA was already used in clinical studies related to hypertension^[44] and is being integrated into a large project on computerization of Chinese medicine^[57], which strengthens our confidence in these findings and facilitates the reproducibility of the methods adopted in this study in other samples.

The occurrence of manifestations showed that patients reported the same most common manifestation regardless of the identified pattern, namely frequent nocturnal urination. As a matter of fact, nocturia is a prevalent symptom of hypertension with an estimated prevalence in range 18% to 51%^[58], which may help explain why its high occurrence in all patterns. Some interesting findings are worth noticing for an integrative medicine approach. Patients with all patterns affecting the Liver-*gan* reported blurred vision, reinforcing the role attributed to the Liver-*gan* as related to the eyes in TCM^[24-29] and to target-organ damage^[6]. Deep or thin pulses were frequently palpated among patterns with deficiency of vital substances; most importantly, they were observed in all patients with the most severe deficiency pattern, namely Kidney-*yin/yang* deficiency. Wiry pulse was palpated in patients with any pattern, which helps explain why it is considered as the most representative pulse in the literature related to hypertension in TCM^[24-29]. Fast pulse was palpated in patterns where the *yang* aspect was uprising, supporting the pair *yang*-function in TCM theory. Conversely, stroke and aphasia were manifestation only expressed by patients

who had Kidney-*yin* deficiency or Liver-*yang* rising patterns, with a lower frequency of the latter (23.8% versus 14.3%, respectively) – stressing the pair *yin*-structure in TCM theory. Altogether, these data not only further support the existence of different hypertension-related patterns but also provide some insights on the TCM's interpretation of hypertension itself.

4.2 Anatomic-functional changes in hypertension impact in the arteries changing the waveform morphology as detected by pulse wave analysis

Absences of significant multivariate interaction effects among PIA factors on PWA and hemodynamics variables suggest that each pulse image was not dependent on any level of the other pulse images. Conversely, the observed significant main effects for each pulse image suggest that PWA and hemodynamic variables were different between levels of the same factor.

High values of PP and SBP were found for the strong pulse image rather than the weak pulse image, with ~39% of the total variance explained by this factor. It is worth noticing that cut-off value for PP is much higher than the value of PP corresponding to a borderline optimal blood pressure ($120 - 80 = 40$ mmHg), whilst the cut-off value for SBP is nearly centered in stage-I hypertension range of values. This association can be explain by the LaPlace's law applied to the circulatory system^[59]: pressure causes tangential tension, which dictates that the variable being palpated at the radial artery is thus wall tension rather than transmural pressure. According to LaPlace's law, large arterial wall tension might result from an interaction among proportionally large SBP, large inner radius, and/or small wall thickness. As a matter of fact, arteries adapt to sustained high blood pressure by remodeling their wall constituents and/or changing their inner radius^[8-10]. This means that for a given stage of arterial remodeling in hypertension (i.e. inner-radius to wall-thickness ratio), the larger the SBP is the larger the wall tension will be. Moreover, in conditions of increased

pulsatile flow (i.e. large PP) wall motion is further increased in the radial direction^[60], which combined with the large SBP explain the ‘strong’ feeling as perceived upon pulse-taking.

High values for PWV and HR were found for the fast pulse image rather than the moderate pulse image, also with ~47% of the total variance explained by this factor. Pulse image *speed* is objectively classified in TCM^[31-33] using the quantity of the patient’s heartbeats during an examiner’s complete respiratory cycle, i.e. heartbeats:cycle ratio, as slow (<4:1), moderate (4:1 or 5:1), or fast pulse image (>5:1). Healthy adults^[61] present HR in range 60 to 100 heartbeats/min and a respiratory rate of roughly 16 cycles/min, yielding 3.8:1 to 6.3:1 ratios. Assuming the above-cited respiratory rate, the cut-off for a HR to be classified as ‘moderate’ yields a 4.4:1 ratio, which is consistent with the traditional criterion. The association of *speed* with PWV is straightforward explained by the elastic, viscous and inertial properties of the arterial wall^[62]: an increase in HR shortens the time for an artery to recoil, thus yielding a stiffer vessel and increasing the PWV.

Higher values of PP, HR, and PWV were found for the superficial pulse image rather than the deep pulse image, with ~35% of the total variance explained by this factor. The external compression of the radial artery through its palpation at the skin surface changes its cross-sectional area from circular to nearly elliptical one because of the rigid base provided by the styloid process of the radius bone. Because the deformation of an elliptical vessel requires less energy than a circular one, the expansion in the direction of the compression is largely increased^[60]. Additionally, the radial artery becomes closer to the skin and subcutaneous tissue under compression. These facts, combined with the increased wall motion in the radial direction due to a large PP^[60], may explain the ‘superficial’ feeling as perceived upon pulse-taking. In contrast, the explanation for the association of a superficial pulse image with large HR or PWV was unexpected and is unclear. Although the reasoning about the relationship between HR and PWV also holds here, it does not provide additional

insights on their association with *depth*. We may argue that a large PP and HR – and thus PWV – reflects an increased sympathetic tone, but how these information contribute directly or indirectly to a perception of a more superficial pulse image deserves attention in future studies.

$IR_{1,2}$ was not significantly associated with any factors of PIA, although values of $IR_{1,2}$ above the group-average were observed for strong, superficial, and moderate pulse images separately. A large value of $IR_{1,2}$ indicates increased total vascular impedance because it occurs due to a high amplitude and/or speed of the wave reflection. A study^[36] found that the radial AIx was significantly higher in patients with hypertension than in healthy subjects in all three positions bilaterally, but was not significantly different among these positions in patients with hypertension. Other two studies solely on healthy subjects found controversial results of no differences^[37] or significant differences^[41] of ‘radial augmentation index (AIx)’ among the three positions for pulse palpation. Therefore, there is a need to further explore the contributions of pulse wave reflection for the perceived pulse image at the wrist according to TCM.

4.3 Effects of antihypertensive drugs on the association of pulse image analysis with pulse waveform analysis and hemodynamics

All patients were under antihypertensive pharmacological treatment and washout was not conducted due to ethical constraints as in previous studies^[34,44]. It is plausible that medications might have influenced findings such as the high occurrence of a moderate pulse image or frequent nocturnal urination, which does not allow a clear distinction between the natural history of hypertension and the adverse effects of antihypertensive therapy in this study’s outcomes. Nonetheless, the lack of strong and consistent association of PIA with antihypertensive therapy does not support this confounding effect; most importantly, it

reflects the everyday clinical practice in patients using both conventional and TCM interventions. Future studies are warranted to verify the association of PIA with PWA and hemodynamics in untreated patients with hypertension.

4.4 Study's limitations and strengths

Developing a study for unveiling the relationship between PIA and PWA in patients with hypertension is particularly challenging; to combine traditional theories with contemporary instruments and procedures without mutual compromise is virtually impossible. Therefore, an appraisal of this study's limitations is warranted. First, this study largely enrolled middle-aged patients with primary hypertension and thus the results should not be extrapolated to younger/older groups or other types of hypertension (e.g. secondary hypertension). Second, PWA was performed only at position *guan* as in previous studies on PWA^[36] whereas PIA was performed simultaneously at all three positions. However, a software simulation study^[63] using an electric-analogue model of the forearm arterial system showed no differences among the three positions in harmonics of the pulse waveform regardless of the palpation depth. Finally, intrarater reliability varied from fair to good to poor depending on the analyzed factor; because reliability for hemodynamics were excellent, these results suggest that intrarater subjectivity played a role for PIA. Nonetheless, these data are consistent with a review^[64] reporting inter-rater reliability for pulse palpation ranging from poor to excellent agreement.

Our study presents major improvements over previous studies in this subject. To the best of our knowledge, this is the first study that systematically investigated the association of PIA with PWA and hemodynamics in patients with hypertension. Major novelties of this study rely on the simultaneous and comprehensive application of traditional and contemporary methods for (i) pattern differentiation using software-implemented traditional

guidelines^[24-29] and diagnosis using international guidelines for hypertension^[6], (ii) pulse-taking using traditional examination for PIA^[31-32] and advanced biomedical instrumentation for PWA^[47-49], and (iii) controlling for major confounders of PIA and PWA. Moreover, both AFA and PDA comprise robust automated systems that may contribute for analyzing the relationship of PIA with PWA in other cardiovascular diseases such as coronary artery disease of congestive heart failure. The potential benefits for the population with hypertension or related disorders include a better understanding of the relationship between cardiology in TCM and conventional medicine.

5 Conclusions

Pulse image analysis is associated with pulse waveform analysis and hemodynamics in patients with hypertension. Systolic and pulse pressures, heart rate and pulse wave velocity are quantitative variables that have information to describe the qualitative pulse images strength, depth and speed as reported in traditional Chinese medicine.

Competing interests

None declared.

Author's contribution

NGRM designed the study protocol and drafted the manuscript. IC drafted the manuscript. ASF designed the study protocol, developed the computational methods, and drafted the manuscript. All authors revised and approved the final version of the manuscript.

