Editores
Décio Mion Júnior
Fernando Nobre
Wille Oigman

Editores Associados
Audes Feitosa
Marco Mota
Weimar Sebba Barroso

M A P A
Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MRPA – MAPA 5d
Monitorização Residencial da Pressão Arterial

6ª Edição

Atheneu

MAPA – Monitorização Ambulatorial
da Pressão Arterial e
MRPA – MAPA 5d, Monitorização
Residencial da Pressão Arterial
6ª edição



www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e MRPA – MAPA 5d, Monitorização Residencial da Pressão Arterial

6ª edição

EDITORES

Décio Mion Júnior

Fernando Nobre

Wille Oigman

EDITORES ASSOCIADOS

Audes Feitosa

Marco Mota

Weimar Sebba Barroso

Atheneu

São Paulo • Rio de Janeiro

2020

Parte 1

Conceitos Fundamentais sobre Variação da Pressão Arterial



Capítulo 1

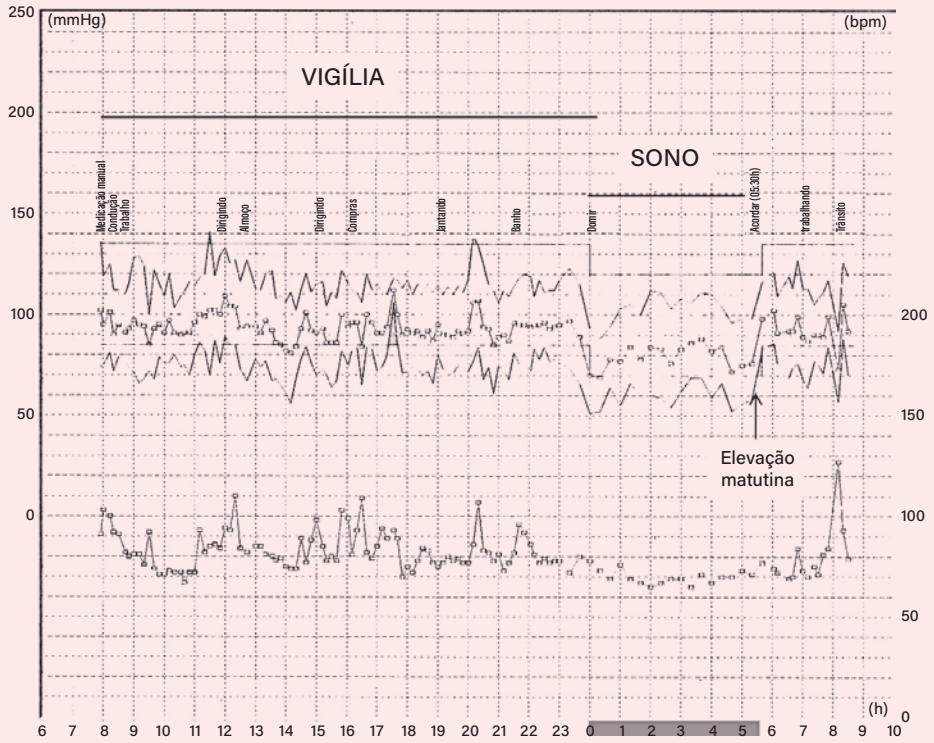
• Luiz Aparecido Bortolotto

Variações circadianas da pressão arterial. Variações e variabilidade

Variações circadianas da pressão arterial

A maioria das funções corporais varia ao longo de um dia de 24 horas, estabelecendo um ritmo circadiano, sendo alguns exemplos, a temperatura corporal, os ciclos sono-vigília, o metabolismo e a pressão arterial (PA). Esses ritmos circadianos são controlados pelo relógio biológico central, situado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e de relógios periféricos localizados em todo o corpo[1]. Alterações no ciclo luz-escuridão e os padrões de alimentação controlam esses relógios para a hora do dia, e essa sincronicidade contribui para a regulação de uma variedade de processos fisiológicos com efeitos sobre a saúde geral. Esses ritmos estão presentes nas funções de diferentes órgãos e há evidências experimentais e clínicas de que o rim, o sistema nervoso central e periférico, os vasos, e o coração são os reguladores do relógio periférico da pressão arterial[1].

O perfil dinâmico dos valores de PA, de um período de 24 horas, foi primeiramente, evidenciado por meio de registros contínuos da PA, por cateter intra-arterial, em indivíduos deambulando normalmente em suas atividades[2-4]. A partir desses registros evidenciou-se que a PA exibe um ritmo circadiano em seres humanos. Na maioria das pessoas, a PA têm valores mais altos durante o dia, valores intermediários no final da tarde e cai à noite durante o sono, além de apresentar um aumento acentuado na parte da manhã (conhecido como "elevação matutina da PA"), e apresenta alguns picos, principalmente relacionados às atividades durante o dia[5] (Figura 1.1). Esse típico padrão circadiano é determinado por ambos fatores endógenos e exógenos, sobretudo, fatores neuro-humorais, e também está presente nos modelos de camundongos e ratos, que são comumente usados para simular a fisiologia cardiovascular humana[1].



