



Universidade de Aveiro Secção Autónoma das Ciências da Saúde
2011

**José Adelino
Mesquita Bastos**

**Valor prognóstico cardiovascular da MAPA numa
População Hipertensa Portuguesa**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor (doutoramento em Ciências da Saúde), realizada sob a orientação científica do Prof. Doutor Jorge Polónia, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Professor Catedrático convidado da Secção Autónoma das Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro

O
júri
presidente

Prof. Doutor João Carlos Matias Celestino Gomes da Rocha
professor catedrático da Universidade de Aveiro (em representação do Reitor da Universidade de Aveiro)

Prof. Doutor José Miguel Brás Nogueira
professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves
professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Prof. Doutor Jorge Manuel da Silva Junqueira Polónia
professor associado com agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
(orientador)

Prof. Doutor Francisco Luis Maia Mamede Pimentel
professor associado convidado com agregação da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Luis Filipe dos Reis Martins
professor associado convidado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade
Fernando Pessoa

Agradecimentos

- A todos os mestres que de múltiplas formas me souberam inculcar o interesse pela ciência, o rigor, e a dedicação necessária para aqui chegar. Um apreço especial à Dra. Madalena Holzer e ao Dr. Carlos Correia, pela vertente humana que com eles partilhei.

- A todos os Colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro e em especial à Dra. Anabela Gonzaga pela compreensão, incentivo e amizade demonstradas.

- Ao Senhor Professor Doutor Jorge Polónia, que me possibilitou a concretização desta minha etapa. Mais do que a ciência, o método e o rigor transmitidos, um obrigado pela disponibilidade, paciência e acima tudo, pela amizade que ficou.

- À Senhora Professora Helena Nazaré e ao Senhor Professor Doutor Nelson Rocha pelo apoio dado ao longo destes anos.

- À Susana Bertoquini, à Ernestina Reis e à Joana Silva pela ajuda e disponibilidade que sempre demonstraram.

- Aos meus pais.

- À Emília e ao João pela cumplicidade.

Palavras-chave

hipertensão arterial, monitorização ambulatória de 24 horas, queda tensional nocturna, AASI, prognóstico cardiovascular, género.

Resumo

Efectuou-se um estudo prospectivo e observacional em 1200 doentes, maiores de 18 anos, com hipertensão essencial e sem eventos cardiovasculares (CV) prévios que foram referenciados entre 1991 e 1998 para realização de MAPA no Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro (HIP), na Unidade de Hipertensão e Risco CV do Hospital Pedro Hispano (HPH), Matosinhos e na Clínica Cross/Moss do Porto.

O objectivo principal deste estudo foi avaliar, nesta população, seguida durante 8-12 anos, o valor preditivo de morbi-mortalidade CV da pressurometria ambulatória de 24 horas (MAPA), nomeadamente de diversos índices e valores dela extraída, tais como: (i) valores médios da pressão arterial (PA) de 24-h, diurna e nocturna; (ii) queda tensional nocturna, (iii) diferentes padrões de queda tensional nocturna em particular do padrão Non Dipper; (iv) PA diferencial de 24h, diurna e nocturna; (v) frequência cardíaca de 24 horas (vi) *Ambulatory Arterial Stiffness*.

Foram incluídos registos de MAPA de 1200 doentes, de um total de 2644, dos quais 53,8% eram mulheres e 10,2% eram diabéticos. Ao longo de um *follow up* médio de 8,2+3,0 anos, verificaram-se 62 óbitos e 152 eventos CV fatais e não fatais compreendendo 79 AVC, 51 eventos coronários e 22 classificados de outros eventos cardiovasculares.

O estudo permitiu concluir que:

1- A MAPA foi superior à PA casual como preditor de eventos CV globais e de acidentes cerebrovasculares (AVC).

2 - De entre os valores da MAPA, o valor preditivo dos valores sistólicos (de 24 h, diurnos e nocturnos) foi superior ao dos respectivos valores diastólicos e o dos valores nocturnos foi superior ao dos valores diurnos.

3 - Os eventos CV totais e os eventos coronários foram mais frequentes nos homens do que nas mulheres, sem diferença relativamente ao AVC. O valor preditivo independente da MAPA (sobretudo da PAS e da PP24h) foi superior nas mulheres vs homens relativamente aos eventos globais e AVC.

4- Os padrões *non-dipper* e *reverted-dipper* de queda tensional nocturna associaram-se a pior prognóstico cardiovascular, relativamente ao padrão *dipper*. Contudo, dentro do padrão *non-dipper*, somente os doentes com queda tensional nocturna entre 0-4,9% *-non-dippers 1* (mas não os doentes com queda tensional nocturna entre 5,0-9,9% *-non-dippers 2*) apresentaram risco CV superior ao do padrão *dipper* e semelhante ao do padrão *reverted-dipper*. Este achado poderá implicar a reclassificação do padrão *non-dipper* e do risco CV a ele associado.

5- O índice de rigidez arterial derivado da MAPA (AASI) correlaciona-se com outros índices (ex. a velocidade da onda de pulso) e contribui para estratificar o risco CV (eventos CV e AVC). O valor preditivo CV do AASI não é globalmente superior ao da PP 24h, embora em alguns casos o AASI possa acrescentar informação prognóstica adicional à PP.

keywords hypertension, ambulatory blood pressure, dipping, AASI, prognosis, gender.

Abstract It was done a prospective observacional study in a hypertensive population with 1200 patients, older than 18 years with essential hypertension e without previous cardiovascular events (CV) that were referenced for ABP record between the period of 1991 to 1998 to Infante D. Pedro Hospital, (HIP) Aveiro, Pedro Hispano Hospital (HPH) Matosinhos and to Cross/Moss Clinic, Oporto.

The principal aim of the study was to evaluate in this population followed during 8- 12 years the predictive value of cardiovascular morbidity and mortality of ABP values namely the different indexes and values obtained from ABP such as (i) mean values of 24h BP, daytime and nighttime BP (ii) BP dipping (iii) the different patterns of BP dipping, especially non dipper pattern (iv) 24h daytime and nighttime pulse pressure (v) 24h heart rate (vi) ambulatory arterial stiffness.

They were included 1200 records of ABP from 1200 patients from a total of 2644, from witch 53,8% were women, 10,2% were diabetics. During a mean period follow up of 8.2+3.0 years, were observed 62 deaths and 152 fatal and non fatal cardiovascular events of witch 79 strokes, 51 coronary events (DC) and 22 classified as other cardiovascular events.

The study could conclude:

1- ABP is superior to casual BP as CV predictor of global CV events and cerebrovascular events (AVC).

2- From ABP values, the predictive value of systolic blood pressure values (24h, daytime and nighttime) was superior to the respective diastolic values and the nighttime values were superior to the respective daytime values.

3) Global CV events and coronary events were more frequent in men than in women, with no differences for stroke. The independent predictive value of ABP, (especially SBP and 24h PP) was superior in women vs men relatively to global CV events and stroke.

3- Those with nighttime dipping classified as non dipper and reverted dipper pattern was associated to a worst CV prognosis compared to those who have a dipper pattern. However in the non dipper pattern only those with nighttime dipping between 0-4,9%-non dippers 1 (but not those patients with nighttime dipping between 5-9,9% -non dippers 2) were associated to a higher CV risk compared to the dipper pattern but similar to the reverted dipper pattern. This fact may imply the reclassification of the non dipper pattern and also the CV risk that is associated to him.

4) The ambulatory arterial stiffness (AASI) was correlated with other indexes (ex: PWV) and contributes to stratify CV risk (global CV events and stroke) However the predictive CV value of AASI is not inherently superior to 24h PP, but in some cases can addict some prognosis information.

Abreviaturas

AASI	<i>Ambulatory Arterial Stiffness Index</i>
AIT	Acidente Isquémico Transitório
Antg Ca ⁺⁺	Antagonistas de Cálcio
ARAS	Inibidores da Angiotensina II
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Bat/mn	Batimentos por minuto
CT	Colesterol Total
CV	Cardiovascular
D	<i>Dipper</i>
DAP	Doença Arterial Periférica
DC	Doença Coronária
EC	Eventos Coronários
ECG	Electrocardiograma de 12 derivações
ED	<i>Extreme Dipper</i>
ESH/ESC	<i>European Society of Hypertension / European Society Of Cardiology</i>
EV	Eventos
FC	Frequência Cardíaca
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HIP	Hospital Infante D.Pedro EPE
HPH	Hospital Pedro Hispano
HTA	Hipertensão Arterial
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IA	Índice de Aumentação
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECAS	Inibidores da Enzima de Conversão
IMC	Índice de Massa Corporal
JNC	<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial das 24 horas
ND	<i>Non Dipper</i>
ND1	<i>Non Dipper</i> de 0-4,9%
ND2	<i>Non Dipper</i> de 5-9,9%
PA	Pressão Arterial casual
PAD	Pressão Arterial Diastólica

PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PP	Pressão Diferencial
Preawaking MBPS	<i>Preawaking Morning Blood Pressure Surge</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
Sleep through MBPS	<i>Sleep-through Morning Blood Pressure Surge</i>
SM	Subida Matinal
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicerídeos
VOP	Velocidade de Onda de Pulso

Índice

Abreviaturas.....	11
Capítulo I – Introdução.....	21
Significado prognóstico da descida nocturna da PA.....	25
Significado prognóstico da Subida Matinal.....	28
Significado prognóstico da Pressão Diferencial de 24h (PP).....	29
Valor prognóstico do <i>Ambulatory Arterial Stiffness Index</i> (AASI).....	30
Valor prognóstico da Frequência Cardíaca (FC).....	32
Capitulo II – Objectivos.....	35
Capitulo III – Descrição Metodológica Geral.....	39
Dados Clínicos.....	41
PA casual, Monitorização Ambulatória de 24 Horas e Velocidade de Onda de Pulso....	42
Eventos.....	43
Capítulo IV – Caracterização Geral da Amostra.....	45
Cálculo estatístico.....	47
Capitulo V -Trabalhos.....	51
Trabalho 1 – O valor prognóstico CV da MAPA numa população hipertensa portuguesa seguida durante 8,2 anos.....	53
Trabalho 2- Será que o valor prognóstico CV da MAPA difere em função do género?	65
Trabalho 3- Qual o valor prognóstico da queda tensional nocturna, em particular do padrão <i>non-dipper</i> e das suas subdivisões?.....	89
Trabalho 4- Será que o Índice Ambulatório de Rigidez Arterial acrescenta valor prognóstico CV para além da VOP e da PP de 24h?.....	99
Capítulo VI – Discussão.....	121
A associação de factores de risco CV e a sua expressão quantitativa, associa-se a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares.....	124
O valor preditivo do risco cardiovascular da MAPA é superior ao da PA casual.....	125
O valor preditivo do risco cardiovascular dos valores da PAS da MAPA é superior aos valores da PAD da MAPA.....	125
O valor preditivo do risco cardiovascular dos valores da PA do período nocturno da MAPA é superior ao dos valores da PA durante o período diurno.....	127

O valor preditivo do risco cardiovascular da queda tensional noturna (sobretudo da PA sistólica) é independente do da PA 24 horas.....	128
Durante o período noturno, o valor preditivo de risco CV da PA é superior nas primeiras 4 horas deste período.....	129
Ausência de valor preditivo independente da frequência cardíaca das 24 horas e da subida matinal da PA.....	130
O valor preditivo de eventos cardiovasculares da MAPA é superior no género feminino vs masculino, apesar da maior incidência de eventos cardiovasculares no homem	131
Impõe-se a reclassificação do padrão <i>non-dipper</i> da queda tensional noturna relativamente à estratificação do risco cardiovascular.....	133
O índice de rigidez arterial (AASI) obtido com a MAPA prediz risco cardiovascular mas genericamente não acrescenta valor à pressão diferencial.....	134
Capítulo VII- Limitações do Estudo.....	137
Capítulo VIII - Conclusões.....	141
Capítulo XIX - Perspectivas Futuras	145
Capítulo X – Bibliografia.....	149

Os resultados apresentados nesta dissertação fazem parte das seguintes publicações

Em resumo:

“Prognostic accuracy of ambulatory arterial stiffness in treated hypertensive followed –up for 8.2 years. Its relation with cardiovascular risk estimation”.

Publicado (resumo) J Hypertens Suppl. 2009 Jun;25(2):S3-406.

Publicado (resumo) Rev. Port. Cardiol. 2009; 28 (supl. I) p. 53.

“O Valor Prognóstico das subdivisões da Queda Nocturna da MAPA das 24 Horas em doentes hipertensos tratados com *follow-up* de 8.2 anos. Será que a classificação *Não Dipper* deve ser redefinida?”

J Hypertens Suppl. 2009 Jun; 25(2):S3-406.

Rev. Port. Cardiol. 2009; 28 (supl.I) p.19 e p. 123

“Prognostic accuracy of ambulatory blood pressure in treated hypertensive followed up for 8, 2 years.”

J Hypertens Suppl. 2009 Jun;25(2):S3-406.

Rev. Port. Cardiol. 2009; 28 (supl I) p. 53.

“The predictive value of gender-based 24-h ambulatory blood pressure (ABP) for cardiovascular (CV) events in treated hypertensive”.

J Hypertens Vol 28, e-Supplement A, June 2010 8C.02.

Journal Clinical Hypertension, 12;Supl 1;April 2010, PO-126.

Rev. Port. Cardiol. 2010, 29 (supl.I) p.46.

Em extenso:

“Prognostic value of subdivisions of nighttime blood pressure fall in hypertensive followed up for 8.2 years. Does nondipping classification need to be redefined?”

JM Bastos, S Bertoquini, and J Polónia

J Clin Hypertens (Greenwich), Jul 2010; 12(7): 508-15.

“Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years”.

J Mesquita-Bastos, S Bertoquini, and J Polónia

Blood Pressure Monitoring. 15(5): 240-246,October 2010.

“Valor Prognóstico do Índice Ambulatório de Rigidez Arterial em Hipertensos seguidos durante 8,2 anos. Sua relação com novos eventos cardiovascular e com risco global.”

José Mesquita Bastos, Susana Bertoquini, Jorge Polónia

Rev. Port. Cardiol.2010; 29: 1287 - 1303

Capítulo I - Introdução

A hipertensão arterial (HTA) é um dos principais factores de risco responsáveis pela morbilidade e mortalidade cardiovascular¹⁻³. Apesar de o acidente vascular cerebral (AVC) ser o evento cardiovascular (CV) com associação mais directa com a HTA³, a relação da HTA com doença coronária está igualmente demonstrada^{3, 4}. Este facto assume uma importância acrescida em várias regiões da Europa dita desenvolvida, uma vez que, nestes territórios, a mortalidade coronária constitui a principal causa de morte⁵. Em Portugal, contrariamente, a mortalidade atribuída ao AVC é superior à da doença coronária⁶.

A medição da pressão arterial de consultório (PA), também denominada PA casual, foi inicialmente obtida através do uso de estetoscópio e esfigmomanómetro de mercúrio ou aneróide e, mais recentemente, através do uso de aparelhos automáticos segundo metodologia detalhadamente definida⁷. Esta determinação da PA dita casual foi durante muito tempo considerada como o método de referência de registo da PA. Numa meta-análise, Collins et al⁸ demonstraram que uma diminuição de 5 a 6 mmHg da PA diastólica se associava a uma redução de incidência de AVC em 35-40% e de incidência de doença coronária em 20-25%. Mais recentemente, Lewington *et al.*², noutra meta-análise, concluíram que, com este método de avaliação, cada aumento de 10 mmHg da PA sistólica ou de 5 mmHg da PA diastólica está associado a 40% de aumento de mortalidade por eventos cerebrovasculares e a 30% por eventos cardíacos isquémicos. Tem, contudo, sido proposto o uso da PA casual apenas para efeitos de estudos populacionais e não na avaliação individual⁹, devido aos frequentes erros técnicos do observador⁹, ao efeito de bata branca¹⁰ e à variabilidade da própria PA¹¹.

Na década de 1960, foi pela primeira vez descrito o registo da PA por monitorização ambulatória das 24 horas (MAPA)¹². Nesse estudo pioneiro foram avaliados 62 pacientes por um período diurno de 12 horas durante três dias consecutivos. Perloff, em 1983¹³, referiu pela primeira vez a superioridade da monitorização ambulatória das 24 horas (MAPA) relativamente à PA casual, em termos de prognóstico CV fatal e não fatal. Mais tarde, em 1995, Verdecchia confirmou com o estudo PIUMA, a superioridade do valor prognóstico da MAPA relativamente à PA casual¹⁴. Outros estudos longitudinais vieram confirmar essa superioridade da MAPA em relação à PA casual¹⁵⁻³⁵. Esses estudos foram efectuados na população geral²⁷, no idoso^{22, 24}, em indivíduos hipertensos^{13, 14, 18, 20, 26, 36}, em doentes com hipertensão sistólica isolada^{32, 37}, em doentes hipertensos sob terapêutica anti-hipertensora^{17, 19} ou com hipertensão refractária²⁹. De entre os vários estudos longitudinais publicados, somente o estudo Pamela³¹ não

encontrou clara superioridade prognóstica da MAPA, identificando contudo um valor prognóstico acrescido quando se considerava em conjunto a MAPA e a PA casual.

Mais recentemente, vários estudos longitudinais^{29, 38-42} e transversais⁴³⁻⁵³ demonstraram que a MAPA apresenta também superioridade em relação à PA casual na correlação com as lesões de órgão-alvo tais como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE)^{40, 43-45, 47, 52-55}, a microalbuminúria^{39, 44-47, 51-55}, a espessura da íntima/média⁴¹ e a presença de lesões cerebrais⁵¹.

Adicionalmente, a MAPA permitiu avaliar pela primeira vez o perfil circadiano da PA, quer no período diurno, quer no período noturno⁵⁶⁻⁶⁰. Em alguns estudos, a avaliação foi efectuada por determinação da pressão intra-arterial^{58, 60-63}, demonstrando que o perfil tensional durante 24 horas varia notavelmente ao longo do registo. Em geral, verifica-se que a PA é mais elevada de manhã e menor durante o período de descanso noturno⁶⁴. No início da manhã destaca-se o designado pico tensional matinal ou subida matinal (SM)⁶⁴ que tem em conta os valores da PA obtidos ou no momento do despertar matinal, ou no período após o levantar matinal. Verifica-se que, após o levantar matinal, a PA vai evoluindo ao longo do dia, sendo por vezes influenciada pela actividade física, e apresentando, geralmente, uma queda significativa durante o período de repouso noturno^{58, 64}. Este padrão foi observado na maioria dos indivíduos normotensos e hipertensos⁶⁵. Diversas alterações deste perfil tensional fisiológico têm sido associadas a aumento da morbidade e mortalidade principalmente CV^{14, 25, 32, 51, 66, 67, 68, 69}. Também tem sido tema de aceso debate identificar qual dos períodos das “24 horas” é o mais importante em termos prognósticos de risco CV. Não existindo consenso, vários estudos longitudinais encontraram, relativamente à mortalidade CV, maior valor preditivo dos valores tensionais noturnos^{14, 15, 20, 31, 32, 70, 71}, mesmo quando ajustados aos valores tensionais diurnos^{15, 20, 70}. Há, contudo, estudos que não observaram diferença de valor prognóstico entre os valores tensionais noturnos e diurnos^{19, 23, 26}. Mais recentemente, surgiram algumas meta-análises⁷²⁻⁷⁴ que encontraram melhor valor prognóstico³⁸ dos valores noturnos quando ajustados aos valores diurnos, enquanto em outras meta-análises, o valor prognóstico dos valores tensionais noturnos ou diurnos pareceram depender do tipo de evento analisado^{72, 74}.

Significado prognóstico da descida nocturna da PA

Conforme já referido, vários estudos têm dedicado particular atenção à avaliação prognóstica, quer do valor absoluto^{15,72-76} quer de diferentes padrões da descida tensional nocturna^{14, 15, 25, 28, 50, 52, 77-79,80-82}. A este propósito, destaca-se o estudo pioneiro de Pickering⁶⁰. Genericamente, a descida nocturna da PA é definida pela relação [(PA média diurna - PA média nocturna)/PA média diurna*100], podendo ser determinada relativamente à pressão sistólica^{32, 74, 83}, ou à pressão sistólica e diastólica^{15, 28, 67, 72, 84-86}. A maioria dos estudos publicados valoriza preferencialmente a queda nocturna definida relativamente à PA sistólica, provavelmente devido à maior fiabilidade dos aparelhos da MAPA na avaliação da PA sistólica comparativamente à PA diastólica⁸⁷.

Na maioria dos indivíduos normotensos, bem como numa elevada percentagem de indivíduos hipertensos, verifica-se que o padrão de queda nocturna predominante é o designado padrão *dipper* (D) que corresponde à descida tensional nocturna entre 10 e 19,9%. Nos primeiros trabalhos referentes a esta temática, foi igualmente descrito outro padrão designado *non-dipper*, correspondente à descida tensional nocturna inferior a 10%. Nesta fase, foi possível demonstrar em estudos transversais que os indivíduos *non-dippers* apresentavam maior atingimento dos órgãos-alvo (sobretudo hipertrofia ventricular esquerda) que os indivíduos *dippers*^{50, 52 80, 81, 88}.

Posteriormente, foram definidos outros padrões de queda tensional nocturna que, foram associados a pior prognóstico CV²⁵. Assim, a queda tensional nocturna passou a designar-se *reverted dipper* (RD)²⁵ quando se observa uma subida dos valores tensionais nocturnos relativamente aos valores diurnos, *non-dipper* quando a queda tensional nocturna se situa entre 0 e 9,9% e *extreme dippers* (ED)²⁵ quando a queda tensional nocturna ultrapassa os 20%.

Foi sugerido que a magnitude de queda tensional nocturna é semelhante nos normotensos, hipertensos “borderline” e hipertensos essenciais^{89, 90}. No entanto, outros realçam que quanto maior for a PA prévia, maior será a queda nocturna observada⁹¹⁻⁹³. Sabe-se, ainda que a PA (e a queda tensional nocturna) podem ser influenciadas pela actividade física, pelo meio ambiente e pela qualidade do sono^{94, 95}. Alguns estudos^{90, 91, 96-100} apontam para uma diminuição da variação circadiana dia/noite (ND) da PA em doentes hipertensos^{90, 91} (considerada presente em aproximadamente 25% dos mesmos⁹⁹) e em doentes com falência autonómica⁹⁸, apneia do sono¹⁰⁰, distúrbios endócrinos^{91, 96} (nomeadamente diabetes, principalmente se associados à proteinúria⁹⁹,

¹⁰¹⁻¹⁰³), insuficiência renal^{104, 105}, sendo também mais frequente em indivíduos afro-americanos¹⁰⁶ e em doentes idosos⁹⁷.

Kobrin *et al.*⁹⁷, em 1983, foram os primeiros a relacionar a ausência de queda noturna em doentes hipertensos com uma maior prevalência de complicações arterioscleróticas e cardiovasculares. No entanto, foi O'Brien⁷⁹ quem primeiro associou essa ausência de queda noturna a maior incidência de AVC e a definiu como o padrão *non dipper* (ND).

Vários estudos transversais^{50, 52, 80, 81, 88} e longitudinais^{14, 25, 32, 51}, demonstraram a associação entre a atenuação da queda noturna da PA e a presença de lesões de órgão-alvo, reflectindo eventualmente o efeito deletério da presença de uma carga tensional noturna mais elevada. Assim, a ausência de queda tensional noturna associou-se a maior prevalência de HVE^{26, 38, 40, 50, 52, 80, 81, 88, 107} (contudo, alguns estudos não encontraram essa relação^{108, 109}) e de microalbuminúria^{110, 111}, bem como a presença de doença cerebrovascular^{14, 24, 25, 32, 50, 51}, demência vascular¹¹² e doença renal⁷⁷ e, também, à progressão para a doença renal grave¹⁰⁵.

A associação descrita por O'Brien¹¹³, da ausência da queda tensional noturna com maior risco de evento CV, foi corroborada por estudos longitudinais^{14, 15, 20, 28, 32, 59, 78, 114}, mesmo quando os valores diurnos se encontravam dentro de parâmetros normais¹¹². No entanto, Bjorklund *et al.*¹¹⁵ não encontraram relação entre o estado ND e o aumento de risco CV (excepção feita ao grupo de doentes diabéticos ND). Outros autores, como Pickering *et al.* encontraram nos doentes com padrão ND, maior risco de AVC, mas não de eventos coronários⁷⁴. Boggia *et al.*⁷² analisaram a relação noite/dia como uma variável contínua, para valores de PA sistólicos e diastólicos, tendo encontrado uma relação positiva com a mortalidade não cardiovascular e CV. Contudo, quando ajustadas à PA de 24 horas os valores da descida tensional noturna perderam significado, relativamente à mortalidade CV⁷². Fagard *et al.*⁷³ numa meta-análise recente, não encontraram valor discriminativo de mortalidade CV da relação noite/dia da pressão arterial sistólica (PAS) quando ajustada para a PAS 24 horas.

Também os restantes padrões (RD e ED) têm sido associados a maior risco CV. Foi descrita uma maior incidência de eventos CV fatais e não fatais, principalmente de AVC associado ao padrão RD comparativamente ao padrão ND^{25, 116, 117}. Ao padrão RD foi associada uma maior prevalência de AVC isquémico¹¹⁸ enquanto outros encontraram maior prevalência de AVC hemorrágico²⁵. Por fim, foi sugerido que, após um evento cerebrovascular, pode ocorrer uma mudança do padrão de queda tensional noturna (de ED para ND ou RD)^{24, 106}. Também é apontado por outros autores^{24, 118} que a presença de

padrão ED se associa à presença de lesões cerebrais silenciosas²⁴ e com AVC hemorrágico¹¹⁸, sugerindo que esse padrão provoque hipoperfusão cerebral²⁴ ou se associe a subida matinal exagerada¹¹⁸.

Relativamente ao papel fisiopatológico da queda nocturna e ao seu valor prognóstico, foi proposto que a PA nocturna em situação de repouso representa os valores tensionais mínimos que o indivíduo necessita para manter uma adequada perfusão dos órgãos¹¹⁹. De outro modo, se a pressão nocturna estiver elevada, haverá sobrecarga cardiovascular e renal, neste último caso, devido ao facto do tónus da arteríola aferente estar normalmente diminuído durante a noite¹¹⁹.

Paralelamente, a ausência de um padrão fisiológico de queda tensional nocturna tem também sido associada a situações de grave deterioração do estado de saúde global e a elevado risco CV do indivíduo¹²⁰, em que ocorre inactividade diurna associada a pressão arterial diurna diminuída¹²⁰. Foi sugerido que a ausência de queda tensional nocturna se possa dever a perturbação do equilíbrio simpático-vagal nocturno^{99, 121-125}, traduzida numa anormal hiperactividade simpática nocturna^{99, 122, 123, 125, 126}, e/ou em diminuição da actividade parassimpática^{121, 124}. Foi também apontado que os doentes com elevado consumo de sal e sódio-sensíveis têm valores tensionais nocturnos mais elevados, de forma a provocar a necessária natriurese^{99, 120}. O papel da profundidade e da qualidade do sono na definição de queda tensional nocturna foi ainda realçado por Pickering⁹⁹. Foi demonstrado que, em doentes que se mantêm acordados na primeira parte da noite, a pressão arterial se mantém alta até que adormeçam¹²⁷. Finalmente, Pedulla¹²⁸ demonstrou que os indivíduos ND têm menor período de sono na fase 4, menor período de *Rapid Eye Movement* (REM), provavelmente por uma hiperactividade simpática.

Contudo, o valor prognóstico da queda tensional nocturna tem sido questionado devido a limitações da sua reprodutibilidade intraindividual^{94, 129-132}, não sendo afectada nem pelo sexo, nem pela idade⁹⁴. O valor da queda tensional nocturna é mais reprodutível se expressa como uma variável contínua, do que se expressa como uma variável categórica¹²³. De todos os padrões de queda tensional, a reprodutibilidade do padrão ND tem sido a mais questionada^{94, 129}, estando reportado que 35% dos doentes classificados de ND alteram o seu padrão de queda da PA, aquando de um segundo registo de MAPA⁹⁴, sendo mais reprodutível no diabético tipo 2 do que no indivíduo não diabético¹³³. Por outro lado, a definição do período nocturno (p. ex. horário fixo *versus* período efectivo de sono) dificulta também a reprodutibilidade e a comparação entre

diferentes estudos. Há autores que usam um período fixo^{94, 132, 134} enquanto outros utilizam o período referido pelo doente no diário^{83, 84, 131, 135}.

Significado prognóstico da Subida Matinal

A subida matinal (SM) exagerada da PA tem também sido associada a risco de evento CV acrescido. Normalmente, regista-se subida abrupta da PA logo a seguir ao despertar⁶⁴. Quando a SM se apresenta exagerada, esta tem sido considerada como um factor de risco cardiovascular independente^{66, 67, 68, 69}. Contudo, há trabalhos que não encontraram relação entre SM e risco CV acrescido¹³⁶. Na verdade, é no período das primeiras horas da manhã que surgem mais frequentemente eventos cardiovasculares, nomeadamente EAM, morte súbita, e AVC¹³⁷⁻¹³⁹. As variações semanal^{96, 140} e sazonal¹⁴¹ da PA foram caracterizadas por valores tensionais mais elevados no Inverno, altura em que se verifica maior incidência de eventos CV¹⁴², e uma variação semanal traduzida numa¹⁴⁰ subida matinal mais acentuada à segunda-feira^{96, 140}. A SM tem sido associada a lesões de órgão-alvo¹⁴³⁻¹⁴⁷. Contudo, também aqui há diferentes critérios na definição de SM^{66,67, 68, 148, 25, 149, 150, 151}. As definições de Kario *et al.*⁶⁷ e Gosse *et al.*⁶⁶ são as mais frequentemente citadas. Assim, Kario *et al.* definiram SM como a diferença entre a média dos valores tensionais referentes às duas horas após o acordar e a média dos valores tensionais imediatamente antes, durante e imediatamente depois do valor mais baixo da PA durante a noite⁶⁷, *sleep-through Morning Blood Pressure Surge (sleep through MBPS)*⁶⁷. Os mesmos autores⁶⁷ propuseram outra definição para a SM, descrevendo-a como a diferença obtida entre a média dos valores tensionais referentes às duas horas após o acordar e a média das duas horas antes de acordar, a que denominaram *preawaking Morning Blood Pressure Surge- preawaking MBPS*. Também foi definida SM por Gosse *et al.*⁶⁶ como a diferença entre o primeiro valor da PA, após acordar e o valor obtido nos 30 minutos anteriores ao acordar.

O período correspondente à SM foi associado a alterações hormonais e a alterações fisiológicas^{66, 152}, nomeadamente: 1) à activação do sistema nervoso simpático¹²², 2) ao pico da secreção matinal do cortisol e da renina¹⁵³ e consequentemente da angiotensina II, 3) ao aumento da agregabilidade plaquetar¹³⁸, 4) à diminuição da função endotelial¹⁵⁴ e 5) à subida da PA e da frequência cardíaca¹⁵².

A conjugação destas alterações poderia, hipoteticamente, permitir mais facilmente a instabilidade da placa ateromatosa, a sua fissuração, trombose e oclusão arterial,

originando um evento CV¹⁵². Porém, ainda não é de todo consensual afirmar que a subida matinal exagerada da PA se associa a maior risco CV.

Por outro lado, tal como na queda nocturna, na subida matinal da PA coloca-se o problema da reprodutibilidade, uma vez que Stergiou *et al.*¹⁵⁵ e Wizner *et al.*¹⁵⁶ encontraram baixa reprodutibilidade intraindividual da subida matinal da PA, questionando desta forma o real valor prognóstico deste parâmetro.

Significado prognóstico da Pressão Diferencial de 24h (PP)

Vários estudos epidemiológicos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos da América, como o estudo de Framingham e outros¹⁵⁷⁻¹⁶³, permitiram concluir que a pressão arterial se modifica com a idade. A pressão arterial sistólica (PAS) mantém-se constante até, aproximadamente, aos 40 anos, subindo depois progressivamente, enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) acompanha a sistólica até aos 50 anos de idade e, seguidamente, diminui, levando ao aumento progressivo da diferença entre elas, denominada pressão diferencial (PP). A PP da pressão casual tem sido apontada como factor prognóstico de risco independente para eventos CV, principalmente após os 60 anos de idade¹⁶⁴⁻¹⁷⁰, parecendo ser o factor de risco mais preponderante nesta idade^{37, 171, 172}. Nomeadamente, nos diabéticos, que apresentam PP mais elevada, sugerindo rigidez arterial mais precoce e grave¹⁷³⁻¹⁷⁵, considera-se a PP um marcador de doença micro- e macro-vascular¹⁷⁶. Recentemente, os estudos e meta-análises publicados acerca do papel prognóstico da MAPA no doente diabético tipo 2 foram revistos¹⁷⁷, tendo sido concluído que a PP de 24 h e a atenuação da descida nocturna da PA, nomeadamente o padrão ND, eram os melhores preditores de lesão dos órgãos-alvo, de eventos CV globais e da mortalidade global.

