

## CAPÍTULO 32

### ARTIGO DE REVISÃO

# INTEGRAÇÃO DA VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO E DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ VASCULAR

#### Autor Principal

Lucas Rodrigues da Silva

#### Coautores

Erick Eannes Moura Bringel

Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos

Yanquel Bazan Antezana

Adriana do Socorro da Cruz Tavares

Cássio Moreira Figueredo

**Resumo** A avaliação do risco cardiovascular atravessa uma mudança de paradigma fundamental, transitando dos escores estatísticos tradicionais, frequentemente limitados a variáveis demográficas, para a quantificação direta e personalizada do envelhecimento biológico vascular. Esta nova abordagem fez com que a velocidade da onda de pulso (VOP) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) se tornassem bases de uma cardiologia mais abrangente, permitindo uma leitura integrada da integridade mecânica do sistema arterial e da qualidade do sistema nervoso autônomo. Fisiopatologicamente, a rigidez arterial — ou arteriosclerose — decorre de uma transformação estrutural marcada pela fragmentação das fibras de elastina e pela deposição excessiva de colágeno na parede vascular, processo que compromete a função amortecedora (*buffering*) das grandes artérias. Fisicamente, este estado é regido pela equação de Moens-Korteweg, onde uma parede mais rígida acelera a propagação da onda de pressão, fazendo-a retornar ao coração prematuramente durante a fase final da sístole. Este fenômeno eleva a pressão sistólica central e a pós-carga ventricular, ao mesmo tempo que reduz a perfusão coronária diastólica, criando o substrato ideal para a hipertrofia ventricular esquerda e isquemia miocárdica silenciosa. Evidências clínicas consolidaram a VOP carótido-femoral superior a 10 m/s como um marcador de lesão em órgãos-alvo com valor preditivo superior aos scores convencionais, introduzindo o conceito de envelhecimento vascular precoce (EVA) para identificar precocemente danos estruturais avançados. Estudos demonstram que a sinergia entre uma VOP elevada e uma VFC reduzida potencializa drasticamente o risco de morte súbita e eventos coronários, refletindo um estado de predominância simpática e deterioração cardiovascular acelerada. No horizonte prático e futuro, a integração da Inteligência Artificial e do *Machine Learning* permite extrair fenótipos vasculares complexos a partir de sinais simples de fotopletismografia em *smartphones* e *wearables*. A transição para uma monitoração contínua e invisível promete transformar a cardiologia em uma área

preditiva e preventiva, onde a integridade vascular é preservada através de intervenções personalizadas em tempo real.

**Palavras-chave:** Velocidade da onda de pulso; Rigidez arterial; Variabilidade da frequência cardíaca; Risco cardiovascular; Metodologia.

## 1. A RIGIDEZ ARTERIAL COMO DETERMINANTE DO RISCO CARDIOVASCULAR

O envelhecimento biológico e a exposição crônica a fatores de risco — como a hipertensão, o diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia — resultam em uma transformação estrutural da parede arterial, caracterizada pela fragmentação das fibras de elastina e pelo aumento da deposição de colágeno. Este processo, conhecido como arteriosclerose ou rigidez arterial, compromete a função amortecedora (*buffering*) das grandes artérias, transformando o fluxo sanguíneo pulsátil, gerado pela sístole ventricular, em um fluxo contínuo na microcirculação capilar.

A relevância clínica da rigidez arterial reside no fato de que ela antecede, muitas vezes, as manifestações clínicas de doenças cardiovasculares. Quando as artérias perdem a sua complacência, a onda de pressão viaja mais rapidamente, retornando ao coração prematuramente durante a fase final da sístole, em vez da diástole. Este fenômeno eleva a pressão sistólica central, aumenta a pós-carga ventricular e reduz a pressão de perfusão coronária durante a diástole, criando um substrato propício para a hipertrofia ventricular esquerda e isquemia miocárdica. A VOP emerge, portanto, como o biomarcador mais robusto para capturar a idade vascular, oferecendo um valor preditivo que supera os escores de risco tradicionais.