■ Figura 1.1 – Comportamento circadiano da pressão arterial de 24 horas pela MAPA, onde se destacam os períodos de vigília, sono e elevação matinal.

Perfil circadiano de pressão arterial de 24 horas, obtido pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), mostrando os valores na vigília e as flutuações associadas às atividades, além do descenso noturno e a elevação matutina da pressão arterial.

Um componente intrínseco rítmico nas variações diuturnas das funções cardiovasculares, como a frequência cardíaca, foi sugerido em 1797, por Falconer[5], e em 1881, Zadek[5] reconheceu uma variabilidade da PA humana ao longo do período de 24 horas. Quase 100 anos depois, demonstrou-se que o ritmo da PA estava relacionado a uma endogenicidade periódica não sincronizada com uma fonte de tempo[5]. Posteriormente, a partir de dados obtidos com a monitorização ambulatorial de PA de 24 horas (MAPA), confirmou-se uma periodicidade circadiana da PA em 24 horas, apesar de todas as variações relacionadas às diferentes atividades (posição, atividade, sono e exercício) e que persistiu mesmo após ajustes para essas variáveis[6]. A existência de um mecanismo rítmico intrínseco basal é suportada pela observação validada estatisticamente de que a PA aumenta antes de acordar, e que essa elevação não pode ser explicada pela postura ou atividade. Esse fenômeno reflete, primordialmente, a ativação do sistema adrenérgico e do córtex adrenal preparando para o início das atividades motoras do dia[7].

Com o aumento da utilização da MAPA em estudos clínicos e populacionais, foi possível a melhor compreensão da importância clínica e dos fatores relacionados às diferentes características do ritmo circadiano de 24 horas da PA. O perfil circadiano tem sido observado em

indivíduos normotensos e na maioria dos pacientes hipertensos, tratados ou não tratados[8,9]. Por exemplo, há evidência de que um perfil circadiano básico é mantido em diferentes perfis de hipertensão (hipertensão sustentada, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada), de modo semelhante ao observado em normotensos, independentemente dos níveis de PA e frequência cardíaca de 24 horas[10]. As alterações desse padrão têm sido observadas na presença de algumas condições clínicas associadas, como, por exemplo, hipertensão secundária, diabetes, apneia obstrutiva do sono, distúrbios endócrinos, dentre outros[11].

Avaliação do ritmo circadiano da pressão arterial

A MAPA, com registro não invasivo da PA, possibilitou a aquisição de informações dos valores médios e, também, de variações relativamente rápidas da PA durante alguns subperíodos selecionados nas 24 horas, além de identificar flutuações mais lentas da PA, que ocorrem entre os períodos da vigília e do sono. As variações vigília e sono da PA podem sofrer influências significativas das atividades do indivíduo durante o período da vigília, assim como, da qualidade do sono durante a noite. Dessa maneira, os principais padrões da PA em 24 horas, já descritos acima, podem ser identificados em diferentes situações clínicas, quais sejam, a queda noturna e a elevação matutina da PA. Na população geral, identifica-se uma queda da PA de vigília durante o período de sono, em média de 10%-20% (descenso presente). Quando a redução da PA é maior do que 20% durante o sono, considera-se como padrão de descenso noturno acentuado, e quando a queda da PA é menor do que 10% durante o sono, o padrão é de descenso ausente. Em algumas situações, a PA durante o sono pode ser maior que a vigília, sendo considerada como padrão reverso noturno ou mesmo ascensão da PA noturna[12,13].

Algumas situações clínicas associadas à HAS podem modificar o padrão circadiano de 24 horas da PA, tais como, diabetes *mellitus*, hipertensão secundária e apneia obstrutiva do sono[11]. Pacientes hipertensos diabéticos apresentam maior prevalência de alterações no padrão circadiano de 24 horas da PA, sobretudo, no período do sono, onde o descenso noturno ausente ou até mesmo elevação noturna da PA podem ser observados em mais de 30% dos pacientes[14]. Indivíduos com apneia obstrutiva do sono também apresentam ausência do descenso noturno, e a presença do padrão reverso em pacientes hipertensos podem indicar, inclusive, a probabilidade da coexistência de apneia do sono, com mais precisão que os questionários padronizados para rastreamento da condição clinica[15].

Mecanismos reguladores do ritmo circadiano da pressão arterial

Os principais reguladores e determinantes do perfil circadiano de 24 horas da PA são[9]:

- Ciclos nictemerais da temperatura ambiente, luz, barulho e padrões direcionados por comportamentos alimentares, ingestão líquida e de sal, estresse emocional/mental, postura e intensidade de atividade física;
- Ritmos circadianos de vigília/sono, síntese de melatonina pela glândula pineal, atividade dos sistemas nervoso central e autônomo, adrenal-pituitária-hipotálamo, renina-angiotensina-aldosterona;
- Hemodinâmica renal, função endotelial, peptídeos vasoativos, sistemas opioides.