Funding

This study is supported by the grant from the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à

Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

References

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455):217-23. [[PubMed](#)]
2. Knuiman MW, Divitini ML, Welborn TA, Bartholomew HC. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. *Ann Epidemiol*. 1996; 6(3):188-94. [[PubMed](#)]
3. World Health Organization (WHO). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/NCD 98.1. Geneva, jun 1997. [[External link](#)]
4. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinero E, Russel M, Nochajski TH, Trevisan M. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension*. 2004; 44(6):813-9. [[PubMed](#)]
5. Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23(2):265-7. [[PubMed](#)]
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rédon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert*. 2013; 31(7):1281-357. [[PubMed](#)]
7. World Health Organization (WHO). Statistics, 2013. [[External link](#)]
8. Mourad JJ, Girerd X, Boutourie P, Safar M, Laurent S. Opposite effects of remodeling and hypertrophy on arterial compliance in hypertension. *Hypertension*. 1998; 31(1 Part 2):529-33. [[PubMed](#)]

9. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000; 102(10):1186-91. [[PubMed](#)]
10. Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther*. 2006; 111(3):771-91. [[PubMed](#)]
11. Ferreira Ade S. Integrative medicine for hypertension: the earlier the better for treating who and what are not yet ill. *Hypertens Res*. 2013; 36(7):583-5. [[PubMed](#)]
12. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J*. 1976; 38(2):121-8. [[PubMed](#)]
13. Zizi F, Jean-Louis G, Magai C, Greenidge KC, Wolintz AH, Heath-Phillip O. Sleep complaints and visual impairment among older Americans: a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002; 57(10):M691-4. [[PubMed](#)]
14. Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003; 45(6):344-50. [[PubMed](#)]
15. Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension*. 2007; 50(6):1026-32. [[PubMed](#)]
16. Bortel LMV, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C., Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task-force III: Recommendations for the user procedures. *Am J Hipertension*. 2002; 15(5):445-52. [[PubMed](#)]
17. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse Wave Analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(6):507-22. [[PubMed](#)]
18. Ghasemzadeh N, Maziar Zafari A. A brief Journey into the History of the Arterial Pulse. *Cardiol Res Practice*. 2011; 2011:Article ID 164832. [[External Link](#)]
19. Ferreira AS, Lopes AJ. Pulse Waveform Analysis as a Bridge between pulse examination

- in Chinese Medicine and Cardiology. *Chin J Integr Med.* 2013; 19(4):307-14. [[PubMed](#)]
20. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998; 16(12 Part 2):2079-84. [[PubMed](#)]
 21. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure wave reflection assessed from peripheral pulse: is a transfer function necessary? *Hypertension.* 2003; 41(5):1016-20. [[PubMed](#)]
 22. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, Chowienczyk. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension.* 2008; 51(1):112-8. [[PubMed](#)]
 23. Shin BC, Kim S, Cho YH. Syndrome pattern and its application in parallel randomized controlled trials. *Chin J Integr Med.* 2013; 19(3):163-71. [[Pubmed](#)]
 24. O'Connor J, Bensky D. *Acupuncture a Comprehensive Text.* Seattle: Eastland Press; 1987.
 25. Auteroche B, Navailh P. *O diagnóstico na medicina chinesa.* São Paulo: Editora Andrei, 1986.
 26. Maciocia G. *Os Fundamentos da Medicina Chinesa: Um Texto Abrangente para Acupunturistas e Fitoterapeutas.* São Paulo: Roca; 1996.
 27. Yamamoto C. *Pulsologia: Arte e Ciência do Diagnóstico na Medicina Oriental.* 2 edition. São Paulo: Ground; 1998.
 28. Ross J. *Combinação Dos Pontos de Acupuntura: a Chave para o Êxito Clínico* São Paulo: Roca; 2003.
 29. Maciocia G. *Diagnóstico na Medicina Chinesa: Um Guia Geral.* São Paulo: Roca; 2006.
 30. Ferreira AS, Lopes A.J. Chinese medicine pattern differentiation and its implications for clinical practice. *Chin J Integr Med.* 2011; 17(11):818-23. [[PubMed](#)]

31. Yang SZ. The pulse classic: a translation of the Mai Jing. Blue Poppy Enterprise, Inc., USA; 1997.
32. Flaws B. The Lakeside Master's study of the pulse: a translation of the Bin Hu Mai Xue Bai Shuo Jie. Blue Poppy Enterprises, Inc.; 1999.
33. World Health Organization. International Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region. Geneva, 2007. [[External link](#)]
34. Lu WA. Pulse spectrum analysis in primary hypertension patients. Taipei City Med J. 2006; 3(9):23-32. [[External link](#)]
35. Liu SH, Tyan CC. Quantitative analysis of sensor for pressure waveform measurement. Biomed Eng Online. 2010; 9:6. [[External link](#)]
36. Huang CM, Chang HC, Kao ST, Li TC, Wei CC, Chen CC, Chen FJ, Tsou SS. Radial Pressure Pulse and Heart Rate Variability in Normotensive and Hypertensive Subjects. J Altern Complement Med. 2011; 17(10):945-52. [[PubMed](#)]
37. Jeon YJ, Kim JU, Lee HJ, Lee J, Ryu HH, Lee YJ, Kim JY. A clinical Study of the Pulse Wave Characteristics as the Three Pulse Diagnosis Positions of Chon, Gwan and Cheok. Evid-Based Complement Altern Med. 2011; 2011:Article ID 904056. [[External link](#)]
38. Tang ACY, Chung JWY, Wong TKS. Validation of a novel Traditional Chinese Medicine Pulse Diagnostic Model Using an Artificial Neural Network. Evid-Based Complement Altern Med. 2012; 2012:Article ID 685094. [[External link](#)]
39. Luo CH, Chung YF, Hu CS, Yeh CC, Si XC, Feng DH, Lee YC, Huang SI, Yeh SM, Liang CH. Possibility of quantifying TCM finger-reading sensations: I. Bi-Sensing Pulse Diagnosis Instrument. Eur J Integr Med. 2012; 4:e255-62. [[Science Direct](#)]
40. O'Brien KA, Birch S, Abbas E, Movsessian P, Hook M, Komesaroff PA. Traditional East Asian Medical Pulse Diagnosis: A preliminary physiologic investigation. J Altern Complement Med. 2013; 19(10):793-8. [[PubMed](#)]

41. Yim YK, Lee C, Lee HJ, Park KS. Gender and Measuring-position differences in the radial pulse of healthy individuals. *J Acupunct Meridian Stud.* 2014; 7(6):324-30.
[[PubMed](#)]
42. Ferreira AS, Moura NGR. Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation. *World J Cardiol.* 2014; 6(5):295-303.
[[PubMed](#)]
43. Moura NGR, Ferreira AS. Pulse waveform analysis of Chinese pulse images and its association with disability in hypertension. *J Acupunct Merid Stud.* 2015; In Press.
44. Luiz AB, Cordovil I, Barbosa Filho J, Ferreira AS. Zangfu zheng (patterns) are associated with clinical manifestations of zang shang (target-organ damage) in arterial hypertension. *Chin Med.* 2011; 6:23. [[PubMed](#)]
45. Ferreira AS. Statistical validation of strategies for Zang-Fu single pattern differentiation. *J Chin Integr Med.* 2008; 6(11):1109-16. [[PubMed](#)]
46. Ferreira AS. Diagnostic accuracy of pattern differentiation algorithm based on traditional Chinese medicine theory: a stochastic simulation study. *Chin Med.* 2009, 4:24. [[PubMed](#)]
47. Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Measur.* 2004; 25(1):37-50. [[PubMed](#)]
48. Ferreira AS, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Three-section transmission-line arterial model for noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomed Signal Process Control.* 2009; 4(1):2-6. [[Science Direct](#)]
49. Ferreira AS, Filho JB, Cordovil I, Souza MN. Noninvasive pressure pulse waveform analysis of flow-mediated vasodilatation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomed Signal Process Control.* 2012; 7(6):616-21. [[Science Direct](#)]
50. World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the

- Study of Obesity, International Obesity Task Force. Redefining obesity and its treatment. World Health Organization, Geneva, 2000. [[External Link](#)]
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(Suppl.1):S14-S80. [[PubMed](#)]
 52. Richardson JTE. Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. Educ Res Rev. 2011; 6(2):135-47. [[Science Direct](#)]
 53. World Health Organization. Health Research Methodology: a Guide for Training in Research Methods. 2nd ed. Genebra; 2001. [[External link](#)]
 54. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educat Psychol Measurment. 1960; 20(1):37-46. [[External Link](#)]
 55. Xu LS, Wang KQ, Zhang D. Modern researches on traditional Chinese pulse diagnosis. Eur J Oriental Med. 2004; 4(6):46-54. [[External Link](#)]
 56. Sá Ferreira A. Misdiagnosis and undiagnosis due to pattern similarity in Chinese medicine: a stochastic simulation study using pattern differentiation algorithm. Chin Med. 2011; 6:13. [[PubMed](#)]
 57. Ferreira AS. Promoting integrative medicine by computerization of traditional Chinese medicine for scientific research and clinical practice: The SuiteTCM project. J Integr Med. 2013; 11(2):135-9. [[PubMed](#)]
 58. Feldstein CA. Nocturia in arterial hypertension: a prevalent, underreported, and sometimes underestimated association. J Am Soc Hypert. 2013; 7(1):75-84. [[PubMed](#)]
 59. Letíc M. Feeling wall tension in an interactive demonstration of Laplace's law. Adv Physiol Educ. 2012; 36(2):176. [[PubMed](#)]
 60. Rutherford RB. Vascular Surgery. 4ª edição, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
 61. Silbernagl S, Despopoulos A. Fisiologia: texto e atlas. 5ª edição, Porto Alegre: Artmed;

2003.

62. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002; 39(6):1083-7. [[PubMed](#)]
63. Ferreira AS. Resonance phenomenon during wrist pulse-taking: A stochastic simulation, model-based study of the 'pressing with one finger' technique. *Biomed Signal Process Control*. 2013; 8(3):229-36. [[Science Direct](#)]
64. O'Brien KA, Birch S. A review of the reliability of traditional East Asian medicine diagnosis. *J Altern Complement Med*. 2009; 15(4):353-66. [[PubMed](#)]

Figure legends

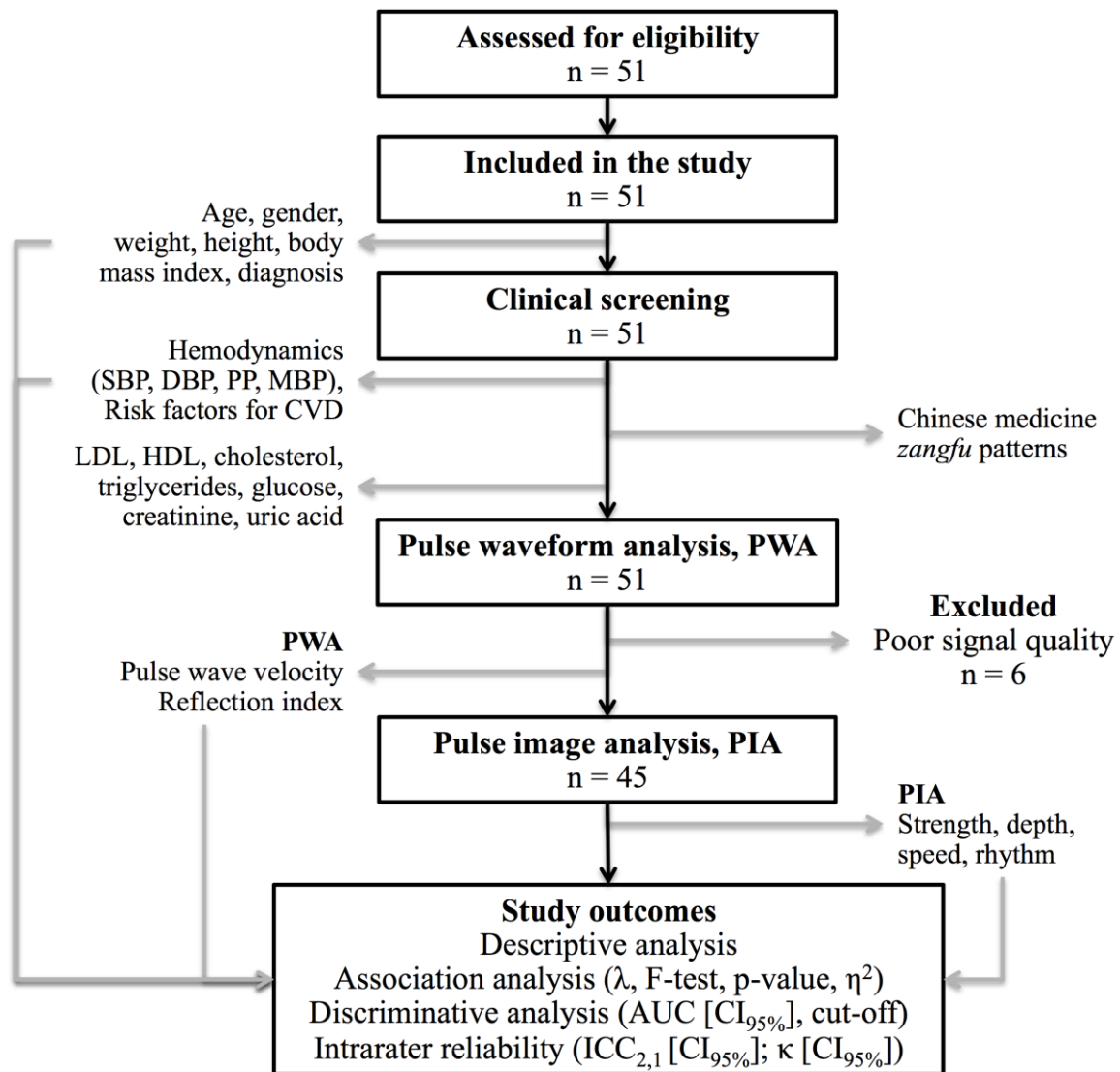


Figure 1: Study flowchart.

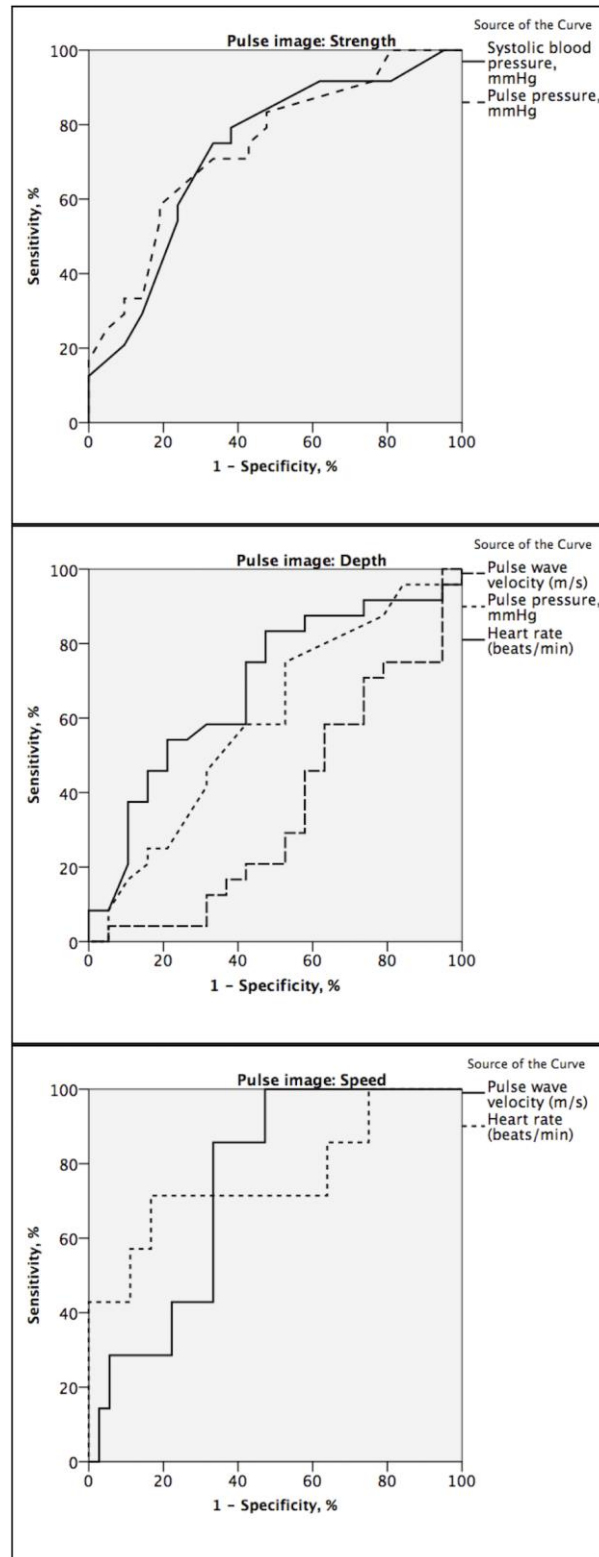


Figure 2: Receiver-operating characteristic curves for discrimination of pulse images strength (upper panel), depth (center panel), and speed (lower panel) on quantitative variables significantly associated with those pulse images.

Table 1: Descriptive analysis of the studied sample.

Variable	Classes	Values
N included		45 (100%)
	Men	26 (58%)
	Women	19 (42%)
Age, years		55.2 ± 10.3
Body mass, kg		83.8 ± 17.7
Body height, m		1.67 ± 0.10
Body mass index (kg/m²)		30.0 ± 4.6
BMI classification		
	Normal range	8 (17.8%)
	Overweight	17 (37.8%)
	Obesity I	14 (31.1%)
	Obesity II	4 (8.9%)
	Obesity III	2 (4.4%)
Duration of hypertension, months		156 ± 146
Heart rate, beats/minute		63.3 ± 9.9
Blood pressure, mmHg		
	Systolic	155 ± 28
	Diastolic	93 ± 17
	Mean	114 ± 20
	Pulse	62 ± 16
Blood pressure classification		
	Optimal	1 (2.2%)
	Normal	14 (31.1%)
	Normal high	3 (6.7%)
	Grade-I	13 (28.9%)
	Grade-II	8 (17.8%)
	Grade-III	6 (13.3%)
Smoking, packs/week/year		30 ± 61
Risk factors classification		
	Premature CVD	40 (88.9%)
	Dyslipidemia	37 (82.2%)
	Obesity	20 (44.4%)
	Ventricular hypertrophy	16 (35.6%)
	Sedentary	15 (33.3%)
	Smoking	11 (24.4%)
	Diabetes	10 (22.2%)
Medications types		
	B-blocker	32 (71.1%)
	AT2 antagonist	32 (71.1%)
	Diuretic	29 (64.4%)
	ACE inhibitors	6 (13.3%)
	Vasodilator	5 (11.1%)
	Sympatholytic	1 (2.2%)
Serum chemistry		

Total cholesterol (mg/dL)	206 ± 50
Triglycerides (mg/dL)	158 ± 88
LDL (mg/dL)	131 ± 41
HDL (mg/dL)	44 ± 13
Creatinine (mg/dL)	0.99 ± 0.33
Glucose (mg/dL)	117 ± 41
Uric acid (mg/dL)	6.2 ± 1.8

Table 2: Descriptive analysis of clinical manifestations in patients with hypertension (n=45).