## 2. FUNDAMENTOS FÍSICOS E FISIOPATOLOGIA DA VOP

A física por trás da VOP se apoia na equação de Moens-Korteweg, que estabelece que a velocidade de uma onda de pressão em um tubo elástico é proporcional à raiz quadrada do módulo de elasticidade da parede e à sua espessura, e inversamente proporcional ao raio do vaso e à densidade do sangue. Em termos práticos, quanto mais rígida for a parede arterial, maior será a velocidade de propagação da onda.

$$VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2 \cdot r \cdot \rho}}$$

sendo E = módulo de Young (elasticidade da parede) / h = espessura da parede / r = raio do vaso /  $\rho$  = densidade do sangue.

Clinicamente, a VOP é calculada dividindo a distância percorrida pela onda entre dois pontos anatômicos (ex: artéria carótida e artéria femoral) pelo tempo de

trânsito (o atraso temporal entre o início do pulso em cada ponto). Embora o conceito seja simples, a precisão da medição depende da estimativa exata da distância vascular e da identificação rigorosa do "pé" da onda de pulso, o que impulsionou o desenvolvimento de diversas tecnologias de medição.

#### **O FENÔMENO EVA (EARLY VASCULAR AGING)**

O conceito de **envelhecimento vascular precoce (EVA)** refere-se a indivíduos cuja rigidez arterial (medida pela VOP) é significativamente superior à esperada para a sua idade cronológica. Identificar o padrão EVA permite intervir de forma agressiva em pacientes que, pelos critérios de Framingham ou SCORE, seriam classificados como de baixo risco, mas que já apresentam danos vasculares estruturais avançados. A VOP carótido-femoral > 10 m/s é considerada um marcador de lesão em órgãos-alvo e risco cardiovascular elevado.

### **3. METODOLOGIAS DE MEDIÇÃO: DO CONTATO DIRETO À IMAGEM AVANÇADA**

A evolução das técnicas de medição da VOP permitiu a transição de ambientes de investigação para a prática clínica diária. As metodologias podem ser categorizadas conforme o nível de precisão e a complexidade técnica:

- **Tonometria de aplanção e sensores de pressão** – considerada referência, utiliza transdutores manuais para captar as ondas de pulso sequencialmente. Exige habilidade do operador, mas oferece uma análise detalhada da morfologia da onda (análise da onda de pulso - PWA).
- **Sistemas oscilométricos de manguito** – utilizam algoritmos matemáticos (funções de transferência) para estimar a VOP a partir da oscilação do manguito braquial. São altamente reprodutíveis, rápidos e independentes do operador, sendo ideais para o rastreamento em larga escala.
- **Ultrassom doppler** – permite a visualização direta do vaso e a medição do tempo de trânsito através do fluxo sanguíneo. É útil para avaliar segmentos arteriais específicos, mas apresenta maior variabilidade entre operadores.
- **Ressonância magnética cardiovascular (RMC)** – representa o melhor atualmente em precisão, permitindo medir a VOP em toda a extensão da aorta torácica e abdominal sem necessidade de estimativas de distância superficial. É o método de escolha para estudos de investigação avançada e validação de novos dispositivos.

A Tabela 1 faz um comparativo metodológico das técnicas de medição da VOP.

**Tabela 1** – Principais vantagens e limitações das tecnologias atuais

<b>Método</b>	<b>Técnica Principal</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Limitações</b>
<b>Tonometria (SphygmoCor)</b>	Sensores de pressão cutâneos.	Alta precisão; referência; análise PWA.	Dependente do operador; demorada; dificuldade em obesos.
<b>Oscilometria (Mobil-O-Graph)</b>	Manguito braquial convencional.	Rápido; fácil uso; alta reprodutibilidade.	Estimativa indireta; dependente de algoritmos proprietários.
<b>Ultrassom Doppler</b>	Medição do fluxo sanguíneo.	Avalia segmentos específicos; não invasivo.	Exige treino especializado; difícil padronização.
<b>Ressonância Magnética (RM)</b>	Medição direta do fluxo/distância.	Máxima precisão anatômica; avalia aorta total.	Custo elevado; baixa disponibilidade; procedimento longo.
<b>Piezoelasticidade</b>	Sensores de vibração mecânica.	Baixo custo; potencial para monitoração contínua.	Influenciada por artefatos de movimento.