Os primeiros estudos que avaliaram os padrões de 24 horas da PA focaram nos principais efeitos posturais e concluíram que o sistema nervoso central provavelmente controlava a

ritmicidade da PA e outros parâmetros cardiovasculares[16]. Esses achados foram posteriormente corroborados por outros estudos[17]. Um exemplo dessas evidências é o de um pequeno estudo, envolvendo nove indivíduos com hipertensão primária, com descenso noturno normal, que demonstrou níveis de norepinefrina plasmática elevados durante o período da vigília, comparada com o sono, e que a PA média de 24 horas se correlacionava com o nível de norepinefrina[18]. Além disso, os autores mostraram que o tratamento desses pacientes com bromocriptina aboliu a variação circadiana da norepinefrina, atenuando o ritmo de 24 horas da PA, fortalecendo a ligação entre o SNS e a PA de 24 horas em humanos. Por outro lado, analisando os hipertensos que não apresentam a queda noturna da PA, verifica-se disfunção autonômica, o que reforça ainda mais, essa participação do SNS no controle circadiano da PA[19]. O sistema nervoso simpático também é o principal mecanismo envolvido na elevação matutina da PA[20,21].

Evidências clínicas também sugerem um papel dos vasos no descenso noturno da PA[22]. Em um estudo com hipertensos tratados e indivíduos normotensos sem tratamento, os autores demonstraram, pela avaliação de dilatação de artéria braquial mediada por fluxo, que a atenuação do descenso noturno foi associada independentemente com diminuição da função da célula muscular lisa vascular[22].

O padrão circadiano da PA também tem sido relacionado ao transporte renal de sódio, e várias publicações tem mostrado que alterações desse padrão de 24 horas estão associadas a modificações da excreção de sódio pelos rins. Dentre essas evidências, destacam-se aquelas que demonstraram a ausência de queda noturna na hipertensão sal sensível[23,24], no aldosteronismo primário[25], e nas que mostraram uma restauração desse padrão, após uso de hidroclorotiazida[26]. Essa relação foi reforçada por um estudo africano que demonstrou que a presença da queda noturna da PA foi associada com maior excreção de sódio na vigília, do que no período noturno[27]. Todos esses dados reforçam um importante papel do rim e do manuseio renal de sódio na manutenção do ritmo circadiano da PA.

Outro mecanismo que parece ter um papel fundamental na fisiopatologia do ritmo circadiano da PA, é a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. Recente evidência demonstrou ainda que, mais do que a ativação do SRAA circulante, que tem um claro ritmo circadiano, o SRAA intrarrenal tem forte participação na ritmicidade da PA e também na excreção de albumina pelos rins. Alterações desses mecanismos parecem estar envolvidos no desenvolvimento da lesão renal do paciente hipertenso com doença renal crônica (DRC)[28].

Mais recentemente, pesquisas em diferentes modelos animais e estudos pré-clínicos em humanos demonstraram que o relógio biológico molecular e seus respectivos alvos localizados nos rins, vasos, coração, cérebro e sistema nervoso afetam a regulação circadiana da PA e abrem perspectivas para a obtenção de tratamentos com foco nesses alvos[1].

Importância clínica das alterações do ritmo circadiano da pressão arterial

A importância do padrão circadiano de 24 horas da PA, sobretudo as variações dos períodos vigília-sono tem sido objeto de vários estudos clínicos e populacionais. Pacientes que apresentam atenuação do descenso noturno, isso é, queda da PA durante o sono inferior a 10%, tem maior prevalência de lesões de órgãos-alvo[29,30], maior risco de eventos cardiovasculares[31,32] e de mortalidade[33,34]. Além disso, os pacientes que apresentam ascensão da PA durante o sono (“padrão reverso”), têm ainda, maior risco de apresentar eventos cardiovas-

culares futuros[35,36]. Entretanto, os dados disponíveis sobre o descenso noturno acentuado da PA não permitem concluir que uma importante redução da PA à noite afeta de modo o prognóstico cardiovascular a nível de comunidade e na população geral de hipertensos[37].

Apesar dessas fortes evidências, ainda há discussão se o mais importante na determinação de maior risco de eventos cardiovasculares é a ausência do descenso noturno da PA durante o sono ou o elevado valor médio absoluto da PA durante o sono[38], visto que, frequentemente o padrão de ausência de descenso noturno ou elevação da PA está associado a níveis médios elevados de PA à noite. É importante ressaltar nesse ponto, que é provável que a maior incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com descenso noturno ausente ou elevação noturna da PA esteja relacionada com as alterações dos mecanismos envolvidos no controle noturno da PA, mais do que aos próprios valores da pressão. Como mencionado anteriormente, o padrão de descenso noturno da PA está relacionado com as diminuição da atividade do SNS e também da produção de cortisol, epinefrina, renina, dentre outros hormônios, responsáveis pela modulação, tanto do débito cardíaco, quanto da resistência arterial periférica[1]. Assim, os eventos cardiovasculares estariam associados a possível desequilíbrio nesses mecanismos e na modulação inadequada, tanto do débito cardíaco, quanto da resistência periférica, ou ambos.