Antes do advento da MAPA, efectuaram-se vários estudos longitudinais^{158, 166, 167, 169, 170, 176, 178}, que determinaram a PP a partir da PA casual, sendo a PP preditora independente do EAM¹⁶⁹, da doença coronária em mulheres com mais de 55 anos de idade¹⁶⁷, da mortalidade global e da mortalidade CV, em especial, mortalidade coronária em homens de 40 a 69 anos¹⁶⁶, da mortalidade e morbilidade no pós-EAM¹⁷⁰ e do risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)¹⁷⁸. Foi definido por Benetos *et al.*¹⁶⁵ o *cut off* de PP 55 mmHg obtido através da PA casual a partir da qual o risco CV aumentava, mesmo nos indivíduos normotensos. Posteriormente, alguns estudos efectuados com MAPA, encontraram na PP um factor de risco CV^{179, 180} principalmente para mortalidade

coronária, já que a mortalidade cerebrovascular se relacionou melhor com o componente estático da PA, a pressão arterial média (PAM)¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Com base em estudos experimentais¹⁸², tem sido defendido que a PP poderá, em termos fisiopatológicos, ser responsável pela sobrecarga muscular e dos vasos, estando conseqüentemente envolvida na HVE, na hipertrofia e na dilatação arterial e na lesão endotelial¹⁸². Por outro lado, a presença de valores diastólicos baixos poderá levar a baixa perfusão coronária¹⁸³. Contudo, a PP poderá ser unicamente um marcador de risco CV¹⁸⁴.

Valor prognóstico do *Ambulatory Arterial Stiffness Index* (AASI)

A redução da distensibilidade (*compliance*) arterial é outro marcador de doença CV^{166, 185-192} permitindo predizer o risco CV e o AVC, na população em geral^{188, 189, 192}, em indivíduos idosos¹⁹², doentes com insuficiência renal¹⁹² e em diabéticos¹⁸⁶. Normalmente, a distensibilidade arterial é determinada pela velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP), que depende principalmente das propriedades mecânicas das grandes artérias¹⁹³. O *ambulatory arterial stiffness index* (AASI), calculado a partir dos valores arteriais diastólicos e sistólicos da MAPA, surgiu como um novo método de determinação da rigidez arterial (*stiffness*) *i.e.* o oposto da *compliance* arterial¹⁹⁴. O raciocínio em que se baseia o AASI, é que, para qualquer aumento na distensão da parede da artéria, no caso de uma artéria complacente, os valores da PAS e PAD tendem a aumentar em paralelo, enquanto numa artéria rígida ocorre aumento do valor da PAS acompanhado ou de uma menor subida ou até de uma descida da PAD.

O AASI é definido como [1 – (declive dos valores da pressão diastólica *versus* valores da pressão sistólica)] dos valores da MAPA^{195, 196} e analisa a relação dinâmica entre a PAD e a PAS ao longo das 24 h de registo¹⁹⁶.

Autores como Li *et al.*^{194,196} demonstraram em indivíduos chineses voluntários e saudáveis, que o AASI apresenta um coeficiente de correlação significativo com a VOP¹⁹⁶. O AASI depende do estado funcional e estrutural das artérias¹⁹⁷, podendo ainda depender do volume de ejeção, das ondas de reflexão originadas na periferia e das resistências vasculares periféricas^{197, 198}. O índice de aumentação (IA), por sua vez, representa a percentagem da pressão central correspondente às ondas reflectidas¹⁹⁹ e está dependente, entre outras variáveis, da *stiffness* arterial e da VOP²⁰⁰. Para alguns autores, o AASI correlaciona-se melhor com os índices de aumentação central e

periférica do que a PP¹⁹⁶, favorecendo o conceito que o AASI é particularmente dependente das propriedades mecânicas das pequenas artérias e da reflexão das ondas que destas dependem²⁰¹. Dolan *et al.*¹⁹⁵ sugeriram que o valor preditivo do AASI e da PP possa diferir com a idade, com a pressão central e com as lesões de órgão-alvo na medida em que observaram correlação do AASI, mas não da PP, com o IA, em indivíduos com idades inferiores a 40 anos^{194, 196}.

Estudos transversais^{202, 203} encontraram, em doentes hipertensos, associação do AASI com marcadores de lesões de órgão-alvo (nomeadamente HVE, lesão carotídea e microalbuminúria)²⁰², com lesão precoce renal²⁰³ e também se encontrou progressão da microalbuminúria em doentes diabéticos (quando não ajustado à PP)²⁰⁴.

Em estudos longitudinais^{75, 195, 197}, o AASI relacionou-se com a mortalidade e morbidade CV (mesmo quando ajustado à PP^{75, 195, 197} ou à VOP⁷⁵), e com a mortalidade global numa população diabética²⁰⁵, não se verificando associação com a mortalidade CV²⁰⁵. Dolan *et al.*¹⁹⁵ verificaram que o AASI previa a mortalidade por AVC, principalmente nos normotensos, enquanto que a PP previa os eventos coronários fatais. Numa população de idosos, Hansen *et al.*⁷⁵, demonstraram valor preditivo do AASI para o AVC fatal e não fatal, mesmo quando ajustado para a PP, mas que não foi significativo para doença coronária. Na população de Ohasama¹⁹⁷, o AASI prognosticou mortalidade por doença coronária e AVC, mesmo se ajustado a PP, PAM, outros factores de risco e características antropométricas. No entanto, no estudo de Ohasama¹⁹⁷ a associação entre mortalidade por AVC e AASI foi em *U*, enquanto no estudo Dublin¹⁹⁵ foi linear.

Há autores que contestam o valor prognóstico independente do AASI^{41, 206-210}, considerando que o AASI está dependente do grau de queda nocturna²⁰⁹, facto não confirmado por outros¹⁹⁸. Uma importante limitação levantada para o AASI é o da sua reprodutibilidade. Estudos publicados recentemente^{211, 212, 213, 214} encontraram reprodutibilidade intra-individual do AASI entre 50-61%. O autor que descreveu o AASI pela primeira vez^{195, 196} referiu, num editorial recente, que apesar destas limitações de reprodutibilidade do AASI, tal não lhe retirava o valor preditivo de risco CV²¹⁵.

Valor prognóstico da Frequência Cardíaca (FC)

O valor prognóstico da frequência cardíaca (FC) foi avaliado em populações globais²¹⁶⁻²²⁴, em hipertensos^{164, 225-227} e em doentes com doença coronária²²⁸, sugerindo que a frequência cardíaca medida quer em repouso, dita de consultório^{217-222, 225-228}, quer por MAPA^{164, 226, 227}, se relaciona com a mortalidade global^{164, 216-223, 225-228}, com a mortalidade não cardiovascular^{216, 219, 222} e com a mortalidade CV^{216, 217, 219, 221, 222, 228}. No entanto, noutro estudo²²⁴ a FC perdeu significado quando ajustada a outros factores de risco, mantendo-se apenas significativa para mortalidade por doença coronária nos homens. Alguns autores^{216, 229} sugerem até que a FC, seja mais preditiva em termos cardiovasculares no homem comparativamente com a mulher.

Ressalva-se contudo a diferença entre os estudos em que a PA e a FC foram determinados em repouso, em ambiente de consultório^{217-222, 225-227} daqueles em que a avaliação da FC foi efectuada através de MAPA^{31, 164, 226, 227, 230, 231}, uma vez que, em ambiente de consultório médico, crescem erros nomeadamente de enviesamento, de leitura e de interferência da frequência basal do doente. Relativamente aos estudos que avaliaram a FC por MAPA, alguns autores encontraram relação entre FC e mortalidade total e CV²²⁶, enquanto outros só encontraram relação com mortalidade total²³⁰ ou somente com mortalidade CV²³¹. Por fim, outros estudos^{31, 164, 226, 227, 230, 231}, encontraram relação prognóstica entre atenuação da queda nocturna da FC com mortalidade total^{164, 227, 230}, com morbilidade e mortalidade CV, mas não com AVC²³⁰. Nesta panóplia de resultados divergentes, outros estudos^{31, 226} não encontraram qualquer relação entre FC e prognóstico CV.

A maioria dos autores que reclamam valor preditivo de risco CV associado ao aumento da FC, relacionam-no e fundamentam-no, na simultânea activação do SN Simpático²²⁹. A activação do SN Simpático pode aumentar o risco de prevalência de HTA em doentes com síndrome coronário agudo, com insuficiência cardíaca ou com predisposição para arritmias malignas²³². Por outro lado, sabe-se que a activação do SN Simpático pode levar a um estado de resistência à insulina^{233, 234} e activar o sistema renina-angiotensina²³⁵.

Em resumo, a MAPA demonstrou superioridade, relativamente à PA casual, no diagnóstico e na estratificação prognóstica da HTA. Através da MAPA, foi possível demonstrar que a PA tem uma variação circadiana ao longo das 24 horas. Alterações a essa mesma variação têm significado prognóstico, nomeadamente a ausência da queda tensional nocturna e, menos consensualmente, a presença de uma SM exagerada. A análise dos valores tensionais sistólicos e dos valores tensionais diastólicos das 24 horas, bem como do período diurno versus período nocturno, tem implicações prognósticas, mas subsistem dúvidas e controvérsias acerca, quer do valor preditivo de risco CV dos diferentes subtipos da queda tensional, quer da sua dependência ou independência de outros factores de risco e da pressão casual. Através da MAPA, é possível inferir rigidez arterial (índice AASI), a que alguns autores (não todos) atribuem valor prognóstico CV. A Pressão Diferencial de 24h tem valor prognóstico CV aparentemente superior à da PP obtida a partir da PA casual. A FC obtida por MAPA é apontada por alguns autores, como preditora da mortalidade e morbidade CV.

Capitulo II - Objetivos

Pretendeu-se com esta dissertação caracterizar, numa população portuguesa hipertensa, o valor prognóstico da MAPA para eventos CV.

Creemos que a efectivação deste estudo na população portuguesa não deverá ser tida como simples repetição do que outros investigaram em outros países, podendo, outrossim, justificar-se com base em algumas especificidades do nosso país. Portugal é, reconhecidamente, um país com elevada prevalência de hipertensão arterial e baixa percentagem de controlo tensional²³⁶ onde, ao contrário da maioria dos países europeus ditos desenvolvidos, a mortalidade por AVC predomina comparativamente à da DC⁶. Por outro lado, o consumo de sal é bastante superior em Portugal quando comparado com outros países²³⁷. A MAPA é um exame largamente utilizado em Portugal, desconhecendo-se contudo qual o valor preditivo de risco CV da MAPA na população portuguesa.

Assim, pretendeu-se com o actual trabalho de investigação ajudar a responder às seguintes questões relativas ao valor prognóstico CV da MAPA 24h e que continuam a ser alvo de controvérsia:

1) O valor preditivo de risco CV da MAPA é superior e independente do da PA casual?

2) Qual o intervalo (ou intervalos) das 24 horas de registo em que os valores tensionais apresentam maior valor preditivo de risco CV; qual o valor preditivo de risco CV dos valores tensionais sistólicos vs diastólicos da MAPA?

3) Qual o valor preditivo da MAPA quando avaliado em função do género?

4) Qual o valor prognóstico da queda tensional nocturna, e, em particular dos diferentes padrões de descida tensional nocturna descritos na literatura?

5) Será que limitações de reprodutibilidade do padrão *non-dipper* explicam uma heterogeneidade do seu valor preditivo de risco CV e justificam a reavaliação dos critérios actuais da sua classificação?

6) Qual o valor preditivo de risco CV do AASI, nomeadamente quando comparado com outros indicadores de rigidez arterial?

Com o estudo presente, que julgamos ser o primeiro do género efectuado em Portugal, pretendemos ajudar a responder a estas questões:

Questões 1 e 2 através do trabalho 1;

Questão 3 através do trabalho 2;

Questões 4 e 5 através do trabalho 3;

Questão 6 através do trabalho 4.

Capitulo III – Descrição Metodológica Geral

Foi conduzido um estudo prospectivo e observacional em doentes hipertensos, que foram referenciados para execução de MAPA entre os anos de 1991 a 1998, ao Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro, à Unidade de Hipertensão e Risco CV, Hospital Pedro Hispano (HPH) Matosinhos e à Clínica Cross/Moss, Porto.

De uma amostra totalizando cerca de 2644 doentes com registos de MAPAs, seleccionaram-se 1200 doentes (correspondendo a igual número de MAPAs) que cumpriram os seguintes critérios de inclusão (Cross/Moss n=407, HPH n=25, HIP n=766).

a) Idade igual ou superior a 18 anos.

b) Ausência de história ou de evidência clínica de doença cardiovascular (insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio, cirurgia coronária de revascularização ou angioplastia coronária, doença cardíaca valvular, doença arterial periférica, fibrilhação auricular ou outras arritmias major), insuficiência renal, ou doença hepática severa.

c) Ausência de suspeita de hipertensão arterial secundária ou de síndrome de apneia obstrutiva do sono.

d) Possibilidade de se obter informação clínica actualizada em Dezembro de 2007, nos doentes sobreviventes nesta data, ou, em caso de morte anterior a essa data, ser possível consultar a respectiva certidão de óbito. Nota: quando, por qualquer razão, os doentes haviam abandonado as consultas antes de Dezembro 2007 (ou por iniciativa própria, ou por motivos de alta clínica), o *follow up* foi obtido, por consulta do último registo em processo clínico e por contacto telefónico com os próprios doentes ou familiares.

e) No momento da inclusão, se medicados com terapêutica anti-hipertensora, esta deveria estar estabilizada há pelo menos três meses.

Dados Clínicos

Aquando da execução da MAPA de 24h foi pesquisado: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), PA casual (PA), frequência cardíaca basal (FC), factores de risco cardiovascular, medicação anti-hipertensora ou outra medicação cardiovascular.

Foram registadas análises de rotina (hemograma, bioquímica e sumária de urina) e electrocardiograma de 12 derivações (ECG), efectuadas com distância temporal ao momento da MAPA não superior a três meses.

Todos os doentes deram o consentimento informado.

Os factores de risco cardiovascular e os marcadores de lesão de órgão-alvo foram definidos segundo as *guidelines* da ESH de 2003²³⁸.

PA casual, Monitorização Ambulatória de 24 Horas e Velocidade de Onda de Pulso

A PA casual foi avaliada em duas visitas médicas diferentes. A PA braquial e a FC foram determinadas, no braço não dominante, com esfigmomanómetros automáticos oscilométricos Omron (Omron Corporation), devidamente validados, após repouso de 10 minutos na posição sentada e de acordo com as normas do JNC VII²³⁹. As PA sistólicas e diastólicas foram definidas respectivamente, nas fases I e V de Korotkoff. Em cada dia de registo, foram efectuadas três leituras com um intervalo de 2 minutos cada; a média das últimas duas leituras do 2º dia foi considerada a PA casual.

A monitorização ambulatória de 24 horas (MAPA) foi efectuada durante um dia de semana de actividade usual, com um Spacelabs 90207 (SpaceLabs Inc, Redmond, Washington, USA). O aparelho foi colocado no braço não dominante entre as 8.00 e as 9.00 horas e retirado 24 horas depois. Inicialmente, foi acoplado o monitor através de uma peça em Y a um esfigmomanómetro de mercúrio para aferição do aparelho. Os doentes foram instruídos para exercerem uma actividade normal, para se deitarem às 23.00h e só se levantarem pelas 07.00h. A PA foi registada com intervalos de 20 minutos durante o período diurno (entre as 07.00-23.00h) e com intervalos de 30 minutos durante o período nocturno (entre as 23.30-06.30h). Só foram aceites os MAPA com leituras superiores a 85% de registos válidos. A queda tensional nocturna da PAS (%) foi calculada através da razão $100 \times ((\text{PAS diurna} - \text{PAS nocturna}) / \text{PAS diurna})$. Os doentes foram subclassificados pelo tipo de queda nocturna da PAS em: *extreme dippers* (ED) se a queda tensional da PAS foi igual ou superior a 20%, *dippers* (D) se a queda tensional da PAS foi igual ou superior a 10 % mas inferior a 20%, *non dippers* (ND) se a queda tensional da PAS se situou entre 0 e 9,9% e *reverse dippers* se a queda tensional da PAS fosse inferior a 0%. O padrão *non dipper* foi ainda subdividido em *non dipper 1* (ND1) se a queda tensional nocturna da PAS fosse superior a 0% e inferior a 4,9% e *non dipper 2*

(ND2) se a queda tensional nocturna da PAS fosse superior a 5% e inferior a 9,9%. Procedeu-se da mesma forma para o cálculo da queda tensional da PAD (%). A pressão diferencial (PP) em cada período (24h, dia, noite) foi obtida pela média das diferenças entre as PA sistólica e PA diastólica, observada em cada hora de cada um desses períodos. A subida matinal (SM) foi definida pela média dos valores sistólicos registados na primeiras 2 horas após acordar subtraída da média dos valores sistólicos nocturnos registados imediatamente antes, durante e imediatamente depois do valor mais baixo da PA durante a noite⁶⁷. O índice AASI (índice de rigidez arterial) foi determinado pelo [1 – (declive dos valores da pressão diastólica *versus* valores da pressão sistólica)] segundo Li et al¹⁹⁴. A velocidade de onda de pulso (VOP) foi calculada utilizando um aparelho Complior (Complior; Artech Medical, Pautin, França) através da determinação de duas ondas obtidas simultaneamente, ao nível da artéria carótida direita e ao nível da artéria femoral direita, permitindo o cálculo da onda velocidade de onda de pulso tal como descrito²⁴⁰.

Eventos

Para efeitos de detecção de eventos, o *follow-up* abrangeu o período de 1991 a Dezembro de 2007. O *follow-up* médio foi de 8,2 anos com uma variação de 0,8 a 15,2 anos. A ausência de eventos foi assegurada através da consulta dos registos médicos ou contacto telefónico efectuados no final do *follow-up*.

Os eventos foram identificados e caracterizados no tipo e na data de ocorrência, ou pela informação recolhida dos registos do médico assistente, ou por consulta dos registos hospitalares. Os eventos foram classificados em fatais e não fatais. Dentro dos fatais, estes foram subdivididos em cardiovasculares e não cardiovasculares. Em caso de óbito, a causa de morte foi confirmada pela consulta dos registos de óbito hospitalares ou das certidões de óbito. Quando no mesmo doente ocorreu mais que um evento, só foi considerado o primeiro evento e, nesse momento, para efeitos do presente estudo, foi considerado terminado o período de *follow up*. Consideraram-se eventos coronários o enfarte agudo do miocárdio e a angina de peito, documentados por internamento ou por meios auxiliares de diagnóstico, angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização coronária. Foram considerados eventos cerebrovasculares: o AVC de tipologia não especificada, o AVC isquémico e o AVC hemorrágico, todos documentados em registo hospitalar. O acidente vascular transitório (AIT) não foi considerado evento. Foram

considerados outros eventos cardiovasculares: a doença arterial periférica documentada, o aneurisma dissecante da aorta, a insuficiência cardíaca ou edema agudo do pulmão com internamento hospitalar. Relativamente aos eventos fatais, quando não havia uma causa explícita de óbito foi obtida uma cópia da respectiva certidão de óbito, após autorização recolhida obtida da Comissão Nacional de Dados. Quando não foi possível obter a certidão de óbito, o evento fatal foi registado como de causa indeterminada.

Capítulo IV – Caracterização Geral da Amostra

Um total de 1200 doentes hipertensos, com idade média de 51 ± 12 anos e IMC 27 ± 5 kg /m², compreendendo 645 (53,8%) mulheres, preencheram os requisitos de inclusão. As características gerais da amostra, os valores analíticos e a terapêutica anti-hipertensora e outra terapêutica cardiovascular encontram-se descritos na Tabela 1. A distribuição da idade, do IMC, da PAS casual, da PAD casual e da FC casual encontram-se nos respectivos histogramas. Num follow-up de $8,2 \pm 3,1$ anos (variando de 0,8 a 15,2 anos) correspondendo a 9833 doentes-ano, ocorreram 62 óbitos e 152 eventos cardiovasculares fatais e não fatais, compreendendo 79 AVC, 51 eventos coronários e 22 classificados de outros eventos cardiovasculares, dados discriminados na Tabela 2.

Cálculo estatístico

A versão do programa SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) foi utilizada para efectuar a análise estatística. Os valores das variáveis contínuas são apresentados como média \pm desvio padrão (desvio padrão, SD). As diferenças entre grupos foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) seguida dos testes paramétricos (teste t de Student) ou não paramétricos (teste Wilcoxon-Mann-Whitney), consoante os casos. As diferenças entre proporções foram avaliadas pelo teste de χ^2 ou pelo teste Fisher.

Recorreu-se a análise de regressão multivariada “stepwise Cox proportional hazard model” para avaliação do significado prognóstico CV dos vários registos da PA, utilizando o cálculo do risco relativo (*hazard ratio*) de eventos CV globais, de AVC e de doença coronária associado ao aumento de um SD dos diversos valores da PA da MAPA, com e sem ajustamento para as diversas variáveis de confusão e diversos parâmetros da MAPA. Utilizando a metodologia de Kaplan-Meier, obtiveram-se curvas de sobrevida (ausência de eventos) a longo prazo nos grupos correspondentes aos subtipos de descida tensional nocturna, aos géneros e subgrupos diferenciados pela PP24h e AASI. Nestes casos, a comparação entre grupos foi efectuada pelo teste log-rank.

Consideram-se significativas as diferenças sempre que $p < 0,05$.

Tabelas e Gráficos

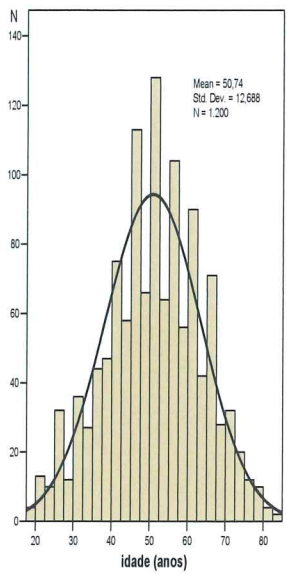
Tabela IV. 1 - Caracterização da amostra

	N=1200
Mulher / Homem n (%)	645(53,8%) / 555(46,2%)
Hábitos Tabágicos, n (%)	39(3,25%)
Diabéticos, n (%)	122(10,1%)
IMC (kg/m²) (1019)	27,1±4,6
Colesterol Total (mg/dl)(629)	221,8±41,8
Triglicerídeos (mg/dl)(567)	138 ± 82
Ac. Úrico (mg/dl)(502)	5,5±1,7
Glicemia (mg/dl) (632)	101± 30
Creatinina (mg/dl)(626)	0,94±0,27
Pressão Arterial Casual (mmHg)	154±21 / 96 ± 13
Frequência Cardíaca Casual (bat/mn)	79,6±22,8
Com Medicação anti-hipertensiva n (%)	635(52,9%)
IECAS/ARAS n (%)	419(34,9%)
Antagonistas do Cálcio n (%)	278(23,2%)
Beta bloqueantes n (%)	200(16,7%)
Diuréticos n (%)	292(24,3%)
Antiagregantes n (%)	114 (9,5%)
Antidislipimiantes n (%)	36 (3%)

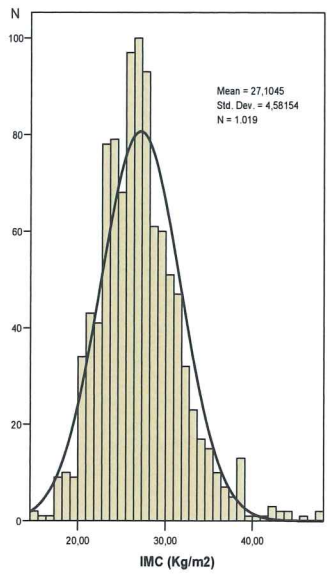
Tabela IV. 2- Eventos Fatais e não Fatais

	Não Fatais	Fatais	Total
Eventos Cardiovasculares	136	16	152
Coronários	50	1	51
AVC Isquêmico	28	4	32
AVC Hemorrágico	18	1	19
AVC Indeterminado	18	10	28
Outros Cardiovasculares	22	0	22

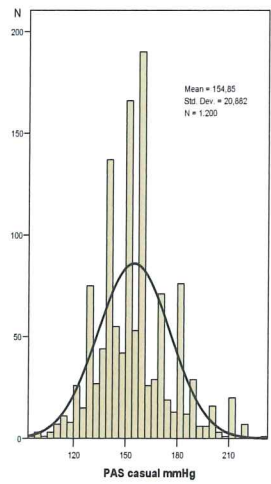
Histograma de distribuição da idade (anos)



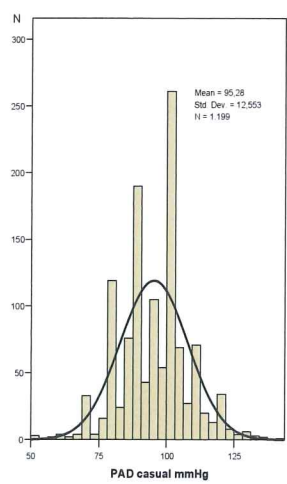
Histograma de distribuição do IMC (Kg/m2)



Histograma de distribuição da PAS casual (mmHg)



Histograma de distribuição da PAD casual (mmHg)



Histograma de distribuição da FC casual (bat/mn)

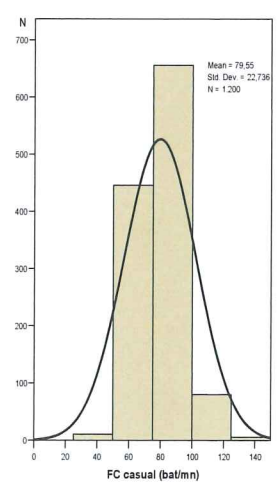


Figura IV.1 – Histogramas da idade, IMC, PAS casual, PAD casual e frequência cardíaca casual na população estudada no presente trabalho.

Capitulo V - Trabalhos

Trabalho 1 – O valor prognóstico CV da MAPA numa população hipertensa portuguesa seguida durante 8,2 anos.

Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years

José Mesquita-Bastos^{a,b}, Susana Bertoquini^c and Jorge Polónia^{a,d}

Aim We investigated the cardiovascular (CV) prognostic value of 24-h ambulatory blood pressure (ABP) and blood pressure (BP) during the six 4-h periods of the 24-h ABP length in a cohort of 1200 Portuguese hypertensive patients (aged 51 ± 12 years) without earlier CV events.

Method The presence of CV events were followed for 9.833 patient years and analyzed using a cox hazard model.

Results During the 15.2 (mean 8.2) years follow-up, there were 152 CV events (11% fatal) including 79 strokes and 52 coronary events. After adjustment for risk factors and office BP (OBP), a 1-standard deviation increment of 24-h, daytime and night-time systolic BP (SBP) significantly predicted any CV event with hazard ratios (HR) 1.41, 1.33 and 1.57, respectively, and stroke with HR 1.67, 1.58, 1.67, respectively (all $P < 0.01$), but not coronary events. Prognostic significance of these SBP values and of night-time ABP persisted after adjustment for diastolic BP and daytime ABP, respectively, whereas the opposite did not occur. SBP night-time fall (%) inversely predicted total CV events after adjustment for diastolic BP night-time fall. Among all six 4-h periods of 24-h, increment

of SBP during the first 4 h of night-time was the most powerful predictor of any CV event (HR 1.64) and stroke (HR 2.02) (both $P < 0.01$) even after adjustment for daytime and 24-h BP.

Conclusion In predicting CV events and stroke, ABP is superior to office BP, ABP systolic is superior to ABP diastolic, and night-time BP is superior to daytime BP particularly during the first 4 h of sleep. *Blood Press Monit* 15:240–246 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Blood Pressure Monitoring 2010, 15:240–246

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure, cardiovascular events, hypertension, night-time blood pressure

^aEscola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, ^bHospital Infante D. Pedro, EPE, Aveiro, ^cFaculdade Psicologia e Ciências da Educação, Porto, Bolseira FCT and ^dFaculdade de Medicina do Porto, Portugal

Correspondence to Jorge Polónia, MD, PhD, Faculdade Medicina do Porto, Alameda Hernâni Monteiro, Porto 4200-130, Portugal and Unidade de Hipertensão e Risco Cardiovascular, Hospital Pedro Hispano, Portugal Tel: 351 964003570; fax: 351 224018921; e-mail: jpolonia@gmail.com

Received 19 February 2010 Revised 19 April 2010 Accepted 19 April 2010

Introduction

Blood pressure (BP) measurement in office (OBP) has been considered the standard method for diagnosing hypertension and the most widely used indicator of the prognostic value of BP variation. However, in the last few decades, longitudinal studies [1] have indicated that the mean 24-h BP [ambulatory blood pressure (ABP)] carries better diagnostic and prognostic values in relation to cardiovascular (CV) outcomes than the OBP [2–9] in the overall population [6,10,11], elderly people [12], hypertensive patients [5,8,13], patients with isolated systolic hypertension [14] and treated hypertensive patients [3,7]. Furthermore, in hypertensive patients, ABP data has been shown to be more strongly correlated with target-organ damage than OBP [15–17]. It is still controversial as to which period of the 24-h BP recording has the greatest CV prognostic value. Although in some studies, daytime and night-time BPs had similar predicted CV outcomes [3,5,18,19], in others the prognostic value of BP measured during these periods was found to be different according to the type of event [14]. In addition, it remains uncertain whether the mean 24-h heart rate influences prognosis for CV events and strokes [11,20–22]. Portugal, when compared with the other European countries, has an abnormally

high mortality and prevalence of stroke, which is much higher than that of myocardial infarction [23]. Therefore, in a Portuguese hypertensive population, we investigated the predictive value of 24-h ABP, daytime and night-time ABP and BP measured during the six 4-h periods of the 24 BP recordings. In the same population, we also examined the CV prognostic value of the mean 24-h heart rate.

Methods

Patients and protocols

We conducted a prospective, observational study in a cohort of hypertensive outpatients who were referred for ABP monitoring (ABPM) between 1991 and 1998. Consecutive patients, aged 18 years and older were eligible for inclusion if (i) they had no history or clinical evidence of congestive heart failure, cerebrovascular disease, myocardial infarction, coronary bypass or angioplasty, cardiac valve disease, renal insufficiency, peripheral artery disease, atrial fibrillation or other major arrhythmias or severe hepatic disease, (ii) they had neither suspicion of secondary hypertension nor clinical suspicion of sleep apnea, (iii) they could be further evaluated either in a follow-up examination or, if deceased, with a death certificate. Patients under antihypertensive treatment had to be on stabilized therapy for at least

3 months. All patients underwent clinic BP measurements, routine investigation (blood chemistry, urinalysis and 12-lead ECG at rest) and 24-h ABPM. All patients gave their informed consent.

Clinic and ambulatory blood pressure monitoring and pulse wave velocity

Clinic BP was evaluated at two different visits in the outpatient clinic. Brachial BP and heart rate were evaluated in the nondominant arm with an automated digital oscillometric sphygmomanometer (Omron, Model M6, Omron Corporation, Kyoto, Japan). Three readings separated by 2 min each were taken and the mean of the last two was considered as the brachial BP. Twenty-four-hour ABPM was performed during a working day at the entry of the study with SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, USA) as described earlier [24]. The monitor was mounted on the nondominant arm between 08:00 and 09:00 h, and was removed 24 h later. A mercury sphygmomanometer was initially attached to the monitor through a Y-connector to ensure agreement between both the measurements. The patients were instructed to perform their usual daily activities and asked to go to bed precisely at 23:00 h, to stay in bed till 07:00 h and to get up immediately. For that purpose, an alarm clock could help in getting up. This was confirmed based on the information taken from the patient's diary. BP was recorded every 20 min during the day (between 07:00–23:00 h) and every 30 min at night (between 23:30–06:30 h). Pulse pressure was calculated as systolic BP (SBP) minus diastolic BP (DBP). The nocturnal SBP fall (%) was calculated as $100 \times (1 - \text{sleep SBP/awake SBP ratio})$ and the nocturnal DBP fall (%) was calculated as $100 \times (1 - \text{sleep DBP/awake DBP ratio})$. These periods were considered as representatives of the awake and night-time resting BPs, respectively. We also calculated the mean ABP values during each of the six 4-h periods of 24-h ABP recording.

Follow-up and events

The patients' medical records were reviewed at the moment of ABPM and thereafter for the use of antihypertensive drug therapy and further occurrence of CV events. Follow-up was performed from 1991–2007. The mean follow-up period was 8.2 years, ranging from 0.8–15.2 years. The presence or absence of CV events was assured by the examination of the patients' medical records until the end of the follow-up period. CV events were diagnosed either by the physician who cared for the patients at the time of the events or if death had occurred, information on its cause came either from the patients' physician or otherwise by examination of the official death certificate. In all cases, the diagnosis of CV events was objectively confirmed by an external expert who examined the patients' records and diagnostic procedures. CV events were classified as fatal or nonfatal and consisted of congestive heart failure, cerebrovascular disease, myocardial infarction, angina pectoris, coronary bypass or angioplasty.