Clinical manifestation	Liver-fire blazing upwards	Kidney-yin deficiency and Liver-yang rising	Obstruction of phlegm and dampness of Heart/Liver/Gallbladder	Kidney-yin/yang deficiency	TOTAL
	n = 8 (17.8%)	n = 21 (46.7%)	n = 8 (17.8%)	n = 7 (15.6%)	n = 45 (100%)
Frequent nocturnal urination	7 (87.5%)	16 (76.2%)	6 (75.0%)	5 (71.4%)	35 (77.8%)
Pale tongue	5 (62.5%)	13 (61.9%)	6 (75.5%)	5 (71.4%)	30 (66.7%)
Numbness in feet and hands	4 (50.0%)	14 (66.7%)	4 (50.0%)	2 (28.6%)	25 (55.6%)
Blurred vision	4(50.0%)	16 (76.2%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	23 (51.1%)
Insomnia	4(50.0%)	13 (61.9%)	3 (37.5%)	2 (28.6%)	23 (51.1%)
Mental fatigue	4 (50.0%)	8 (38.1%)	4 (50.0%)	4 (57.1%)	21 (46.7%)
Headache	4 (50.0%)	10 (47.6%)	5 (62.5%)	1 (14.3%)	21 (46.7%)
Deep pulse	0 (0.0%)	11 (52.4%)	1 (12.5%)	7 (100.0%)	20 (44.4%)
Numbness in the limbs	0 (0.0%)	16 (76.2%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	20 (44.4%)
Thin pulse	0 (0.0%)	12 (57.1%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)	20 (44.4%)
Strong pulse	7 (87.5%)	6 (28.6%)	7 (87.5%)	0 (0.0%)	20 (44.4%)
Peeled tongue	5 (62.5%)	9 (42.9%)	4 (50.0%)	1 (14.3%)	19 (42.2%)
Irritability	5 (62.5%)	12 (57.1%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	18 (40.0%)
Heavy limbs sensation	3 (37.5%)	12 (57.1%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	18 (40.0%)
Wiry pulse	4 (50.0%)	8 (38.1%)	5 (62.5%)	1 (14.3%)	18 (40.0%)
Shortness of breath	3 (37.5%)	10 (47.3%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	17 (37.8%)
Palpitation	2 (25.0%)	10 (47.6%)	3 (37.5%)	1 (14.3%)	17 (37.8%)
Greasy and thick tongue coating	2 (25.0%)	9 (42.9%)	4 (50.0%)	1 (14.3%)	16 (35.6%)
Nausea	3 (37.5%)	7 (33.3%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	13 (28.9%)
Excessive dreaming	2 (25.0%)	8 (38.1%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	13 (28.9%)
Dizziness	2 (25.0%)	8 (38.1%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	12 (26.7%)
Weak legs	2 (25.0%)	5 (23.8%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	11 (24.4%)
Tinnitus	1 (12.5%)	9 (42.9%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	11 (24.4%)
Slippery pulse	3 (37.5%)	3 (14.3%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)	11 (24.4%)
Yellow tongue coating	5 (62.5%)	1 (4.8%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	10 (22.2%)
Constipation	3 (37.5%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	9 (20.0%)
Sexual impotence	1 (12.5%)	6 (28.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	8 (17.8%)
Severe dizziness	1 (12.5%)	4 (19.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	8 (17.8%)
Red eyes	3 (37.5%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	8 (17.8%)
Red face	2 (25.0%)	4 (19.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	8 (17.8%)

Fast pulse	3 (37.5%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (17.8%)
Red tongue	1 (12.5%)	3 (14.3%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	7 (15.6%)
Stroke	0 (0.0%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.1%)
Congested feeling in the chest	4 (50.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.1%)
Vomiting	1 (12.5%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.1%)
Fainting	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (8.9%)
Aphasia	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)
Convulsions	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0%)

Note: no patient was identified with pattern “*Qi* and blood deficiency leading to Liver-*yang* rising”. One patient (2.2%) was not possible to identify the primary pattern using the automated method, but the corresponding manifestation was summed up in the total column.

Table 3: Association of pulse image analysis with pulse waveform analysis and hemodynamic variables.

	Strength			Depth			Speed			Group-average
	Strong	Weak	<i>P</i>	Superficial	Deep	<i>P</i>	Fast	Moderate	<i>P</i>	
Variable	24 (53%)	21 (47%)		25 (56%)	20 (44%)		7 (16%)	38 (84%)		45 (100%)
PWV, m/s	9.8±2.4	10.1±2.5	0.077	9.4±2.2	10.7±2.6	0.018*	11.7±1.6	9.6±2.4	0.008*	9.9±2.4
IR_{1,2}, %	97.3±22.2	93.0±15.6	0.761	97.3±21.9	92.8±15.8	0.322	90.7±17.5	96.2±19.8	0.396	95.3±19.4
SBP, mmHg	165±29	144±22	0.009*	159±28	150±27	0.534	162±40	154±25	0.832	155±28
DBP, mmHg	96±19	89±15	0.438	96±19	90±14	0.366	106±24	91±15	0.139	93±17
MBP, mmHg	119±21	108±17	0.096	117±22	110±17	0.806	125±29	112±17	0.335	114±20
PP, mmHg	68±17	55±13	<0.001*	63±15	60±18	0.033*	56±19	63±16	0.176	62±16
HR, beats/min	64±10	62±10	0.103	66±10	59±9	0.024*	72±12	62±9	0.013*	63±10

PWV: pulse wave velocity. *IR_{1,2}*: reflection index. *SBP*: systolic blood pressure. *DBP*: diastolic blood pressure. *MBP*: mean blood pressure. *PP*: pulse pressure. *HR*: heart rate. *N*: group size. *SD*: standard deviation. η^2 : partial eta square. *Statistical significant difference at $p<0.05$ after controlling for confounders (sex, age, and body mass index).

Capítulo 4 – Considerações finais

A partir deste estudo, foram lançadas novas perspectivas sobre a visão oriental e ocidental do pulso, e como elas se relacionam em pacientes hipertensos. Outros estudos também devem ser realizados em pacientes que ainda não estão medicados, assim como pacientes com hipertensão secundária, ou em grupos mais jovens ou mais idosos. Deve-se também explorar melhor a relação da AIP com o $IR_{1,2}$ considerando ser um parâmetro importante no diagnóstico e prognóstico das DCV. A confiabilidade da AIP necessita mais objetividade, e é urgente a transformação das descrições qualitativas em quantitativas, podendo assim ser realizado o diagnóstico precoce das LOA e unificação do diagnóstico pelo pulso. Diferenças nos aspectos anatômicos da artéria radial também devem ser mais profundamente estudadas.

As manifestações clínicas relatadas e sua associação com os padrões chineses encontrados pelo PDA forneceram importantes informações acerca da abrangência dos sinais e sintomas da hipertensão e suas repercussões em órgãos-alvos e na vida desses pacientes. Tais informações fornecidas devem ser extrapoladas em futuros trabalhos para melhor compreensão das repercussões da doença sob a ótica da MTC.

Deve-se aumentar atenção em futuros estudos para um fato que se mostrou obscuro: a associação entre a profundidade do pulso com uma alta FC e VOP. Apesar de uma alta PP, FC e VOP poderem aumentar o tônus simpático, não se sabe como essa informação pode influenciar a percepção de um pulso mais superficial.

A realização deste trabalho exigiu muita organização em todas as suas etapas, dada toda a sua complexidade e diversidade de variáveis envolvidas. O planejamento foi fundamental para o cumprimento de todo o processo do estudo no prazo estipulado. O maior desafio foi a busca e cooperação dos pacientes que precisavam passar por um processo, muitas vezes cansativo, de exames e avaliações. Mas todos sempre foram muito colaborativos e com a ajuda da equipe do hospital (INCL) foi possível conseguir a amostra necessária para concluir o trabalho. O empenho necessário para se realizar uma pesquisa deste porte, assim como a dedicação e comprometimento devem ser levados para futuros projetos.

REFERÊNCIAS

- Albinali HA. 4,500-year voyage: From pulse tension to hypertension. *Heart Views* 2005; 6(3): 124-133.
- Amber R, Babey-Brooke AL. *Pulse Diagnosis: Detailed Interpretations for Eastern and Western Holistic Treatment*. Aurora Press, 1993.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2013*. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl.1): S11-S66.
- Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther* 2006; 111(3): 771-791.
- Asmar R1, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26(3): 485-490.
- Auteroche B, Navailh P. *O diagnóstico na medicina chinesa*. São Paulo: Editora Andrei, 1986, p.13.
- Bailey RH, Bauer JHA. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153(24): 2741-2748.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council of Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2010; 122(2): 191-225.
- Bohannon RW. Hand-grip dynamometry provides a valid indication of upper extremity strength impairment in home care patients. *J Hand Ther*. 1998; 11(4): 258-60.
- Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills*. 2001; 93(2):323-8.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis y assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11): 2137-2141.
- Bortel LMV, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C., Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task-force III: Recommendations for the user procedures. *Am J Hipertension* 2002; 15(5): 445-452.

- Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 1: 891-892.
- Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular Medicine. Elsevier, 8^a ed., 2008.
- Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J* 1976; 38(2): 121-128.
- Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JA et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq. Bras. Card.* 2008; 91(1): 31-35.
- Chae H, Lyoo IK, Lee SJ, Cho S, Bae H, Hong M, Shin M. An alternative way to individualized medicine: psychological and physical traits of Sasang typology. *J Altern Complement Med* 2003; 9(4): 519-528.
- Choi BI, Koh BH, Song IB. Lee Jema's metaphysical cosmology and its backgrounds. *J Sasang Constitutional Med* 1990; 2: 23-45.
- Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1998; 135(2): S21-30.
- Chung YF, Hu CS, Yeh CC, Luo CH. How to standardize the pulse-taking method of traditional Chinese medicine pulse diagnosis. *Comp Biol Med* 2013; 43(4): 342-349.
- Cooper KHJ. A Means of Assessing Maximal Oxygen Intake: Correlation Between Field and Treadmill Testing. *J Am Med Assoc* 1968; 203(3): 201-204.
- Cunha RS. Abordagem terapêutica na rigidez arterial. *Rev Bras Hipert* 2006; 13(3): 208-212.
- Curioni C, Cunha CB, Veras RP, André C. The decline in mortality from circulatory diseases in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25(1): 9-15.
- Desrosiers J, Bravo C, Hébert R, Dutil E. Normative data for grip strength of elderly man and woman. *Am J Occup Ther.* 1995;49:637-44.
- Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(2): 251-59.
- Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2): 265-267.
- Fancy AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17^a edição. Disponível em: <http://www.accessmedicine.com>

- Ferreira AS, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Three-section transmission-line arterial model for noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomed Signal Process Control* 2009; 4: 2-6.
- Ferreira AS, Barbosa Filho J, Souza MN. Model for post-occlusive reactive hyperemia as measured noninvasively with pressure pulse waveform. *Biomed Signal Process Control* 2011b; 4: 410-413.
- Ferreira AS, Filho JB, Cordovil I, Souza MN. Noninvasive pressure pulse waveform analysis of flow-mediated vasodilatation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomed Signal Process Control* 2012; 7: 616-621.
- Ferreira AS, Lopes A.J. Chinese medicine pattern differentiation and its implications for clinical practice. *Chin J Integr Med* 2011a; 17(11): 818-823.
- Ferreira AS, Moura NGR. Asserted and neglected issues linking evidence-based and Chinese medicines for cardiac rehabilitation. *World J Cardiol* 2014; 6(5): 295-303.
- Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Measur* 2004; 25(1): 37-50.
- Ferreira AS. Comportamento da Velocidade de Onda de Pulso e da Complacência Estimada em Modelo Experimental e Indivíduos Normais e Hipertensos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.
- Ferreira AS. Statistical validation of strategies for Zang-Fu single pattern differentiation. *J Chin Integr Med* 2008; 6(11): 1109-1116.
- Ferreira AS. Diagnostic accuracy of pattern differentiation algorithm based on traditional Chinese medicine theory: a stochastic simulation study. *Chin Med* 2009, 4: 24.
- Ferreira AS. Identificação de Parâmetros Funcionais e Estruturais do Sistema Arterial em Indivíduos Normotensos e com Hipertensão Arterial Sistêmica. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.
- Ferreira AS, Lopes AJ. Pulse Waveform Analysis as a Bridge between pulse examination in Chinese Medicine and Cardiology. *Chin J Integr Med* 2013; 19(4): 307-314.
- Ferreira AS. Resonance phenomenon during wrist pulse-taking: A stochastic simulation, model-based study of the ‘pressing with one finger’ technique. *Biomed Signal Process Control* 2013; 8(3): 229-236.
- Flaws B. *The Classic of Difficulties: A Translation of the Nan Jing*. 4th ed. Blue Poppy Enterprise, Inc., USA; 2004.

- Flaws B. *The Classic of Difficulties: A translation of the Nan Jing*, Blue Poppy Press, Boulder, Colorado, USA, 1999.
- Flaws B. *The Lakeside Master's study of the pulse: a translation of the Bin Hu Mai Xue Bai Shuo Jie*. Blue Poppy Enterprises, Inc.; 1999.
- Ghasemzadeh N, Maziar Zafari A. A brief Journey into the History of the Arterial Pulse. *Cardiol Res Practice* 2011; 2011: Article ID 164832.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): e28-e292.
- Gu WL, Shi ZX, Yu YX, Wu YW, Lu BW, Hui KK. Distribution characteristics of syndrome types in essential hypertension. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2010, 8(9): 842-847.
- Gusmão JL, Mion Jr D, Pierin AMG. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications. *Clinics* 2009; 64(7): 619-629.
- Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension* 2007; 50(6): 1026-1032.
- Han G Q, Li DG, *Zhongyi Xue: General Theory, The Cause of Disease and Pathology, Identification of Patterns, Treatment*, Peking University Medical Press, Peking, 2004.
- Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 16^o ed. 2005.
- Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 521-528.
- Hernández N, Torres SH, Finol HJ, Vera O. Capillary changes in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Anat Rec* 1999; 256(4): 425-432.
- Hu CS, Chung YF, Yeh CC, Luo CH. Temporal and Spatial Properties of Arterial Pulsation Measurement Using Pressure Sensor Array. *Evidence-based Complement Altern Med* 2012; 2012: Article ID 745127.

- Huang CM, Chang HC, Kao ST, Li TC, Wei CC, Chen CC, Chen FJ, Tsou SS. Radial Pressure Pulse and heart Rate Variability in Normotensive and Hypertensive Subjects. *J Altern Complement Med* 2011b; 17(10): 945-52.
- Huang CM, Wei CC, Liao YT, Chang HC, Kao ST, Li TC. Developing the effective Method of Spectral Harmonic Energy Ratio to analyze the arterial Pulse Spectrum. *Evidence-based Complement Altern Med* 2011a; 2011: Article ID 342462.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension* 2000; 36(3): 312-318.
- Jeon YJ, Kim JU, Lee HJ, Lee J, Ryu HH, Lee YJ, Kim JY. A clinical Study of the Pulse Wave Characteristics as the Three Pulse Diagnosis Positions of Chon, Gwan and Cheok. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2011; 2011: Article ID 904056.
- Jeong YJ, Lee SK, Lee EJ, Koh BH, Song IB. A study of preservation of health in the dongeuibogam and dongeuisoosebowon Sasang chobongyun. *J Sasang Constitutional Med* 2002; 14(2): 25-34.
- Kalish LA, Buczynskib B, Connella P, Gemmela A, Goertzc C, Macklina EA, Pian-Smithd M, Stevensa S, Thompsond J, Valaskatgish P, Wayne PM, Zusman RM. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): clinical trial design and screening results. *Control Clin Trials* 2004, 25(1): 76-103.
- Kanji G. 100 statistical tests. 3a edição. Sage Publications, London, 2006.
- Katz AM. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *J Am Med Assoc* 1963; 185(12): 914-919.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-223.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22(1): 11-9.
- King E, Cobbin D, Walsh S, Ryan D. The reliable measurement of radial pulse characteristics. *Acupuncture in medicine* 2002a; 20(4):150-159.
- King E, Cobbin D, Ryan D. The reliable measurement of radical pulse: gender differences in pulse profiles. *Acupuncture in medicine* 2002b; 20(4):160-167.
- King E, Walsh S, Cobbin D. The testing of classical pulse concepts in Chinese medicine: left- and right-hand pulse strength discrepancy between males and females and its clinical implications. *J Altern Complement Med* 2006; 12(5):445-450.

- Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM, Cooper A, Karran SJ. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. *Br Med J* 1980; 281(6245):899-901.
- Knuiman MW, Divitini ML, Welborn TA, Bartholomew HC. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. *Ann Epidemiol* 1996; 6(3): 188-194.
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003; 146(1): 168-174.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9(3): 179-186.
- Lee HJ. Study on the contrasting aspects between Sasang constitutional medicine and traditional oriental medicine. *J Sasang Constitutional Med* 1997; 9(2): 95-145.
- Lee KR, Kim KY. A study on the cold and heat syndromes in Dongeuisoosebowon. *J Sasang Constitutional Med* 1999; 11(1): 79-102.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-1913.
- Li JJ. A two-step rejection procedure for testing multiple hypothesis. *J Stat Plann Infer* 2008; 138(6):1521-1527.
- Liu SH, Tyan CC. Quantitative analysis of sensor for pressure waveform measurement. *Biomed Eng Online* 2010; 9: 6.
- Liu WL, Liu XR, Zhang BC. Vernacular of Binhu's Sphygmology, People's Medical Publishing House, Beijing, China, 2000.
- Luiz AB, Cordovil I, Filho JB, Ferreira AS. Zangfu zheng (patterns) are associated with clinical manifestations of zang shang (target-organ damage) in arterial hypertension. *Chin Med* 2011; 6: 23.
- Luo CH, Chung YF, Hu CS, Yeh CC, Si XC, Feng DH, Lee YC, Huang SI, Yeh SM, Liang CH. Possibility of quantifying TCM finger-reading sensations: I. Bi-Sensing Pulse Diagnosis Instrument. *Eur J Integr Med* 2012b; 4: e255-e262.
- Luo CH, Chung YF, Yeh CC, Si XC, Chang CC, Hu CS, CHU YW. Stringlike pulse quantification study by pulse Wave in 3D Pulse Mapping. *J Altern Complement Med* 2012a; 18(10): 924-931.