Além da importância do padrão noturno da PA, tem sido verificado também que a exagerada elevação matutina da PA tem sido associada ao maior risco de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral e maior mortalidade, independentemente da média de PA de 24 horas[39,40]. Apesar dessas evidências, ainda há dúvida sobre a real importância clínica da elevação matutina da PA, sem levar em conta o padrão noturno da PA, visto a dificuldade de se estabelecer um método mais adequado para o cálculo dessa elevação matutina. Estudo em população chinesa, publicado em 2017, mostrou que um índice derivado da diferença entre a PA sistólica matutina e a mais baixa PA sistólica durante a noite, foi melhor preditor que a elevação matutina na predição de risco cardiovascular[41]. Desse modo, ainda faltam estudos que demonstrem que, tratar a elevação matutina previne mais eventos, do que a redução da PA média de um período maior de tempo.

Variabilidade da pressão arterial

A variabilidade de PA durante as 24 horas em humanos foi reconhecida há mais de 100 anos atrás e posteriormente confirmada por estudos mais recentes, usando metodologia não invasiva para o registro da PA[42]. A PA apresenta variações a cada batimento cardíaco, em resposta a comportamentos e atividades do indivíduo, postura, mudanças sazonais de temperatura e outros estímulos externos[42]. O perfil de PA se caracteriza por importantes flutuações observadas nos valores durante o período curto de 24 horas[42]. Essas flutuações incluem os valores de PA que parecem ocorrer aleatoriamente, em segundos ou minutos, e também os valores que seguem o ritmo circadiano de atividades como já descrito anteriormente (vigília, sono, elevação matutina)[42]. Tanto a PA sistólica, quanto a PA diastólica, em indivíduos adultos, podem variar, em média, 50 mmHg dentro de cada dia[43]. Além dessas variações de curto período, a PA também pode variar significativamente em períodos mais longos, tais como, entre diferentes dias, semanas, meses e mesmo entre as estações do ano[45].

Os mecanismos que influenciam a variabilidade da PA, tanto em curtos períodos, como em períodos mais longos, envolvem complexas interações entre os sistemas intrínsecos de

regulação cardiovascular (SNS, sistema nervoso central, endócrino) com fatores extrínsecos ambientais ecomportamentais[42,45]. Cada um desses mecanismos tem um papel maior ou menor, dependendo do período da variabilidade considerada, se de curto prazo ou período mais prolongado.

Existem, atualmente, diferentes modos de avaliação da variabilidade da PA de acordo com o período de tempo de interesse. Nos períodos mais curtos, a análise pode ser feita por medidas contínuas (batimento-a-batimento) da PA ou pela MAPA de 24 horas[44,45]. A variabilidade de período mais longo pode ser avaliada com medidas repetidas da PA no consultório, em uma consulta, ou diferentes consultas ao longo do tempo (visita-a-visita), MAPA de repetição, ou medidas de PA obtidas em domicílio em tempos programados[44]. Há várias evidências de que a maior variabilidade detectada por esses diferentes métodos parece ter relação com pior prognóstico cardiovascular e lesões de órgãos-alvo dos pacientes com hipertensão arterial[45].

Neste tópico do capítulo, descreveremos sucintamente os métodos para quantificar a variabilidade, os fatores e mecanismos envolvidos no seu controle e a importância clínica das alterações da variabilidade, tanto em curto período de tempo, quanto em períodos mais prolongados.

Variabilidade da pressão arterial em curto período de tempo

– Métodos de avaliação[44,45]

A medida de variabilidade de curto prazo pode ser analisada em um período bem curto de tempo (p. ex., 2 min), durante registro contínuo invasivo ou não invasivo por pletismografia digital, ou em um período de até 24 horas, também por registro contínuo, que é menos conveniente ou pela MAPA de 24 horas.

A avaliação da variabilidade no período mais curto com registro contínuo não invasivo tem permitido a avaliação indireta de atividade do sistema nervoso autônomo, principalmente pela análise espectral da variabilidade da PA, assim como, da frequência cardíaca[46]. Esse método tem sido muito utilizado em pesquisa científica, mas por causa da necessidade de aparelhos e programas computacionais específicos não tem tido aplicabilidade clínica[46].

Já a avaliação da variabilidade de 24 horas, embora sem registro contínuo, pode ser feita por meio de cálculos, com as medidas obtidas com a MAPA, levando-se em conta a imprecisão do cálculo, em razão da variação das medidas obtidas intermitentemente[45]. A partir dos registros da MAPA, é possível calcular o desvio-padrão das médias dos valores de PA sistólica, diastólica e média nas 24 horas, assim como, nos subperíodos de vigília e de sono[47,48]. Essas medidas do desvio-padrão podem ser usadas como variabilidade de 24 horas, mas, para a exclusão da contribuição das alterações circadianas da PA na estimativa da variabilidade da em todo o período de 24 horas, desenvolveram-se métodos de cálculo para avaliar as flutuações circadianas da PA separadamente[45].