Strokes and coronary events were considered both integrating all the CV events and also separately. Stroke events included ischemic stroke (cerebral infarction and cerebral embolism), hemorrhagic stroke (cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage) and undefined type of stroke. Coronary events included sudden death and fatal and nonfatal myocardial infarction or angina pectoris confirmed in the hospital and coronary bypass or angioplasty. Transient ischemic attack was not considered an event. For patients who experienced multiple events, we confined the analysis to the first event under study.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software (version 13.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Values of continuous variables are presented as the mean + standard deviation (SD) or as percentages, and differences between the groups were evaluated by one-way analysis of variance. Continuous variables were compared using parametric (Student's *t*-test) or nonparametric (Wilcoxon-Mann-Whitney test) tests. Proportions were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test when possible. We performed the cox proportional hazards regression analysis to evaluate the prognostic significance of the various BP measurements, after testing the proportional hazards assumption. The hazard ratio (HR) corresponds to the risk of total CV events, stroke and coronary events associated with a 1-SD increment in BP values. In a multivariate cox regression analysis, the risk associated with a 1-SD increment in BP was evaluated without and with adjustment for age, sex, smoking, body mass index (BMI), diabetes and antihypertensive treatment. We also adjusted for casual BP, 24-h BP, daytime BP and night-time BP when appropriate. Statistical significance was considered for a *P* value less than 0.05.

Results

A total of 1200 Caucasian patients, 53.7% female, aged 51 ± 12 years, BMI $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ met the inclusion criteria. The mean follow-up period was 8.2 ± 3.1 years (range 0.8–15.2) and the total follow-up period amounted to 9.833 patient-years. There were 152 first CV events, 16 of them fatal and 136 of them nonfatal, distributed by 79 strokes (32 ischemic, 19 hemorrhagic, 28 undetermined), 51 coronary events and 22 other CV events.

The baseline characteristics of the population are shown in Table 1. The prevalence of known CV risk factors including OBP and 24 h ABP values was higher among the patients who had CV events. In addition, at baseline, more antihypertensive medication, such as calcium antagonists, was present in those patients who suffered from events during the follow-up than in those who did not.

Table 2 shows the HR (and 95% confidence interval) associated with a 1-SD increment in OBP and ABP values before and after adjustments for several confounding factors.

Table 1 Baseline characteristics of populations and comparison between group with events versus group without event

	Without event (n=1048)	With event (n=152)	P value
Age (years)	49.5 ± 12.4	58.9 ± 11.3	<0.000
Female, n (%)	584 (55.6)	62 (40.8)	<0.000
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 4.5	28.2 ± 4.8	<0.01
Current smoking, n (%)	50 (4.8)	9 (5.9)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	90 (8.6)	32 (21.1)	<0.000
Creatinine (mg/dl)	1.01 ± 0.3	0.93 ± 0.3	<0.01
Na (mmol/l)	141.1 ± 3.5	141.2 ± 4.6	NS
K ⁺ (mmol/l)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5	NS
Glucose (mg/dl)	99 ± 28	114 ± 28	<0.000
Uric acid (mg/dl)	5.5 ± 1.8	5.7 ± 1.7	NS
Total cholesterol (mg/dl)	222.2 ± 41.3	220.8 ± 45.5	NS
Triglycerides (mg/dl)	138.1 ± 83.3	137.9 ± 72.5	NS
eGFR (ml/min/1.73m ²)	84.3 ± 23.5	77.7 ± 23.1	<0.01
PWV (m/s) (n=117)	10.7 ± 2.5	15.4 ± 7	<0.000
	(n=102)	(n=15)	
Office SBP (mmHg)	153.97 ± 20.4	160.93 ± 23.1	<0.000
Office DBP (mmHg)	95.15 ± 12.36	96.12 ± 13.85	NS
Office HR (beat/min)	79.56 ± 23.85	79.44 ± 12.72	NS
24 h SBP (mmHg)	132.0 ± 16	142 ± 16	<0.000
24 h DBP (mmHg)	82 ± 11	85 ± 10	<0.01
24 h HR (beat/min)	74 ± 10	74 ± 9	NS
Daytime SBP (mmHg)	137 ± 16	145 ± 16	<0.000
Daytime DBP (mmHg)	86 ± 12	88 ± 10	NS
Daytime HR (beat/min)	77 ± 11	77 ± 10	NS
Night-time SBP (mmHg)	123 ± 17	134 ± 18	<0.000
Night-time DBP (mmHg)	73 ± 12	78 ± 11	<0.000
Night-time HR (beat/min)	67 ± 10	69 ± 9	NS
Night-time/daytime of SBP (%)	10 ± 10	7.6 ± 7.6	<0.000
Night-time/daytime of DBP (%)	14.5 ± 8	11.3 ± 9.2	<0.000
24-h PP (mmHg)	50.4 ± 10	57.1 ± 14	<0.000
Daytime PP (mmHg)	50.8 ± 10	57.3 ± 14	<0.000
Night-time PP (mmHg)	49.7 ± 10	56.5 ± 14	<0.000
Antihypertensive medication, n (%)	539 (56.1)	90 (68.2)	<0.01
ACEI/ARBs, n (%)	362 (66.3)	58 (63.7)	NS
Calcium blockers, n (%)	228 (41.8)	50 (54.9)	<0.02
β-blockers, n (%)	173 (40.2)	28 (40)	NS
Diuretics, n (%)	252 (46.2)	40 (44)	NS

Data are shown as mean ± standard deviation or percentages.

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, epidermal growth factor receptor; HR, heart rate; NS, not significant; PP, pulse pressure; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure.

Before adjustments (model 1), both systolic OBP and ABP significantly predicted total CV and stroke, but systolic ABP alone also predicted coronary events. For DBP, only 24-h DBP and night-time DBP predicted total CV and stroke, whereas office DBP and daytime DBP did not. After adjustment for confounding factors and OBP (model 2), 24-h SBP, 24-h DBP, daytime SBP, night-time SBP and night-time DBP significantly predicted total CV and stroke, but none of these predicted coronary events. The predictive value of 24-h SBP, daytime SBP and night-time SBP for total CV and stroke persisted significantly after further adjustment (model 3 a, b and c) for the correspondent values of DBP (24-h DBP, daytime DBP and night-time DBP, respectively), whereas the opposite did not occur (model 3 d, e and f). The predictive value for total CV events of night-time ABP (systolic and diastolic) persisted significantly after further adjustment for the correspondent daytime ABP (systolic and diastolic,

respectively). Night-time ABP provides additional predictive information over daytime ABP, as does systolic ABP over diastolic ABP for total events and stroke. Nonadjusted and adjusted (for OBP and confounding factors) HRs associated with SBP and DBP night-time/daytime ratio (in %) inversely predicted total CV events and stroke. The predictive value for total CV events of night-time/daytime SBP fall persisted significantly after adjustment for 24-h SBP and for 24-h DBP, whereas the predictive value for total CV events of night-time/daytime DBP fall lost significance after adjustment for 24-h SBP and for 24-h DBP.

Table 3 shows the HR associated with a 1-SD increment in the mean systolic (3a) and diastolic (3b) ABP values during each of the six 4-h periods of the 24-h BP after adjustments for several confounding factors and for OBP, night-time, daytime and 24-h ABP. As shown, BP during the first 4-h period of night-time, and particularly systolic BP, showed the strongest predictive value for total CV events, stroke and coronary events among all six 4-h periods. The predictive value for total CV events and stroke persisted significant after adjustment for daytime and 24-h BP.

When we analyzed the CV prognostic value of the heart rate after adjustment for age, sex, BMI, OBP and office heart rate, antihypertensive treatment and diabetes, the 24-h heart rate but not the daytime and night-time heart rate significantly predicted total CV events (HR 1.04, 95% confidence interval: 1.01–1.06, $P < 0.05$), but not stroke or coronary events.

Discussion

This is the first study of a Portuguese hypertensive population that has investigated the prognostic significance of ABP for total CV, stroke and coronary events. The opportunity of this study is emphasized by the knowledge that Portugal, compared with the other European countries, has a dreadfully high mortality rate and prevalence of stroke, which is much higher than that of myocardial infarction [23]. In our 8.2-year-follow-up study, from a total of 152 first CV events, we identified a predominance of strokes ($n = 79$) against coronary events ($n = 51$). The group of patients who experienced CV events during the follow-up showed at baseline an older age, a predominance of the male sex and diabetes, and also higher values of OBP and ABP and a lower night-time/daytime BP fall than individuals without events.

In our population, the main findings were that: (i) 24-h, daytime and night-time ABP significantly predicted total CV events and stroke independently from OBP and other confounding factors, (ii) 24-h SBP was a better predictor of stroke than 24-h DBP, whereas night-time SBP was a better predictor of total CV events and stroke than night-time DBP, (iii) night-time SBP added to the prognostic

Table 2 Adjusted and unadjusted relative hazard ratios for total cardiovascular events, stroke and coronary events of different blood pressure measurements

	Cardiovascular event (95% CI)	Stroke (95% CI)	Coronary event (95% CI)
Systolic BP			
1 SD office SBP			
Model 1	1.02 (1.01–1.02)*	1.02 (1.01–1.03)*	1.01 (0.99–1.02)
1 SD 24 h SBP			
Model 1	1.58 (1.37–1.80)*	1.78 (1.50–2.1)*	1.42 (1.10–1.82)**
Model 2	1.41 (1.20–1.65)*	1.67 (1.35–2.06)*	1.18 (0.86–1.61)
Model 3a	1.38 (1.03–1.68) [†]	1.49 (1.06–2.10) [†]	1.21 (0.78–1.89)
1 SD daytime SBP			
Model 1	1.48 (1.29–1.71)*	1.67 (1.39–2.02)*	1.31 (1.02–1.68) [†]
Model 2	1.33 (1.10–1.60)**	1.58 (1.22–2.04)*	1.16 (0.83–1.62)
Model 3b	1.32 (1.02–1.70)	1.59 (1.11–2.29)***	0.99 (0.60–1.63)
Model 3e	0.92 (0.69–1.21)	1.06 (0.72–1.57)	0.82 (0.51–1.32)
1 SD night-time SBP			
Model 1	1.66 (1.43–1.90)*	1.90 (1.60–2.30)*	1.44 (1.10–1.90)**
Model 2	1.57 (1.32–1.86)*	1.87 (1.48–2.37)*	1.34 (0.95–1.89)
Model 3c	1.53 (1.20–1.94)*	1.67 (1.18–2.37)**	1.39 (0.91–2.13)
Model 3f	1.52 (1.12–2.08)	1.36 (0.87–2.14)	1.22 (0.93–2.90)
Diastolic BP			
1 SD casual DBP			
Model 1	1.10 (0.94–1.39)	1.15 (0.92–1.44)	1.02 (0.77–1.36)
1 SD DBP 24 h			
Model 1	1.23 (1.05–1.44)***	1.35 (1.09–1.7)**	1.15 (0.9–1.50)
Model 2	1.30 (1.06–1.59)**	1.60 (1.20–2.14)*	1.10 (0.78–1.56)
Model 3d	0.99 (0.74–1.31)	1.11 (0.73–1.68)	0.91 (0.55–1.52)
1 SD daytime DBP			
Model 1	1.18 (0.99–1.39)	1.21 (0.96–1.51)	1.23 (0.93–1.64)
Model 2	0.99 (0.98–1.02)	1.66 (1.18–2.34)**	1.14 (0.77–1.71)
Model 3f	1.01 (0.75–1.34)	1.06 (0.69–1.62)	1.13 (0.66–1.96)
Model 3c	0.93 (0.68–1.30)	1.06 (0.66–1.72)	0.89 (0.51–1.53)
1 SD night-time DBP			
Model 1	1.40 (1.20–1.6)*	1.62 (1.30–1.90)*	1.18 (0.9–1.60)
Model 2	1.37 (1.13–1.66)**	1.66 (1.27–2.16)***	1.14 (0.81–1.59)
Model 3e	1.23 (0.97–1.55)	1.39 (0.99–1.94)	1.09 (0.72–1.65)
Model 3b	1.35 (1.02–1.79) [†]	1.69 (1.11–2.57)***	0.99 (0.61–1.61)
Night-time/daytime BP fall (%)			
1 SD SBP fall (%)			
Model 1	0.72 (0.62–0.84)*	0.65 (0.53–0.81)*	0.76 (0.58–1.00)
Model 2	0.79 (0.66–0.96)*	0.84 (0.64–1.09)	0.68 (0.49–1.01)
Model 3a	0.79 (0.65–0.96)***	0.84 (0.64–1.10)	0.68 (0.48–1.00)
Model 3d	0.97 (0.94–0.99) [†]	0.97 (0.90–1.01)	0.96 (0.92–1.00)
1 SD DBP fall (%)			
Model 1	0.71 (0.61–0.83)*	0.94 (0.92–0.96)*	0.98 (0.95–1.02)
Model 2	0.85 (0.69–1.02)	0.80 (0.61–1.07)	0.89 (0.63–1.24)
Model 3d	0.86 (0.71–1.04)	0.82 (0.61–1.08)	0.88 (0.63–1.23)
Model 3a	0.97 (0.95–1.00)	0.97 (0.93–1.01)	0.98 (0.94–1.02)

Data are hazard ratios [95% confidence intervals (CIs)] for each 1 standard deviation (SD) increase in blood pressure (BP) values and of night–day ratios of BP. Model 1: without adjustment.

Model 2: after adjustment for age, sex, body mass index, smoking status, antihypertensive treatment, diabetes mellitus and office BP.

Model 3: as model 2 plus adjustment for: (i) 24 h diastolic BP (DBP); (ii) daytime diastolic BP (SBP); (iii) night-time DBP; (iv) 24 h SBP; (v) night-time SBP; (vi) daytime SBP.

Significance of hazard ratios: * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.03$, [†] $P < 0.05$.

significance of daytime SBP for total CV events and coronary events, whereas night-time DBP added to the prognostic significance of daytime DBP for total CV events and stroke. In contrast, daytime ABP (both systolic and diastolic) did not add any prognostic exactness to night-time ABP. (iv) The prognostic significance of the night–day ratios of SBP for total CV events persisted after adjustment for 24-h SBP and 24-h DBP, respectively, (v) For coronary events, the prognostic significance of ABP was lost after adjustment for OBP and other confounding variables. This could be partially explained by the relatively small number of coronary events found in our study. (vi) The 24-h heart rate significantly predicted, although weakly, total CV events but not stroke and coronary events.

The superiority of ABP over OBP as a predictor of the CV outcome has been shown in several longitudinal studies [2–8,14,18,19,25–27], but not in all [11]. In general, our data confirm the results of others [4,5,7–9,28,29], particularly while showing not only that the prognostic significance of ABP is superior to that of OBP, but also that systolic ABP may be superior to diastolic ABP in predicting CV events.

It is still a matter of debate as to which period of the 24 h ABP is better for discriminating CV risk. After adjustment for confounding variables and OBP, we found night-time SBP and night-time DBP to be more powerful predictors of total CV events and stroke than daytime SBP and daytime DBP, respectively. In our population, the prognostic

Table 3 Adjusted relative hazard ratios for total cardiovascular events, stroke and coronary events of different systolic blood pressure (a) and diastolic blood pressure (b) measurements during all six of 4-h intervals of 24-h blood pressure recording

	Cardiovascular event (95% CI)	Stroke (95% CI)	Coronary event (95% CI)
(a) Systolic blood pressure			
08:00–11:40 h			
Model 1	1.21 (0.99–1.47)	1.38 (1.06–1.81)*	1.06 (0.74–1.52)
Model 2a	0.87 (0.68–1.11)	0.88 (0.62–1.26)	0.78 (0.50–1.21)
Model 2c	0.72 (0.52–1.00)	0.61 (0.37–1.00)	0.68 (0.37–1.24)
12:00–15:40 h			
Model 1	1.26 (1.04–1.52)*	1.57 (1.21–2.04)*	1.06 (0.76–1.49)
Model 2a	0.94 (0.74–1.19)	1.17 (0.85–1.63)	0.72 (0.51–1.20)
Model 2c	0.83 (0.60–1.15)	1.04 (0.67–1.61)	0.68 (0.38–1.23)
16:00–19:40 h			
Model 1	1.22 (0.91–1.62)	1.33 (0.89–2.01)	1.01 (0.62–1.66)
Model 2a	0.94 (0.70–1.27)	0.90 (0.58–1.40)	0.82 (0.49–1.38)
Model 2c	0.88 (0.64–1.23)	0.78 (0.49–1.24)	0.81 (0.46–1.41)
20:00–23:40 h			
Model 1	1.39 (1.15–1.68)*	1.63 (1.25–2.13)*	1.19 (0.84–1.67)
Model 2a	0.91 (0.65–1.27)	1.00 (0.61–1.63)	0.71 (0.40–1.31)
Model 2c	1.08 (0.77–1.52)	1.07 (0.67–1.73)	1.02 (0.98–1.06)
00:00–3:30 h			
Model 1	1.63 (1.33–1.98)***	1.97 (1.48–2.63) [†]	1.46 (1.02–2.08) [†]
Model 2b	1.64 (1.25–2.16)*	2.02 (1.01–4.04)***	1.66 (1.02–2.70) [†]
Model 2c	1.63 (1.17–2.28)***	1.73 (1.08–2.80)**	1.67 (0.92–3.02)
4:00–7:30 h			
Model 1	1.45 (1.20–1.76)*	1.69 (1.30–2.20)*	1.23 (0.98–1.14)
Model 2b	1.34 (1.02–1.77) [†]	1.39 (0.90–2.13)	1.22 (0.74–2.00)
Model 2c	1.18 (0.87–1.04)	1.21 (0.74–1.96)	1.06 (0.62–1.82)
(b) Diastolic blood pressure			
08:00–11:40 h			
Model 1	1.25 (0.99–1.57)	1.47 (1.06–2.40) [†]	1.09 (0.80–1.60)
Model 3a	0.98 (0.76–1.27)	0.96 (0.66–1.39)	0.94 (0.60–1.47)
Model 3c	0.92 (0.66–1.30)	0.89 (0.56–1.42)	0.79 (0.45–1.40)
12:00–15:40 h			
Model 1	1.20 (0.96–1.50)	1.21 (0.90–1.60)	1.40 (0.95–2.06)
Model 3a	0.93 (0.73–1.19)	0.83 (0.60–1.16)	1.47 (0.95–2.28)
Model 3c	0.92 (0.66–1.29)	0.66 (0.43–1.02)	1.58 (0.89–2.81)
16:00–19:40 h			
Model 1	1.20 (0.90–1.60)	1.30 (0.90–1.90)	1.10 (0.70–1.70)
Model 3a	0.82 (0.59–1.14)	0.69 (0.44–1.10)	0.84 (0.47–1.51)
Model 3c	0.73 (0.48–1.09)	0.57 (0.33–1.00)	0.68 (0.34–1.38)
20:00–23:40 h			
Model 1	1.18 (0.96–1.44)	1.34 (0.99–1.79)	1.11 (0.89–1.60)
Model 3a	0.86 (0.64–1.15)	0.83 (0.55–1.25)	0.88 (0.52–1.47)
Model 3c	0.99 (0.74–1.33)	1.02 (0.67–1.54)	0.87 (0.52–1.46)
00:00–3:30 h			
Model 1	1.14 (0.95–1.37)	1.13 (0.90–1.46)	1.39 (1.01–1.91) [†]
Model 3b	1.15 (0.96–1.37)	1.15 (0.89–1.47)	1.38 (1.00–1.90) [†]
Model 3c	1.14 (0.96–1.37)	1.13 (0.88–1.45)	1.37 (0.99–1.90)
04:00–7:30 h			
Model 1	1.34 (1.09–1.65)**	1.52 (1.14–2.03)**	1.14 (0.83–1.60)
Model 3b	1.21 (0.93–1.58)	1.24 (0.86–1.78)	1.01 (0.63–1.63)
Model 3c	1.07 (0.80–1.44)	1.01 (0.68–1.51)	0.96 (0.58–1.61)

Data are hazard ratios [95% confidence intervals (CIs)] for each 1 standard deviation increase in mean systolic blood pressure (SBP) (a) and diastolic BP (DBP) (b) values measured in all six of the 4-h intervals of 24-h BP recording.

Model 1: after adjustment for age, sex, body mass index, smoking status, antihypertensive treatment, diabetes mellitus and office BP.

Model 2: as model 1 plus adjustment for (a) night-time SBP; (b) daytime SBP; (c) 24-h SBP.

Model 3: as model 1 plus adjustment for (a) night-time DBP; (b) daytime DBP; (c) 24-h DBP.

Significance of hazard ratios * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.03$, [†] $P < 0.05$.

significance of night-time BP persisted after adjustment for daytime BP, whereas the opposite did not occur. Our results confirm data from others [29] showing that night-time BP is a better predictor for fatal and nonfatal CV disease, coronary events and strokes than daytime BP. In addition, we found an inverse association of night–day BP ratio with total CV events even after adjustment for OBP and 24-h ABP. In this particular point, our data may differ from that of other investigators who have examined the association of the night–day BP ratio and CV outcome. Some studies [2,5] did not find any prognostic information

of the night–day BP ratio for CV outcome. In contrast, others [14] who analyzed the night–day BP ratio as a continuous variable concluded that for any increment of 10% of the night–day ratio there was an increase of CV risk by 41%. Recently, in a meta-analysis [29], that included four European studies with a total of 3468 hypertensive patients, it was shown that the night–day ratio of SBP predicted all-cause and CV death, coronary and stroke events, but after adjustment for 24-h BP it only predicted all-cause mortality. Meanwhile, in another meta-analysis [18] that included six populations with

a total of 7458 individuals (46% of them were hypertensives), the night–day BP ratio was found to predict total CV and non-CV mortality. However, when fatal and nonfatal outcomes were analyzed separately, the prognostic value of the night–day BP ratio lost its significance. In another study [19] that involved 8945 individuals from seven studies, it was found that daytime BP was a better predictor of CV events, whereas the night-time BP was a stronger predictor of stroke. Nevertheless, the findings of that study could be explained as it included patients with a history of CV events, that is, a condition that is known to be associated with both a higher prevalence of raised nocturnal BP and a worse CV prognosis [8,25,30–32]. In our study, only the night–day SBP ratio, and not the night–day DBP ratio, predicted total CV events but not stroke and coronary events when adjusted for 24h SBP and 24h DBP. We do not have a clear explanation for the inconsistency of our results, when compared with others, about the association between the night–day BP ratio (adjusted for 24-h ABP) and total CV events. However, it may be explained by the differences in the type of the population studied and the inclusion criteria. For example, some studies had only evaluated fatal events [4,26,33,34], whereas in our study, fatal and nonfatal CV outcomes were considered together as endpoints. In addition, in our study, patients with earlier CV events were excluded in contrast with other studies [4,6,8,14,18,19].

In this study, we also examined the prognostic significance of BP measured during each of the six 4-h periods of 24-h ABP. We found that SBP during the first 4-h of the night-time period strongly predicted total CV events and stroke, otherwise being the only one of six 4-h periods for which the prognostic significance of SBP persisted after adjustment for OBP, daytime SBP and 24h SBP. Interestingly, among all six 4-h periods this was also the only period in which the prognostic significance of DBP for coronary events persisted after adjustment for daytime DBP and 24h DBP. At the moment, a clear explanation why night-time ABP would be a better predictor of CV outcome than daytime ABP is still lacking. Some investigators [29] have suggested that it could be more representative of the real 24-h BP burden because night-time BP is likely to be more stable than BP during the daytime and does not suffer the diurnal variability that is dependent on the activity of the patients [35]. Furthermore, there is no clear explanation for our finding of the highest prognostic value of BP measured during the first 4-h of the night-time period. It is unlikely that the abnormal rise of BP during this period would be a direct trigger for the outburst of most of the CV events as the peak incidence of both cardiac events and strokes has been described to occur particularly between 06:00 and 12:00 h [36]. However, it could be possible that the strong predictive power of BP during the first 4-h of the night-time period could be explained by the fact that it may represent more accurately a real sleeping time within the 8h of night-time resting in bed. Otherwise, it could

represent just a sign of an underlying abnormality that could already exist in individuals more prone to suffer from CV events, and that could also lead to an abnormal rise of nocturnal BP. In fact, both CV events and elevation of night-time BP values have been associated with common mechanisms such as the overstimulation of the sympathetic system [35,37,38] and/or the blunting of the vagal activity [39,40] or even salt sensitivity that could produce high night-time BP values to cause natriuresis [41,42]. During the first hours of sleep, BP should normally remain in the lowest values of the 24-h period when the sleep is deeper, [35] while corresponding to the phase 4 of sleep. However, it can be altered by an increase in sympathetic activity [42].

With regard to the prognostic value of the 24-h heart rate HR, we found it to significantly predict, although weakly, total CV events but not stroke and coronary events. The heart rate measured both in office BP and ABP has been shown to predict total mortality in hypertensive cohorts [22,41,43] and in the general population [20,21,44–46], but this was not confirmed by other studies [20,21,44–47]. In our study, we have failed to observe any relationship between the night–day ratio of the heart rate and CV events. This is in agreement with data from the Idaco Study [47], but not with the positive results reported in other studies [32,41].

There are some limitations in this study. As it was a retrospective longitudinal study, we could not control any changes of hypertensive control and antihypertensive therapy that might occur during the follow-up. One important limitation of our study was the small number of coronary events observed so far during the follow-up period, which may have reduced the statistical power to evaluate the relationship between ABP data and the occurrence of these types of events. In addition, the small number of fatal events observed in our study, enable us to evaluate their relationship with ABP, separately from that of the nonfatal outcomes.

In conclusion, in this Portuguese cohort of hypertensive patients either under stabilized treatment or untreated and with no earlier CV events, ABP was superior to OBP in terms of CV prognosis (total CV events and strokes) and that night-time ABP was superior to daytime ABP values. From all the periods of the 24-h BP recording, the night-time SBP values and particularly the SBP values measured during the first 4-h of the night-time period showed a stronger prognostic value, whereas the 24-h heart rate was a weaker predictor of CV events. Thus, our study reinforces the concept that ABP is in general a better predictor of CV outcome than OBP, and that night-time BP (particularly systolic BP) has a stronger prognostic value than daytime BP.

References

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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**:1903–1913.
- 2 Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; **107**:1297–1302.
 - 3 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; **348**:2407–2415.
 - 4 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; **46**:156–161.
 - 5 Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; **100**:1071–1076.
 - 6 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997; **15**:357–364.
 - 7 Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; **31**:712–718.
 - 8 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**:793–801.
 - 9 Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; **29**:570–576.
 - 10 Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000; **18**:847–854.
 - 11 Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; **111**:1777–1783.
 - 12 Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; **27**:130–135.
 - 13 Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Iorio A, Neri M, Cucurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2004; **17**:876–881.
 - 14 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; **282**:539–546.
 - 15 Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; **9**:S34–8.
 - 16 Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; **131**:564–572.
 - 17 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.
 - 18 Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; **370**:1219–1229.
 - 19 Pickering T, Schwartz J, Verdecchia P, Imai Y, Kario K, Eguchi K, et al. Prediction of strokes versus cardiac events by ambulatory monitoring of blood pressure: results from an international database. *Blood Press Monit* 2007; **12**:397–399.
 - 20 Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; **113**:1489–1494.
 - 21 Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; **159**:585–592.
 - 22 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Pede S, et al. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**:1335–1343.
 - 23 Barros P, de Almeida Simões J. Portugal: health system in review. *Health Syst Trans* 2007; **9**:1–140.
 - 24 Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-h intra-arterial blood pressure. *Hypertension* 1992; **20**:227–232.
 - 25 Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; **49**:1235–1241.
 - 26 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; **45**:499–504.
 - 27 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; **38**:852–857.
 - 28 Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure Monitoring. *New Eng J Med* 2006; **354**:2368–2374.
 - 29 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; **51**:55–61.
 - 30 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; **19**:243–250.
 - 31 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, 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.
 - 32 Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Clin Cardiol* 1991; **14**:557–562.
 - 33 Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; **115**:2145–2152.
 - 34 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Segà R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; **47**:846–853.
 - 35 Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; **10**:611–616.
 - 36 Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; **79**:733–743.
 - 37 Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with night-time sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; **30**(1 Pt 1):71–76.
 - 38 Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999; **17**(12 Pt 2):1805–1811.
 - 39 Abate G, D'Andrea L, Battestini M, Zito M, Di Iorio A. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano)*. 1997; **9**:408–414.
 - 40 Polonia J, Amaral C, Bertoquini S, Martins L. Attenuation of heart rate recovery after exercise in hypertensive patients with blunting of the night-time blood pressure fall. *Int J Cardiol* 2006; **106**:238–243.
 - 41 Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Blunted Heart Rate Dip During Sleep and All-Cause Mortality. *Arch Intern Med* 2007; **167**:2116–2121.
 - 42 Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press* 1995; **4**:232–237.
 - 43 Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive Value of Clinic and Ambulatory Heart Rate for Mortality in Elderly Subjects With Systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; **162**:2313–2321.
 - 44 Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a french population : role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; **33**:44–52.
 - 45 King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; **19**:796–800.
 - 46 Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. *N Z Med J* 1959; **58**:711–735.
 - 47 Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008; **52**:229–235.

Errata

TO THE EDITOR:

In the article by Mesquita Bastos et al.¹(2010) contains two errors.

1- In table 2 the legend should be:

Data are hazard ratios [95% confidence intervals (CIs)] for each 1 standard deviation (SD) increase in blood pressure (BP) values and of night–day ratios of BP.

Model 1: without adjustment.

Model 2: after adjustment for age, sex, body mass index, smoking status, antihypertensive treatment, diabetes mellitus and office BP.

Model 3: as model 2 plus adjustment for: (a) 24 h diastolic BP (DBP); (b) daytime diastolic BP (SBP); (c) night-time DBP; (d) 24 h SBP; (e) night-time SBP; (f) daytime SBP.

Significance of hazard ratios: *P < 0.001, **P < 0.01, ***P < 0.03, †p < 0.05.

2- in page 243 in the first paragraph is written

significance of daytime SBP for total CV events and coronary events, whereas night-time DBP added to the prognostic significance of daytime DBP for total CV events and stroke.

Should be:

significance of daytime SBP for total CV events,
whereas night-time DBP added to the
prognostic significance of daytime DBP for total CV
events and stroke

Mesquita Bastos

Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, Hospital Infante
D. Pedro, EPE, Aveiro,

mesquitabastos@gmail.com

Jorge Polonia

MD, PhD. Faculty of Medicine Oporto, Portugal. Internal Medicine, Hypertension, Clinical
Pharmacology.

jjpolonia@gmail.com

1. Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, Polonia J. Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years. *Blood Press Monit*;15:240-6.

Trabalho 2- Será que o valor prognóstico CV da MAPA difere em função do género?

O valor preditivo da MAPA em função do género relativamente a eventos CV em doentes hipertensos tratados

José Mesquita Bastos^{1,2}, Susana Bertoquini³, Jorge Polónia⁴

¹Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, ²Hospital Infante D. Pedro, EPE apoiado pelo Ministério da Saúde, ³Faculdade Psicologia e Ciências da Educação, Porto, Bolseira FCT, ⁴Faculdade de Medicina do Porto
mesquitabastos@gmail.com

Ainda é discutível se o valor preditivo CV da MAPA de 24 horas difere em função do género. Avaliou-se o valor prognóstico CV da MAPA de 24 horas em função do género numa população de hipertensos, n=1200 (645 mulheres e 555 homens), com idade 51 ± 12 anos, e IMC de 27 ± 5 kg/m², 53% sob terapêutica anti-hipertensora estabilizada e sem história prévia de eventos cardiovasculares. Num *follow up* correspondente a 9833-doentes-ano, a presença de eventos CV foi analisada por “Cox hazard model” ajustado para variáveis de confusão (idade, tabagismo, IMC, terapêutica anti-hipertensora, diabetes, dislipidemia e PA casual). Observaram-se 152 eventos CV fatais e não fatais (79 AVC, 51 eventos coronários e 22 classificados como outros eventos CV) num follow up de $8,2 \pm 3,1$ anos. Em comparação com as mulheres, os homens apresentaram maior prevalência de eventos CV globais (16,2% vs 9,6%) e de eventos coronários (6,5% vs 2,3%) $p < 0,001$, mas sem diferenças para AVC. O risco relativo ajustado (RR) na comparação mulher vs homem, foi respectivamente de 0,62 (95%IC 0,42-0,91, $p < 0,01$) para eventos CV globais e de 0,43 (95%IC 0,21-0,88, $p < 0,01$) para eventos coronários, mas sem evidência de diferença significativa para AVC. Nas mulheres, os RR ajustados da PAS24 h, PAS dia e PAS noite para eventos CV globais e AVC, foram, respectivamente, 1,41, 1,78, 1,72 e 1,81, 2,05, 1,77 (todos com $p < 0,01$). Essa diferença manteve-se após ajustamento para os valores diastólicos. Quando se dividiu as mulheres segundo o *cut off* da PP 24h de 55 mmHg obteve-se RR para eventos CV globais de 2,98 (95%IC 1,48-2,58), para AVC de 2,48 (95%IC 1,04-5,93) e para eventos coronários de 4,13 (95%IC 1,04-16,4). No homem, o valor preditivo da MAPA foi menos consistente, comparativamente com a mulher. Só se observou diferenças significativas de RR ajustado em relação à PAS 24h para eventos CV globais 1,33 (95%IC 1,01-1,75). Para AVC, observou-se RR ajustado significativo relativamente à PAS 24h, à PAS dia e à PAS noite, respectivamente 1,59 (1,08-2,37), 1,57 (1,05-2,36) e 1,69 (95%IC 1,14-2,52), (mas não com a PP 24h, PP dia e PP noite). Conclusão: Pode-se concluir que, em doentes com hipertensão arterial, a prevalência de eventos CV é superior no homem

comparativamente à mulher mas, após ajustamento para outros factores de risco, o valor preditivo dos valores da MAPA para eventos CV e para AVC é superior na mulher, comparativamente ao homem.