#### 4. A INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DO TÓNUS SIMPÁTICO

Embora a VOP seja um marcador de alterações estruturais, ela é influenciada por variáveis hemodinâmicas, o que pode mascarar a real rigidez intrínseca do vaso. A frequência cardíaca (FC) é um dos principais fatores de confusão. Fisiologicamente, um aumento da FC reduz o tempo disponível para o relaxamento arterial durante a diástole, resultando num aumento funcional da rigidez devido às propriedades viscoelásticas da parede arterial. Estudos demonstram que, para cada aumento de 10 batimentos por minuto na FC, a VOP pode aumentar em

aproximadamente 0,1 a 0,2 m/s, o que exige a normalização dos dados (VOP75) para uma frequência padrão de 75 bpm em estudos comparativos.

O sistema nervoso simpático (SNS) exerce uma modulação igualmente crítica. A ativação simpática promove a contração das células musculares lisas na túnica média, aumentando a tensão da parede e, conseqüentemente, a VOP, independentemente de alterações na pressão arterial média. Esta interação reforça a importância da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) como um biomarcador complementar: uma VFC reduzida (indicativa de predominância simpática) está frequentemente associada a uma VOP elevada. Portanto, é necessário garantir que o paciente esteja em um estado de repouso absoluto e em um ambiente termoneuro antes da medição, para minimizar a interferência do SNS na avaliação da rigidez vascular estática.

## 5. VOP NA HIPERTENSÃO E NO DIABETES

Na hipertensão arterial, a relação entre pressão e rigidez é bidireccional. A pressão elevada distende passivamente as fibras elásticas da parede arterial, forçando o vaso a operar em uma zona de menor complacência (maior VOP). Com o tempo, este estresse mecânico crônico acelera a fadiga da elastina e a sua substituição por colágeno fibroso, transformando uma rigidez funcional em uma rigidez estrutural irreversível. Este ciclo é a base da progressão da hipertensão sistólica isolada no idoso.

No contexto do diabetes mellitus tipo 2, a rigidez arterial é agravada por mecanismos metabólicos específicos, especificamente a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). A hiperglicemia crônica promove a formação de ligações cruzadas (*cross-linking*) entre as moléculas de colágeno, tornando a matriz extracelular da parede arterial mais rígida e menos resiliente. Além disso, a inflamação de baixa intensidade e o estresse oxidativo presentes no diabetes ativam metaloproteinases que degradam a elastina. O resultado é um envelhecimento vascular acelerado, onde pacientes diabéticos apresentam frequentemente uma VOP equivalente à de indivíduos não diabéticos 10 a 15 anos mais velhos.

## 6. VOP SEGMENTAR: AORTA VS. ARTÉRIAS PERIFÉRICAS

O sistema arterial não é um sistema homogêneo. A composição da parede varia da aorta (predominantemente elástica) para as artérias periféricas (predominantemente musculares). Por este motivo, a VOP medida em diferentes segmentos oferece informações distintas:

- **VOP carótido-femoral (VOPcf)** – avalia a aorta, o principal reservatório elástico do corpo. É o segmento com maior valor prognóstico, pois a aorta é

a que mais sofre com o impacto da ejeção ventricular e a que mais influencia a pressão central e a perfusão coronária.

- **VOP braquial-tornozelo (VOPbt)** – mede uma mistura de segmentos elásticos e musculares. Embora seja tecnicamente mais fácil de medir, pode ser influenciada por doenças arteriais periféricas e não reflete tão fielmente o impacto da rigidez sobre o coração.

A diferenciação entre a rigidez central e a periférica é essencial, pois em certas determinadas doenças, como na insuficiência renal, a calcificação da aorta pode ser desproporcional à das artérias dos membros, exigindo uma interpretação cuidadosa dos índices segmentares.

#### A DEPENDÊNCIA DE PRESSÃO DA VOP

Um erro comum na interpretação da VOP é ignorar o nível da pressão arterial média (PAM) no momento do exame. Como a VOP aumenta mecanicamente com a pressão, um paciente pode apresentar uma VOP elevada apenas porque a sua pressão está descontrolada no momento, e não necessariamente por ter artérias "velhas". A utilização de modelos de **VOP ajustada pela PAM** permite diferenciar a rigidez arterial funcional (dependente da pressão) da rigidez estrutural (dano intrínseco), orientando se a prioridade terapêutica deve ser o controle pressórico imediato ou a proteção vascular a longo prazo.

### 7. FATORES QUE INFLUENCIAM A VOP E IMPACTO CLÍNICO

As variáveis capazes de alterar as leituras da VOP e a necessidade de ajuste clínico são destaques Tabela 2.