Tradicionalmente, a variabilidade de 24 horas tem sido calculada como o desvio padrão de todas as medidas de PA no período medido. Essa medida, no entanto, reflete somente os níveis de PA em relação à média de 24 horas e não considera a ordem na qual essas medidas foram obtidas. Uma maneira que tem sido usada para melhorar a precisão da medida da variabilidade e o cálculo da média entre o desvio-padrão da PA da vigília e o do sono considerando-se o "peso" que cada um tem na correspondência à duração respectiva dos períodos de vigília e de sono[49]. Além disso, tem sido proposta uma outra medida, a variabilidade média

real, que considera a média dos valores absolutos das diferenças entre medidas consecutivas da PA, e dessa maneira, captura a verdadeira variabilidade medida a medida[44,50]. Uma análise mais complexa, mas que elimina os componentes cíclicos mais lentos, avalia os componentes espectrais residuais da variabilidade da PA obtidos por meio da análise de Fourier[51].

A variabilidade da PA de 24 horas, calculada pelos métodos descritos acima, mostraram ser mais relacionados a lesões de órgãos-alvo e de eventos cardiovasculares, quando comparados ao cálculo do desvio-padrão das 24 horas convencional[45,49,50,52].

– Mecanismos

Os principais fatores determinantes da variabilidade da PA de curto prazo são fatores humorais, neurais e ambientais[42]. As variações da PA observadas em período de tempo muito curto (batimento-a-batimento) ou curto (em 24 horas) são reflexos de mecanismos neurais centrais que ocorrem, tanto como resposta a estímulos de comportamento, quanto como resultado de ritmicidade originada no sistema nervoso central[42,44,45]. Assim, um aumento da variabilidade da PA, em espaço curto de tempo, pode resultar, tanto de um aumento da atividade do sistema nervoso simpático central, quanto de redução da sensibilidade reflexa dos receptores carotídeos/aórticos e também dos receptores cardiopulmonares[53,54]. Por outro lado, outros estudos tem mostrado evidências do papel de outros determinantes da variabilidade de curto prazo, tais como, efeitos da insulina, angiotensina II, óxido nítrico, endotelina, bradicinina[45], além de alterações nas propriedades elásticas de grandes artérias[55] e também de forças mecânicas geradas pela respiração. Muitos desses mecanismos podem explicar alterações na variabilidade de PA de 24 horas em algumas situações clínicas, como no diabetes, onde a variabilidade da PA aumentada quando comparada a não diabéticos[56], é relacionada aos níveis de glicemia de jejum, aumento da rigidez arterial e a disfunção autonômica[57,58].

– Importância clínica

As evidências de que a variabilidade da PA de curto prazo tem importância clínica tem sido obtidas a partir da análise dos desvios-padrão das médias de PA em 24 horas normalizada pelos valores das médias (coeficiente de variação da PA), e utilizando modelos de análise multivariada para avaliar o impacto da variabilidade da PA na determinação de eventos clínicos[45,47,59].

Os primeiros estudos foram obtidos a partir de dados do registro contínuo intra-arterial em pacientes com atividade normal, e demonstraram que a variabilidade da PA de curto prazo em 24 horas (medida pela análise dos desvios-padrões das medidas de PA em todos os períodos) era maior em pacientes hipertensos que os indivíduos normotensos, em proporção ao aumento das médias das PA[2,45]. A maior variabilidade da PA de 24 horas também foi relacionada à presença e gravidade de lesões de órgãos-alvo a partir de estudos longitudinais e observacionais com o MAPA de 24 horas[60-63].

Posteriormente, evidências a partir de estudos prospectivos mostraram o valor da maior variabilidade de 24 horas na predição da progressão da progressão de lesões subclínicas de órgãos-alvo (desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda ou espessamento íntima-medial de carótidas)[29,64], e também como preditor de eventos e mortalidade cardiovasculares[40,65-69].

Até há pouco tempo não era conhecido se o método de cálculo da variabilidade poderia influenciar a relação dos índices de variabilidade com o risco cardiovascular[45]. Em recen-

te metanálise e revisão sistemática comparando o valor prognóstico dos diferentes índices usados para medir a variabilidade da PA de 24 horas mostrou que a média de variabilidade real, que calcula a média das alterações absolutas dos registros consecutivos da PA, foi um melhor índice para estimar a variabilidade da PA de 24 horas do que outras medidas[70]. Além disso, esse índice foi um melhor preditor independente de média de PA e de outros fatores de risco para a presença de presença e progressão e lesões em órgãos-alvo, e também de eventos cardiovasculares, embora com menor poder de associação[70].