- Maciocia G. Diagnóstico na Medicina Chinesa: Um Guia Geral. São Paulo: Roca; 2006.
- Maciocia G. Os Fundamentos da Medicina Chinesa: Um Texto Abrangente para Acupunturistas e Fitoterapeutas. São Paulo: Roca; 1996.
- Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, Valaskatgis P, Thompsom J, Pian-Smith MCM, Zhang Q, Stevens S, Goertz C, Prineas RJ, Buczynski B, Zusman RM. Stop Hypertension With the Acupuncture Research Program (SHARP): Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hypertension* 2006; 48(5): 838-845.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rédon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert* 2013; 31(7): 1281-1357.
- Mancilha-Carvalho JJ, Souza e Silva NA. The Yanomami Indians in the INTERSALT Study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(3): 289-300.
- Marshall A, Bauman A. The international physical activity questionnaire: summary report of the reliability & validity studies. Document of IPAQ Executive Committee, 2001.
- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física & Saúde* 2001; 6(2): 5-18.
- McCall VC, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol.* 2000; 25(5): 303-367.
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370(9587): 591-603.
- Millasseau S.C., R.P. Kelly, J.M. Ritter, P.J. Chowienczyk. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci London* 2002; 103(4): 371-377.
- Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure wave reflection assessed from peripheral pulse: is a transfer function necessary. *Hypertension* 2003; 41(5): 1016-1020.
- Ming Z. The medical classic of the Yellow Emperor. Foreign Languages Press, Beijing, 2001.
- Mourad JJ, Girerd X, Boutourie P, Safar M, Laurent S. Opposite effects of remodeling and hypertrophy on arterial compliance in hypertension. *Hypertension* 1998; 31(1 Part 2): 529-533.

- Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypert* 2004; 17(11 part 1): 1050-1055.
- Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, Chowienczyk. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2008; 51(1): 112-118.
- Nagi SZ. An epidemiology of disability among adults in the United States. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1976; 54(4): 439-467.
- Nagi SZ. Congruency in medical and self-assessment of disability. *IMS Ind Med Surg* 1969; 3: 27-36.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. 4th ed. Edward Arnold: London; 1998.
- Nunn JF. Ancient Egyptian medicine. British Museum Press: London; 1996.
- O'Brien E, Fitzgerald D. The history of BP measurement. *J Hum Hypertension* 1994; 8: 73-84.
- O'Brien KA, Birch S, Abbas E, Movsessian P, Hook M, Komesaroff PA. Traditional East Asian Medical Pulse Diagnosis: A preliminary physiologic investigation. *J Altern Complement Med* 2013; 19(10): 793-798.
- O'Connor J, Bensky D. *Acupuncture a Comprehensive Text*. Seattle: Eastland Press; 1987.
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse Wave Analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(6): 507-522.
- O'Rourke RA. Physical examination of the arteries and veins. In: Hurst J, ed. *The heart*. McGraw: New York; 1990. p. 138-51.
- Pardini R, Matsudo SM, Araújo T, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, Andrade D, Oliveira L, Figueira JR A, Raso V. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciências Movimento* 2001; 9(3): 45-51.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Circulation* 2005; 111(5): 697-716.
- Ramos RA, Guimarães FS, Cordovil I, Ferreira AS. The six-minute walk distance is a marker of hemodynamic-related functional capacity in hypertension: a case-control study. *Hypertension Res* 2014. doi:10.1038/hr.2014.59

- Rosa TEC, Benício MHD, Latorre MRDO, Ramos LR, Benicio MHD. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev Saúde Publica* 2003; 37(1): 40-48.
- Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card*. 2009; 93(6): 672-678.
- Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontology* 1966; 4: 556-559.
- Ross J. Combinação Dos Pontos de Acupuntura: a Chave para o Êxito Clínico São Paulo: Roca; 2003.
- Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, Russel M, Nochajski TH, Trevisan M. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension* 2004; 44(6): 813-819.
- Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 2003; 45(6): 344-350.
- Tang ACY, Chung JWY, Wong TKS. Validation of a novel Tradicional Chinese Medicine Pulse Diagnostic Model Using an Artificial Neural Network. *Evidence Based Complement Altern Med* 2012; 2012: Article ID 685094.
- Wang H, Cheng Y. A quantitative system for pulse diagnosis in Traditional Chinese Medicine. *Proceedings of the 2005, Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*. Shangai, China, 2005.
- Wang WK, Hsu TL, Bau JG, Wang-Lin YY. Evaluation of herbal formulas by pulse analysis method. *Acta Pharmacologica Sinica* 2003; 24(2): 145-151.
- Wang WK, Wang YYL. Biomedical engineering basis of traditional Chinese medicine, *Medical Progress Through Technology* 1992; 18(3): 191-197.
- Wang YYL, Chang SL, Wu YE, Hsu TL, Wang KK. Resonance: the missing phenomenon in hemodynamics, *Circulation Research* 1991; 69(1): 246-249.
- Wang YYL, Hsu TL, Jan MY, Wang WK. Theory and applications of the harmonic analysis of arterial pressure pulse waves. *J Med Biol Engineering* 2010; 30(3): 125-131.
- Ward M, Langton JA. Blood pressure measurement. *Critical Care & Pain* 2007; 7(4): 122-126.
- Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000; 102(10): 1186-1191.
- Wesseling KH. A century of non-invasive arterial pressure measurement: from Marey to Penaz and Finapres. *Homeostasis* 1995; 36: 50-66.

- Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16 (12 Part 2): 2079-2084.
- Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, Shu YE, MacKay LS, Webb DJ, Cockcroft JR. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(1): 147-152.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1104-1109.
- World Health Organization (WHO) Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. Redefining obesity and its treatment. World Health Organization, Geneva, 2000.
- World Health Organization (WHO). Health Research Methodology: a Guide for Training in Research Methods. 2 edition. Geneva, 2001.
- World Health Organization (WHO). International Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region. Geneva, 2007.
- World Health Organization (WHO). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/NCD 98.1. Geneva, jun 1997.
- World Health Organization (WHO). Statistics, 2013.
- Xu LS, Wang KQ, Zhang D. Modern researches on traditional Chinese pulse diagnosis. *Eur J Oriental Med* 2004; 4(5): 46-54.
- Yamamoto C. Pulsologia: Arte e Ciência do Diagnóstico na Medicina Oriental. 2 edition. São Paulo: Ground; 1998.
- Yang SZ. The pulse classic: a translation of the Mai Jing. Blue Poppy Enterprise, Inc., USA; 1997.
- Yuben L. Pulse Diagnosis. Beijin, China; Shandong Science and technology Press, 1996.
- Zhang D, Zuo W, Zhang D, Zhang H, Li N. Classification of pulse waveforms using edit distance with real penalty. *J Advances Signal Process* 2010; 2010.
- Zizi F, Jean-Louis G, Magai C, Greenidge KC, Wolintz AH, Heath-Phillip O. Sleep complaints and visual impairment among older Americans: a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(10): M691-694.

Apêndice 1 – Fichas de avaliação dos participantes



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
Divisão de Hipertensão Arterial



PROJETO DE PESQUISA: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e da imagem do pulso radial

Ficha de admissão do participante

Critérios gerais de inclusão:

A) Possui idade maior ou igual a 18 anos?	() Sim	() Não
B) Possui índice de massa corporal $<40 \text{ kg/m}^2$?	() Sim	() Não
C) Possui diagnóstico clínico de hipertensão primária, confirmado por exames complementares (eletrocardiograma, bioquímica sanguínea)?	() Sim	() Não
D) Possui doenças valvares, disfunção ventricular ou arritmias cardíacas graves?	() Sim	() Não
E) Concorde em participar do estudo e assinar o termo de consentimento?	() Sim	() Não

Critérios gerais de exclusão: Datas das avaliações*

() Exame clínico	() Exame de sangue	() ECG	() AFA	() MAPA	() IPAQ e Handgrip
____/____	____/____	____/____	____/____	____/____	____/____

* Marcar os exames realizados pelo paciente e a data correspondente. Serão excluídos os pacientes que não realizarem todos os exames.



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



PROJETO DE PESQUISA: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e da imagem do pulso radial

ID:	____		Nome:	_____		Data:	____/____/____	
Data nascimento:	____/____/____		Idade (anos):	____		Sexo:	() Masc () Fem	
Peso (kg):	____, ____		Altura (m):	____, ____		Índice de massa corporal (kg/m ²):	____, ____	
Duração da hipertensão arterial (meses):	____		Grupo:	() HAS () Outros				
Pressão arterial sistólica (mmHg):	____		Pressão arterial diastólica (mmHg):	____				
Pressão média (mmHg)	____		Pressão de pulso (mmHg)	____		Frequência cardíaca (b/min):	____	
PAD+(PP/3):	____		PAS-PAD:	____				
Fatores de risco	Tabagismo: () S () N () EX				Obesidade (≥ 30 kg/m ²): () S () N			
	Anos que fuma: ____ Maços/semana: ____							
	Sedentarismo: () S () N				Dislipidemia: () S () N			
Lesão órgão-alvo	História de doença cardiovascular prematura (<55 homens; <65 mulheres): () S () N				Diabetes mellitus: () S () N			
	Coração (hipertrofia ventricular esquerda*, angina ou infarto agudo do miocárdio prévio, revascularização miocárdica prévia, insuficiência cardíaca): () S () N				Cérebro (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório): () S () N			
Medicamentos	Doença arterial periférica (ITB<0,9): () S () N				Doença renal crônica: () S () N			
	Diurético: () S () N				Simpaticolíticos (inibidores adrenérgicos): () S () N			
	Bloqueadores dos canais de cálcio (β -bloqueador): () S () N				Vasodilatadores: () S () N			
ECG	Inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA): () S () N				Antagonistas do receptor AT ₂ : () S () N			
	Hipertrofia ventricular esquerda (ECG): () S () N							