<b>Fator</b>	<b>Efeito na VOP</b>	<b>Mecanismo Fisiológico</b>	<b>Necessidade de Ajuste/Cuidado</b>
<b>Idade</b>	Aumento progressivo	Degradação de elastina e fibrose.	Fundamental para interpretação (EVA).
<b>Pressão Arterial</b>	Aumento agudo	Distensão mecânica das fibras.	Utilizar VOP ajustada pela PAM.
<b>Diabetes</b>	Aumento acentuado	<i>Cross-linking</i> de colágeno por AGEs.	Marcador de risco micro e macrovascular.
<b>Frequência Cardíaca</b>	Aumento ligeiro	Propriedades viscoelásticas da parede.	Normalizar para 75 bpm (VOP75).
<b>Estresse/SNS</b>	Aumento funcional	Contração da musculatura lisa vascular.	Repouso e ambiente calmo são necessários.

<b>Fator</b>	<b>Efeito na VOP</b>	<b>Mecanismo Fisiológico</b>	<b>Necessidade de Ajuste/Cuidado</b>
<b>Tabagismo</b>	Aumento agudo e crônico	Disfunção endotelial e oxidação.	Evitar consumo 2h antes da medição.

## 8. VOP E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC)

A compreensão moderna da fisiologia cardiovascular exige uma visão integrada que una a estrutura vascular ao controle neurovegetativo. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) — que mede a variação nos intervalos entre batimentos cardíacos sucessivos — é o marcador de referência do equilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA). A relação entre a VOP e a VFC é bidirecional e complexa. Uma rigidez arterial elevada (VOP alta) aumenta a pressão sistólica central e estimula mecanicamente os barorreceptores carotídeos, o que pode, paradoxalmente, levar a uma dessensibilização do barorreflexo e a uma queda na VFC.

Por outro lado, uma predominância do tônus simpático (baixa VFC) promove vasoconstrição periférica e aumento da tensão parietal, o que eleva a VOP funcional. Estudos demonstram que indivíduos que apresentam simultaneamente uma VOP elevada e uma VFC reduzida possuem um risco significativamente superior de eventos coronários e morte súbita, em comparação com aqueles que apresentam alteração em apenas um dos biomarcadores. Esta sinergia sugere que a rigidez arterial e a disfunção autonômica sejam parte do mesmo contexto no processo de deterioração cardiovascular.

## 9. IMPLICAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E MODULAÇÃO TERAPÊUTICA

A integração da VFC na avaliação da VOP permite diferenciar se a rigidez observada é predominantemente estrutural (dano na matriz extracelular) ou funcional (hiperatividade simpática). Esta distinção tem implicações terapêuticas diretas. Por exemplo, em um paciente com VOP elevada e VFC muito baixa, intervenções que modelem o SNA — como o treino de *biofeedback*, a meditação ou o uso de betabloqueadores — podem resultar em uma redução significativa da rigidez funcional e da carga pressórica central.

Além disso, a monitoração conjunta destes parâmetros é valiosa na avaliação da resposta ao exercício físico. Enquanto a VOP reflete as adaptações estruturais das artérias a longo prazo, a VFC oferece uma leitura em tempo real da recuperação autonômica e do estresse fisiológico. Em atletas ou pacientes em reabilitação cardíaca, a manutenção de uma VFC saudável apesar de cargas de treino intensas

é um sinal de que o sistema vascular está se adaptando sem entrar em um estado de rigidez patológica compensatória.

### **A VFC COMO PREVISORA DA RIGIDEZ EM DIABÉTICOS**

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a neuropatia autonômica precede frequentemente as complicações macrovasculares. Uma queda precoce na **VFC (especialmente nos parâmetros de alta frequência - HF)** pode servir como um "sistema de alerta precoce" para o desenvolvimento acelerado de rigidez arterial. Clinicamente, isto significa que o rastreamento da disfunção autonômica pode identificar pacientes que necessitam de uma proteção vascular mais agressiva (como o uso de iSGLT2 ou GLP-1 RA) antes mesmo de a VOP atingir níveis patológicos.

## **10. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIG DATA: A NOVA ERA DA TRIAGEM VASCULAR**

A complexidade das ondas de pulso e a imensa quantidade de dados gerados pela monitoração contínua criaram o cenário ideal para a aplicação da Inteligência Artificial (IA). Algoritmos de *Machine Learning* e redes neuronais convolucionais estão sendo treinados para extrair características da morfologia da onda de pulso que o olho humano não consegue detectar. Estas ferramentas permitem estimar a VOP a partir de sinais simples de fotopletismografia (PPG) obtidos por *smartphones* ou *wearables*, eliminando a necessidade de equipamentos hospitalares complexos.