Assim, as evidências descritas acima reforçam o conceito de que as repercussões cardiovasculares da HAS dependem não somente dos valores médios da PA isoladamente, mas também da variabilidade da PA de curto prazo que pode, de modo independente, acrescentar um maior risco cardiovascular[71].

Variabilidade da pressão arterial em longo período de tempo

– Fatores determinantes

As variações em períodos mais longo de tempo incluem aquelas observadas dia a dia, visita-a-visita ou até de acordo com as estações do ano[45]. Não há muitos estudos avaliando os principais fatores relacionados a variabilidade da PA em períodos mais prolongados de tempo, mas é reconhecido que os mecanismos de controle de curto prazo e variações espontâneas não têm grande influência[72,73]. Um dos fatores relaciona-se ao controle não adequado e irregular da PA em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo caracterizado por grandes variações da PA observadas a cada visita médica ambulatorial. Por outro lado, essa maior variabilidade interconsulta pode, adicionalmente, ser reflexo de uma aferição não adequada da PA nas diferentes consultas[74]. Assim, a variabilidade da PA em períodos mais longos (dia a dia ou visita-a-visita) pode ser influenciada por fatores relacionado são controle da PA ambulatorial, tais como adesão terapêutica, ou ainda a determinados por erros na medida casual da PA, tanto pela aferição inadequada quanto por diferenças nos aparelhos utilizados para medida das mesmas[45].

– Métodos de avaliação

Variabilidade da PA no dia a dia

A avaliação da variabilidade dia a dia que parece ser mais viável e reprodutiva é a obtida por medidas domiciliares realizadas pelos próprios pacientes, em dias subsequentes, seguindo recomendações padronizadas[75]. Essas medidas permitem uma avaliação da variabilidade diária da PA por um período relativamente longo, levando-se em conta o tratamento realizado e também o ambiente na qual o paciente está inserido, proporcionando uma melhor avaliação da variabilidade de longo prazo da PA melhor do que a partir de medidas repetidas de consultório ou pela MAPA[45].

Por sua vez, a realização da MAPA em dias consecutivos, como por exemplo em 48 horas, também pode avaliar a variabilidade da PA no dia-a-dia[45]. Esse tipo de avaliação tem sido empregada com frequência em estudos envolvendo pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico, pois desse modo pode se avaliar o ritmo circadiano da PA no período interdialítico e de uma maneira mais precisa[76].

Variabilidade da PA visita-a-visita

Essa variabilidade é obtida a partir dos registros das consultas médicas realizadas pelo paciente com intervalos de tempo variáveis. Para se ter uma avaliação ideal dessa variabilidade, o recomendado é ter visitas médicas a intervalos bem regulares de tempo (p. ex., a cada 3 meses por um período de 2 anos), sempre no mesmo ambiente, pelo mesmo profissional e utilizando o mesmo aparelho para a aferição. No entanto, na prática clínica, essas condições são difíceis de serem atingidas plenamente, e assim a definição de uma variabilidade consulta-a-consulta torna-se menos precisa[45].

Por outro lado, a MAPA de 24 horas em diferentes ocasiões poderia ser mais reprodutível para avaliação dessa variabilidade[77], mas o exame não pode ser repetido frequentemente por inaceitação do paciente e também por questões de custo, tornando então essa abordagem ineficaz para avaliar a variabilidade da PA visita-a-visita. No entanto, vários trabalhos tem analisado a variabilidade visita-a-visita mostrando uma importância prognóstica, que será mostrada posteriormente[78].

– Importância clínica

Variabilidade da PA dia a dia

A medida da variabilidade da PA dia a dia obtida pelos registros domiciliares da PA tem mostrado associações significativas com maior prevalência e gravidade de lesões de órgãos-alvo (coração, vasos, cérebro e rins)[79,80] e também com maior risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em importantes estudos populacionais[81-83] como o japonês Ohasama Study e o finlandês Finn-Home Study.

Em outro estudo populacional mais recente[84], a variabilidade dia a dia da PA sistólica domiciliar foi relacionada a maior risco de eventos cardiovasculares, e a adição da variabilidade a modelos de predição de risco, melhorou o poder preditivo dos mesmos.

Variabilidade da PA visita-a-visita

A importância clínica da variabilidade visita-a-visita tem sido demonstrada em estudos que utilizaram os valores de medidas de PA obtidos em consulta ambulatorial[45].

A partir desses estudos, observou-se que a variabilidade visita-a-visita é associada a lesões de órgãos-alvo[85-87] de pacientes hipertensos, e também a eventos cardiovasculares, entre os quais acidente vascular cerebral[88], doença coronária[89], e também mortalidade por todas as causas[90]. Essas associações foram todas independentes da média de valores da PA de consultório ou da MAPA.

Mais recentemente, as evidências a partir de estudos envolvendo grande número de pacientes trouxeram alguns resultados conflitantes, embora a maioria reforce a importância clínica da variabilidade visita-a-visita da PA[91,92].