Introdução

A hipertensão arterial é um importante factor de risco CV¹⁻³ em ambos os sexos. No entanto, a doença CV assume diferentes particularidades entre géneros, nomeadamente em termos de etiologia, incidência, sintomas e de prognóstico^{241, 242}. Normalmente, na mulher há um atraso no aparecimento de doença CV de aproximadamente 10 anos²⁴³. A incidência de eventos cardiovasculares é inferior na mulher comparativamente ao homem, esbatendo-se contudo com o aparecimento da menopausa²⁴⁴. A mulher vs. homem apresenta pior prognóstico CV²⁴⁴, sendo a perda da protecção hormonal uma das causas apontadas para essa mudança. Contudo, o uso da terapêutica hormonal substitutiva não confirmou esta hipótese^{245, 246}. Mais recentemente, foi encontrada relação entre os níveis de estrogénios e melhoria da função endotelial²⁴⁷⁻²⁴⁹, sugerindo haver na génese da hipertensão arterial um componente hormonal na mulher²⁵⁰, que não existirá no homem. Diferenças observadas nos níveis de colesterol, no IMC, e na prevalência da diabetes poderão explicar em parte essa mudança na mulher^{251, 252}. Provavelmente, a PA será outro factor vital a ter em conta, principalmente à medida que a mulher vai envelhecendo. Nesse sentido, foram propostos dois mecanismos não-hormonais, que podem contribuir para a fisiopatologia da HTA, actuando diferentemente no homem e na mulher: a frequência cardíaca (FC) e as ondas arteriais reflectidas²⁵⁰. A mulher tem menor estatura e maior resposta da frequência cardíaca²⁵³, originando, consequentemente, diferenças relativamente à pressão diferencial (PP) e à precocidade de reflexão das ondas arteriais da periferia²⁵⁰ e consequentemente dos valores tensionais. Sabe-se que a monitorização ambulatória da pressão arterial das 24 horas (MAPA) tem demonstrado ser superior em termos diagnósticos e prognósticos relativamente à PA casual^{13, 14, 19, 20, 254}. Pretendeu-se, no actual estudo, analisar através da MAPA uma população de hipertensos, sem história prévia de eventos cardiovasculares e com terapêutica estabilizada, o valor prognóstico CV da mesma relativamente ao género.

Material e Métodos

O estudo abrangeu todos os doentes com hipertensão essencial maiores de 18 anos e sem evento CV prévio, que foram referenciados entre 1991 e 1998 para realização de MAPA no Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro (HIP), Aveiro, na Unidade de Hipertensão e Risco CV do Hospital Pedro Hispano (HPH), Matosinhos e na Clínica Cross/Moss do Porto. Assim, de um total da amostra de 2644 MAPAs efectuados, 1200 cumpriram os critérios de inclusão (Cross/Moss, n=407; HPH, n=25; HIP, n=766). Os critérios de inclusão foram: hipertensão essencial (ou não medicada, ou com terapêutica medicamentosa estabilizada há pelo menos três meses), ausência de história prévia de eventos cardiovasculares e de doença renal grave, possibilidade de se efectuar, após a realização da MAPA de 24 horas, um “follow-up” o mais longo possível até Dezembro de 2007. A pressão casual foi obtida aquando da realização da MAPA, registando-se também os dados antropométricos, laboratoriais e alguns marcadores de lesões de órgão-alvo. Quando, os doentes abandonavam as consultas (ou por iniciativa própria ou por motivos de alta), o *follow up* era obtido, quer por consulta do respectivo processo clínico, quer por contacto telefónico com os próprios doentes ou familiares.

Dados clínicos

No momento da MAPA de 24h foram pesquisados, entre outros, idade, IMC, PA casual, frequência cardíaca basal, factores de risco. O valor da PA casual foi obtido utilizando braçal apropriado, após repouso de 10 mn na posição sentada e de acordo com as normas do JNC VII ²³⁹. A PA sistólica e diastólica foram definidas nas fases I e V de Korotkoff.

Eventos

Através dos registos clínicos, foram identificados os eventos, que foram classificados em fatais e não fatais. Os eventos fatais, foram subdivididos em cardiovasculares e não cardiovasculares. Quando no mesmo doente havia mais que um evento, só foi considerado o primeiro evento e, nesse momento, para efeitos do presente estudo, foi considerado terminado o período de *follow up*. Consideraram-se eventos coronários os seguintes: enfarte agudo do miocárdio e angina de peito documentados por internamento ou por meios auxiliares de diagnóstico, angioplastia coronária, cirurgia de revascularização coronária e presença no cateterismo de lesão coronária > 75%. Foram considerados eventos cerebrovasculares: o AVC de tipologia não especificada, o AVC isquémico e o AVC hemorrágico, todos documentados em registo hospitalar. Foram

considerados outros eventos cardiovasculares: a estenose carotídea significativa, a doença arterial periférica documentada, o aneurisma dissecante da aorta, a insuficiência renal terminal, a insuficiência cardíaca ou edema agudo do pulmão com internamento hospitalar. Relativamente aos eventos fatais, quando não havia uma causa concreta do óbito, foi obtida uma cópia da certidão de óbito, após pedido oficial para esse efeito à Comissão Nacional de Dados. Quando não foi possível obter a certidão de óbito, o evento era registado como de causa indeterminada.

MAPA

O registo da MAPA de 24-h foi obtido através do aparelho Spacelabs 90207. Todos os doentes efectuaram um registo de 24 horas num dia de semana no braço não dominante, com medições diurnas a cada 20 mn e nocturnas a cada 30 mn, com mais de 85% de registos válidos, seguindo metodologia anteriormente descrita²⁵⁵. O período nocturno foi considerado entre as 23.30 e as 06.30 horas da manhã, tendo em conta os hábitos da população portuguesa

Resultados

A população estudada é composta por um total de 1200 hipertensos, dos quais 53,7% mulheres, com 51 ± 12 anos (idade, média \pm SD) e IMC 27 ± 5 kg/m² num *follow-up* médio de $8,2 \pm 3,1$ anos (variação de 0,8 a 15,2 anos). Durante o *follow-up*, ocorreram 152 primeiros eventos CV, 16 dos quais fatais e 136 não fatais, 79 AVC (32 isquémicos, 19 hemorrágicos, 28 indeterminados), 51 eventos coronários e 22 classificados como outros eventos cardiovasculares. A tabela V.1 apresenta um predomínio de mulheres, mas com idade, IMC e prevalência de diabetes sobreponíveis relativamente aos homens. As mulheres apresentaram níveis mais elevados de colesterol total, assim como da velocidade de onda de pulso (VOP). Pelo contrário, os homens apresentaram triglicérides, ácido úrico e glicemias mais elevadas. Houve maior prevalência de eventos CV nos homens, nomeadamente eventos coronários, não se observando diferenças entre géneros em relação ao AVC. Relativamente aos parâmetros da MAPA (tabela V. 2), os homens apresentam, com excepção da FC, valores tensionais mais elevados, nomeadamente, de PAS e PAD 24 h, PAS e PAD dia e noite, e menor descida nocturna da PAD. O homem encontra-se mais medicado com IECAS e Antg de Ca²⁺ e a mulher mais medicada com BB e diuréticos.

Quando se analisou o peso da variável género numa análise de regressão multivariada de Cox, e após ajustamento para idade, IMC, PA casual, tratamento

antihipertensivo, diabetes e PAS 24 horas, o género apresentou um Hazard Ratio (HR) significativo quer para qualquer evento CV, quer para eventos coronários, respectivamente 0,62 (95%IC 0,42-0,91) e 0,43 (95%IC 0,21-0,88), não se verificando, contudo, para AVC 0,86 (95%IC 0,49-1,49%) (figura V.1).

Na figura V.2, estão representadas as curvas de sobrevivência de *Kaplan Meier* para evento CV global, AVC e DC em função do género, observando-se ausência significativa de eventos CV e de DC ao longo dos 8,2 anos de *follow-up* no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino. Não se observaram diferenças relativamente ao AVC.

Quando analisamos separadamente o género masculino ou o género feminino, relativamente a presença ou não de evento CV tabela V.1, observamos que, no grupo dos homens, os que tiveram evento, são significativamente mais velhos, têm maior prevalência de diabetes e glicemia e de VOP. Relativamente aos valores tensionais casuais e de MAPA (tabela V.2), os homens com evento CV apresentam valores mais elevados, com excepção da FC e menor descida da PAS e PAD. Observou-se ainda preponderância do padrão RD nos homens com evento, comparativamente com os que não tiveram.

No grupo das mulheres (tabela V.1), as que apresentam eventos são: mais velhas, mais obesas, têm maior prevalência de diabetes e valores da VOP mais elevados. Relativamente aos valores tensionais (tabela V.2), as que tiveram evento CV apresentam valores sistólicos (PAS casual, PAS 24 h, dia e noite, PP 24h, dia e noite) superiores aos das mulheres que não apresentaram evento e menor descida da PAS e PAD assim como maior preponderância do padrão RD. Relativamente ao valor preditivo CV dos valores tensionais na mulher (tabela V.3), os valores da PAS de 24h, dia e noite foram discriminativos para eventos CV globais e AVC, mesmo quando ajustados às variáveis de confusão. A queda tensional nocturna na mulher (tabela V.4) não apresentou valor preditivo independente dos valores da PAS 24 horas. Os valores da PAS de 24h, dia e noite, mantiveram-se discriminativos para eventos CV globais e AVC, quando ajustados aos respectivos valores diastólicos (tabela V.3). No homem os valores da PAS nocturna (tabela V.5) e a queda tensional nocturna (tabela V.6), após ajustamento às variáveis de confusão, discriminaram eventos CV globais e AVC. Os valores da PAS de 24h e PAS diurnos, após ajuste às variáveis de confusão, associaram-se significativamente ao AVC (tabela V.5). Quando analisamos o poder discriminativo da "cut off" da Pressão de Pulso de 24 h de 55 mmHg relativamente a cada género (fig. V.3), verificamos que: o "cut off" da PP é significativo para evento CV global e AVC e para DC, no caso da mulher.

Nenhum deles é significativo no caso do homem. As figuras V.4 a V.6 mostram a relação entre eventos CV e os quintis de distribuição dos valores tensionais da MAPA. Em todos os casos, observa-se relação aparentemente proporcional entre valores tensionais e ocorrência de eventos CV, AVC e eventos coronários, não se vislumbrando qualquer curva em J na relação evento-pressão arterial.

Discussão

Pretendeu-se com o presente estudo, analisar o valor prognóstico CV da MAPA, relativamente ao género, sabendo que existem diferenças entre mulheres e homens, quer na fisiopatologia da doença cardiovascular, quer no prognóstico^{250, 252}. Pensa-se ainda que a etiologia, a expressão e a prevalência da HTA poderão depender em parte do género^{250, 252}.

Dos resultados obtidos, podemos concluir que: 1) a população estudada, quando analisada segundo o género, apresenta, no caso dos homens, valores laboratoriais mais elevados da glicemia, triglicéridos e ácido úrico e, no caso das mulheres, valores laboratoriais de colesterol total mais elevados. Observam-se também valores da MAPA mais elevados nos homens, com excepção da FC (maior na mulher) e ainda maior incidência de eventos cardiovasculares no sexo masculino, nomeadamente doença coronária; 2) O género masculino é, por si só, factor de risco independente para evento CV e DC; 3) Em ambos os géneros, o grupo que apresenta evento CV é mais idoso, tem maior prevalência de diabetes e parâmetros da MAPA mais elevados; 4) Nas mulheres, os valores da PAS 24h e da PAS dia e noite são discriminativos para qualquer evento CV e AVC; 5) Nos homens, são principalmente os valores sistólicos nocturnos que melhor discriminam eventos cardiovasculares e AVC; 6) Nas mulheres a queda nocturna da PAS e da PAD perde o poder discriminativo quando ajustada a PAS 24h. Nos homens, a queda nocturna da PAS discrimina evento CV global, mesmo quando é ajustada à PAS 24h; 7) a PP na mulher, mas não no homem, foi discriminativa para evento CV, AVC e DC.

Estes dados confirmam o maior valor preditivo de risco CV dos valores sistólicos sobre os diastólicos, facto já observado aquando da análise geral da população. O estudo presente sugere que, globalmente, os valores da MAPA são melhores discriminantes de risco CV global na mulher que no homem.

Vários estudos longitudinais com MAPA analisaram o papel do género na relação com a presença de lesões de órgãos-alvo^{256, 257} e como factor preditor de eventos

cardiovasculares^{21, 72, 73, 86, 258, 259}. A presença, neste estudo, de valores de MAPA mais elevados no homem e de FC mais elevada na mulher está de acordo com resultados anteriores^{250, 253, 257}. A maior prevalência de eventos CV no homem foi também observada noutros estudos^{76, 259-261}. No entanto, essa diferença entre géneros atenua-se após a menopausa²⁴⁴.

Tal como referido por outros autores²⁶¹, observamos no presente estudo que os homens apresentaram maior incidência de DC e uma curva de sobrevivência isenta de eventos pior do que as mulheres. O AVC foi o evento observado mais prevalente em ambos os géneros e com sobrevida livre de eventos sobreponível. Tal pode dever-se à circunstância de se tratar de uma população portuguesa de hipertensos onde o AVC prepondera⁶ e a população feminina com eventos ser consideravelmente mais idosa que a masculina (62±11 vs 57±11 anos).

No estudo presente, verificamos que, nas mulheres, os parâmetros da MAPA (PA 24h diurna e nocturna) foram preditores de eventos CV e de AVC, mesmo quando ajustados para as variáveis de confusão. Em contraste, no homem, os diferentes parâmetros da MAPA deixaram de ser preditores de eventos CV quando ajustados para as mesmas variáveis de confusão. Estes dados permitem-nos sugerir que os valores da MAPA são mais discriminativos de risco CV nas mulheres que nos homens. Esse mesmo resultado foi observado por Boggia *et al*²⁶⁰ no estudo IDACO onde analisaram seis populações (Suécia, Dinamarca, Bélgica, Uruguai, China e Japão), abrangendo três Continentes, tendo encontrado “hazard ratios” mais significativos nas mulheres relativamente aos homens. Pelo contrário, Fagard^{76, 261} numa meta-análise que englobou 4 estudos prospectivos efectuados na Europa referentes a 3468 hipertensos, não encontrou diferenças no valor preditivo da MAPA relativamente ao género. Um outro achado adicional no nosso estudo relaciona-se com o aparente valor preditivo de risco CV maior por parte dos valores tensionais sistólicos da MAPA relativamente aos valores diastólicos que observamos na mulher e não no homem. De facto, o valor preditivo dos valores tensionais sistólicos persistiu após ajustamento para os valores diastólicos, apenas nas mulheres mas não nos homens. Outros estudos encontraram também nos valores sistólicos da MAPA um maior valor preditivo de risco CV^{15, 20, 24, 32, 23, 74, 260}. Uma outra observação do nosso estudo que está de acordo com o maior valor preditivo da PA sistólica na mulher, foi a constatação de que a PP 24h só foi preditiva para evento CV global, para AVC e para DC, nas mulheres mas não nos homens. Na realidade, é sabido que a PP mede de forma indirecta a rigidez arterial, sobretudo aórtica. No nosso estudo, o valor da PP nas mulheres foi, comparativamente aos homens, superior, principalmente

se compararmos os grupos com eventos. Tal está de acordo com a descrição prévia²⁵⁰ de as mulheres a partir dos 55 anos apresentarem PP superior aos homens, quer pela diferente estatura, quer pela diferente FC, quer pela diferente rigidez arterial²⁵⁰, mais preponderante na mulher. Se considerarmos que a idade média das mulheres com evento CV é, neste estudo, de 61±11 anos (5 anos mais velhas que os homens), os dados observados poderão ser os esperados. Vários estudos apontam para a PP como um factor de risco independente^{165, 171, 172, 175, 180,262,263} nas mulheres¹⁶⁷ e não nos homens²⁶², sendo mais discriminativa nas mulheres comparativamente com os homens²⁶³. Parece assim que nas mulheres, o valor preditivo da PP e dos valores tensionais sistólicos é superior ao observado nos homens, o que poderá significar que estes parâmetros hemodinâmicos representam melhor a rigidez arterial na mulher que no homem

Em relação à relação noite/dia PAS e PAD quando ajustada à PAS 24h, ela perde significado para evento CV global e AVC, com excepção do grupo dos homens relativamente a qualquer evento CV. Pensa-se que o papel preditivo dos valores nocturnos e o peso da relação dia/noite se possa dever à relação mais directa do período nocturno com o valor real da PA, sem interferência da actividade física e sem o componente emocional observado no período diurno^{74, 261} ou ainda, à disfunção autonómica^{122, 125, 126}, às alterações do sistema parassimpático^{121, 124} ou a elevada sensibilidade ao sódio associada à sua ingestão excessiva^{120, 264}. A partir dos 40 anos, há interacção mais relevante nas mulheres que nos homens entre actividade simpática e a pressão arterial²⁶⁵, o que pode explicar a maior prevalência da HTA nas mulheres após a menopausa. Há também maior predisposição na mulher para eventos CV, por mecanismos metabólicos, hemodinâmicos e tróficos^{266, 267}. A rigidez arterial dependente da idade é mais notória na mulher²⁶⁸. Também a associação da obesidade e da HTA, na fisiopatologia da hipertrofia ventricular esquerda²⁶⁹, que é aditiva nos homens, parece ser sinérgica nas mulheres, explicando que tal seja factor de prognóstico mais relevante nas mulheres.

Perante o observado no nosso estudo de que a prevalência de eventos CV e de DC no homem é superior à da mulher mas menos dependente da PA (na MAPA de 24h), uma hipótese explicativa deste facto teve de ser excluída, i.e. a possibilidade de a relação valores da PA – eventos no homem poder ser prejudicada por uma eventual curva em J. Porém, como se observa nas figuras 4, 5 e 6, não se observa curva em J na relação PA eventos (eventos CV globais, AVC e DC), nem na população global nem quando as populações de mulheres e homens são avaliadas separadamente.

Em conclusão, em doentes hipertensos, a prevalência de eventos CV globais é superior no homem comparativamente com a mulher. Após ajustamento para PA casual e outros factores de risco, o valor preditivo da MAPA para eventos CV globais e AVC é superior na mulher comparativamente ao homem. Do mesmo modo os valores da PA sistólica e da PP parecem assumir maior valor preditivo. Assim, o nosso estudo sugere que os eventos CV são menos frequentes nas mulheres que nos homens, mas nas mulheres afiguram-se mais dependentes da PA.

Tabelas e Figuras

Tabela V.1: Características antropométricas das amostras e comparação dentro do mesmo gênero entre grupo com evento vs grupo sem evento. Os resultados são apresentados em médias±SD ou porcentagem.

	Homem			Mulher		
	Total	Sem evento	Com evento	Total	Sem evento	Com evento
Número	555	465	90	645	583	62
Idade	50,9±12,5	49,7±12,5 ^{##}	57,1±11,0 [†]	50,5±12,8	49,4±12,5 ^{##}	62,0±11,0
IMC (Kg/m ²)	27,1±3,4	27,1±3,4	27,2±3,5 ^{††}	27,1±5,4	27,1±5,3 ^{##}	29,9±5,9
Fumadores n (%)	30 (5,4%) ^{**}	25 (5,4%)	5 (5,5%)	9 (1,4%)	9 (1,5%)	0
Diabetes mellitus n (%)	60 (10,8%)	40 (8,6%) ^{##}	20 (22,2%)	62 (9,6%)	50 (8,6%) ^{##}	12 (19,4%)
Colesterol Total (mg/dl)	217±43 ^{**}	217±42 ^{††}	217±47	226±40	226±40	224±43
Triglicérides (mg/dl)	152±97 ^{**}	151±99 ^{†††}	161±84 ^{††}	125±62	127±64	110±44
Ácido Úrico (mg/dl)	6,3±1,7 ^{**}	6,4±1,7	6,2±1,8	4,7±1,3	4,7±1,4	5,0±1,5
Glicemia (mg/dl)	104±34 ^{**}	101±31 ^{##}	116±44	99±25,5	97±25 ^{##}	111±29
Na ⁺ (mmol/L)	141,1±3,2	141,1±3,4	142,1±3,6	141,1±3,9	141,2±3,6	141,2±5,7
K ⁺ (mmol/L)	4,3±0,5	4,4±0,5 [#]	4,2±0,5	4,3±0,5	4,3±0,5	4,3±0,5
eGFR (ml/min/1,73m ²)	84,8±21,2	85,8±21,2	79,5,8±20,2	82,1±25,3	83,2±25,1	75,2 ±26,4
VOP (m/s)	12,1±4,7 ^{**}	10,3±2,2	12,3± 1,3 ^{##}	10,5±2,2	11±2,7	18± 8,7 ^{††}
Nº Eventos n (%)	90 (16,2%) ^{**}	0	90	62 (9,6%)	0	62
AVC n (%)	40 (7,2%)	0	40	39 (6%)	0	39
Eventos coronários n (%)	36 (6,5%) ^{**}	0	36	15 (2,3%)	0	15

*p <0.05, **, p <0.01 vs mulher total; #, ## vs sem evento e do mesmo gênero, †, ††, ††† vs mulher sem evento
^{††, †††} vs mulher com evento

Tabela V.2: Características dos valores tensionais das amostras e comparação dentro do mesmo género entre grupo com evento vs grupo sem evento. Os resultados são apresentados por médias±SD ou por percentagem.

	Homem			Mulher		
	Total	Sem evento	Com evento	Total	Sem evento	Com evento
PA casual (mmHg)						
PAS casual (mmHg)	153,6±20,3	153,1±20,2 [#]	157,1±21,2 ^{tt}	156,1±21,3	155,2±20,1 ^{###}	167,2±24,3
PAD casual (mmHg)	95,1±12,5	98,1±13,1	99,2±12,1	95,4±12,6	96,2±12,3	95,4±16,2
FC casual (bat/min)	78±30	78±32	79±12	80±13	80±14	80±14
MAPA (mmHg)						
PAS 24h (mmHg)	134,8±15,2 ^{**}	134,1±15,3 ^{###,¶}	140,1±16,2	132,3±16,8	131,2±16,2 ^{###}	143,1±16,1
PAD 24h (mmHg)	84,2±10,5 ^{**}	83,1±11,0 [¶]	86,1±9,2 [‡]	81,4±11,2	85,3±12,1	85,3±11,2
FC 24 h (bat/min)	72,2±10,3 ^{**}	71,8±11,2 [¶]	73,8±9,3	74,8±10,4	75,6±10,5	74,4±9,5
PAS dia (mmHg)	139,1±15,5 ^{**}	138,3±15,2 ^{###,¶}	144,1±15,2 [†]	136,5±17,2	135,3±17,3 ^{###}	146,2±17,1
PAD dia (mmHg)	87,4±11,1 ^{**}	87,2±11,2 [¶]	89,2±9,3	85,1±11,6	85,2±12,3	85,2±11,3
FC dia (bat/min)	75±11 ^{**}	75±11 [¶]	76±9	78±11	78±11	77±11
PAS noite (mmHg)	126,1±17,2 ^{**}	125,2±16,3 ^{###,¶}	132,1±18,2	123,4±18,2	121,3±18,2 ^{###}	135,3±18,3
PAD noite (mmHg)	75,8±11,2 ^{**}	75,4±11,2 ^{###}	79,2±11,3	72,3±11,8	72,2±11,3 [#]	76,2±12,3
FC noite (bat/min)	66±10 ^{**}	65±10 ^{###,¶}	69±10	68±10	68±10	68±9
PP 24h (mmHg)	51,3±10,6	52,1±10,1 ^{###}	54,2±13,2 ^{tt}	51,2±10,8	50,4±10,6 ^{###}	61,4±15,2
PP dia (mmHg)	51,7±10,8	51,4±10,3 ^{###}	54,4±13,3 ^{tt}	51,5±11,1	51,3±10,5 ^{###}	61,6±16,3
PP noite (mmHg)	50,4±10,7	50,5±10,4 ^{###}	54,4±13,4 ^{tt}	50,7±11,2	50,3±10,4 ^{###}	60,3±15,2
Noite/Dia da PAS (%)	9,37±7,1	9,7±7,2 ^{###}	7,6±7,1	10,3±7,2	10,2±7,4 ^{###}	7,4±8,2
Noite/Dia da PAD (%)	13,1±8,3 ^{**}	13,5±8,4 [#]	11,3±8,1	14,9±8,3	15,4±8,5 ^{###}	11,3±10,2
Reverted Dipper n (%)	41(7, 4%)	29(6,3%)	12(13,3%)	43(6,6%)	32(5,5%)	11(17,7%)
Non Dipper n (%)	249(44, 9%)	207(44,6%)	42(46,7%)	276(42,7%)	248(42,5%)	28(45,2%)
Dipper n (%)	234(42, 2%)	200(43,1%)	34(37,8%)	279(43,3%)	260(44,6%)	19(30,6%)
Extreme Dipper n (%)	30(5, 4%)	28(6%)	2(2,2%)	47(7,2%)	43(7,4%)	4(6,5%)
Medicação anti-hipertensiva n (%)	274(54, 9%)	224(53,2%)	50(64,1%)	355(59,8%)	224(53,2%)	50(64,1%)
IECAS/ARAs n (%)	201(72%) ^{**}	164(72%) [¶]	37(72,5%) [‡]	219(61,2%)	198(62,3%)	21(52,5%)
Antg de Ca ²⁺ n (%)	135(48, 4%) [*]	107(46,9%) [¶]	28(54,9%)	143(39,9%)	121(38,1%) [#]	22(54,9%)
Beta Bloqueantes n (%)	77(33, 3%) ^{**}	64(33,7%) [¶]	13(31,7%)	124(46,1%)	109(45,4%)	29(1,7%)
Diuréticos n (%)	108(38, 8%) ^{**}	91(39,9%) [¶]	17(33,3%) [†]	184(57,4%)	161(50,6%)	23(57,5%)

*p <0.05, **, p <0.01 vs mulher total; #, ### vs sem evento e do mesmo género, ¶, ¶¶, vs mulher sem evento
†, tt vs mulher com evento

Tabela V.3 – Hazard Ratios (intervalo de confiança de 95%) por cada aumento de 1 SD dos valores da PA das diferentes medidas da MAPA, ajustados e não ajustados relativamente a eventos CV globais, AVC e eventos coronários no grupo das mulheres.

Estes resultados referem-se a: Modelo 1: sem ajustamento; Modelo 2: após ajustamento para: idade, tabagismo, colesterol total, diabetes, medicação anti-hipertensiva e PA casual; Modelo 3: modelo 2 + ajustamento a: a) PAD 24h; b) PAD dia; c) PAD noite; d) PAS 24 h; e) PAS noite; f) PAS dia.
 $p < ^{\dagger}0,001$, $** < 0,001$, $* < 0,05$.

Mulheres	Eventos CV globais	AVC	Eventos Coronários
PA sistólica			
PAS casual			
Modelo 1	1,02 [†] (1,01-1,04)	1,03 [†] (1,02-1,04)	1,00 (0,98-1,03)
Modelo 2	1,01 (0,99-1,02)	1,02* (1,00-1,04)	0,97 (0,94-1,01)
PAS 24 h			
Modelo 1	1,89 [†] (1,50-2,39)	2,13 [†] (1,59-2,85)	1,39 (0,84-2,30)
Modelo 2	1,41 [†] (1,20-1,65)	1,81** (1,22-2,70)	1,29 (0,71-2,34)
Modelo 3a	1,74** (1,16-2,61)	2,05** (1,21-3,49)	1,17 (0,49-2,74)
PAS dia			
Modelo 1	1,88 [†] (1,49-2,38)	2,10 [†] (1,55-2,82)	1,38 (0,83-2,30)
Modelo 2	1,78 [†] (1,30-2,42)	2,05** (1,37-3,06)	1,43 (0,76-2,67)
Modelo 3b	2,23** (1,49-3,23)	2,61 [†] (1,56-4,35)	1,67 (0,67-4,17)
Modelo 3e	1,33 (0,77-2,23)	1,79 (0,90-3,56)	0,58 (0,19-1,70)
PAS noite			
Modelo 1	1,87 [†] (1,49-2,34)	2,04 [†] (1,52-2,72)	1,47 (0,93-2,30)
Modelo 2	1,72 [†] (1,27-2,34)	1,77** (1,19-2,62)	1,63 (0,92-2,91)
Modelo 3c	1,93** (1,25-2,94)	1,85 [†] (1,06-3,23)	1,54 (0,67-2,57)
Modelo 3f	1,59 (0,97-2,63)	1,36 (0,75- 2,50)	2,24 (0,82-6,10)
PA diastólica			
PAD casual			
Modelo 1	0,99 (0,98-1,02)	0,99 (0,97- 1,02)	0,98 (0,94- 1,02)
Modelo 2	0,98 (0,96-1,00)	0,98 (0,95- 1,01)	0,96 (0,92- 1,01)
PAD 24h			
Modelo 1	1,17 (0,90-1,52)	1,29 (1,93-1,79)	0,96 (0,55 -1,70)
Modelo 2	1,79** (1,22-2,64)	2,25 [†] (1,40- 3,67)	1,44 (0,63-3,28)
Modelo 3d	1,00 (0,60 -1,69)	1,22 (0,60-2,47)	0,99 (0,31-3,12)
PAD dia			
Modelo 1	1,03 (0,79-1,34)	1,16 (0,83-1,61)	0,81 (0,46-1,43)
Modelo 2	1,45 (0,98-2,14)	1,90 [†] (1,15-3,14)	0,97 (0,44-2,17)
Modelo 3f	0,76 (0,46-1,30)	1,01 (0,51-1,99)	0,43 (0,13-1,43)
Modelo 3c	0,86 (0,49-1,52)	1,04 (0,99-1,10)	0,89 (0,51-1,53)
PAD noite			
Modelo 1	1,28 (0,99-1,65)	1,42 [†] (1,03-1,94)	1,07 (0,63-1,83)
Modelo 2	1,58 [†] (1,09 -2,30)	1,82 [†] (1,14-2,94)	1,28 (0,60 -2,73)
Modelo 3e	0,74 (0,45-1,24)	0,85 (0,43-1,67)	0,59 (0,21-1,62)
Modelo 3b	1,51 (0,87-2,64)	1,65 (0,80- 3,38)	1,12 (0,37-3,38)

TabelaV. 4 – *Hazard Ratios* (intervalo de confiança de 95%) por cada aumento de 1 SD dos valores da relação noite/dia da PA, ajustados e não ajustados relativamente a eventos CV globais, AVC e eventos coronários no grupo das mulheres.

Estes resultados referem-se a: Modelo 1: sem ajustamento; Modelo 2: após ajustamento para: idade, tabagismo, colesterol total, diabetes, medicação anti-hipertensiva e PA casual; Modelo 3: modelo 2 + ajustamento a :a) PAD 24h; b) PAD dia; c) PAD noite; d) PAS 24 h; e) PAS noite; f) PAS dia.
 $p < ^{\dagger}0.001$, $** < 0.01$, $* < 0,05$.

Mulheres	Eventos CV globais	AVC	Eventos Coronários
Relação noite/dia da PA (%)			
Queda da PAS			
Modelo 1	0,67 ^{**} (0,52-0,87)	0,67 [†] (0,53-0,81)	0,71 (0,42-1,21)
Modelo 2	0,71 [†] (0,52-0,98)	0,80 (0,54-1,20)	0,60 (0,32-1,10)
Modelo 3d	0,75 (0,54-1,0)	0,81 (0,54-1,22)	0,60 (0,32-1,14)
Queda da PAD			
Modelo 1	0,63 [†] (0,49-0,81)	0,55 [†] (0,39- 0,75)	0,74 (0,44-1,26)
Modelo 2	0,67 [†] (0,49-0,93)	0,67 (0,44-1,02)	0,61 (0,32-1,18)
Modelo 3a	0,73 (0,51-0,971)	0,70 (0,46-1,06)	0,72 (0,38-1,36)

Tabela V.5 – Hazard Ratios (intervalo de confiança de 95%) por cada aumento de 1 SD dos valores da PA das diferentes medidas da MAPA ajustados e não ajustados relativamente a eventos CV globais, AVC e eventos coronários no grupo dos homens.

Estes resultados referem-se a: Modelo 1: sem ajustamento; Modelo 2: após ajustamento para: idade, tabagismo, colesterol total, diabetes, medicação anti-hipertensiva e PA casual; Modelo 3: modelo 2 + ajustamento a: a) PAD 24h; b) PAD dia; c) PAD noite; d) PAS 24 h; e) PAS noite; f) PAS dia.
 $p < ^{\dagger}0,001$, $** < 0,001$, $* < 0,05$.