Creatinina (mg/dL):	___	Glicose (mg/dL):	___, ___	Ác. úrico (mg/dL):	___, ___
Triglicérides (mg/dL):	___, ___	Colesterol total (mg/dL):	___, ___		
LDL (mg/dL):	___, ___	HDL (mg/dL):	___, ___		
Albumina/Creatinina:	___, ___	Proteína C reativa (PCR) (mg/L):	___, ___		
Horm. tireoestimulante (TSH), mUI/dL:	___, ___	Tiroxina (T4), ng/dL:	___, ___		

Índice Tornozelo-Braquial	A) Pressão sistólica MSE (mmHg):	___	A) Pressão diastólica MSE (mmHg):	___
	B) Pressão sistólica MSD (mmHg):	___	B) Pressão diastólica MSD (mmHg):	___
	C) Pressão sistólica MIE (mmHg):	___	C) Pressão diastólica MIE (mmHg):	___
	D) Pressão sistólica MID (mmHg):	___	D) Pressão diastólica MID (mmHg):	___
	Índice tornozelo-braquial D: (C/A)	___, ___	Índice tornozelo-braquial E: (C/A)	___, ___

VOP (m/s)	___, ___	CA (cm ⁵ /dina):	___, ___ x 10	Aix periférico (%):	___, ___
IARA (10 seg)	___, ___	IARA (1 min)	___, ___	IARA (Bootstrap)	___, ___

Handgrip (kgf)	___	Handgrip (kgf)	___	Handgrip (kgf)	___
----------------	-----	----------------	-----	----------------	-----

Pressão arterial sistólica 24h (mmHg):	___	Pressão arterial diastólica 24h (mmHg):	___
Pressão arterial média 24h (mmHg):	___	Pressão arterial de pulso 24h (mmHg):	___
Descenso noturno sistólico (%):	___, ___	Descenso noturno diastólico (%):	___, ___
IARA-MAPA:	___, ___		



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



PROJETO DE PESQUISA: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e da imagem do pulso radial

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)
FORMA CURTA

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia? _____

Quantos anos completos você estudou? _____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que esta sendo feito em diferentes partes ao redor do mundo.

Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação a pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL, USUAL ou HABITUAL. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

- atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder às perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

____ dias por semana () nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

___ ___ horas ___ ___ minutos

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

___ dias por semana () nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

___ ___ horas ___ ___ minutos

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

___ dias por semana () nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando por dia?

___ ___ horas ___ ___ minutos

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia da semana?

___ ___ horas ___ ___ minutos

4b. Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana?

___ ___ horas ___ ___ minutos



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



PROJETO DE PESQUISA: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e da imagem do pulso radial

QUESTIONÁRIO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Marque com X as manifestações clínicas presentes e seu início aproximado:

Manifestação clínica	Intensidade (0-10)	Início	Chave
() Afasia			D
() AVE			D
() Constipação (Obstipação)			A
() Convulsões			D
() Desmaios			D
() Dor de cabeça			A, D
() Formigamento / dormência nos membros			B, C
() Formigamento / dormência nos pés e mãos			E
() Sensação de peso nos membros			C
() Fraqueza nas pernas			E
() Fadiga mental			E
() Impotência			E
() Insônia			B
() Irritabilidade			A
() Língua descascada			B
() Língua levemente pálida			E
() Língua vermelha			A, B
() Micção freqüente, principalmente noturna			E
() Muitos sonhos			B
() Náusea			C
() Olhos vermelhos (hiperemia da conjuntiva)			A
() Palpitações			C
() Pulso afundado			E
() Pulso em corda			A, B, C
() Pulso escorregadio (deslizante)			C
() Pulso fino			B, E
() Pulso forte			A
() Respiração curta			E
() Rosto vermelho ou ruborizado			A
() Saburra amarela			A
() Saburra gordurosa e espessa			C
() Sensação de congestão no peito			C
() Taquicardia (>5 b/ir) - Pulso rápido			A, B
() Tinido (Zumbido)			A, B, E
() Tontura			B, C, E
() Tontura intensa			D
() Visão turva ("borrada")			B
() Vômito			C

Chave: A – "Ascensão do Fogo do Gan"; B – "Deficiência de Yin do Shen/Gan e Excesso de Yang do Gan"; C – "Obstrução por Tanyin e Umidade no Xin, Gan e Dan"; D – "Movimento Interno do Vento do Fígado"; E – "Deficiência de Yin e Yang".

Apêndice 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido



Projeto: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e da imagem do pulso radial

As informações contidas neste termo foram elaboradas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo relacionar a palpação do seu pulso no punho com os resultados obtidos por um aparelho medidor de pressão, de modo a definir características comuns entre pacientes hipertensos e relacioná-las às sinais e sintomas de suas atividades de vida diária.

Inicialmente, você será entrevistada para conhecimento do seu estado de saúde, baseada nos seus exames clínicos realizados pelo seu médico responsável. Para os exames de pressão arterial, dois microfones serão posicionados superficialmente em seu cotovelo e punho com tiras de velcro, sendo aplicada leve pressão de contato com a pele. Você precisará permanecer o mais imóvel possível durante esse exame, que dura cerca de 10 minutos a partir do posicionamento dos microfones. Após este exame, será realizada a palpação dos seus pulsos nos dois punhos, por cerca de 5 minutos. Em sequência, você apertará uma mola três vezes com força máxima, durante 5 segundos cada vez. Finalmente, você responderá a perguntas de dois questionários preenchidos pela pesquisadora; esta última etapa deverá durar aproximadamente 10 minutos. A qualquer momento que julgar necessário, os procedimentos podem ser interrompidos caso você tenha alguma sensação desconfortável mediante relato à pesquisadora.

A sua participação neste estudo irá avaliar a rigidez de suas artérias e poderá indicar possíveis problemas em outros órgãos relacionados à hipertensão. Os potenciais benefícios para a sua participação incluem o reconhecimento de possíveis alterações nas artérias em decorrência da pressão alta, e da sua relação com sua capacidade de realizar atividades de vida diária. Adicionalmente, um relatório contendo os resultados do teste e a sua interpretação será disponibilizado para o participante e seu médico responsável ao final do exame. Os riscos envolvem sua exposição à questionamentos que podem lhe gerar algum constrangimento, ficando você absolutamente livre para responder ou não. Todos os procedimentos a serem realizados não são invasivos, diminuindo assim o risco de eventos adversos. Todos os demais exames clínicos e laboratoriais descritos acima serão realizados como parte da rotina de acompanhamento dos pacientes, não gerando assim risco adicional.

Em qualquer etapa do estudo, o participante poderá acessar o profissional responsável, Dra. Nathalia Gomes Ribeiro de Moura (CREFITO-2 122.715-F) no telefone (21) 99768-4141. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 (ramal 1015), e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br.

Se desejar desistir do estudo em qualquer momento, você tem toda liberdade de fazê-lo, garantindo que a recusa de participação não acarretará penalização no seu cuidado. As informações a serem recebidas durante o estudo serão analisadas em conjunto com as informações obtidas de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Tais informações serão de responsabilidade dos pesquisadores envolvidos no projeto e serão utilizadas para fins científicos e não será permitido o acesso a terceiros, garantindo assim proteção contra qualquer tipo de discriminação. Se desejar, você pode ser informado sobre os resultados parciais da pesquisa a qualquer momento. Os resultados serão submetidos à publicação em revistas científicas. Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, nem haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você será encaminhado para atendimento médico em hospitais da rede pública de saúde, e terá direito as indenizações legalmente estabelecidas, caso se justifiquem.

Acredito ter sido suficientemente informado sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar se necessário em decorrência desse estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Nome/Assinatura do participante

Data: ____/____/____

Nathalia Gomes Ribeiro de Moura/Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

Apêndice 3 – Análise estatística para o manuscrito #4

Table 2: Generalized linear model results for functional outcomes.

Model	Variable	Functional outcome											
		Grip strength, kg (n=33)						Physical Activity, min/week (n=45)					
		Model effects		Parameter estimates				Model effects		Parameter estimates			
		Wald χ^2	P (Sig.)	B	Lower CI _{95%}	Upper CI _{95%}	P (Sig.)	Wald χ^2	P (Sig.)	B	Lower CI _{95%}	Upper CI _{95%}	P (Sig.)
Clinical	Sex (female=0)	31.068	<0.001	-17.512	-23.670	-11.354	<0.001	0.260	0.610	179.772	-510.617	870.161	0.610
	Age	0.094	0.759	-0.049	-0.359	0.262	0.759	0.000	0.989	0.268	-37.175	37.712	0.989
	Body mass index	3.083	0.079	0.580	-0.067	1.227	0.079	0.115	0.735	13.456	-64.418	91.331	0.735
	Disease duration	1.750	0.186	-0.014	-0.036	0.007	0.186	0.601	0.438	0.988	-1.509	3.486	0.438
Hemodynamic	Heart rate	0.615	0.433	0.201	-0.302	0.704	0.433	4.128	0.042	-37.509	-73.691	-1.326	0.042
	Systolic pressure	0.024	0.878	-0.022	-0.308	0.263	0.878	1.742	0.187	-15.634	-38.849	7.581	0.187
	Diastolic pressure	0.652	0.419	0.190	-0.271	0.651	0.419	1.581	0.209	23.884	-13.345	61.113	0.209
Pulse wave analysis	PWV	0.080	0.777	-0.310	-2.461	1.840	0.777	0.373	0.542	-47.801	-201.260	105.658	0.542
	IR _{1,2}	0.115	0.734	-0.042	-0.288	0.203	0.734	0.779	0.377	8.602	-10.498	27.703	0.377
Risk factors	Smoking (=no)	3.895	0.143	10.332	-1.407	22.072	0.085	0.840	0.657	-185.314	-1355.37	984.743	0.657
	Sedentary (=no)	4.098	0.043	-8.168	-16.076	-0.260	0.043	3.168	0.075	638.604	-64.612	1341.82	0.075
	History CVD (=no)	0.001	0.975	-0.256	-16.246	15.733	0.975	2.761	0.097	-1006.98	-2194.71	180.755	0.097
	Obesity (=no)	7.547	0.006	-9.303	-15.940	-2.666	0.006	0.368	0.544	220.473	-491.494	932.440	0.544
	Dyslipidemia (=no)	8.640	0.013	-14.650	-26.244	-3.056	0.013	6.051	0.049	1109.06	205.967	2012.14	0.049
	Diabetes (=no)	11.215	0.001	-15.228	-24.140	-6.316	0.001	0.630	0.427	-325.487	-1129.41	478.434	0.427
	LVH (=no)	5.330	0.070	-1.316	-8.861	6.230	0.733	0.194	0.907	157.136	-598.597	912.851	0.907

PWV: pulse wave velocity. IR_{1,2}: reflection index. LVH: left ventricle hypertrophy. CVD: cardiovascular disease.