Um desses estudos, realizado em mais de 50.000 indivíduos da população geral na China, mostrou que a variabilidade da PA visita-a-visita foi significativamente associada com eventos cerebrovasculares e cardiovasculares, e também morte por todas as causas[91]. Por outro lado, análise ***post hoc*** do reconhecido estudo SPRINT, que mostrou benefício do tratamento intensivo da PA na prevenção de eventos, não evidenciou relação da variabilidade visita-a-

-visita da PA de consultório com a ocorrência de eventos, sugerindo que no momento, o mais importante é focar no controle da PA de consultório do que na variabilidade[92].

Os dados existentes sobre a variabilidade visita-a-visita reforçam a importância clínica de se observar esse fenômeno no acompanhamento dos pacientes, indicando a necessidade do controle sustentado e estável da PA no período de tempo para se atingir a melhor prevenção dos eventos cardiovasculares no paciente hipertenso.

Referências bibliográficas

1. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. Free RadicBiol Med. 2018;119:108–114.
2. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53:96–104.
3. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5:93–98.
4. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. J Hypertens 1998; 16:1685–1691.
5. Cornelissen G, Haus E, Halberg F. Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In Touitou Y, Haus E (eds). Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Springer Verlag, Berlin, 1994, p.428-452.
6. Marler MR, Jacob RG, Lehoczky JP, Shapiro AP. The statistical analysis of treatment effects in 24-hour ambulatory blood pressure recordings. Stat Med 1988; 7: 697-716.
7. Halberg F. Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity. Lancet 1953; 73: 20-32.
8. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. Lancet.1978; 1:795–797.
9. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. Sleep Med Rev. 2017;33:4–16.
10. Koroboki E, Manios E, Psaltopoulou T, et al. Circadian variation of blood pressure and heart rate in normotensives, white-coat, masked, treated and untreated hypertensives. Hellenic J Cardiol. 2012;53(6):432–438.
11. Imai Y, Abe K, Munakata M, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. J Hypertens Suppl. 1990;8(7):S125–S132.
12. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. Arq Bras Cardiol 2018; 110(5Supl.1):1-29.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Subcommittee of Professional andPublicEducation of the American Heart AssociationCouncil on High Blood PressureResearch. Recommendations for bloodpressure measurement in humans andexperimental animals: Part 1: bloodpressure measurement in humans: astatement for professionals from theSubcommittee of Professional and PublicEducation of the American Heart AssociationCouncil on High Blood PressureResearch. Hypertension 2005;45:142–161.
14. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. Am J Hypertens 1993; 6:1–7.
15. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Hypertension. 2018;72(4):979–985.
16. Sindrup JH, Kastrup J, Christensen H, Jorgensen B. Nocturnal variations in peripheral blood flow, systemic blood pressure, and heart rate in humans. Am J Physiol. 1991; 261:H982–988.
17. Chen CW, Kuo TB, Chen CY, Yang CC. Reduced capacity of autonomic and baroreflex control associated with sleep pattern in spontaneously hypertensive rats with a nondipping profile. Journal of hypertension. 2017; 35:558–570.
18. Sowers JR. Dopaminergic control of circadian norepinephrine levels in patients with essential hypertension. J ClinEndocrinolMetab.1981; 53:1133–1137.
19. Liu M, Takahashi H, Morita Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003; 18:563–569.
20. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, Fehm HL, Struck J, Wellhoener JP, Dodt C. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. Hypertension. 2007; 49:1070–1076.
21. Lambert EA, Chatzivlastou K, Schlaich M, Lambert G, Head GA. Morning surge in blood pressure is associated with reactivity of the sympathetic nervous system. Am J Hypertens. 2014; 27:783–792.