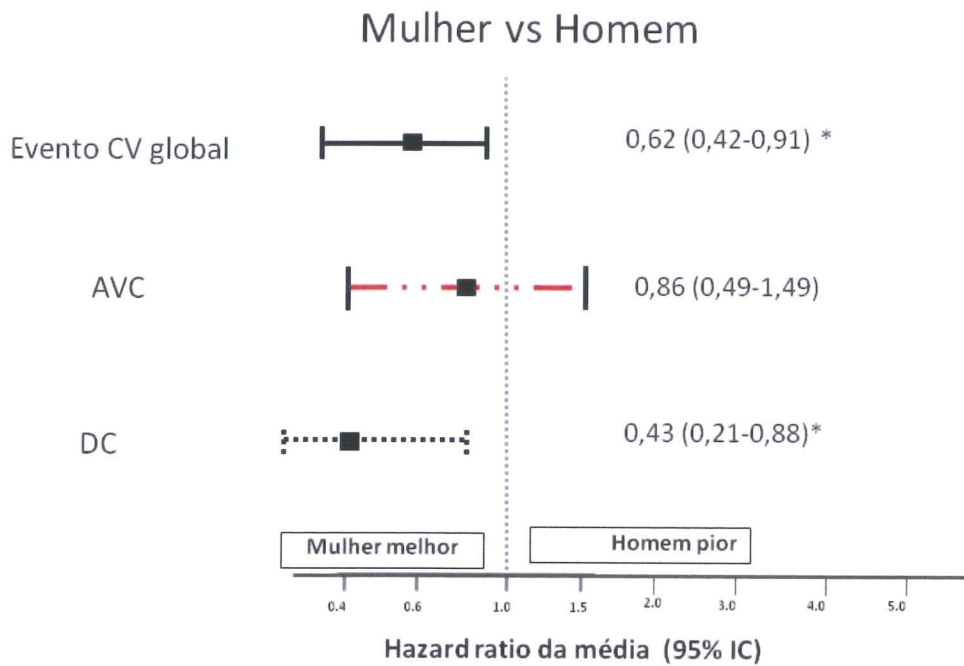
Homens	Eventos CV globais	AVC	Eventos Coronários
PA sistólica			
PAS casual			
Modelo 1	1,01 [†] (1,00-1,02)	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,03)
Modelo 2	1,00 (0,99-1,01)	1,00 (0,98-1,02)	1,01 (0,99-1,03)
PAS 24 h			
Modelo 1	1,44 [†] (1,18-1,75)	1,78 [†] (1,34-2,36)	1,27 (0,93-1,75)
Modelo 2	1,22 (0,94-1,58)	1,59 [†] (1,08-2,37)	1,10 (0,73-1,66)
Modelo 3a	0,91 (0,63-1,33)	1,13 (0,63 -2,02)	0,83 (0,45-1,54)
PAS dia			
Modelo 1	1,35 [†] (1,11-1,65)	1,55 [†] (1,16-2,07)	1,27 (0,92-1,75)
Modelo 2	1,22 (0,93-1,59)	1,57* (1,05-2,36)	1,03 (0,66-1,61)
Modelo 3b	0,94 (0,63-1,39)	1,17 (0,65-2,11)	0,71 (0,36-1,40)
Modelo 3e	0,89 (0,59-1,31)	0,97 (0,53-1,78)	0,79 (0,41-1,53)
1 SD PAS noite			
Modelo 1	1,49 [†] (1,23-1,80)	1,83 [†] (1,39-2,39)	1,28 (0,93-1,77)
Modelo 2	1,33 [†] (1,01-1,75)	1,69 [†] (1,14-2,52)	1,11 (0,70-1,76)
Modelo 3c	1,01 (0,67-1,50)	1,18 (0,65-2,15)	0,82 (0,41-1,64)
Modelo 3f	1,39 (0,91-2,12)	1,37 (0,71- 2,63)	1,23 (0,62-2,47)
PA diastólica			
1 SD da PAD casual			
Modelo 1	1,01 (0,99-1,03)	1,01 (0,99-1,04)	1,01 (0,99-1,04)
Modelo 2a	1,02 [†] (1,00-1,05)	1,03 (0,99-1,06)	1,03 (0,99-1,06)
1 SD PAD 24h			
Modelo 1	1,21 (0,99-1,51)	1,37 (0,99-1,89)	1,34 (0,95 -1,89)
Modelo 2	1,30 (0,97 -1,75)	1,51 (0,96-2,39)	1,34 (0,83-2,15)
Modelo 3d	1,33 (0,89 -1,99)	1,14 (0,63-2,06)	1,71 (0,85-3,42)
1 SD PAD dia			
Modelo 1	1,24 [†] (1,00-1,53)	1,36 (0,99-1,85)	1,26 (0,91-1,76)
Modelo 2	1,29 (0,97-1,73)	1,72 [†] (1,09-2,73)	1,19 (0,75-1,90)
Modelo 3f	1,44 (0,97-2,17)	1,58 (0,85-2,95)	1,51 (0,78-2,92)
Modelo 3c	1,08 (0,72-1,60)	1,30 (0,68-2,49)	1,07 (0,55-2,06)
1 SD PAD noite			
Modelo 1	1,34 ^{††} (1,09-1,66)	1,65 ^{††} (1,22-2,22)	1,16 (0,82-1,64)
Modelo 2	1,24 (0,94-1,66)	1,51 (0,99 -2,31)	1,14 (0,73 -1,81)
Modelo 3e	1,07 (0,72-1,58)	1,08 (0,61-1,91)	1,08 (0,57-2,10)
Modelo 3b	1,15 (0,79-1,68)	1,26 (0,71-2,23)	1,03 (0,54-1,96)

Tabela V.6 – Hazard Ratios (intervalo de confiança de 95%) por cada aumento de 1 SD dos valores da relação noite/dia da PA, ajustados e não ajustados relativamente a eventos CV globais, AVC e eventos coronários no grupo dos homens.

Estes resultados referem-se a: Modelo 1: sem ajustamento; Modelo 2: após ajustamento para: idade, tabagismo, colesterol total, diabetes, medicação anti-hipertensiva e PA casual; Modelo 3: modelo 2 + ajustamento a: a) PAD 24h; b) PAD dia; c) PAD noite; d) PAS 24 h; e) PAS noite; f) PAS dia.
 $p < ^{\dagger}0.001$, $^{**}<0.001$, $^{*}<0.05$.

Homens	Eventos CV globais	AVC	Eventos Coronários
Relação noite/dia da PA (%)			
Queda da PAS			
Modelo 1	0,71 ^{**} (0,57-0,88)	0,58 ^{**} (0,42-0,79)	0,87 (0,62-1,22)
Modelo 2	0,74 [*] (0,58-0,95)	0,70 (0,47-1,05)	0,80 (0,53-1,21)
Modelo 3d	0,75 [*] (0,58-0,97)	0,81 (0,54-1,22)	0,81 (0,53-1,22)
Queda da PAD			
Modelo 1	0,73 ^{**} (0,59-0,89)	0,52 [†] (0,38-0,70)	1,02 (0,73-1,43)
Modelo 2	0,84 (0,66-1,07)	0,72 (0,49-1,06)	1,00 (0,67-1,51)
Modelo 3a	0,86 (0,67-1,11)	0,76 (0,50-1,14)	1,04 (0,68-1,59)

Figura V.1 *Hazard Ratios* ajustados de Eventos CV globais, AVC e DC relativamente ao género.



Após ajustamento para : idade , tabagismo, colesterol total, diabetes, medicação anti-hipertensiva e antidislipidémica.

*p <0.001

Fig. V.2- Curvas de probabilidade de ausência de eventos (Kaplan –Meier) a) eventos CV globais b) AVC, c) eventos coronários entre mulheres vs homens hipertensos e sem história prévia de eventos CV.

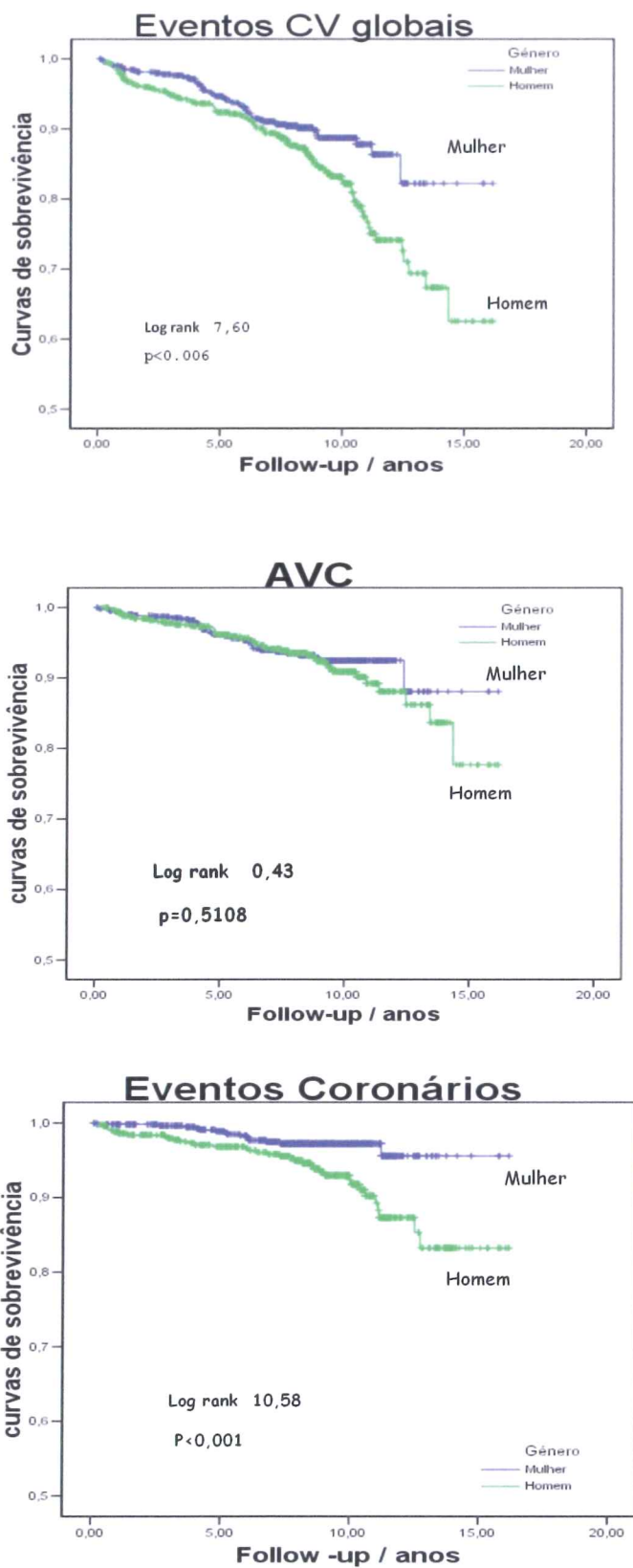


Fig V.3 -Incidência de Eventos CV globais (a), de AVC (b), e DC (c) por 1000 doentes /ano determinada para o género feminino e masculino após separação da amostra segundo o “cut off” da pressão diferencial de 55 mmHg.

p< 0,000 * , < 0,05 ‡

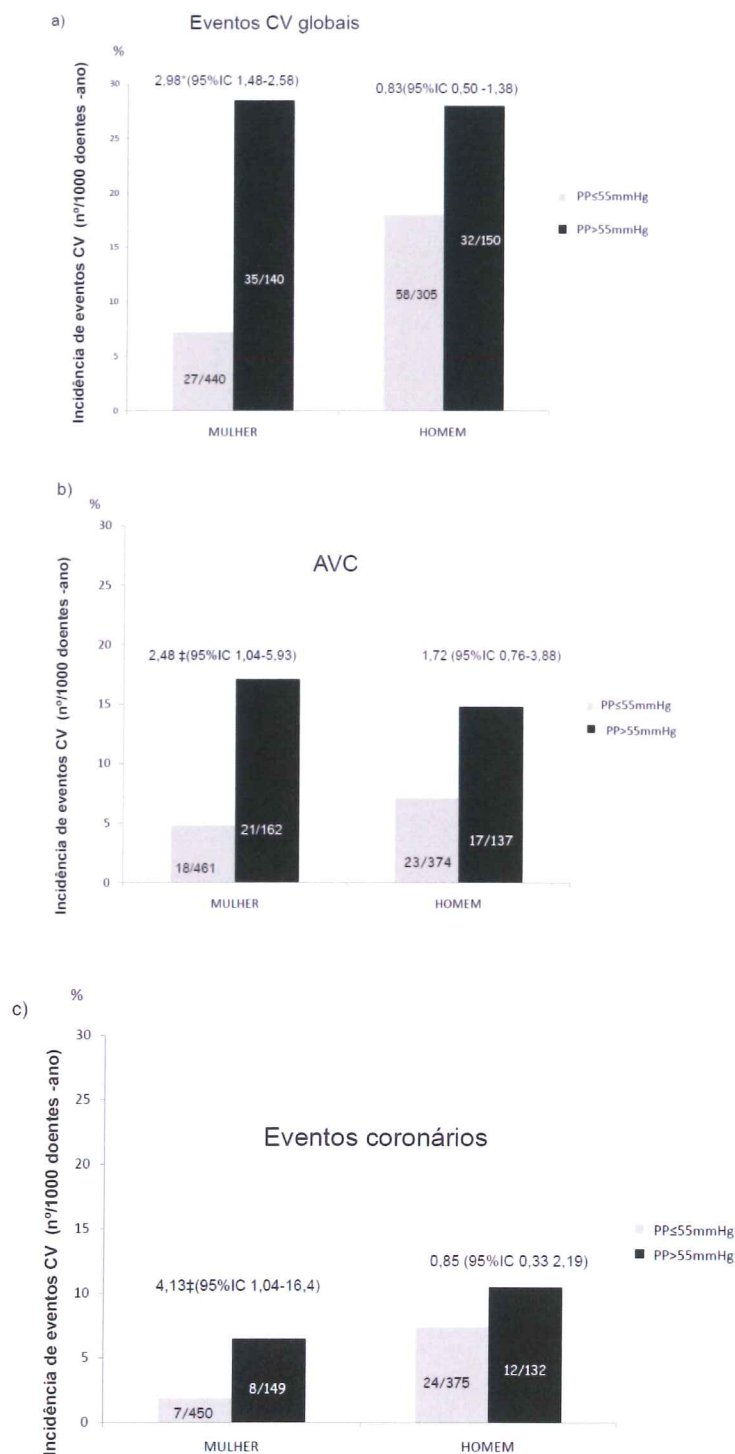
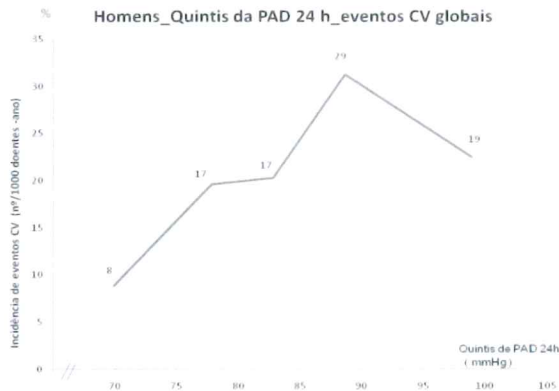
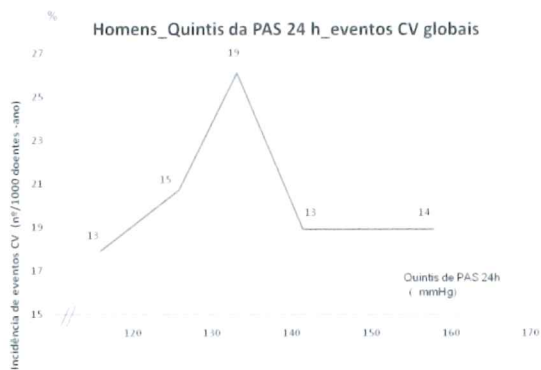


Figura V.4- Incidência de eventos CV globais por 1000 doentes/ ano, na população global a) no sub-grupo dos homens b) e das mulheres c) quando definida por quintis da PAS 24h e da PAD 24h.

a)



b)

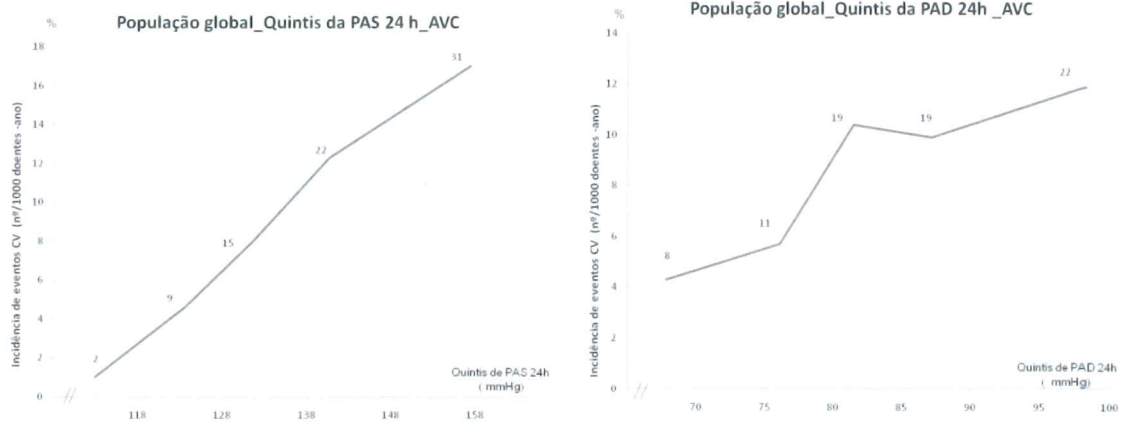


c)

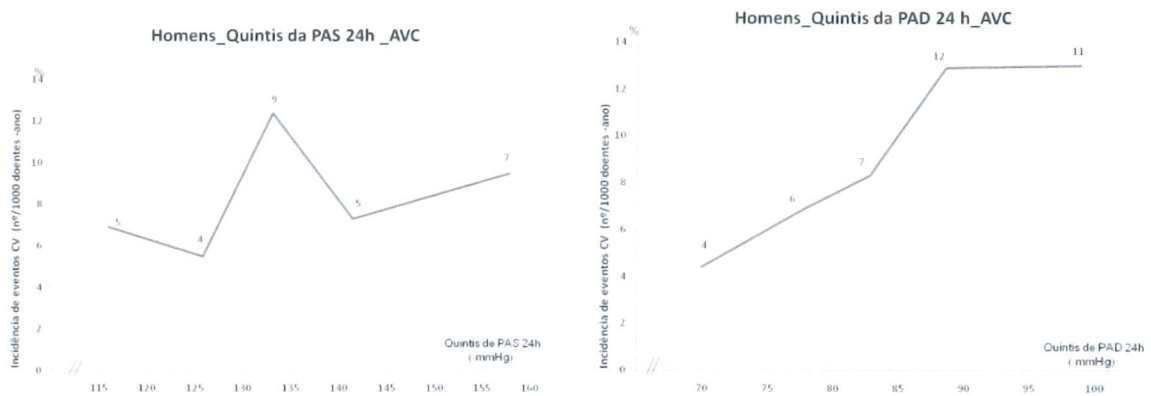


Figura V.5- Incidência de AVC por 1000 doentes/ano, na população global a) no sub-grupo dos homens b) e das mulheres c) quando definida por quintis da PAS 24h e da PAD 24h

a)



b)



c)

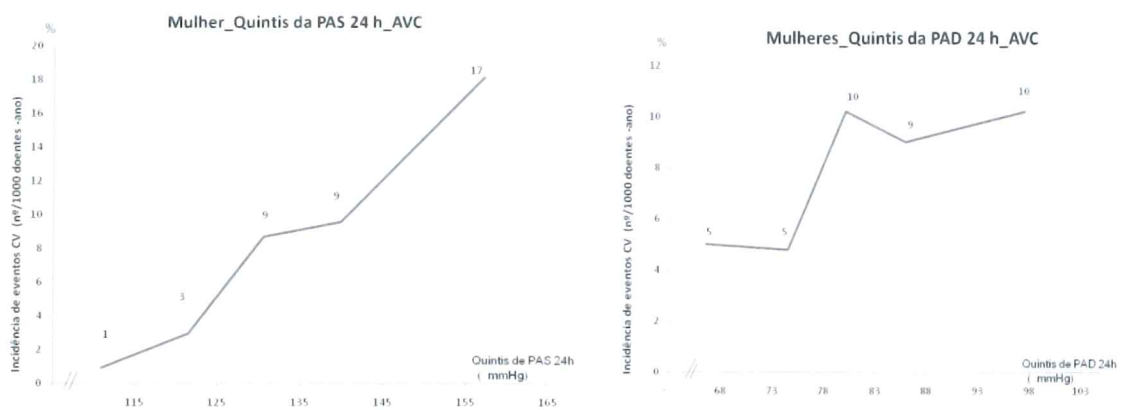
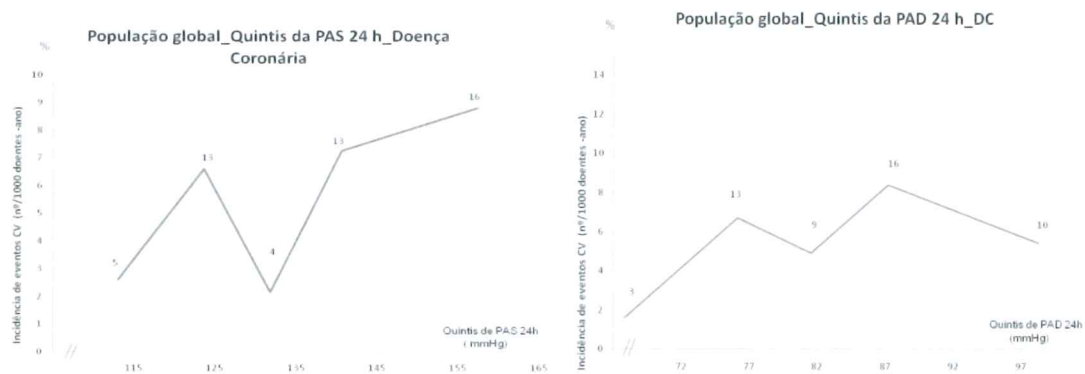
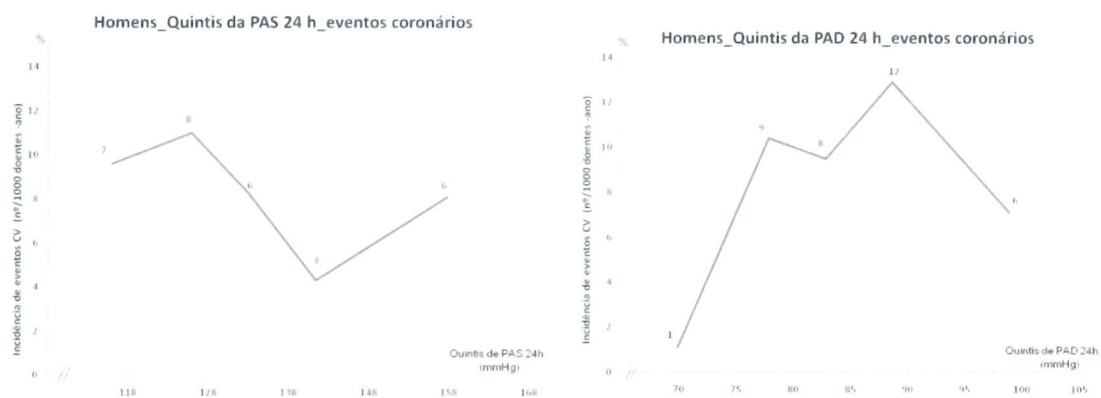


Figura V.6- Incidência de eventos coronários por 1000 doentes/ano, na população global a) no sub-grupo dos homens b) e das mulheres c) quando definida por quintis da PAS 24h e da PAD 24h.

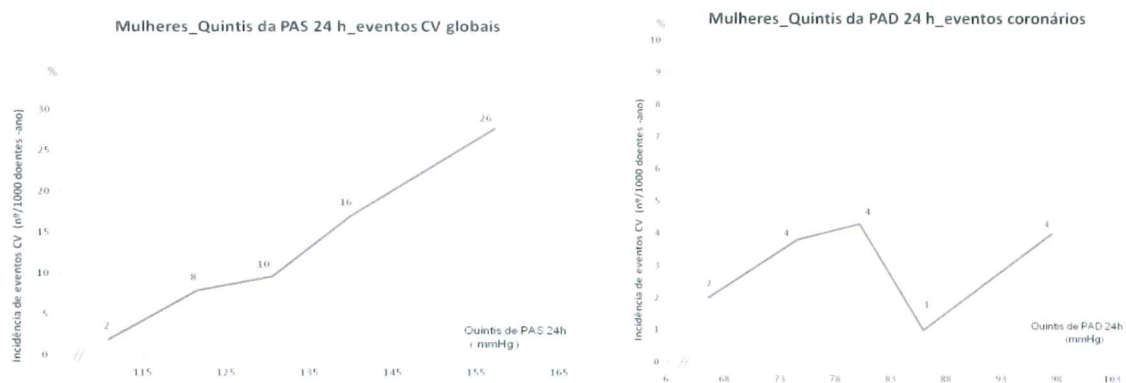
a)



b)



c)



Trabalho 3-Qual o valor prognóstico da queda tensional nocturna, em particular do padrão non-dipper e das suas subdivisões?

Prognostic Value of Subdivisions of Nighttime Blood Pressure Fall in Hypertensives Followed Up for 8.2 Years. Does Nondipping Classification Need to Be Redefined?

José Mesquita Bastos, MD¹; Susana Bertoquini, PsychD²;
Jorge Polónia, MD, PhD^{1,3}

To evaluate the long-term prognostic significance of different ranges of the percentage fall in nighttime blood pressure (BP) of the nondipping pattern, 1200 hypertensive patients (645 women, age 51±12 years) underwent ambulatory BP monitoring under stabilized therapy. The occurrence of cardiovascular (CV) events was followed for 9833 patient-years and analyzed by the Cox hazard model. There were 152 CV fatal/nonfatal events (79 strokes, 51 coronary events, 22 others) during the 15.2 years of follow-up. According to nighttime BP fall (%) the authors noted: <0% (reverse-dippers [RD], n=83); 0%–4.9% (nondippers 1 [ND1], n=207); 5%–9.9% (nondippers 2 [ND2], n=311), 10%–19.9% (dippers [D], n=523); and ≥20% (extreme dippers [ED], n=76). After adjustment

for confounding variables, hazard ratios (95% confidence interval) of CV event and stroke in RD vs D were 2.29 (1.31–3.99) and 2.46 (1.11–5.49); of ND1 vs D were 1.42 (1.12–1.79) and 1.62 (1.17–2.23); and of ND1 vs ND2 were 2.24 (1.33–3.75) and 2.30 (1.15–4.58). No differences were found in RD vs ND1 and ND2 vs D. Nondippers have a higher CV risk than dippers but only for a nighttime BP fall <5% suggesting that the limits for nondipping should be redefined for a stratification of CV risk. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2010;12:508–515. ©2010 Wiley Periodicals, Inc.

From the Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal;¹ the Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação do Porto, Porto, Portugal;² and the Faculdade de Medicina do Porto, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal³

Address for correspondence:

Jorge Polónia, MD, PhD, Faculty of Medicine
Oporto—Inst Farm Therap, Pr Mario Sa Carneiro BL
A2 3ºEsq, Matosinhos 4460-367, Portugal
E-mail: jpolonia@gmail.com

Manuscript received July 15, 2009; revised October 4, 2009; accepted October 31, 2009

Blood pressure (BP) has a circadian rhythm. Most normotensive and hypertensive patients present a BP fall between 10% and 20% during nighttime hours, this has been called the dipper condition.^{1,2} However, a variety of abnormal nighttime–daytime patterns have been described, in which the nocturnal BP fall may be <10% (nondippers) or even reversed (reverse dippers). Although the pathogenetic mechanisms of the blunted nocturnal fall in BP are still unclear, it has been claimed that nondippers show an impairment in autonomic nervous drive that includes an abnormal sympathovagal balance at night.^{3–5} It has been postulated that the lack of nocturnal BP fall in nondipper patients is associated with more



doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00291.x

serious end organ damage by arterial hypertension⁶⁻¹⁰ and with a worsened CV outcome^{6,11-13} than in dippers whose BP falls during the night. However, some dispute still exists on that subject, since the association between nondipping status and the excess of organ damage or CV events was not confirmed by other authors.¹⁴⁻¹⁶ However, the short term reproducibility of the nocturnal blood pressure patterns (dipping/nondipping) has been questioned recently,¹⁷ which could account for the conflicting data published in the literature. It was shown¹⁷ that more than 20% of patients previously classified as nondippers changed their initial nocturnal pattern at a second ambulatory BP monitoring (ABPM) recording. Meanwhile, it would be expected that those nondipper patients showing a nighttime BP fall value closer to 9.9% would be more prone to having a misdiagnosed nondipper status than patients with a nighttime fall closer to 0%. We hypothesized that the CV risk of the latter would be more similar to that of the so-called reverse dippers, whereas the former would present a risk more similar to that of dippers. Thus, the aim of the present study was to evaluate the long-term CV prognostic significance of different ranges of the nighttime BP percentage fall of the nondipping profile.

METHODS

Patients and Protocols

We conducted a longitudinal, retrospective cohort study of outpatients referred for ABPM between 1991 and 1998. Consecutive patients, aged 18 years and older were eligible for inclusion if (1) they had no history or clinical evidence of congestive heart failure, cerebrovascular disease, myocardial infarction, coronary bypass or angioplasty, cardiac valve disease, renal insufficiency, peripheral artery disease, atrial fibrillation or other major arrhythmias or severe hepatic disease; (2) they had no suspicion of secondary hypertension nor clinical suspicion of sleep apnea; and (3) they could be further evaluated either in a follow-up examination or, if deceased, with a death certificate. Patients receiving antihypertensive treatment had to be on stabilized therapy for at least 3 months. All patients underwent clinic BP measurements, routine investigation (blood chemistry, urinalysis, and 12-lead electrocardiogram at rest), and 24-hour ambulatory BP monitoring. All patients gave their informed consent.

Clinic and ABPM

Clinic BP was evaluated at 2 different visits in the outpatient clinic. Humeral BP and heart rate were

evaluated in the nondominant arm with an automated digital oscillometric sphygmomanometer (Omron, Model M6; Omron Corporation, Japan). Three readings separated by 2 minutes each were taken and the mean of the last 2 was considered as the brachial BP. Twenty-four-hour ABPM was performed during a work day at the entry of the study with SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, Redmond, WA) as previously described.¹⁸ The monitor was mounted on the nondominant arm between 0800 and 0900, and was removed 24 hours later. A mercury sphygmomanometer was initially attached to the monitor through a Y-connector to ensure agreement between both measurements. Patients were instructed to undertake their usual daily activities and were asked to go to bed no later than 2300 and arise not before 0700. BP was recorded every 20 minutes during the day (between 0700 and 2300) and every 30 minutes at night (between 2330 and 0630). These periods were considered as representatives of the awake and sleep BPs, respectively. The nocturnal systolic BP (SBP) fall (%) was calculated as $100 \times [1 - \text{sleep SBP}/\text{awake SBP}]$. We subclassified the patients by their nocturnal SBP as: extreme dippers (ED) if their nocturnal SBP fall was $\geq 20\%$, dippers (D) if the fall was $\geq 10\%$ but $< 20\%$, nondippers (ND) if it was $\geq 0\%$ but $< 10\%$ and reverse dippers (RD) if it was $< 0\%$. Those classified as ND were further divided into ND1 if the nocturnal SBP fall was $\geq 0\%$ but $< 5\%$ and ND2 if the nocturnal SBP fall was $\geq 5\%$ but $< 10\%$.

Follow-Up and Events

The patients' medical records were reviewed at the moment of ABPM and thereafter for the use of antihypertensive drug therapy and further occurrence of CV events. Follow-up was performed from 1991 to 2007. The mean follow-up period was 8.2 years, ranging from 0.8 to 15.2 years. The presence or absence of CV events was assured by the examination of the patients' medical records until the end of the follow-up period. CV events were diagnosed either by the physician who cared for the patients at the time of the events or if death occurred, information on its cause came either from the patients' physician or otherwise by examination of the official death certificate. CV events were classified as fatal or nonfatal and consisted of congestive heart failure, cerebrovascular disease, myocardial infarction, angor pectoris, coronary bypass or angioplasty). Strokes and coronary events were considered both integrating all CV events and also separately. Stroke events included ischemic stroke (cerebral infarction and cerebral embolism),

hemorrhagic stroke (cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage), and undefined type of stroke. Coronary events included sudden death and fatal and nonfatal myocardial infarction or angor pectoris confirmed in hospital and coronary bypass or angioplasty. Transient ischemic attack was not considered an event. For patients who experienced multiple events we confined the analysis to the first event under study.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Values of continuous variables are presented as mean + standard deviation and differences between groups were evaluated by one-way analysis of variance. Continuous variables were compared using parametric (Student's *t*) or nonparametric (Wilcoxon-Mann-Whitney) tests. Proportions were compared through de χ^2 test or Fisher's exact test, when possible.

Long-term cumulative survival curves in D, ND1, ND2, and RD were estimated with the Kaplan-Meier method, and comparison between each of 2 groups was made with a log-rank test. A multivariate Cox proportional hazard model analysis was used to evaluate the relative risk (hazard ratios) of the parameters of the ABPM and of the nighttime fall patterns on CV events, stroke, and coronary events, controlling for clinical risk factors. Follow-up duration was calculated from the date of ABPM to either the date of the last day of follow-up in patients without events or the date where outcome event/death occurred. Differences were considered statistically significant when $P < .05$.