A IA possibilita a criação de fenótipos vasculares personalizados, integrando a VOP, a VFC, dados demográficos e histórico clínico para prever com precisão milimétrica o risco de um paciente desenvolver insuficiência cardíaca ou AVC nos próximos cinco a dez anos. Além disso, a análise automatizada permite a triagem em massa de populações assintomáticas, identificando precocemente o envelhecimento vascular precoce (EVA) e permitindo intervenções preventivas em uma escala anteriormente impossível.

## **11. MONITORAÇÃO CONTÍNUA E O FUTURO DA SAÚDE PERSONALIZADA**

O futuro da vasculometria reside na transição da medição pontual em consultório para a monitoração contínua e invisível. Sensores integrados em relógios, anéis ou mesmo em adesivos cutâneos permitem acompanhar a evolução da VOP e da VFC durante o sono, em resposta ao estresse ou durante a digestão. Esta biometria longitudinal revela a verdadeira resiliência do sistema cardiovascular, capturando flutuações que uma única medição clínica ignoraria.

A medicina personalizada do futuro utilizará estes dados para ajustar medicações em tempo real. Se os sensores detectarem um aumento sustentado da VOP noturna ou uma queda perigosa da VFC matinal, o sistema poderá alertar o médico ou sugerir ajustes na dose de anti-hipertensivos. Esta abordagem proativa promete

transformar a cardiologia de uma especialidade reativa (que trata o evento) em uma ciência preditiva e preventiva, onde a integridade vascular é preservada ao longo de toda a vida. A Tabela 3 sistematiza a interdependência destes biomarcadores e o papel das novas tecnologias.

**Tabela 3 – Integração de VOP, VFC e tecnologias emergentes**

<b>Parâmetro / Tecnologia</b>	<b>Função Principal</b>	<b>Interação com a Rigidez</b>	<b>Perspectivas</b>
<b>VOP (Velocidade)</b>	Mede a integridade mecânica.	Referência da rigidez estrutural.	Medição sem manguito ( <i>cuffless</i> ).
<b>VFC (Variabilidade)</b>	Mede o controle autônomo.	Reflete a rigidez funcional/simpática.	Integração em <i>wearables</i> de consumo.
<b>Análise PWA</b>	Estuda a morfologia da onda.	Define a pressão sistólica central.	Algoritmos de IA para diagnóstico.
<b>Inteligência Artificial</b>	Processamento de sinais complexos.	Identifica padrões de risco ocultos.	Medicina preditiva e personalizada.
<b>Fotopletiografia</b>	Capta o volume de pulso óptico.	Base para estimativa remota da VOP.	Triagem via câmeras de <i>smartphone</i> .
<b>MAPA de VOP</b>	Monitoração de 24 horas.	Avalia a rigidez durante o sono.	Melhor preditor de dano orgânico.

## 12. RUMO A UMA CARDIOLOGIA PERSONALIZADA E DIGITAL

A velocidade da onda de pulso e a variabilidade da frequência cardíaca representam as bases de uma avaliação atual do risco cardiovascular. Enquanto a VOP informa sobre a estrutura arterial, a VFC revela a qualidade do sistema nervoso autônomo. Sua utilização integrada permite uma compreensão profunda da

hemodinâmica humana, transcendendo a visão limitada das medições pressóricas convencionais. A integração de tecnologias digitais e da Inteligência Artificial promete democratizar o acesso a estes biomarcadores, transformando cada *wearable* em uma ferramenta de diagnóstico clínico. O desafio reside na padronização destas novas metodologias e na sua incorporação definitiva nas diretrizes clínicas globais.

## REFERÊNCIAS

1. Pilz N, Heinz V, Ax T, et al. Pulse Wave Velocity: Methodology, Clinical Applications, and Interplay with Heart Rate Variability. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(7):266.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
3. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
4. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
6. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636-46.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
8. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary cardiovascular events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5.
9. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106(16):2085-90.

10. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
11. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as an index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
12. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
13. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
14. Nichols WW. Clinical application of arterial stiffness, pulse wave velocity and central blood pressure. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(2-3):157-72.
15. Moens AI. *Die Pulscurve*. Leiden: Brill; 1878.
16. Korteweg DJ. Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren. *Ann Phys Chem*. 1878;5:525-42.
17. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond B*. 1922;93:298-306.
18. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and application studies involving hypertension and diabetes. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
19. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by Arteriograph, Complior and SphygmoCor. *J Hypertens*. 1998;16(12):2079-84.
20. Butlin M, Qasem A. Artery gold standard for local, regional and systemic arterial stiffness: the arterial tonometry. *Artery Res*. 2017;18:13-9.
21. Papaioannou TG, Karatzis EN, Papamichael CM, et al. Assessment of aortic stiffness by a new non-invasive device (Arteriograph): a validation study and comparison with the gold standard SphygmoCor. *J Hypertens*. 2007;25(11):2315-22.
22. Weiss W, Gohlke-Bärwolf C, Caspari G, et al. Validation of an oscillometric method for measuring aortic pulse wave velocity: comparison with the tonometric gold standard. *Hypertens Res*. 2010;33(10):1035-40.
23. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with tonometry and cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One*. 2013;8(9):e74544.
24. Salvi P, Lio G, Labat C, et al. Validation of a new non-invasive device (pWAVE) for the measurement of carotido-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2018;36(11):2204-10.

25. Segers P, Kips J, Trachet B, et al. Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure, wave reflections, and stiffness. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47(2):113-26.
26. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50.
27. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff: a comparison of the Mobil-O-Graph with the SphygmoCor. *Hypertens Res.* 2012;35(6):617-22.
28. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for estimating central blood pressure: comparison with a patient-validated method. *J Hypertens.* 2010;28(3):553-8.
29. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for determining central blood pressure and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2010;28(10):2068-75.
30. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis: Theoretical and Clinical Background. *Blood Press Monit.* 2019;24(1):3-9.
31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60.
32. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early vascular aging (EVA) syndrome: an update. *J Hypertens.* 2015;33(8):1515-21.
33. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from the vaso-normal to the early vascular aging. *J Hypertens.* 2015;33(7):1438-45.
34. Laurent S, Boutouyrie P. The structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension.* 2015;65(4):663-74.
35. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(6):1105-14.
36. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, et al. Effects of monotherapy and combined therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized double-blind study. *J Hypertens.* 2006;24(12):2423-9.
37. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25.

38. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance and blood pressure: an observational study in dialysis patients. *J Hypertens*. 1994;12(5):543-52.
39. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:263585.
40. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9.
41. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.
42. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:S111-4.
43. Cruickshank JK. Pulse wave velocity and hypertension: habit, risk factor or surrogate endpoint? *J Hypertens*. 2007;25(10):2001-3.
44. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
45. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*. 2011;2:86.
46. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
47. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of cortical-subcortical interactions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):147-56.
48. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14.
49. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, inflammation and cardiovascular disease risk. *Int J Psychophysiol*. 2009;74(2):141-51.
50. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058-66.
51. Tan JP, Beilby J, Bainbridge L, et al. Heart rate variability and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):383-7.

52. Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Ikee Y. Reflex control of autonomic nervous system activity and arterial stiffness in healthy subjects. *J Hum Hypertens.* 2004;18(5):341-5.
53. Pusterla L, Radovanovic D, Muggli F, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Arterial Stiffness in a Countryside Area of Switzerland: Insights from the Swiss Longitudinal Cohort Study. *Cardiol Ther.* 2022;11:545-557.
54. Agliari E, Barra A, Barra OA, et al. Machine learning in cardiovascular medicine: a review. *Front Physiol.* 2021;12:633464.
55. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2657-64.
56. Al-Ghatrif M, Strait JB, Kuo DH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of systolic blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2013;62(5):934-41.
57. Spronck B, Xiao H, Avolio A. Effect of Heart Rate on Arterial Stiffness as Assessed by Pulse Wave Velocity. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14(2):107-22.
58. Mäki-Petäjä KM, Barrett SML, Evans SV, et al. The Role of the Autonomic Nervous System in the Regulation of Aortic Stiffness. *Hypertension.* 2016;68(5):1290-7.
59. Grant CC, Murray C, Janse van Rensburg DC, Fletcher L. A comparison between heart rate and heart rate variability as indicators of cardiac health and fitness. *Front Physiol.* 2013;4:337.
60. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med.* 2015;57(3-4):173-80.