22. Hodgson JM, Woodman RJ, Croft KD, et al. Relationships of vascular function with measures of ambulatory blood pressure variation. Atherosclerosis. 2014; 233:48–54.
23. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. Hypertension. 1996; 28:139–142.
24. Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. Hypertension research 2010; 33:515–520.
25. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. Journal of hypertension. 199816:1745–1748.
26. Polonia J, Diogo D, Caupers P, Damasceno A. Influence of two doses of irbesartan on non-dipper circadian blood pressure rhythm in salt-sensitive black hypertensives under high salt diet. Journal of cardiovascular pharmacology. 2003; 42:98–104.
27. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. Hypertension. 2008; 51:891–898.
28. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. Hypertens Res. 2017;40(5):413–422.
29. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation 2000; 102:1536–1541.
30. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens. 2001;19(9):1539–1545.
31. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. Hypertension 2006; 47:149–154.
32. Pierdomenico SD, PierdomenicoAM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E. Prognostic Value of Nondipping and Morning Surge in Elderly Treated Hypertensive Patients With Controlled Ambulatory Blood Pressure. Am J Hypertens. 2017;30(2):159–165.
33. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20:2183–2189.
34. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. Hypertension 2011;57:3–10.
35. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. Expert Rev CardiovascTher. 2009;7(6):599–605.
36. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. Hypertension. 2016;67(4):693–700.
37. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Extreme dipping: is the cardiovascular risk increased? An unsolved issue. J Hypertens. 2019;37(10):1917–1926.
38. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370:1219–1229.
39. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. J ClinHypertens (Greenwich). 2019;21(2):324–334.
40. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al.Morning surge in blood pressure as apredictor of silent and clinical cerebrovasculardisease in elderly hypertensives:a prospective study. Circulation2003;107:1401–1406.
41. Cheng HM, Wu CL, Sung SH, et al. Prognostic Utility of Morning Blood Pressure Surge for 20-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities: Results of a Community-Based Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(12):e007667.
42. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. Kidney Int. 2007;71(9):855–860.
43. Halberg F, Drayer JI, Cornélissen G, Weber MA. Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor- and amplitude-hypertension in apparently healthy men. Chronobiologia. 1984;11(3):275–298.
44. Zawadzki MJ, Small AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: a conceptual review. Blood Press Monit. 2017;22(2):53–58.
45. Giorgi DMA. Variabilidade da pressão arterial: importância clínica. In Mion Jr D, Nobre F, Oigman W. MAPA. Monitorização ambulatorial da pressão arterial. 5ª. Ed. Atheneu, São Paulo, 2014, pp. 17-24.
46. 46.Casali KR, Schaan BD, Montano N, et al.Correlation between Very Short and Short-Term Blood Pressure Variability in Diabetic-Hypertensive and Healthy Subjects. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2018; 110(2): 157-165.
47. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4098.

48. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. Hypertension 1993; 21:510–524.
49. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. J Hypertens 2007; 25:2058–2066.
50. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbar_an T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens 2005; 23:505–511.
51. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. Hypertension. 1995;25(6):1276–1286.
52. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to cardiovascular outcome.Hypertens Res 2010; 33:757–766.
53. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. Hypertension 1986; 8:147–153.
54. Parati G, Saul JP, Di RienzoM,Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. Hypertension 1995; 25:1276–1286.
55. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. Hypertension 2012; 60:369–377.
56. Ozawa M, Tamura K, Iwatsubo K, et al. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives. Clin Exp Hypertens 2008; 30:213–224.
57. Ruiz J, Monbaron D, Parati G, et al. Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. Hypertension 2005; 46:162–167.
58. Frattola A, Parati G, Gamba P, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. Diabetologia 1997;40:1470–1475.
59. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. Int J Gen Med. 2018;11:241–254.
60. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S. Twenty-four hour blood pressure monitoring and end-organ damage. Blood Press Suppl. 1992;1:38–43.
61. Mancia G, Parati G, Hennig M, et al.; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001; 19:1981–1989.
62. Mancia G, Parati G: The role of blood pressure variability in end-organ damage. J HypertensSuppl 2003; 21:S17–S23.
63. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni). Hypertension 2002; 39:710–714.
64. Tatasciore A, Renda G, ZimarinoM, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. Hypertension.
65. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, et al. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. Hypertens Res 2006; 29:581–587.
66. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. Am J Hypertens 2007; 20:154–161.
67. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension 2010; 55:1049–1057.
68. Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? Stroke 2000; 31:463–468.
69. Pringle E, Phillips C, Thijs L, et al.; Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. J Hypertens 2003; 21:2251–2257.
70. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e00689.
71. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Li Y, et al. Short-term blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO). ActaCardiol 2011; 66:701–706.
72. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375:895–905.
73. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011; 57: 160–166.
74. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. Hypertension 2012; 59:1091–1093.

75. Ohkubo T, Mihailidou AS. Is there a role for day-to-day home blood pressure variability in guiding management of hypertension?.Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014;41(1):54–57.
76. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2000;36(5):983–990.
77. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. J Hypertens 2012; 30: 1241–1251.
78. Clark D, Nicholls SJ, St John J, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437–443.
79. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. Hypertension 2011; 57: 1087–1093.
80. 80.Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. Circulation. 2017;136(6):516–525.
81. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. Hypertension 2008; 52:1045–1050.
82. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. Hypertension 2012; 59:212–218.
83. 83.Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, et al. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. Hypertension. 2017;69(4):599–607.
84. J-HOP Study (Hoshide S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). Hypertension. 2018;71(1):177–184.
85. Masugata H, Senda S, Murao K, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. Hypertens Res 2011;34:846–850.
86. Nagai M, Dote K, Kato M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability, average BP level and carotid arterial stiffness in the elderly: a prospective study. J Hum Hypertens. 2017;31(4):292–298.
87. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, et al. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. Hypertens Res 2012; 35:239–243.
88. Hata Y, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J et al: Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. Hypertens Res 2000; 23:553–560.
89. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. J Hum Hypertens 2002; 16:141–146.
90. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011; 57: 160–166.
91. Dai L, Song L, Li X, et al. Association of visit-to-visit blood pressure variability with the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in general population. J ClinHypertens (Greenwich). 2018;20(2):280–288.
92. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Hypertension. 2017;70(4):751–758.