RESULTS

A total of 1200 Caucasian patients, 53.7% women, aged 51 ± 12 years, body mass index 27 ± 5 kg/m² met the inclusion criteria. Mean follow-up was 8.2 ± 3.1 years (range: 0.8–15.2) and total follow-up time amounted to 9833 patient-years. The total number of first events during follow-up consisted of 152 CV events, 16 of them fatal and 136 of them nonfatal, distributed by 79 strokes, 51 coronary events, and 22 other CV events. Determination of nighttime/daytime BP fall (%) permitted the classification of RD, $n=83$ (6.9%); ND1, $n=207$ (17.3%); ND2, $n=311$ (25.9%); D, $n=523$ (43.6%); and ED, $n=76$ (6.3%). Baseline characteristics of all these groups are shown in the Table. Compared to the other groups, RD were slightly older, more obese, and more likely to be diabetic; they showed higher levels of left ventricular mass

index (LVMI), of plasma glucose, and of casual and 24-hour SBP, and were more frequently medicated with antihypertensive drugs, particularly angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics. Nighttime BP values were significantly different among all groups being higher within the expected ranking order, ie, RD > ND1 > ND2 > D > ED. Besides the BP levels during nighttime, no significant differences were observed between ND1, ND2, and D groups for the majority of the variables, with the exception that ND1 were slightly older than ND2 and D, and 24-hour SBP was lower in D than in the other groups. The number of events and strokes in the different groups was respectively 23 and 13 in RD, 40 and 25 in ND1, 30 and 15 in ND2, 52 and 22 in D, and 7 and 4 in ED. Based on a Cox proportional hazard analysis, Figure 1 shows the adjusted HRs and 95% confidence limits for total CV events and for stroke with the different patterns of dipping status. As shown, RD and ND1 associated significantly and positively with CV events and stroke, compared to D and ND2. However, when all ND (ND1 + ND2) were compared with D, differences did not achieve statistical significance. In addition, during the follow-up period, the incidences of CV event and stroke per 1000 patient-years (adjusted by the follow-up periods) were around 3 times higher in RD than in ND2 and D, and 2.2 and 2.7 times higher in ND1 than in ND2 and D. The incidence of coronary events was also higher in RD than in ND1, ND2, and D (Figure 2). As shown in Figure 3, the cumulative CV event-free survival rates and stroke-free survival rates were significantly worse in RD and in ND1 than in D and ND2. In contrast cumulative CV event-free survival rates did not differ between RD and ND1 and between ND2 and D. Cumulative CV event-free survival rates (not shown in the figure) did not differ between D and all ND altogether (ND1 + ND2), but stroke-free survival rates were worse in the assembly of all ND (ND1 + ND2) than in D (log rank 5.22, $P=.0224$).

DISCUSSION

Twenty-four-hour ABPM is a valuable tool to evaluate the circadian BP pattern and particularly the nighttime-daytime BP profile.² Patients who show a nocturnal BP fall of at least 10% are called dippers whereas those who show a nocturnal BP fall between 0 and 9.9% are called nondippers.^{1,2} In the last few years, several crossover and longitudinal studies showed that the nondipping pattern in hypertensive patients is associated with an increase

Table. Baseline Characteristics

	RD (N=83)	ND1 (N=207)	ND2 (N=311)	D (N=523)	ED (N=76)	ANOVA P VALUE
Age (y)	54.8±13.7 ^a	51.0±14.4 ^c	50.3±12.8	50.2±11.6	51.1±12.7	.034
Sex (male/female)	41/43	106/103	143/171	234/281	30/47	NS
BMI (kg/m ²)	28.1±5.8 ^a	26.2±4.1	26.9±4.6	27.4±4.6	27.2±3.9	.021
Diabetics (n/%)	16/19.3% ^a	20/9.7%	28/9.0%	53/10.1%	5/6.6%	.04
Current smokers (n/%)	2/2.4%	7/3.4%	10/3.2%	20/3.8%	1/1.3%	NS
LVMI (g/m ²)	99.5±40.4 ^a	84.1±16.9	81.5±19.7	81.26±20	69.7±18.3 ^a	.01
Creatinine (mg/dL)	1.05±0.5	0.97±0.3	0.92±0.23	0.91±0.22	0.88±0.26	NS
Na (mmol/L)	140.9±3.5	141.4±3.9	141.9±3.5	140.7±3.7	140.5±2.8	NS
K ⁺ (mmol/L)	4.29±0.7	4.29±0.5	4.3±0.5	4.2±0.5	4.3±0.4	NS
Glucose (mg/dL)	119.1±47.6 ^a	98.1±28.3	100.9±31	100.6±27	97.2±15.7	.001
Uric acid (mg/dL)	5.57±1.8	5.58±1.8	5.42±1.8	5.49±1.7	5.41±1.9	NS
Total cholesterol (mg/dL)	223±46	219±40	219±40	222±44	224±36	NS
Triglycerides (mg/dL)	155±82	131±67	140±89	138±83	129±16	NS
eGFR (mL/min)	78.16±28.4 ^a	81.3±23.4 ^c	84.5±24	83.4±20.3	89.3±23.5 ^a	.03
Follow-up duration (y)	8.3±2.8	7.9±3.3	8.1±3.0	8.2±3.2	8.0±3.3	NS
Office BP (mm Hg)						
SBP	158±27 ^a	154±23	155±21	154±19	154.5±19	.05
PAD	94.3±16.5	94.6±12.5	94.9±12.5	95.9±11.7	95.9±13.7	NS
HR (beats/min)	77.3±14.3	78.7±13.1	80.1±13.7	80±31.1	78.1±11.9	NS
ABPM (mm Hg)						
24-h SBP	138.9±17.2 ^a	136.31±17	134.25±18	131.3±14.3 ^d	129.3±15.6 ^d	.05
24-h DBP	82.4±12.2	83.5±10.8	82.6±11.9	81.7±10.3	80.2±10.7	NS
24-h HR	72.8±11.2	73.7±10.2	74.1±10.5	73.3±10.2	73.8±8.7	NS
24-h PP	56.58±11.8 ^a	52.95±13.2	51.8±10.5	49.7±9.2	49.1±9.6	.03
Daytime SBP	136.8±17.1	137.5±17	137.7±17.9	137.6±14.9	139.7±17	NS
Daytime DBP	82.4±12.2	85.3±11	85.9±12.1	87±10.8	88.3±12	NS
Daytime HR	74.2±11.6	75.9±10.9	77.1±11	76.7±11	77.6±9.3	NS
Daytime PP	54.6±11.5 ^a	52.4±13.4	51.9±10.8	50.7±9.8	51.5±10.6	.02
Nighttime SBP	143.2±18.2 ^b	133.8±16.7 ^b	127.1±16.7 ^b	118.1±13.3 ^b	107.4±13.6 ^b	.001
Nighttime DBP	82.6±12.8 ^b	79.8±10.9 ^b	75.5±11.2 ^b	70.7±9.5 ^b	63.3±9.1 ^b	.001
Nighttime HR	69.9±12.6	68.9±10.1	67.7±10.8	66.1±9.7	65.9±8.6	NS
Nighttime PP	61.1±13.2 ^b	54.3±13 ^b	51.7±10.2 ^b	47.6±8.4 ^b	44.3±7.7 ^b	.001
With medication (n/%)	50/60.2% ^a	94/45.4%	161/53.7%	280/53.5%	44/57.9%	.01
ACEI/ARBs (n/%)	36/43.3% ^a	60/28.9%	106/34.1%	187/35.8%	32/42.1%	.02
Calcium blockers (n/%)	25/30.1%	44/21.3%	69/22.2%	119/22.8%	20/26.3%	NS
β-blockers (n/%)	15/18.0%	37/17.9%	45/14.5%	93/17.8%	13/17.1%	NS
Diuretics (n/%)	31/37.3% ^a	42/20.3%	74/23.8%	128/24.5%	18/23.7%	.04

Data are shown as mean + standard deviation or percentages. Overall *P* values for 5-group comparison of means (analysis of variance [ANOVA] *F*-test) or percentages (χ^2 test).

Abbreviations: ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; BMI, body mass index; BP, blood pressure; D, dippers; DBP, diastolic BP; ED, extreme dippers; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate; K⁺, potassium; LVMI, left ventricular mass index; Na, sodium; ND1, nondippers with nighttime BP fall 0%–4.9%; ND2, nondippers with nighttime BP fall 5–9.9%; NS, not significant; PAD, peripheral artery disease; PP, pulse pressure; RD, reverse dippers; SBP, systolic BP.

^a*P*<.04 RD significantly different from all other groups; ^b*P*<.02 significantly different between all groups. ^c*P*<.03 ND1 significantly different from ND2 and D groups. ^d*P*<.02 significantly different from RD, ND1, and ND2D groups.

in total and CV mortality,¹³ with an increased damage to target organs such as the heart, brain, and kidney^{5,10,11,19–21} and with a higher frequency of CV events²² (stroke, myocardial infarction, etc.) as compared to patients with normal nocturnal BP

fall (dippers). Additionally, patients with reverse-dipping, ie, showing higher BP values during the night than during daytime have been particularly associated with adverse CV events and higher risk.^{13,22,23} Since the nondipping classification was

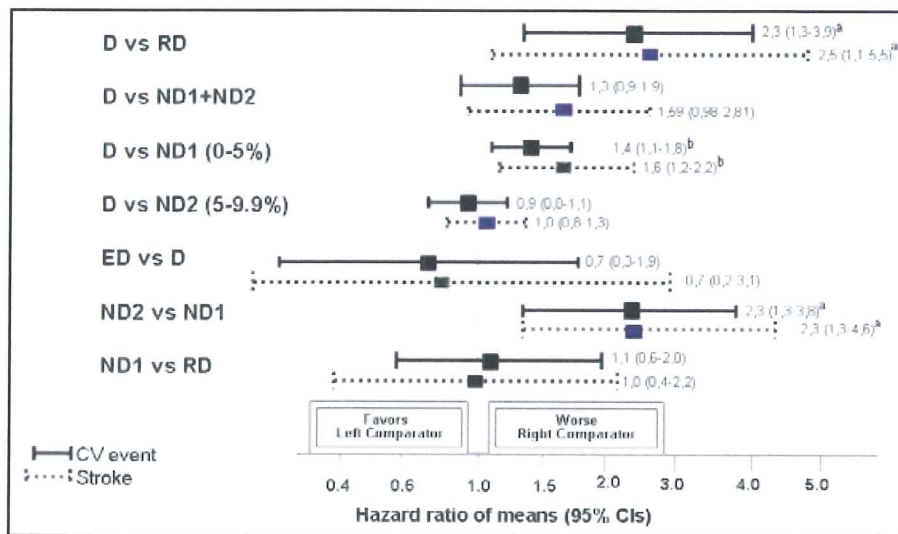


Figure 1. Hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) for cardiovascular events and strokes after adjustment for age, gender, smoking, total cholesterol, diabetes, and antihypertensive treatment between each of 2 groups (dippers [D], nondippers with nighttime blood pressure [BP] fall 5%–9.9% [ND2], nondippers with nighttime BP fall 0%–4.9% [ND1], and reverse dippers [RD]). ^aP<.001; ^bP<.01.

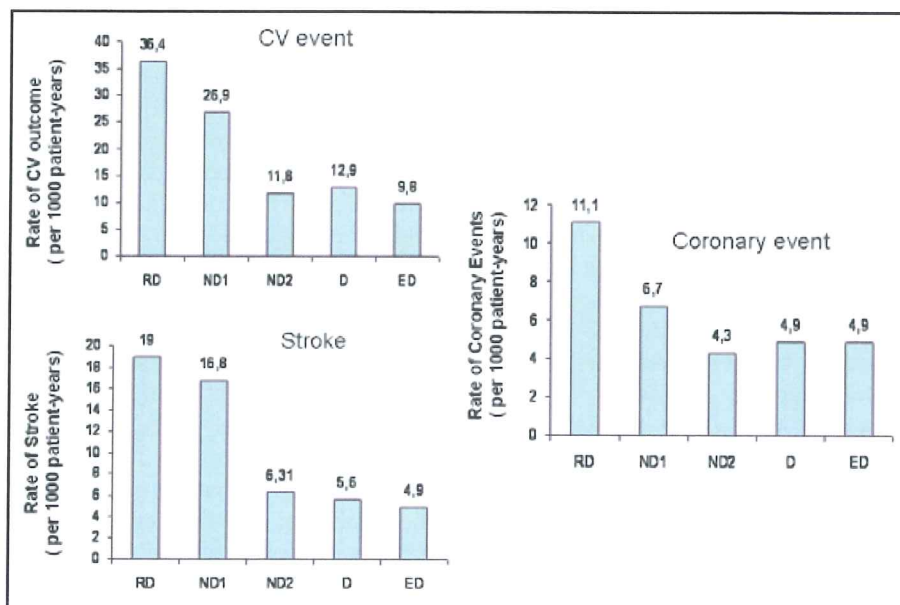


Figure 2. The incidence of cardiovascular (CV) outcomes (CV events, strokes, and coronary events) per 1000 patient-years are compared between extreme dippers (ED), dippers (D), nondippers with nighttime blood pressure (BP) fall 5%–9.9% (ND2), nondippers with nighttime BP fall 0%–4.9% (ND1), and reverse dippers (RD). ND1 and RD showed an approximately 2–3 times higher rate of CV events and 2.8–3 times higher rate of strokes than D and ND2 did. RD showed an approximately 2 times higher rate of coronary events than any of the other groups.

accepted, it has been a current practice to classify patients with a nocturnal BP fall below 10% as nondippers, and to think of them as representing a group of higher risk. However, not all studies confirm that nondippers have a higher risk of CV events compared to dippers.^{14,16,24,25} Among several reasons, that could be a result of the wide

range of definitions of nighttime–daytime periods that have been used, of the importance of the influence of age,²⁵ and of the lack of reproducibility of the nondipping status when ABPM is repeated without intervention.^{17,26}

In the present study, the most striking finding was that among hypertensive patients usually

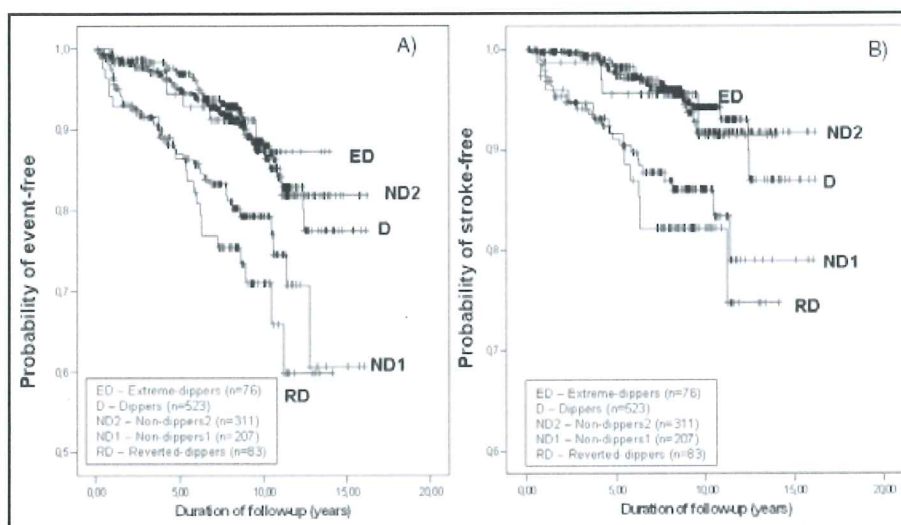


Figure 3. A) Event-free survival curves. Overall log rank statistic for 5-group comparison is 33.4 ($P=.0001$). Log rank statistic is 1.35 ($P=.24$, RD vs ND1, NS), 18.47 ($P=.0001$, RD vs ND2), 18.98 ($P=.0001$, RD vs D), 12.38 ($P=.0001$, ND1 vs ND2), 0.13 ($P=.71$, ND2 vs D, NS), 0.07 ($P=.79$, D vs ED, NS). B) Stroke-free survival curves. Overall log rank statistic for 5-group comparison is 30.26 ($P=.0001$). Log rank statistic is 0.51 ($P=.48$, RD vs ND1, NS), 13.3 ($P=.0003$, RD vs ND2), 16.60 ($P=.0001$, RD vs D), 11.22 ($P=.0008$, ND1 vs ND2), 0.06 ($P=.83$, ND2 vs D, NS), 0.06 ($P=.81$, D vs ED, NS). NS indicates not significant.

classified as nondippers, those patients showing a nocturnal BP fall between 0 and 5% (ND1) encompass a much higher incidence of total CV events and stroke than the other nondipper patients whose nocturnal BP fall stays between 5% and 9.9% (ND2). Moreover, we also found that the CV outcome of ND1 was similar to that of RD, whereas that of ND2 was indistinguishable from that of D even after adjustment for other variables such as age, gender, and therapy. In our study, RD were those with higher adverse CV events and stroke in agreement with data reported by others.^{13,22,23} Nevertheless, because they were older and heavier, had higher 24-hour BP values, a slightly worse renal function, and included more diabetic patients than the other groups, all these factors could explain such an increase in the CV-event ratio. In our study, however, adverse CV events and stroke were clearly more frequent (more than double) in ND1 as compared to ND2, although no differences in age, weight, mean 24-hour BP, renal function, and presence of diabetes were found between these 2 groups. Our data suggest that the classification of nondipper ensembles a great variety of subjects with a large spectrum of diversity of CV risk, which perhaps may explain why some studies were unable to distinguish their CV risk from that of dippers.^{14,16,24,25} Another argument that could be taken into account deals with the limited reproducibility of nocturnal pressure patterns. In fact, some recent studies have shown that the reproducibility

of the nondipping pattern is much lower than that of the dipping pattern, because as many as 35% of hypertensive patients initially classified as nondippers did not confirm their nocturnal profile at a second ABPM recording.^{17,26} It is plausible, although not proved, that those nondipper subjects with a nighttime BP fall closer to the limit of the definition of nondipper status, ie, 9.9% (such as our ND2), would be more prone to change their nocturnal pattern to dipper after a second ABPM recording than those with a nighttime BP fall closer to 0% (such as our ND1). In other words, a misdiagnosis of nondipper status would be more likely to occur in subjects such as our ND2 that, after a single ABPM recording, have a nighttime BP fall closer to the upper limit of the definition of nondipper status. Such a plausible misdiagnosis occurring in a high percentage of patients could explain why the CV risk of our ND2 did not differ from that of D. The only difference that we found between ND1 and ND2 groups was the BP level at the nighttime period which was higher among ND1. Some studies have found that nighttime ABPM is a significantly better predictor of an adverse CV outcome than daytime ABPM,²⁷⁻²⁹ whereas the prognostic value of daytime and nighttime BP was almost similar in other studies.^{24,25} Nevertheless, we can not rule out that such higher BP values at night could explain the higher CV risk of ND1 vs ND2. In our study, those patients classified as ED showed a relatively good CV prognosis, which contrasts with the

results reported by others,²² who showed that such a nighttime BP pattern in elderly patients is particularly related with ischemic events. However, since our group of ED included the youngest patients in our population and also those with lower nighttime BP absolute values, it is possible that these characteristics may explain the difference between our findings and those of others.²²

Our study has some limitations. Since it was a retrospective longitudinal study, we could not control any changes of hypertensive control and anti-hypertensive therapy that might occur during the follow-up. Also multiple assessments of ambulatory BP were not performed which could elucidate our hypothesis determining whether the nondipping status was modified particularly among ND2. One important limitation of our study was the small number of total events so far observed during the follow-up period, which is probably related to the fact that our population did not have a high CV risk at baseline. That could explain why we were unable to observe the expected worse outcome in all ND population (ND1 + ND2), as compared to D. An additional limitation is that because the number of coronary events was too small we did not have statistical power to optimally evaluate the influence of the nocturnal BP pattern on coronary events. In contrast, we found a clear predominance of strokes among all the events reported. However, this was not totally unexpected, since it is known that Portugal has a high mortality and a high prevalence of stroke that is much higher than that of myocardial infarction.³⁰

In summary we conclude that comparing to dipping, the nondipping phenomenon is closely related to a high incidence of CV disease and stroke, but only in patients with a nighttime fall below 5%. We may conclude that the classical classification of non-dipper (nighttime fall 0%–9.9%) includes a broad spectrum of individuals with a wide range of different CV risk. Our data also suggest that the limits for classifying the nondipper status should be redefined in the clinical practice for CV risk stratification.

Acknowledgments: This work was partially founded by the Comissão de Fomento de Investigação Cuidados de Saúde, Ministério Saude, Portugal & Bolsa Menarini, Sociedade Portuguesa de Hipertensão, Portugal. The authors are deeply grateful to Master Maria José Brito for her English proof-reading assistance.

REFERENCES

- Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990;81:700–702.
- O'Brien E, Sheridan J, Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. *Lancet*. 1988;2:397.
- Hojo Y, Noma S, Ohki T, et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens*. 1997; 11:665–671.
- Abate G, D'Andrea L, Battestini M, et al. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano)*. 1997;9:408–414.
- Polonia J, Amaral C, Bertoquini S, et al. Attenuation of heart rate recovery after exercise in hypertensive patients with blunting of the nighttime blood pressure fall. *Int J Cardiol*. 2006;106:238–243.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24 (6):793–801.
- Verdecchia P, Porcellati C. The day-night changes in ambulatory blood pressure: another risk indicator in hypertension? *G Ital Cardiol*. 1992;22:879–886.
- Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and oxidative stress in men and women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12 (4 Pt 1):356–363.
- Kohn I, Takusagawa M, Yin D, et al. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11 (3 Pt 1):280–285.
- Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens*. 1998;11 (11 Pt 1): 1352–1357.
- White WB. How well does ambulatory blood pressure predict target-organ disease and clinical outcome in patients with hypertension? *Blood Press Monit*. 1999;4 (Suppl. 2):S17–S21.
- Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit*. 1997;2:333–338.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10:1201–1207.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens*. 1995;13:823–829.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1339–1344.
- Bjorklund K, Lind L, Andren B, et al. The majority of nondipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study. *J Hypertens*. 2002; 20:1501–1506.
- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Pressure Monit*. 2007;12:101–106.
- Groppelli A, Omboni S, Parati G, et al. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-h intra-arterial blood pressure. *Hypertension*. 1992;20:227–232.
- Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*. 1992;10:875–878.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol*. 1995;43:382–387.

- 21 Lurbe E, Redon J, Pascual JM, et al. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens*. 2001;19:1421-1428.
- 22 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-857.
- 23 Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008;21:443-450.
- 24 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Eng J Med*. 2003;348:2407-2415.
- 25 Khattar RS, Swales JD, Dore C, et al. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:783-789.
- 26 Cuspidi C, Macca G, Michev I, et al. Short-term reproducibility of nocturnal non-dipping pattern in recently diagnosed essential hypertensives. *Blood Press*. 2002;11:79-83.
- 27 Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-161.
- 28 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-546.
- 29 Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55-61.
- 30 Barros P, de Almeida Simões J. Portugal: health system in review. *Health Systems in Transition*. 2007;9:1-140.

Trabalho 4- Será que o Índice Ambulatório de Rigidez Arterial acrescenta valor prognóstico CV para além da VOP e da PP de 24h?

Valor prognóstico do índice ambulatorio de rigidez arterial em hipertensos seguidos durante 8,2 anos. Sua relação com novos eventos cardiovasculares e com risco global [87]

JOSÉ MESQUITA BASTOS¹, SUSANA BERTOQUINI², JORGE POLÓNIA³

¹Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

²Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação, Porto, Portugal, Bolseira FCT

³Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (09): 1287-1303

RESUMO

Background: O AASI (índice ambulatorio de rigidez arterial) é um novo método de avaliação da rigidez arterial, (i.e um reconhecido indicador de prognóstico cardiovascular, CV). O objectivo foi avaliar o significado prognóstico CV do AASI relativamente à ocorrência de novos eventos CV. **Métodos:** Avaliou-se a pressão arterial (PA) casual e ambulatoria de 24h (MAPA) em 1200 doentes hipertensos (645 mulheres, com 51±12 anos, IMC 27±5 Kg/m²), 53% sob terapêutica anti-hipertensora estabilizada e 47% não tratados, todos sem prévios eventos CV. A ocorrência de novos eventos CV foi avaliada em 9833 doentes-anos e analisada por *Cox hazard model* ajustado para variáveis confundidoras. O AASI foi calculado da MAPA e os doentes foram classificados por níveis de risco CV global (ESH-2007). **Resultados:** Durante 15.2 anos de seguimento (média 8.2±3.0 anos) observaram-se 62 óbitos e 152 novos eventos CV fatais e não-fatais (79 AVCs, 51 coronários, 22 outros CV). O AASI correlacionou-se significativamente (p<.001)

Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: Its relation with new events and cardiovascular risk estimation

ABSTRACT

Introduction: The ambulatory arterial stiffness index (AASI) is a new method for estimating arterial stiffness, which is associated with cardiovascular (CV) prognosis. Our aim was to evaluate the prognostic significance of AASI for new CV events.

Methods: Casual and ambulatory blood pressure (BP) measurements were obtained in 1200 hypertensive patients (645 female, age 51±12 years, BMI 27±5 kg/m²), 53% under stabilized therapy, 47% untreated, all without previous CV events. The occurrence of CV events was determined for 9833 patient-years and analyzed by a Cox proportional hazard model adjusted for confounding variables. AASI was calculated from 24h ABPM data and all patients were classified from very high to average CV risk.

Results: There were 62 deaths and 152 new fatal and non-fatal CV events (79 strokes, 51

com a velocidade onda de pulso (VOP) PA casual e ambulatória, idade e IMC. Os valores de AASI foram mais elevados em doentes com risco CV elevado/muito elevado i.e. $0,338\pm 0,178$, $n=401$, que nos com risco ligeiro-moderado $0,291\pm 0,173$, $n=715$, e que nos com risco médio $0,219\pm 0,170$, $n=84$ ($p<0.002$, ANOVA). A probabilidade de ausência de eventos e de AVC (Kaplan Meyer) foi melhor para valores de AASI inferiores *versus* superiores à mediana. Os riscos relativos (95%IC HR) ajustados de ocorrência de eventos CV, de AVC e de eventos coronários associados com o aumento de 1 desvio-padrão dos valores de AASI foram respectivamente 1.27 (1.01-1.59), 1.36 (95%IC 1.02-1.89) ($p<0.02$) e 0.99 (95%IC 0.67-1.48) (n.s.) i.e. semelhantes aos obtidos para os valores da pressão diferencial de 24h (PP24h) e do VOP. Esta significância estatística dos HRs do AASI desapareceu após ajustamento adicional para os valores da PP24h enquanto o inverso não ocorreu. Contudo, os valores do AASI acima da mediana melhoram o valor predictivo da PP24h para novos eventos CV e AVC. Conclusões: O AASI correlaciona-se com a VOP, estratifica risco CV e prediz novos eventos CV e AVC mas não eventos coronários. O AASI pode acrescentar à PP24h valor predictivo adicional para novos eventos CV e AVC.

Palavras-Chave:

Índice ambulatório de rigidez arterial; Risco cardiovascular; Eventos cardiovasculares; MAPA de 24h

coronary events, 22 other CV events) during the 15.2 years of follow-up (mean 8.2 ± 3.0 years). AASI correlated significantly ($p<0.001$) with pulse wave velocity (PWV), casual and 24h ambulatory BP, age and BMI. In subjects with very high or high CV risk ($n=401$), AASI was 0.338 ± 0.178 , while in those with low or moderate CV risk ($n=715$), it was 0.291 ± 0.173 and in those with average CV risk ($n=84$), it was 0.219 ± 0.170 ($p<0.002$, ANOVA). The probability of event-free and stroke-free survival (Kaplan-Meier) was better for AASI values below vs. above the median. The adjusted relative risk (HR 95% CI) for CV events, stroke and coronary events associated with a 1-SD increment in AASI values was respectively 1.27 (1.01-1.59), 1.36 (95% CI 1.02-1.89) ($p<0.02$) and 0.99 (95% CI 0.67-1.48) (NS), similar to that of 24h pulse pressure (PP) and PWV. AASI hazard ratios were no longer significant after additional adjustment for 24h PP, whereas the converse did not occur. However, AASI above the median increases the predictive value of 24h PP for CV events and stroke. **Conclusions:** AASI correlates with PWV, stratifies CV risk and predicts total cardiovascular events and stroke but not coronary events. AASI may add predictive value to 24h PP for CV events and stroke.

Key Words

Ambulatory arterial stiffness index; Cardiovascular prognosis; Cardiovascular events; 24h ambulatory blood pressure

INTRODUÇÃO

A rigidez arterial é um marcador de prognóstico bem definido relativamente a mortalidade e a morbidade cardiovascular (CV) ⁽¹⁻⁹⁾. Segundo as *Guidelines Europeias* de Hipertensão de 2007 ⁽¹⁰⁾ a determinação da rigidez arterial através da velocidade de onda de pulso (VOP) constitui uma avaliação subcli-

INTRODUCTION

Arterial stiffness is a well-established prognostic marker of cardiovascular (CV) mortality and morbidity ⁽¹⁻⁹⁾. According to the 2007 guidelines of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) for the manage-

nica de lesão de órgão alvo. A determinação da VOP constitui o método padrão de avaliação da rigidez arterial⁽¹¹⁾. Dolan et al. e Li et al. ^(12, 13) descreveram recentemente uma nova forma de determinação da rigidez arterial a partir do registo da Mapa de 24 horas definindo-a como [1 - (declive dos valores da pressão diastólica versus valores da pressão sistólica)] designando-a *Ambulatory Arterial Stiffness Index* (AASI). Em estudos efectuados em indivíduos chineses saudáveis e em voluntários⁽¹³⁾ os valores do AASI correlacionaram-se significativamente com outros marcadores de rigidez arterial tais como a velocidade de onda de pulso, a pressão central e o índice de augmentação. Por outro lado vários estudo longitudinais^(14, 16) demonstraram que o AASI era um bom predictor de acidente vascular cerebral (AVC) e de mortalidade CV mas não de mortalidade cardíaca. A questão que permanece controversa é se este índice de rigidez arterial, retirado da MAPA, acrescenta ou não informação à obtida pela análise de outros indicadores indirectos e directos da rigidez arterial, tais como a pressão diferencial de 24 horas (PP24h) ou a velocidade da onda de pulso carotido-femoral (VOP). As *guidelines* de Hipertensão da Sociedade Europeia de 2007 ⁽¹⁰⁾ enfatizaram o conceito de risco CV global, baseando-se no pressuposto que só uma pequena percentagem de indivíduos tem hipertensão arterial como único factor de risco CV e que a presença concomitante de outros factores de risco CV potenciam-se entre si^(17, 18). Assim, o risco CV global é definido pela ponderação conjunta do valor tensional e da presença de outros factores de risco, diabetes e doença CV prévia⁽¹⁰⁾. Considerando esta definição, é possível classificar o risco CV global em vários graus: muito alto risco, alto risco, risco moderado, baixo risco, risco mínimo. Foi objectivo do trabalho presente avaliar transversalmente a relação do AASI com a estratificação de risco CV tendo em conta as *Guidelines* de 2007 da ESC/ESH⁽¹⁰⁾ e avaliar longitudinalmente o significado prognóstico da AASI na sua relação com os eventos cardiovasculares. Pretendeu-se ainda investigar se este índice exhibe valor prognóstico CV independente do exibido pela PP24h e VOP.

ment of hypertension⁽¹⁰⁾, arterial stiffness is a measure of subclinical target organ damage, and the standard method of assessing arterial stiffness is by pulse wave velocity (PWV)⁽¹¹⁾. Dolan et al. and Li et al. ^(12, 13) recently described a new way of assessing arterial stiffness based on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) – the Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) – calculated by the formula [1 - (slope of diastolic versus systolic blood pressure)]. In studies on healthy Chinese subjects and on volunteers⁽¹³⁾, AASI correlated significantly with other markers of arterial stiffness such as PWV, central pressure and augmentation index. In addition, various longitudinal studies ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ have demonstrated that AASI is a strong predictor of stroke and CV mortality but not cardiac mortality. The question remains whether this index of arterial stiffness based on ABPM data adds information to that obtained by other indirect or direct indicators, such as 24h pulse pressure (PP) or carotid-femoral PWV. The ESH/ESC guidelines ⁽¹⁰⁾ stress the concept of total CV risk, based on the assumption that only a small percentage of individuals have hypertension as their only risk factor and that concomitant CV risk factors will strengthen each other ^(17, 18). Thus, total CV risk is determined by a combination of BP values and the presence of other risk factors, diabetes and established CV disease⁽¹⁰⁾, and can be classified into various levels: very high, high, moderate, low, and average.

The aim of the present study was to assess the correlation between AASI and CV risk stratification according to the ESH/ESC guidelines⁽¹⁰⁾ and to evaluate longitudinally the prognostic significance of AASI for CV events. We also investigated whether the index shows prognostic value independently of 24h PP and PWV.