Table 2: Analysis of variance results for functional outcomes grouped by risk factors for cardiovascular diseases.

Variable	Levels	Functional outcome											
		Handgrip strength (kg)						Physical activity (min/week)					
		Descriptive		ANOVA		Effect size		Descriptive		ANOVA		Effect size	
		N (%)	Mean $\pm$ SD	F-test	P (Sig.)	η	η^2	N (%)	Mean $\pm$ SD	F-test	P (Sig.)	η	η^2
Sex	Female (=0)	14 (42%)	23.8 $\pm$ 5.2	36.276	0.000	0.734	0.539	15 (38%)	493.9 $\pm$ 249.7	0.433	0.515	0.106	0.011
	Male (=1)	19 (58%)	43.8 $\pm$ 11.6					25 (63%)	562.1 $\pm$ 350.9				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
Hypertension grade	Normal	11 (33%)	39.3 $\pm$ 11.0	4.507	0.006	0.626	0.392	14 (35%)	393.9 $\pm$ 257.9	1.444	0.240	0.376	0.142
	Normal high	3 (9%)	23.7 $\pm$ 4.6					2 (5%)	431.5 $\pm$ 210.0				
	Grade I	9 (27%)	32.8 $\pm$ 14.9					12 (30%)	621.7 $\pm$ 223.3				
	Grade II	6 (18%)	26.2 $\pm$ 5.1					7 (18%)	588.4 $\pm$ 393.3				
	Grade III	4 (12%)	52.8 $\pm$ 12.9					5 (13%)	701.2 $\pm$ 484.2				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
Smoking	Previous (=1)	5 (15%)	36.4 $\pm$ 11.0	1.715	0.197	0.320	0.103	6 (15%)	47.04 $\pm$ 122.5	0.543	0.586	0.169	0.029
	No (=0)	25 (76%)	36.8 $\pm$ 14.2					31 (78%)	562.9 $\pm$ 342.8				
	Yes (=1)	3 (9%)	21.7 $\pm$ 6.7					3 (8%)	389.0 $\pm$ 283.7				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
Sedentary	No (=0)	22 (67%)	31.7 $\pm$ 13.5	5.161	0.030	0.378	0.143	25 (63%)	648.5 $\pm$ 318.5	10.462	0.003	0.465	0.216
	Yes (=1)	11 (33%)	42.5 $\pm$ 11.5					15 (38%)	349.9 $\pm$ 207.3				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
History of CVD	No (=0)	2 (6%)	43.0 $\pm$ 1.4	0.659	0.423	0.144	0.021	5 (13%)	494.2 $\pm$ 95.3	0.101	0.753	0.051	0.003
	Yes (=1)	31 (94%)	34.8 $\pm$ 14.0					35 (88%)	542.6 $\pm$ 335.4				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
Obesity	No (=0)	16 (48%)	31.2 $\pm$ 10.7	3.020	0.092	0.298	0.089	22 (55%)	581.7 $\pm$ 350.1	1.005	0.322	0.161	0.026
	Yes (=1)	17 (52%)	39.2 $\pm$ 15.4					18 (45%)	481.3 $\pm$ 265.5				
	Total	33 (100%)						40 (100%)					
Dyslipidemia	No (=0)	4 (12%)	24.0 $\pm$ 4.5	3.339	0.077	0.312	0.097	7 (18%)	670.6 $\pm$ 244.0	1.557	0.220	0.198	0.039
	Yes (=1)	29 (88%)	36.9 $\pm$ 13.8					33 (83%)	508.1 $\pm$ 324.1				

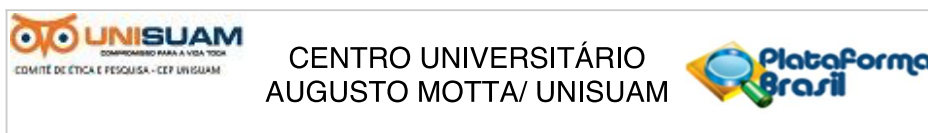
	<i>Total</i>	33 (100%)						40 (100%)					
Diabetes Mellitus	No (=0)	26 (79%)	33.5 ± 12.6	2.179	0.150	0.256	0.066	31 (78%)	489.5 ± 275.4	3.247	0.079	0.281	0.079
	Yes (=1)	7 (21%)	42.0 ± 16.7					9 (23%)	698.6 ± 401.8				
	<i>Total</i>	33 (100%)						40 (100%)					
LV hypertrophy	No (=0)	22 (67%)	35.2 ± 12.4	0.004	0.951	0.011	0.000	25 (63%)	495.8 ± 247.5	1.121	0.296	0.169	0.029
	Yes (=1)	11 (33%)	35.5 ± 16.7					15 (38%)	604.5 ± 404.5				
	<i>Total</i>	33 (100%)						40 (100%)					

CVD: cardiovascular disease. LV: left ventricle.

Table 3: Correlation analysis of functional outcomes with clinical data and pulse waveform analysis.

Variable	Statistics	Handgrip strength (kgf)	Physical activity (min/week)
Age (y)	Spearman's rho	-0,258	0,072
	Sig. (2-tailed)	0,148	0,659
	N	33	40
Body mass (kg)	Spearman's rho	0,629	-0,074
	Sig. (2-tailed)	<0,001	0,652
	N	33	40
Body height (m)	Spearman's rho	0,694	0,050
	Sig. (2-tailed)	<0,001	0,760
	N	33	40
Body mass index (kg/m ²)	Spearman's rho	0,344	-0,155
	Sig. (2-tailed)	0,050	0,339
	N	33	40
Disease duration	Spearman's rho	-0,266	0,268
	Sig. (2-tailed)	0,134	0,095
	N	33	40
Heart rate (beats/min)	Spearman's rho	0,167	0,200
	Sig. (2-tailed)	0,352	0,215
	N	33	40
Systolic blood pressure, mmHg	Spearman's rho	-0,093	0,168
	Sig. (2-tailed)	0,606	0,300
	N	33	40
Diastolic blood pressure, mmHg	Spearman's rho	-0,061	0,307
	Sig. (2-tailed)	0,736	0,054
	N	33	40
Mean pressure, mmHg	Spearman's rho	-0,109	0,261
	Sig. (2-tailed)	0,544	0,104
	N	33	40
Pulse pressure, mmHg	Spearman's rho	-0,034	-0,037
	Sig. (2-tailed)	0,850	0,818
	N	33	40
Pulse wave velocity (m/s)	Spearman's rho	-0,071	0,095
	Sig. (2-tailed)	0,705	0,570
	N	31	38
IR _{1,2}	Spearman's rho	-0,110	0,224
	Sig. (2-tailed)	0,555	0,176
	N	31	38

Anexo 1 – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de subtipos funcionais de hipertensão por meio da relação entre análise da onda e análise do pulso radial

Pesquisador: Nathalia Gomes Ribeiro de Moura

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34723714.2.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 805.511

Data da Relatoria: 10/09/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto trata de identificar subtipos de HA por meio da relação entre análise da onda e análise do pulso radial. O projeto apresenta todos os itens necessários para bom desenvolvimento da pesquisa, com levantamento de hipótese, revisão da literatura, metodologia e análise de dados satisfatórios

Objetivo da Pesquisa:

O projeto apresenta de forma clara os objetivos a serem alcançados e metodologia e análise de dados compatíveis para avaliação dos objetivos alcançados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta os riscos e benefícios da pesquisa de forma adequada e condizente com as diretrizes da pesquisa com seres humanos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está condizente com as diretrizes da resolução 466, ou seja, de acordo com o regulamento para realização de pesquisa com seres humanos

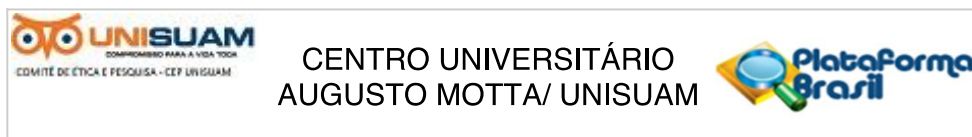
Endereço: Praça das Nações nº 34 TEL: (21)3882-9797 (Ramal : 1015)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisum.edu.br



Continuação do Parecer: 805.511

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta de forma adequada o TCLE e a Carta de Anuência

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

RIO DE JANEIRO, 25 de Setembro de 2014

Assinado por:
Míriam Raquel Meira Mainenti
(Coordenador)

Endereço: Praça das Nações nº 34 TEL: (21)3882-9797 (Ramal : 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unuam.edu.br