METHODS

The study included all patients aged over 18 with essential hypertension and no previous CV events who were referred for ABPM

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo abrangeu todos os doentes com hipertensão essencial maiores de 18 anos e sem evento CV prévio que foram referenciados entre 1991 e 1998 para realização de MAPA no Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro (HIP), na Unidade de Hipertensão e Risco CV do Hospital Pedro Hispano (HPH), Matosinhos e na Clínica Cross/Moss do Porto. Assim, de um total da amostra de 2644 mapas efectuados 1200 cumpriram os critérios de inclusão (Cross/Moss, n=407, HPH, n=25 HIP, n=766). Os critérios de inclusão foram: hipertensão essencial (ou não medicada, ou com terapêutica medicamentosa estabilizada há pelo menos três meses), ausência de história prévia de eventos cardiovasculares e de doença renal grave, possibilidade de se efectuar, após a realização da MAPA de 24 horas, um *follow-up* o mais longo possível até Dezembro de 2007. A pressão casual foi obtida aquando da realização da MAPA, registando-se também os dados antropométricos, laboratoriais e alguns marcadores de lesões de órgão alvo. Quando por qualquer razão os doentes abandonavam as consultas (ou por iniciativa própria ou por motivos de alta), o *follow up* era obtido, quer por consulta do respectivo processo clínico, quer por contacto telefónico com os próprios doentes ou familiares.

Dados clínicos

No momento da MAPA de 24h foi pesquisado: idade, sexo, IMC, PA casual, frequência cardíaca basal, factores de risco, etc. O valor da PA casual foi obtido utilizando braçal apropriado, após repouso de 10 min na posição sentada e de acordo com as normas do JNC VII⁽⁹⁾. A PA sistólica e diastólica foram definidas nas fases I e V de Korotkoff. Dos factores de risco e marcadores da lesão de órgãos alvo definidos nas *guidelines* da ESH de 2007⁽¹⁰⁾ foi possível recolher os seguintes: presença de hipertensão, a presença no idoso (idade superior a 65) de pressão diferencial superior a 55 mm Hg, idade superior a 55 anos no homem e a 65 anos na mulher, história

between 1991 and 1998 to the Cardiology Department of Hospital Infante D. Pedro, Aveiro (HIP), the Hypertension and CV Risk Unit of Hospital Pedro Hispano, Matosinhos (HPH), and Clínica Cross/Moss, Porto. Of a total of 2644 ABPM assessments, 1200 met the inclusion criteria (Cross/Moss: n=407, HPH: n=25, HIP: n=766), which were: essential hypertension (untreated or under stabilized medical therapy for at least three months), no history of CV events or severe renal disease, and as long a follow-up as possible after 24-hour ABPM up to December 2007. Casual BP was measured at the time of ABPM, and data recorded on anthropometrics, laboratory tests and certain markers of target organ damage. In the case of patients who ceased attending consultations either by their own decision or because treatment was ended, follow-up was achieved by consulting medical records or by telephoning the patients or their families.

Clinical data

At the time of 24-hour ABPM, the data recorded included age, gender, body mass index (BMI), casual BP, baseline heart rate and risk factors. Casual BP was measured using appropriate-sized cuffs, after a 10-minute rest in a seated position, and in accordance with the JNC 7 standards⁽⁹⁾. Systolic and diastolic BP were determined using phase I and V Korotkoff sounds. Of the risk factors and markers of target organ damage defined in the ESH/ESC guidelines⁽¹⁰⁾, the following data were recorded: presence of hypertension, PP >55 mmHg in patients aged over 65, age over 55 in men and over 65 in women, history of smoking, total cholesterol >190 mg/dl or LDL cholesterol >115 mg/dl, triglycerides >150 mg/dl, blood glucose >102 and <120 mg/dl, family history of CV disease (in men aged under 55 and women aged under 65), serum creatinine and glomerular filtration rate (estimated by the MDRD formula), left ventricular hypertrophy assessed by voltage criteria (n=450) or by echocardiographic criteria (n=228), and PWV determined using a Complior device (n=117). In addition, information from the initial consultation was collected.

de tabagismo, colesterol total superior a 190 mg/dl ou LDL-C superior a 115 mg/dl, triglicéridos superiores a 150 mg/dl, glicemia superior a 102 e inferior a 120 mg/dl e história familiar de doença CV (para homens com idade inferior a 55 anos e mulheres com idade inferior a 65 anos), creatinemia e taxa de filtração glomerular estimada (MDRD), hipertrofia ventricular esquerda por critérios de voltagem (n= 450) e por critérios ecocardiográficos (n=228) e velocidade de onda de pulso determinada pelo método Complior (n=117). Complementarmente foi recolhida a informação da primeira consulta da presença de ritmo sinusal ou de fibrilhação auricular.

Eventos

Os eventos foram identificados através dos registos clínicos. Foram classificados em fatais e não fatais. Dentro dos fatais, estes foram subdivididos em cardiovasculares e não cardiovasculares. Quando no mesmo doente havia mais que um evento só foi considerado o primeiro evento e nesse momento, para efeitos do presente estudo, foi considerado terminado o período de *follow up*. Consideraram-se eventos coronários os seguintes: enfarte agudo do miocárdio e angina de peito documentados por internamento ou por meios auxiliares de diagnóstico, angioplastia coronária, cirurgia de revascularização coronária e presença no cateterismo de lesão coronária > a 75%. Foram considerados eventos cerebrovasculares: o AVC presente mas de tipologia não especificada, o AVC isquémico e o AVC hemorrágico, todos documentados em registo hospitalar. Foram considerados outros eventos cardiovasculares: a estenose carotídea significativa, a doença arterial periférica documentada, o aneurisma dissecante da aorta, a insuficiência renal terminal, a insuficiência cardíaca ou edema agudo do pulmão com internamento hospitalar. Relativamente aos eventos fatais, quando não havia uma causa concreta do óbito, foi obtida uma cópia da certidão de óbito após pedido oficial para esse efeito à Comissão Nacional de Dados. Quando não foi possível obter a certidão de óbito, o evento era registado como de causa indeterminada.

concerning the presence of sinus rhythm or atrial fibrillation.

Events

Events were identified from medical records and classified into fatal and non-fatal, with fatal events further divided into cardiovascular and non-cardiovascular. In cases of more than one event in the same patient, only the first event was included in the analysis and follow-up was considered ended for the purposes of the study. The following were considered coronary events: myocardial infarction and angina documented by hospitalization or diagnostic exams, coronary angioplasty, coronary revascularization surgery, and presence of >75% coronary stenosis on catheterization. Cerebrovascular events included ischemic, hemorrhagic and undetermined stroke, as documented in hospital records. Other cardiovascular events were significant carotid stenosis, documented peripheral arterial disease, aortic dissection, end-stage renal failure, heart failure and hospitalization for acute pulmonary edema. With regard to fatal events, when cause of death was not specified, a formal request was made to the National Data Commission for a copy of the death certificate, and in cases where this was unobtainable, death was recorded as of undetermined cause.

ABPM, pulse wave velocity and left ventricular mass

ABPM was performed using a Spacelabs 90207 device. All patients underwent 24-hour BP monitoring on a weekday, with measurements on the non-dominant arm every 20 min during the day and every 30 min at night, recordings with >85% valid data being accepted, using previously described methodology⁽²⁰⁾. The nighttime period was defined as 11.30 pm to 6.30 am, based on the usual habits of the Portuguese population. AASI was calculated by the formula [1 - (slope of diastolic versus systolic BP)] following Li et al.⁽²¹⁾. PWV, a measure of aortic distensibility, was determined using a Complior device and left ventricular mass was assessed by echocardiography as previously described^(22, 23).

MAPA, velocidade da onda de pulso e massa ventricular esquerda

O registo da MAPA de 24-h foi obtido através do aparelho Spacelabs 90207. Todos os doentes efectuaram um registo de 24 horas num dia de semana no braço não dominante, com medições diurnas cada 20 min e nocturnas cada 30 min com > 85% de registos válidos segundo metodologia idêntica à anteriormente descrita⁽²⁰⁾. O período nocturno foi considerado entre as 23.30 e as 06.30 horas da manhã, tendo em conta os hábitos da população portuguesa. O índice AASI foi determinado pelo $[1 - (\text{declive dos valores da pressão diastólica versus valores da pressão sistólica})]$ segundo⁽²¹⁾. A determinação da distensibilidade aórtica foi efectuada pelo método Complior e a massa ventricular esquerda foi avaliada por ecocardiografia tal como anteriormente descrito^(22, 23).

Estratificação de Risco

Baseado nas *guidelines* da ESH de 2007⁽¹⁰⁾ os doentes foram classificados relativamente ao risco CV em: muito alto risco, alto risco, risco moderado, baixo risco, risco mínimo.

Calculo estatístico

A versão do programa SPSS 12.0 SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) foi utilizada para efectuar a análise estatística. Os valores das variáveis contínuas são apresentados em média + DP. As diferenças entre grupos foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) seguida dos testes paramétricos (Student's t) ou não paramétricos (Wilcoxon-Mann-Whitney tests) consoante os casos. As diferenças entre proporções foram avaliadas pelo teste de χ^2 . Os efeitos dos factores prognósticos na sobrevivência foram avaliadas pelos *hazard ratios* (HRs) determinados pelo modelo de regressão multivariada «*stepwise Cox proportional hazard model*». Consideram-se significativas todas as diferenças para $p < 0.05$.

RESULTADOS

A população estudada consistiu num total de 1200 doentes caucasoides, sendo 53,8%

Risk stratification

The patients were classified according to the ESH/ESC guidelines⁽¹⁰⁾ as of very high, high, moderate, low or average CV risk.

Statistical analysis

SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) was used for the statistical analysis. Continuous variables are presented as means \pm standard deviation. Differences between groups were assessed by analysis of variance (ANOVA), followed by parametric (Student's t test) or non-parametric tests (Wilcoxon-Mann-Whitney) as appropriate, and differences in proportions were assessed by the chi-square test. The effects of prognostic factors on survival were assessed by hazard ratios (HR) determined by multivariate regression analysis using a stepwise Cox proportional hazard model. All differences with $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

The study population consisted of 1200 patients, all white, 53.8% women. Their characteristics are summarized in Table I. Based on the inclusion criteria, 52.9% were under stabilized antihypertensive therapy, while the remainder were untreated. There were 62 deaths and 152 fatal and non-fatal cardiovascular events, comprising 79 strokes, 51 coronary events and 22 other CV events (Table II) during a follow-up of up to 15.2 years (mean 8.2 ± 3.0 years).

The study population was classified for total CV risk according to the ESH/ESC guidelines as average, low, moderate, high and very high risk, expressed as categorical variables (1 to 5), which yielded the following hazard ratios for total CV events, stroke and coronary events, respectively: HR 1.41 (95% CI 1.23-1.62), HR 1.46 (95% CI 1.20-1.76), and HR 1.30 (95% CI 1.03-1.64) ($p < 0.001$). AASI values were significantly higher in patients with higher CV risk (Figure 1).

As can be seen in Table III, AASI correlated significantly with PWV and 24h PP. AASI, PWV and 24h PP also correlated significantly

mulheres. As características da população encontram-se resumidas no Quadro I. De acordo com os critérios de inclusão, encontravam-se sob terapêutica anti-hipertensora estabilizada 52,9% dos doentes enquanto que os restantes encontravam-se sem medicação anti-hipertensora. Ocorreram 62 óbitos e 152 eventos cardiovasculares fatais e não fatais compreendendo 79 AVC, 51 eventos coronários e 22 classificados de outros eventos cardiovasculares (*Quadro II*) ao longo do *follow up* de 15,2 anos (média 8.2±3.0 anos).

Quando se estratificou a população estudada segundo a classificação de risco CV global baseado nas *guidelines* de 2007 da ESH em risco mínimo, baixo risco, risco moderado, alto risco e muito alto risco, a sua expressão em variáveis categóricas (de 1 a 5) proporcionou *hazard ratios* (HR) para o risco de qualquer evento CV, AVC e evento coronário de respectivamente HR 1.41 (95%IC 1.23-1,62), HR 1.46 (95%IC 1.20-1,76), HR

with each other, and with age, BMI and casual and ambulatory BP.

Figure 2 shows Kaplan-Meier probability curves for CV event-free and stroke-free survival according to AASI above and below the median (0.31) and 24h PP values above and below 55 mmHg. As can be seen, AASI below the median and 24h PP <55 mmHg were associated with a greater and significant probability of CV event-free and stroke-free survival during the 15.2 years of follow-up.

After adjustment for age, BMI, gender, diabetes and antihypertensive therapy, hazard ratios for both AASI (as a continuous variable) and each standard deviation increment in AASI, as well as 24h PP, were statistically significant predictors of total CV events and stroke but not of coronary events (*Table IV*). However, HRs for AASI were no longer statistically significant for these events after adjustment for 24h PP, while HRs for 24h PP remained significant even after adjustment for

Quadro I. Características da População estudada

	N=1200
Idade (anos)	50,7±12.7
Mulher /Homem n (%)	645(53.8%) /555(46,2%)
IMC (Kg/m ²)	27,1±4.6
Hábitos Tabágicos, n (%)	39(3.25%)
Diabéticos, n (%)	122(10.1%)
Colesterol Total (mg/dl)(629)	221.8±41.8
Triglicérides (mg/dl)(567)	138 ± 82
Ac. úrico (mg/dl)(502)	5.5±1.7
Glicemia (mg/dl) (632)	101 ± 30
Na+(mmol/L)(551)	141±4
K+(mmol/L)(551)	4,3±0.5
Creatinina (mg/dl)(626)	0,94±0.27
Clearance Creatinina (ml/min/1.73 m ²) (n=626)	83,4±23.5
EKG (RV1+SV5) (450)	24,2±7.6
IMVE g/m ² (194)	81.9±21.7
VOP m/s (117)	11,3±3.7
Nº Eventos cardiovasculares	152
Óbitos	62
Pressão arterial Casual (mmHg)	154±21 /96 ± 13
Frequência Cardíaca Casual	79.6±22.8
Pressão arterial 24h (mmHg)	133±16 / 82±11
Pressão diferencial 24 h (mmHg)	51.3±10.7
Frequência Cardíaca 24 h	73.6±10.2
Pressão arterial diurna (mmHg)	138±16 / 86±11
Pressão arterial nocturna (mmHg)	124±18 / 74±12
Descida Nocturna da PAS (%)	9.7±7.1
AASI	0.301±0.177
Com Medicação anti-hipertensiva (n/%)	635(52.9%)
IECAS/ARAS (n/%)	419(34.9%)
Antagonistas do Cálcio (n/%)	278(23.2%)
Beta bloqueantes (n/%)	200(16.7%)
Diuréticos (n/%)	292(24.3%)

AASI: ambulatory arterial stiffness; IECAS - inibidores da enzima de conversão

ARAS - bloqueadores dos receptores de angiotensina; IMC - Índice massa corporal; ECG electrocardiograma; IMVE - índice de massa ventricular esquerda

VOP - velocidade de onda de pulso

Table I. Characteristics of the study population

	n=1200
Age (years)	50.7±12.7
Male/female, n (%)	645 (53.8%)/555(46.2%)
BMI (kg/m ²)	27.1±4.6
Smoking, n (%)	39 (3.25%)
Diabetes, n (%)	122 (10.1%)
Total cholesterol (mg/dl) (629)	221.8±41.8
Triglycerides (mg/dl) (567)	138±82
Uric acid (mg/dl) (502)	5.5±1.7
Blood glucose (mg/dl) (632)	101± 30
Na+ (mmol/l) (551)	141±4
K+ (mmol/l) (551)	4.3±0.5
Creatinine (mg/dl) (626)	0.94±0.27
Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²) (n=626)	83.4±23.5
ECC (RV1+SV5) (450)	24.2±7.6
LVMI (g/m ²) (194)	81.9±21.7
PWV (m/s) (117)	11.3±3.7
No. of cardiovascular events	152
Deaths	62
Casual BP (mmHg)	154±21/96±13
Baseline heart rate (bpm)	79.6±22.8
24h BP (mmHg)	133±16/82±11
24h pulse pressure (mmHg)	51.3±10.7
24h heart rate (bpm)	73.6±10.2
Daytime BP (mmHg)	138±16/86±11
Nighttime BP (mmHg)	124±18/74±12
Nighttime SBP fall (%)	9.7±7.1
AASI	0.301±0.177
Antihypertensive medication, n (%)	635 (52.9%)
ACEIs/ARBs, n (%)	419 (34.9%)
Calcium channel blockers, n (%)	278 (23.2%)
Beta-blockers, n (%)	200 (16.7%)
Diuretics, n (%)	292 (24.3%)

AASI: ambulatory arterial stiffness index; ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; BMI: body mass index; BP: blood pressure; LVMI: left ventricular mass index; PWV: pulse wave velocity

Quadro II. Eventos cardiovasculares fatais e não fatais

	Não Fatais	Fatal	Total
Coronários	50	1	51
AVC isquémico	28	4	32
AVC hemorrágico	18	1	19
AVC indeterminado	18	10	28
Outros Cardiovasculares	22	0	22

AVC - acidente vascular cerebral

Table II. Fatal and non-fatal cardiovascular events

	Não Fatais	Fatal	Total
Coronary event	50	1	51
Ischemic stroke	28	4	32
Hemorrhagic stroke	18	1	19
Undetermined stroke	18	10	28
Other cardiovascular event	22	0	22

1.30 (95%IC 1.03-1,64) (p<001). Após estratificação da amostra segundo as *guidelines* de ESH de 2007⁽¹⁰⁾ nesses níveis de risco CV, os valores do AASI foram significativamente superiores nos doentes com risco CV mais elevado comparativamente aos doentes com menor risco CV (*Figura 1*).

AASI. Nevertheless, as can be seen from Figure 3, for 24h PP values of <55 mmHg, AASI above the median significantly increased the probability of CV events, while for 24h PP values of ≥55 mmHg, AASI above the median significantly increased the likelihood of stroke.

Como se observa no Quadro III o índice AASI correlacionou-se significativamente com a VOP e PP 24h. Os valores de AASI, VOP e PP24h correlacionaram-se significativamente entre si e com a idade, IMC e valores da pressão arterial casual e ambulatória.

Na Figura 2 representam-se as curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de ausência de eventos cardiovasculares e de AVC em função de valores do AASI superiores e inferiores à mediana (0.31) e em função de valores da PP24h superiores e inferiores ao limites de 55 mm Hg. Como se observa, valores de AASI inferiores à mediana e os valores de PP24h < 55 mmHg associaram-se (relati-

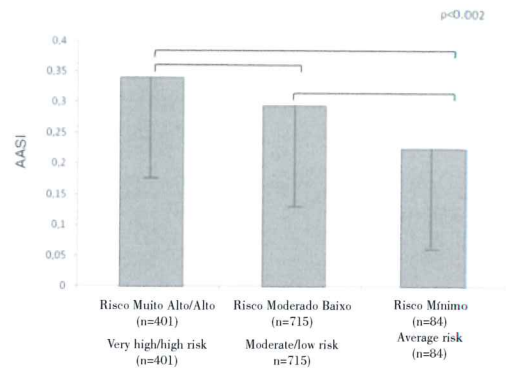


Figura 1. Valores médios (desvio padrão) do AASI em função dos níveis de risco cardiovascular global segundo Guidelines de ESH/ESC de 2007

Figure 1. Mean values of one standard deviation of AASI according to total cardiovascular risk based on the ESH/ESC guidelines

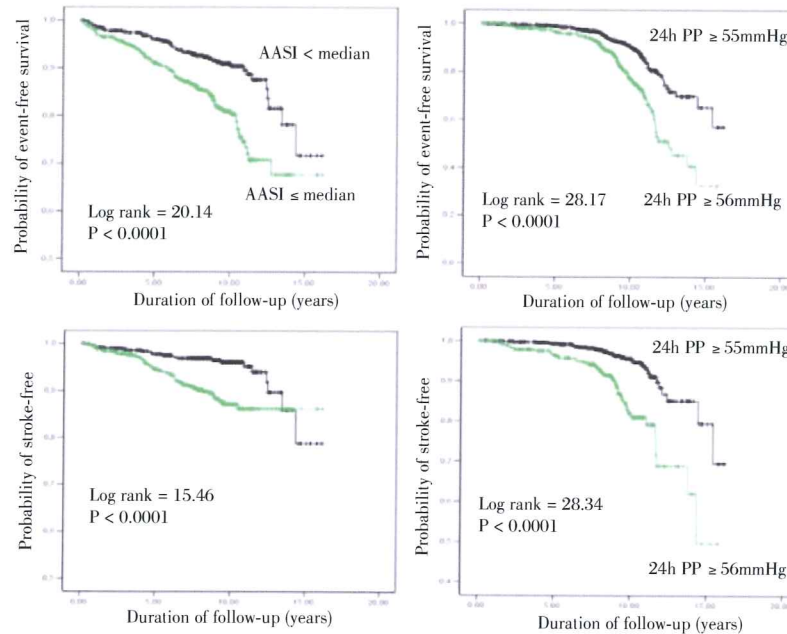


Figura 2. Curvas de probabilidade de ausência de eventos CV (a) e de AVC (b), entre valores de PP24h superiores e inferiores a 55 mm Hg e entre valores do AASI superiores e inferiores a mediana.

Figure 2. Kaplan-Meier probability curves for cardiovascular event-free (a) and stroke-free survival (b) for 24h PP values above and below 55 mmHg and AASI above and below the median

vamente a valores superiores a esses limites) a uma maior e significativa probabilidade de ausência de eventos CV e de AVC ao longo dos 15,2 anos de *follow-up*.

Após ajustamento para idade, IMC, género, diabetes e terapêutica antihipertensiva, quer os HRs do AASI (assumido como variável contínua), quer os HRs calculados para cada

DISCUSSION

In recent years, arterial compliance as determined by pulse wave pressure has been shown to be a clear prognostic marker in CV disease and stroke in the general population⁽¹⁻⁵⁾ and in diabetic patients⁽⁹⁾. The ambulatory arterial stiffness index is a new measure of

aumento de 1-SD (um desvio-padrão) dos valores do AASI, quer ainda os valores da pressão diferencial de 24h, foram predictores (estatisticamente significativos) de qualquer evento CV e de AVC não sendo significativos para os eventos coronários (*Quadro IV*). Contudo, os HRs do AASI perderam significado estatístico para estes eventos quando se procedeu ao ajustamento para os valores da PP 24h, enquanto que os HRs da PP24h mantiveram-se significativos mesmo após ajustamento para os valores do AASI. Não obstante, como se observa na *Figura 3*, para PP24h < 55 mm Hg, os valores do AASI acima da mediana (*versus* valores inferiores a mediana) aumentaram significativamente a probabilidade de incidência de eventos CV, enquanto que para PP24h ≥ 55 mm Hg os valores do AASI acima da mediana (*versus* valores inferiores à mediana) aumentaram significativamente a probabilidade de incidência de AVC.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos a avaliação da *compliance* arterial obtida pela determinação da velocidade da onda de pulso (VOP) demonstrou ser um marcador inquestionável de prognóstico CV e de AVC na população geral^(1,5) e na população diabética⁽⁹⁾. O AASI surgiu como um novo método de determinação da *compliance* arterial⁽⁹⁾ e apesar de ser contestada por alguns autores^(24,29) demonstrou-se em estudos transversais^(30,31) que os valores do AASI associam-se com a presença de lesões de órgão alvo e em estudos longitudinais^(14,16) associam-se com a mortalidade e morbidade CV mesmo quando ajustado para a pressão diferencial de 24h (PP24h)^(14,16).

O estudo presente pretendeu avaliar o valor prognóstico CV do AASI para a ocorrência de eventos CV, quer em termos absolutos quer após ajustamento para a PP24h. A população foi seleccionada pela referência à realização de MAPA de 24. Por esse facto, procurando assegurar que esta população incluía um vasto espectro de risco CV, procedeu-se inicialmente à avaliação do risco CV

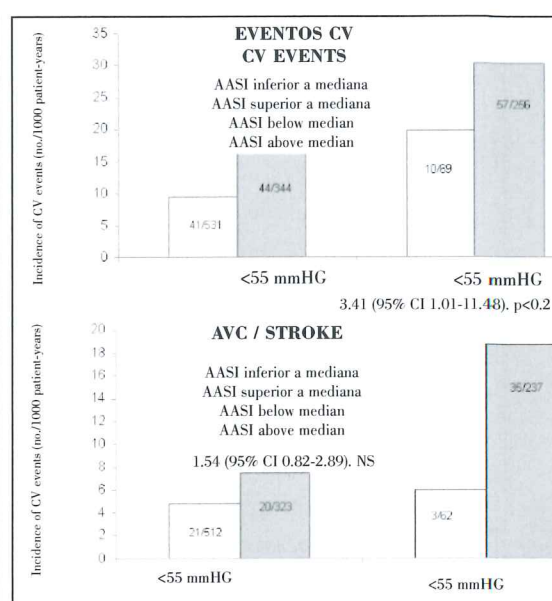


Figura 3. Incidência de Eventos Cardiovasculares (a) e de AVC (b) por 1000 doentes ano determinada pelos valores da mediana do AASI, após separação da amostra segundo o “cut off” da pressão diferencial de 55 mmHg. Como se observa, para PP24 < 55 mm Hg os valores do AASI acima da mediana (vs valores inferiores a mediana) aumentam significativamente a probabilidade de incidência de eventos enquanto que para PP24 ≥ 55 mm Hg os valores do AASI acima da mediana (vs. valores inferiores a mediana) aumentam significativamente a probabilidade de incidência de AVC. Os algarismos no interior das colunas representam o número de doentes em cada grupo específico com eventos CV (a) ou AVC (b) relativamente ao número total de doentes em cada grupo específico.

Figure 3. Incidence of cardiovascular events (a) and stroke (b) per 1000 patient-years according to median AASI after dividing the sample according to pulse pressure cut-off of 55 mmHg. As can be seen, for 24h PP of <55 mmHg, AASI above the median significantly increased the probability of events, while for 24h PP ≥ 55 mmHg, AASI above the median significantly increased the likelihood of stroke. The figures within the bars show the number of patients within each group with CV events (a) and stroke (b) out of the total number in each group.

arterial stiffness⁽¹³⁾ and although questioned by some authors⁽²⁴⁻²⁹⁾, cross-sectional studies^(30,31) have shown that AASI is associated with the presence of target organ damage, while longitudinal studies⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ show that it predicts CV mortality and morbidity even when adjusted for 24h pulse pressure⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

The aim of the present study was to evaluate the prognostic value of AASI for the occurrence of CV events, both in absolute terms and after adjustment for 24h PP, the population being selected on the basis of referral for 24-hour ABPM. To ensure that the sample included a wide spectrum of CV risk, we first assessed total CV risk according to the 2007

Quadro III. Correlação linear entre as variáveis AASI, VOP e PP, dados antropométricos e valores da pressão casual e ambulatória.

	AASI (n=1200)		VOP (n=117)		PP24h (n=1200)	
	Coefficiente de Correlação	p value	Coefficiente de Correlação	p value	Coefficiente de Correlação	p value
AASI	-	-	0.313	<0.001	0.516	<0.0001
VOP	0.313	<0.0001	-	-	0.538	<0.0001
IDADE	0.389	<0.0001	0.489	<0.0001	0,356	<0.0001
IMC	0.86	<0.01	0.090	n.s.	0,110	<0.0001
PAS Casual	0.208	<0.0001	0.414	<0.0001	0,405	<0.0001
PAD Casual	-0.138	<0.0001	0.227	<0.014	-0,024	n.s.
FC Casual	-0.057	<0.05	0.196	<0.03	-0,070	<0.02
PAS 24h	0.314	<0.0001	0.305	<0.001	0,737	<0.0001
PAD 24h	-0.041	n.s.	0.033	n.s.	0,109	<0.0001
PP24h	0.516	<0.0001	0.538	<0.0001	-	-
PAS_DIA	0.265	<0.0001	0.360	<0.0001	0,710	<0.0001
PAD_DIA	-0.113	<0.0001	0.061	n.s.	0,069	<0.02
PAS_NOITE	0.368	<0.0001	0.156	n.s.	0,704	<0.0001
PAD_NOITE	0.098	<0.001	0.013	n.s.	0,169	<0.0001
DESC_NOCTURNA da PAS	-0.249	<0.0001	0.184	<0.05	-0,181	<0.0001

AASI: ambulatory arterial stiffness; VOP - velocidade da onda de pulso; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca; PP - pressão de pulso

Table III. Linear correlation between AASI, PWV and PP and anthropometric data and causal and ambulatory blood pressure

	AASI (n=1200)		PWV (n=117)		24h PP (n=1200)	
	Coefficiente de Correlação	p	Coefficiente de Correlação	p	Coefficiente de Correlação	p
AASI	-	-	0.313	<0.001	0.516	<0.0001
PWV	0.313	<0.0001	-	-	0.538	<0.0001
Age	0.389	<0.0001	0.489	<0.0001	0,356	<0.0001
BMI	0.86	<0.01	0.090	n.s.	0,110	<0.0001
Casual SBP	0.208	<0.0001	0.414	<0.0001	0,405	<0.0001
Casual DBP	-0.138	<0.0001	0.227	<0.014	-0,024	n.s.
Baseline heart rate	-0.057	<0.05	0.196	<0.03	-0,070	<0.02
24h SBP	0.314	<0.0001	0.305	<0.001	0,737	<0.0001
24 DBP	-0.041	n.s.	0.033	n.s.	0,109	<0.0001
24h PP	0.516	<0.0001	0.538	<0.0001	-	-
Daytime SBP	0.265	<0.0001	0.360	<0.0001	0,710	<0.0001
Daytime DBP	-0.113	<0.0001	0.061	n.s.	0,069	<0.02
Nighttime SBP	0.368	<0.0001	0.156	n.s.	0,704	<0.0001
Nighttime DBP	0.098	<0.001	0.013	n.s.	0,169	<0.0001
Nighttime SBP fall	-0.249	<0.0001	0.184	<0.05	-0,181	<0.0001

AASI: ambulatory arterial stiffness index; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure PP: pulse pressure; PWV: pulse wave velocity; SBP: systolic blood pressure

global segundo as orientações europeias (ESH/ESC, 2007) e a caracterização da sua influência na probabilidade de ocorrência de eventos. A presença desta relação risco CV-eventos assegurou (tipo controlo interno) a heterogeneidade de risco CV da população estudada.

Relativamente ao objectivo principal, o estudo presente demonstra, numa população de hipertensos essenciais sem história prévia de eventos cardiovasculares e com terapêutica anti-hipertensora estabilizada, que o AASI, i.e. um novo índice de determinação da rigidez arterial que analisa a relação dinâmica entre a

ESH/ESC guidelines and determined its influence on the probability of events, using the relationship between risk and events as a means of internal control to ensure the heterogeneity of CV risk in the study population.

Our study shows that in patients with essential hypertension, no prior history of CV events and under stabilized antihypertensive therapy, AASI, a new index that assesses arterial stiffness through analysis of the dynamic relationship between diastolic and systolic blood pressure^(13, 14) (easily determined from ABPM recordings): 1) correlates significantly with

pressão diastólica e a pressão sistólica^(13, 14) e que pode ser facilmente extraído dos registos de monitorização ambulatória da pressão arterial: 1. apresenta uma correlação significativa com outro índice de distensibilidade arterial, a VOP, 2. permite estratificar risco CV i.e. apresenta valores tanto mais elevados quanto maior o risco CV definido pelas orientações europeias (ESH/ESC, 2007). De facto, quando se agrupou a amostra segundo o risco definido pelas *guidelines* ESC/SPH de 2007 verificou-se que o AASI estratifica esse risco, observando-se que à medida que o risco CV global aumenta, também o AASI se torna de uma forma significativa mais elevado. Tal está de acordo com o conceito de AASI é um bom marcador de estratificação de risco, dando consistência ao seu valor prognóstico. 3. tal como a PP24h para os valores limite de 55 mm Hg, os valores de AASI acima da mediana associam-se com uma probabilidade aumentada de eventos CV e de AVC relativamente aos valores de AASI inferiores à mediana. A opção pela mediana como ponto de corte nesta análise resultou da ausência até ao momento de definição na literatura de limites de normalidade e anormalidade do AASI. 4. à semelhança de outros indicadores da rigidez arterial (VOP e PP24h) prediz de forma independente de outros factores de risco (idade, IMC, diabetes, terapêutica anti-hipertensora, etc.) a ocorrência de eventos cardiovasculares e de AVC mas não de eventos coronários. A ausência no presente estudo de demonstrado valor prognóstico do AASI relativamente aos eventos coronários poderá dever-se, quer ao número limitado de eventos coronários ocorridos, quer a uma menor relação das variáveis tensionais com eventos coronários relativamente ao observado relativamente ao AVC e aos eventos CV globalmente considerados.

O estudo presente mostra, contudo, que, neste tipo de população, o poder predictivo do AASI relativamente à ocorrência de eventos CV e de AVC desaparece quando os seus valores são ajustados aos valores da pressão diferencial de 24h, enquanto que, pelo contrário, o valor predictivo da PP 24h relativamente aos mesmos eventos persiste com significado estatístico mesmo após ajusta-

PWV, another index of arterial distensibility; 2) stratifies CV risk, i.e. the higher the index, the greater the CV risk. When the sample was grouped according to risk as defined by the ESH/ESC guidelines, AASI rose significantly as total CV risk increased, which supports the idea that AASI is a good indicator of risk and confirms its prognostic value; 3) as with the 24h PP cut-off of 55 mmHg, AASI values above the median were associated with a higher probability of CV events and stroke. The median was chosen as the cut-off in this analysis as no limits for AASI have yet been defined in the literature; and 4) as with other indicators of arterial stiffness such as PWV and 24h PP, AASI predicts the occurrence of CV events and stroke, but not coronary events, independently of other risk factors including age, BMI, diabetes and antihypertensive therapy. The fact that the present study did not show AASI to have prognostic value for coronary events may be due to the small number of such events observed and/or to a weaker relation between BP variables and coronary events than that found with stroke and total CV events.

However, the present study shows that in this type of population, the predictive power of AASI for CV events and stroke disappears when its values are adjusted for 24h PP, whereas the predictive value of 24h PP for these events remains statistically significant even after adjustment for AASI. This suggests that although the prognostic value of AASI for CV events and stroke appears unquestionable, whether this index adds predictive value to 24h PP is debatable, and it would seem that in this context the discriminatory power of 24h PP is superior.

Thus, the results of our study add to the controversy concerning the value of AASI to predict CV risk, particularly when compared to other indices of arterial stiffness such as PWV and 24h PP. The heterogeneity of the populations studied may explain the discrepancies found between the results reported by different authors. For example, Dolan et al.⁽¹⁴⁾ analyzed 11,291 patients not taking antihypertensive medication, with and without a prior history of CV events, and found that AASI pre-

Quadro IV. Hazard Ratios (com intervalo de confiança de 95%) de AASI, 1-SD AASI, PP24h e VOP para qualquer evento cardiovascular, AVC e Doença Coronária. Valores não ajustados e ajustados para outras variáveis.

EVENTOS	AASI n=1200	1-SD AASI (n=1200)	PP24h (n=1200)	VOP (n=117)
Cardiovasculares (n=152)				
Não ajustado Ψ	7.86 (3.72-16.6)	1.53 (1.29-1.81)	1.05(1.04-1.06)	1.23 (1.13-1.34)
Ajustado a variáveis ‡	2.02(1.02-3.24)	1.27 (1.01-1.59)	1.03(1.01-1.04)	1.19 (1.05-1.34)
Ajustado a PP24h ¥		1.67 (0.46-5.90)	1.14 (0.89-1.45)	
Ajustado a AASI ♣			1.02 (1.0-1.04)	1.21 (1.07-1.36)
Ajustado a 1SD da AASI€			1.03 (1.01-1.05)	1.03 (1.01-1.05)
Ajustado a VOP			0.09 (0.0-11.5)	0.95 (0.58-1.56)
AVC (n=79)				
Não ajustado Ψ	10.78 (4.1-28.3)	1.58 (1.25-1.99)	1.06 (1.05-1.08)	1.37 (1.19-1.58)
Ajustado a variáveis ‡	5.05 (1.18-21.6)	1.36 (1.02-1.89)	1.05(1.02-1.07)	1.33 (1.08-1.64)
Ajustado a PP24h¥	2.00 (0.34-11.94)	1.1 (0.77-1.58)		
Ajustado a AASI			1.04 (1.02-1.07)	1.14 (1.07-1.86)
Ajustado a 1SD da AASI			1.04 (1.02-1.07)	1.53 (1.08-2.17)
Ajustado a VOP 0.02 (0.0-22.2) 0.23 (0.04-1.48)				
Doença Coronária (n=50)				
Não ajustado Ψ	3.8 (0.91-15.8)	1.37 (1.03-1.82)	1.03 (1.0-1.05)	∞
Ajustado a variáveis‡	0.78 (0.09-6.7)	0.99 (0.67-1.48)	1.01 (0.97-1.04)	∞
Ajustado a PP24h¥	0.67 (0.67-6.59)	0.98 (0.64-1.48)		
Ajustado a AASI			1.01 (0.97-1.04)	∞
Ajustado a 1SD da AASI			1.01 (0.97-1.04)	∞
Ajustado a VOP				∞

Ψ sem ajuste, ‡ Ajustado para idade, género, IMC, diabetes e terapêutica anti-hipertensiva; ¥ Ajustado como ‡ e também para PP24h; ♣ Ajustado como ‡ e também para AASI; € Ajustado como ‡ e também para 1-SD do AASI; ∞ - ausência de eventos que permita análise estatística

Table IV. Hazard Ratios (95% CI) of AASI, 1-SD AASI, 24h PP and PWV for total cardiovascular events, stroke and coronary events. Unadjusted and adjusted values for other variables

Events	AASI (n=1200)	1-SD AASI (n=1200)	25h PP (n=1200)	PWV (n=117)
Cardiovasculares (n=152)				
Unajest	7.86 (3.72-16.6)	1.53 (1.29-1.81)	1.05(1.04-1.06)	1.23 (1.13-1.34)
Adjusted for ‡	2.02(1.02-3.24)	1.27 (1.01-1.59)	1.03(1.01-1.04)	1.19 (1.05-1.34)
Adjusted for 24h PP *		1.67 (0.46-5.90)	1.14 (0.89-1.45)	
Adjusted for AASI **			1.02 (1.0-1.04)	1.21 (1.07-1.36)
Adjusted for 1 SD AASI †			1.03 (1.01-1.05)	1.03 (1.01-1.05)
Adjusted for PWV			0.09 (0.0-11.5)	0.95 (0.58-1.56)
Stroke (n=79)				
Unadjusted	10.78 (4.1-28.3)	1.58 (1.25-1.99)	1.06 (1.05-1.08)	1.37 (1.19-1.58)
Adjusted for ‡	5.05 (1.18-21.6)	1.36 (1.02-1.89)	1.05(1.02-1.07)	1.33 (1.08-1.64)
Adjusted for 24h PP *	2.00 (0.34-11.94)	1.1 (0.77-1.58)		
Adjusted for AASI			1.04 (1.02-1.07)	1.14 (1.07-1.86)
Adjusted for 1SD AASI			1.04 (1.02-1.07)	1.53 (1.08-2.17)
Adjusted for PWV	0.02 (0.0-22.2)	0.23 (0.04-1.48)		
Coronary (n=50)				
Unadjusted	3.8 (0.91-15.8)	1.37 (1.03-1.82)	1.03 (1.0-1.05)	Nil
Adjusted for ‡	0.78 (0.09-6.7)	0.99 (0.67-1.48)	1.01 (0.97-1.04)	Nil
Adjusted for 24h PP *	0.67 (0.67-6.59)	0.98 (0.64-1.48)		
Adjusted for AASI			1.01 (0.97-1.04)	Nil
Adjusted for 1SD AASI			1.01 (0.97-1.04)	Nil
Adjusted for PWV				Nil

AASI: ambulatory arterial stiffness index; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure PP: pulse pressure; PWV: pulse wave velocity; SBP: systolic blood pressure

‡ age, gender, body mass index, diabetes and antihypertensive therapy; * adjusted as for ‡ but also for 24h PP; ** adjusted as for ‡ but also for AASI; † adjusted as for ‡ but also for 1-SD AASI; Nil: no events for statistical analysis

mento para o AASI. Estes dados significam que embora o valor preditivo de risco CV (eventos e AVC) do AASI pareça inquestionável, a capacidade deste índice exibir valor preditivo adicional à PP24h é já discutível, parecendo mesmo que neste capítulo o valor discriminativo de risco da PP24h é-lhe superior. Deste modo, os resultados do presente estudo inserem-se na controvérsia do valor preditivo de risco CV do AASI, sobretudo quando ponderado relativamente a outros índices de rigidez arterial como a VOP e a PP 24h. Provavelmente a heterogeneidade das populações estudadas justifica a evidente discrepância entre os resultados obtidos por diferentes autores. Por exemplo, Dolan et al⁽¹⁴⁾ analisaram uma população de 11 291 doentes sem medicação anti-hipertensora, com ou sem história previa de eventos cardiovasculares, e verificaram que o AASI predizia a mortalidade por AVC, principalmente nos normotensos, enquanto a PP24h era superior como predictor dos eventos coronários fatais. Não foi porém avaliada neste estudo a morbilidade CV. Acresce que a PP24h é geralmente apontada como um factor prognóstico de risco independente da morbilidade e mortalidade CV, especialmente mortalidade coronária independentemente dos valores tensionais e principalmente após os 60 anos de idade^(2, 32-37). No artigo supracitado de Dolan et al⁽¹⁴⁾ estes autores sugerem que o AASI possa ser um melhor predictor prognóstico que a PP24h em doentes com hipertensão bem controlada. Sugerem ainda que o valor preditivo da AASI e da PP 24h possa diferir com a idade, com a pressão central e com as lesões de órgão alvo. De facto, estes autores defendem que o AASI poderá ser mais sensível que a PP24h nos indivíduos mais jovens na medida em que nos indivíduos com idade < 40 anos os estudos⁽¹³⁾ apresentam correlação significativa do AASI, mas não da PP24h, com o índice de aumento que por sua vez é também um marcador independente de complicações cardíacas⁽¹⁴⁾. Reforçando a possibilidade de a heterogeneidade populacional poder explicar a heterogeneidade dos resultados está o facto de a nossa população ser diferente da do estudo de

dicted mortality due to stroke, particularly in normotensives, while 24h PP was a better predictor of fatal coronary events, although the study did not assess CV morbidity. Furthermore, 24h PP is generally accepted as an independent risk factor for CV morbidity and mortality, particularly coronary mortality, irrespective of BP values, mainly in those aged over 60^(2, 32-37). In the same study⁽¹⁴⁾, the authors suggest that AASI may be a better prognostic marker than 24h PP in patients with controlled hypertension; they also suggest that the predictive value of AASI and 24h PP may vary with age, central pressure and target organ damage. For example, these authors feel that AASI may be more sensitive than 24h PP in younger individuals, since studies⁽¹³⁾ have shown a significant correlation in subjects aged under 40 between AASI, but not 24h PP, and augmentation index, which is also an independent marker of cardiac complications⁽¹⁴⁾. Reinforcing the possibility that population differences may explain the heterogeneity of results is the fact that in contrast to that of the Dublin Outcome Study, our population was made up of hypertensives, who despite being under stabilized therapy were not necessarily controlled, and whose mean age was over 50. Furthermore, our results concern mainly CV morbidity and not just mortality. Our study found that 24h PP was no longer significantly associated with coronary morbidity after adjustment for other risk factors, unlike in the Dublin study⁽¹⁴⁾.

Our results are closer to those reported by Hansen et al.⁽¹⁵⁾, who studied 1829 individuals from Copenhagen whose mean age was similar to, or older than our study population, of whom 43.5% had hypertension as assessed by ABPM and 23.4% were under antihypertensive therapy. As in our study, AASI was predictive of fatal and non-fatal stroke, adjusted for other variables (gender, age, BMI, mean arterial pressure, smoking, diabetes, cholesterol and history of CV disease), but was also not a predictor of coronary events, even though their number (n=150) was far higher than for stroke (n=40). However, in contrast to our study, the authors found that the predictive value of

Dublin, já que se trata de uma população de hipertensos, que apesar de estarem estabelecidos terapêuticamente não significa que estejam controlados, e com idade média superior a 50 anos. Por outro lado os nossos resultados incidem principalmente na morbidade CV e não apenas na mortalidade. Aliás, no nosso estudo, observamos que a PP24h perde relação com a morbidade coronária se ajustada para outros factores de risco, contrariamente ao observado no estudo de Dublin⁽¹⁴⁾. Os nossos resultados são mais próximos dos referidos por Hansen et al^(14, 16). Este autor estudou uma população de Copenhaga que abrangeu 1829 indivíduos com idade média semelhante ou superior à do nosso estudo, 43,5% dos quais com hipertensão arterial definida por ABPM e 23,4% sob terapêutica anti-hipertensora. Tal como no nosso estudo, o AASI foi predictor de AVC fatal e não fatal, e outras variáveis (sexo, idade, IMC, PAM, tabagismo, diabetes *mellitus*, colesterol e história de doença CV) e também não foi predictor de eventos coronários, apesar de o número de eventos coronários (n=150) ser muito superior aos do AVC (n= 40). Contudo, diferentemente do nosso estudo, no trabalho de Hansen et al^(14, 16) o valor predictivo do AASI persistiu mesmo após ajustado para a PP24h. Tal como Hansen et al^(14, 16) também nós não encontramos relação entre AASI e eventos coronários. No estudo de Ohasama⁽¹⁶⁾ que abrangia indivíduos de idade média e mais idosos, predominantemente mulheres e que não excluía doentes com eventos cardiovasculares prévios, o AASI revelou-se predictor da mortalidade por doença coronária e AVC mesmo quando ajustado para a PP24h, factores de risco e características antropométricas. No entanto no estudo Ohasama a associação entre mortalidade por AVC e AASI era em U ao contrário do estudo de Dublin⁽¹⁴⁾ cuja relação foi linear, o que é também sugerido no nosso estudo. Os próprios autores referem⁽¹⁶⁾ que tal se possa dever ao facto de se tratar de uma população predominantemente feminina e com antecedentes de doença CV.

Não obstante, o estudo presente mostra que utilizando o valor de 55 mmHg de PP24h definido como valor discriminante de risco recomendado na literatura, a presença de um

AASI remained after adjustment for 24h PP. Like Hansen et al., we also found no correlation between AASI and coronary events. In the Ohasama study⁽¹⁶⁾, which included individuals of middle age or older, predominantly women, and did not exclude patients with previous CV events, AASI was found to be a predictor of cardiovascular and stroke mortality, even after adjustment for 24h PP, risk factors and anthropometric characteristics. However, in this study, the relation between stroke mortality and AASI was U-shaped, unlike in the Dublin study⁽¹⁴⁾ in which it was linear, as is also suggested by our study. The authors⁽¹⁶⁾ state that this may be due to the fact that their population was predominantly female and with a history of CV disease.

Nevertheless, the present study shows that using a 24h PP cut-off of 55 mmHg, recommended in the literature as the best discriminator of risk, AASI above the median increases the predictive power of 24h PP of ≤ 55 mmHg for CV events and of 24h PP >55 mmHg for stroke. This finding means that, at least in some patients, AASI can provide additional information to 24h PP in terms of CV risk stratification and prognosis.

The study has certain limitations. It was not possible to determine exact cause of death in a significant number of cases (n=22), which were recorded as of undetermined cause. This may have led to underestimation of CV mortality, particularly in the number of coronary events. Since it was a longitudinal retrospective study, it was also not possible to control for any changes in antihypertensive medication or therapeutic management, although this is a limitation of all studies published in this area. In addition, the small number of coronary events identified may have reduced the statistical power of the analysis concerning their relationship with AASI.

To summarize, we can conclude that this new ambulatory arterial stiffness index correlates with other markers of arterial stiffness and with total CV risk and, independently of other risk factors, predicts the occurrence of CV events and stroke in the long term, but not coronary events. Although the present study

valor de AASI superior à mediana acrescenta um adicional de valor predictivo de risco de evento CV para valores de PP24h < 55 mm Hg e um adicional de valor predictivo de risco de AVC para valores de PP24h ≥ 55 mm Hg. Este dado significa que pelo menos em alguns doentes o AASI poderá conferir informação adicional à PP24 na estratificação do risco e do prognóstico CV.

Este estudo tem como limitações a de não ter sido possível obter com precisão todas as causas de óbito, havendo um número significativo (n=22) de causas desconhecidas (designadas como morte indeterminada). Este facto pode subestimar os resultados da análise da mortalidade CV, nomeadamente o número de eventos coronários. Também por ser um estudo longitudinal retrospectivo não foi possível controlar quaisquer alterações que possam ter ocorrido relativamente a terapêutica anti-hipertensora e ao controlo terapêutico, se bem que esta seja uma limitação presente em todos os estudos até hoje publicados nesta área. Por outro lado, o escasso número de eventos coronários identificados, poderá ter limitado o poder estatístico na ponderação da sua relação com os valores da AASI.

Em resumo podemos concluir que os valores deste novo índice de rigidez arterial designado AASI correlacionam-se com outros marcadores de rigidez arterial e com risco CV global e predizem a longo prazo, e independentemente de outros factores de risco, a ocorrência de eventos CV e de acidentes cerebrovasculares mas não de eventos coronários. Apesar de no estudo presente não termos conseguimos identificar um superior valor prognóstico CV do AASI relativamente à pressão diferencial de 24horas, verificamos que o AASI poderá acrescentar informação prognóstica aos valores da PP24h.

Agradecimentos: Trabalho parcialmente financiado pela Comissão de Fomento de Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde e Bolsa Menarini da Sociedade Portuguesa de Hipertensão.

did not demonstrate that AASI was superior to 24-hour pulse pressure in terms of prognostic value for CV events, we found that AASI may add predictive value to 24h PP.

Acknowledgements

The study was partly funded by the Commission to Foster Research in Health Care of the Portuguese Ministry of Health and a Menarini Grant from the Portuguese Society of Hypertension.

Pedido de separatas para:
Address for Reprints:

José Mesquita Bastos
Serviço de Cardiologia
Hospital Infante D. Pedro/EPE
Av. Artur Ravara
3814-501 Aveiro

e-mail: jose.mesquita@hdaveiro.min-saude.pt
e-mail: mesquitabastos@gmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

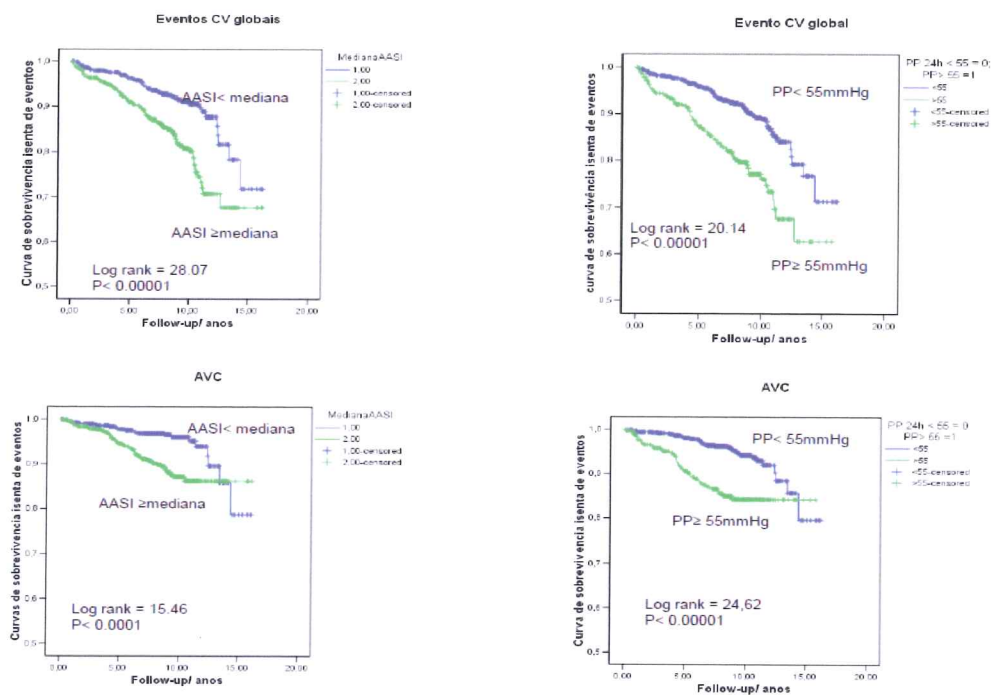
1. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.
2. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse Pressure: A Predictor of Long-term Cardiovascular Mortality in a French Male Population. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
3. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999;33(5):1111-7.
4. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke Volume/Pulse Pressure Ratio and Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Hypertension* 1999;33(3):800-5.
5. 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.
6. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* 2005;111(25):3384-90.
7. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004;109(2):184-9.
8. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation* 2006;113(5):664-70.
9. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. 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. Authors/Task Force Members: Mancia G, De Backer G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
11. 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.
12. Dolan E, Li Y, Thijs L, et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit* 2006;11(2):103-5.
13. Li Y, Wang J-G, Dolan E, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2006;47(3):359-64.
14. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006;47(3):365-70.
15. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens* 2006;24(11):2247-53.
16. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke* 2007;38(4):1161-6.
17. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(1 Pt 2):3S-10S.
18. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint Effects of Systolic Blood Pressure and Serum Cholesterol on Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. *Circulation* 2005;112(22):3384-90.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
20. Polonia JJ, Gama GM, Silva JA, Amaral C, Martins LR, Bertoquini SE. Sequential follow-up clinic and ambulatory blood pressure evaluation in a low risk population of white-coat hypertensive patients and in normotensives. *Blood Press Monit* 2005;10(2):57-64.
21. Li Y, Dolan E, Wang JG, et al. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press Monit* 2006;11(2):107-10.
22. Polonia J, Martins L, Bravo-Faria D, Macedo F, Coutinho J, Simoes L. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl A:30-6.
23. Ribeiro L, Gama G, Santos A, Asmar R, Martins L, Polonia J. Arterial distensibility in subjects with white-coat hypertension with and without diabetes or dyslipidaemia: comparison with normotensives and sustained hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5(1):11-7.
24. Gavish B. Correlating ambulatory blood pressure measurements with arterial stiffness: a conceptual inconsistency? *Hypertension* 2006;48(6):e108; author reply e9.
25. Laurent S. Surrogate Measures of Arterial Stiffness: Do They Have Additive Predictive Value or Are They Only Surrogates of a Surrogate? *Hypertension* 2006;47(3):325-6.
26. Schillaci G, Parati G. Ambulatory arterial stiffness index: merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. *J Hypertens* 2008;26(2):182-5.
27. Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Not a Specific Marker of Reduced Arterial Compliance. *Hypertension* 2007;49(5):986-91.
28. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. Ambulatory arterial stiffness index is not a stiffness parameter but a ventriculo-arterial coupling factor. *Hypertension* 2007;49(2):e7; author reply e8-9.
29. Benetos A, Lacolley P. From 24-Hour Blood Pressure Measurements to Arterial Stiffness: A Valid Short Cut? *Hypertension* 2006;47(3):327-8.
30. Leoncini G, Ratto E, Viazi F, et al. Increased Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Associated With Target Organ Damage in Primary Hypertension. *Hypertension* 2006;48(3):397-403.
31. Ratto E, Leoncini G, Viazi F, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006;24(10):2033-8.
32. Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1998;32(3):560-4.
33. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. *JAMA* 1999;281(7):634-43.
34. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13(4):392-400.
35. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100(4):354-60.
36. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23(3):395-401.
37. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically Determined Pulse Pressure Is a Powerful Independent Predictor of Recurrent Events After Myocardial Infarction in Patients With Impaired Left Ventricular Function. *Circulation* 1997;96(12):4254-60.

Errata

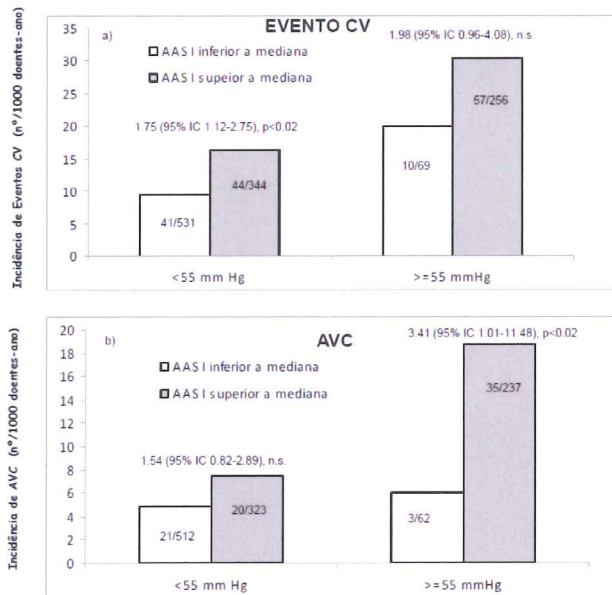
Carta ao Editor

No artigo de Mesquita Bastos *et al*¹(2010),

1- Na fig. 2 as curvas de sobrevivência de Kaplan Meier representadas referem-se respectivamente a valores abaixo e acima de AASI (e não abaixo da mediana) e abaixo e acima da 24h PP de 55 mmHg(e não acima de 55 mmHg)



2- Na fig 3 referente à incidência de eventos cardiovasculares(CV) e AVC por 1000 doentes ano da mediana da AASI, após a separação da amostra segundo o “cut off” da pressão diferencial de 55mmHg, as colunas da direita para eventos CV e para AVC referem-se a valores ≥ 55 mmHg (e não abaixo de 55 mmHg) .



¹Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: its relation with new events and cardiovascular risk estimation.
 Bastos JM, Bertoquini S, Polónia J.
 Rev Port Cardiol. 2010 Sep;29(9):1287-303.

Mesquita Bastos

Escola Superior de Saude da Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal
mesquitabastos@gmail.com

Jorge Polónia
 Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal
jjpolonia@gmail.com

Capítulo VI - Discussão

Quando se iniciou esta investigação, sabia-se que:

1. Em Portugal os acidentes cerebrovasculares (AVC) constituem a principal causa de morbilidade e de mortalidade⁶;
2. Este cenário contrasta com o observado no resto da Europa²⁷⁰ onde os eventos coronários constituem a primeira causa de morte;
3. Em Portugal, nenhum estudo fora publicado que tivesse analisado longitudinalmente o valor prognóstico CV da MAPA em doentes hipertensos essenciais, sem história prévia de eventos cardiovasculares e sob terapêutica estabilizada.

Deste modo, pretendemos realizar em Portugal um estudo pioneiro, que recorresse a metodologia semelhante à utilizada em estudos internacionais publicados que analisaram o valor prognóstico CV da MAPA, e que pudesse ser com estes confrontado, sobretudo tendo em conta as diferentes prevalências relativas dos eventos cardiovasculares e as especificidades da situação em Portugal.

O diagnóstico de Hipertensão Arterial através da determinação da PA pelo esfigmomanómetro de mercúrio e pelo método auscultatório remonta ao início do século XX. Posteriormente, surgiram os aparelhos aneróides e, recentemente, os automáticos²⁷¹ de medição da pressão arterial. A metodologia dessa determinação baseia-se em procedimentos definidos por recomendações detalhadas⁷. Na década de 1960, surgiu a monitorização ambulatoria da pressão arterial (MAPA)¹², que acrescentou novas potencialidades em termos de diagnóstico e em termos de prognóstico. Através da MAPA foi possível caracterizar a variabilidade da PA ao longo das 24 horas^{56-59, 272} em especial por registo intra-arterial^{58, 61-63}, a subida tensional matinal⁶⁴, a queda tensional nocturna^{79, 97} e, mais recentemente, inferir o grau de distensibilidade dos vasos (AASI)¹⁹⁴. Actualmente, é quase consensual considerar o MAPA superior à medição da PA casual em termos prognósticos^{15-30, 32-36, 273, 274} havendo apenas um estudo³¹, que, ao não encontrar a superioridade da MAPA em relação às outras formas de registo da pressão arterial, encontrou antes um valor prognóstico aditivo quando várias formas de registo tensional (casual, por auto medição e por MAPA) foram consideradas em conjunto.

Pretendeu-se, no estudo presente, avaliar longitudinalmente e num estudo prospectivo observacional o papel prognóstico da MAPA numa população de 1200

doentes hipertensos. Esta população foi referenciada para execução de MAPA ao Serviço de Cardiologia do Hospital Infante D. Pedro EPE, à Unidade de Hipertensão e Risco CV do Hospital Pedro Hispano e à Clínica Moss/Cross. Foram excluídos os hipertensos que apresentavam história prévia de eventos cardiovasculares, e todos aqueles que, quando tratados farmacologicamente, não se encontravam estabilizados do ponto de vista terapêutico há pelo menos três meses, ou que por qualquer motivo não satisfaziam os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Assim, no presente estudo avaliamos o valor prognóstico dos vários itens extraídos da MAPA, nomeadamente dos valores médios da PA sistólica e diastólica obtidos nas 24 horas, no período diurno e no período nocturno e da descida nocturna da PAS e da descida nocturna da PAD, entre outros. Essa análise, foi efectuada com os valores tensionais não ajustados e ajustados a outras variáveis de confusão (idade, género, índice de massa corporal, hábitos tabágicos, diabetes, medicação anti hipertensora e antidiabética, pressão casual) e aos diversos parâmetros extraídos da MAPA.

Dos resultados apresentados pode-se concluir que:

A associação de factores de risco CV e a sua expressão quantitativa, associa-se a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares.

No nosso estudo, com um follow-up de 8,2 anos que incluiu 1200 doentes, a estratificação de risco CV avaliada na inclusão, permitiu identificar 401 indivíduos (33,4%) com risco CV elevado – muito elevado de acordo com as orientações da ESH/ESC 2007. Entretanto, durante o seguimento constatamos um total de 152 primeiros eventos cardiovasculares, com um predomínio de AVC (n=79) vs eventos coronários (n=51), o que se poderá considerar dentro do intervalo estimável de probabilidade de evento CV a 10 anos, calculada segundo esta estratificação de risco. Comparativamente aos indivíduos sem eventos, a população que sofreu eventos era inicialmente mais idosa, com um predomínio de homens vs mulheres e de diabéticos apresentando no momento da inclusão valores mais elevados da PA casual e ambulatória de 24 horas e uma menor queda tensional nocturna. Estes dados permitem concluir, num contexto de risco CV global, que a coexistência de vários factores de risco tal como a observámos, se associa a maior probabilidade de eventos CV, aliás de acordo com as orientações gerais.

O valor preditivo do risco cardiovascular da MAPA é superior ao da PA casual.

No nosso estudo 1, os valores da PA casual sistólica associaram-se a risco acrescido de evento CV global e de AVC, mas não de DC, apenas quando não ajustados às designadas variáveis de confusão, perdendo significado estatístico quando ajustados a quaisquer destas variáveis. Em contraste, os valores da PA sistólica de 24h, diurna e nocturna, mesmo quando ajustados para as variáveis de confusão e para a PA casual, assumiram valor preditivo significativo de eventos CV totais e de AVC, embora não de eventos coronários. Estes dados permitem sustentar a conclusão que a MAPA é superior à PA casual como preditor dos eventos CV e do AVC nesta população. A ausência de valor preditivo da MAPA relativamente aos eventos coronários pode explicar-se, quer pelo número limitado de eventos coronários registados na nossa amostra, quer por uma eventual menor dependência dos eventos coronários relativamente aos valores da pressão arterial, sobretudo se comparada com a relação observada com o AVC.

Estes resultados corroboram os resultados observados em outros estudos^{15, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28-35, 274}. No entanto, há estudos^{20, 22, 23, 26} em que a PA casual manteve valor preditivo para mortalidade CV com significado estatístico, quando ajustada a outras variáveis que não a MAPA. Numa análise multivariada, a MAPA demonstrou superioridade preditiva relativamente à PA casual^{20, 75}.

O valor preditivo do risco cardiovascular dos valores da PAS da MAPA é superior aos valores da PAD da MAPA.

Quando se analisou (estudo 1) o valor preditivo de risco CV dos diferentes períodos da MAPA, encontrou-se um risco relativo com significância estatística para os valores da PA de 24h, diurnos e nocturnos (sistólica e diastólica) relativamente a eventos CV globais e AVC, mas não à DC.

Porém, o valor preditivo dos valores da PA sistólica (de 24h, diurnos e nocturnos) manteve-se significativo para eventos CV globais e AVC (embora não para DC), quando ajustados aos respectivos valores da PA diastólica (de 24h, diurnos e nocturnos). Contudo, o inverso não se verificou, i.e., o valor preditivo da PA diastólica (de 24h, diurnos e nocturnos) desapareceu, quando ajustado aos respectivos valores da PA sistólica. Podemos, assim, concluir que o valor preditivo dos valores da PA sistólica de qualquer dos períodos do registo de 24 horas é superior ao dos valores diastólicos durante os mesmos períodos.

Outros estudos^{20, 23, 31, 70, 73} encontraram também valor preditivo significativo dos valores tensionais sistólicos e diastólicos da PA 24h relativamente a eventos cardiovasculares. Contudo, nesses estudos o ajustamento recíproco entre os valores da PAS de 24 h e PAD 24h não foi efectuado. Alguns desses estudos^{20,70, 73}, que analisaram segundo o mesmo modelo estatístico, o valor preditivo dos valores arteriais sistólicos e dos valores arteriais diastólicos, encontraram maior valor preditivo de risco CV nos valores arteriais sistólicos comparativamente aos valores arteriais diastólicos. Outros estudos apreciaram separadamente o valor preditivo dos valores arteriais sistólicos e dos valores arteriais diastólicos respectivamente nos períodos diurnos e nocturnos^{19, 23, 31, 70, 254, 273, 274}. Alguns destes estudos, encontraram para ambos os valores arteriais diurnos e nocturnos (sistólicos e diastólicos), poder discriminativo significativo de risco CV^{19, 31, 274}. Outros, encontraram menor valor prognóstico nos valores arteriais diastólicos⁷⁰. Por outro lado, numa análise de uma população de idosos, foi reportado maior valor preditivo para mortalidade global e CV nos valores arteriais diastólicos²³, resultado que foi questionado pelos próprios autores²³, já que contraria os descritos na literatura^{32,171}. Na realidade, o estudo de Framingham¹⁷¹, que analisou uma população de idosos concluiu que, como preditores de prognóstico CV, os valores arteriais sistólicos casuais eram superiores aos diastólicos. Alguns outros estudos cingiram a sua análise apenas aos valores arteriais sistólicos, já que não encontraram qualquer valor prognóstico nos valores arteriais diastólicos^{16, 32}.

Atendendo ao grupo etário dos nossos doentes, é possível que, à semelhança do observado em outros estudos relativamente à PA causal, a PA diastólica de 24h, diurna e nocturna, perca progressivamente valor preditivo de risco, o que muito provavelmente se relaciona com o aumento da rigidez aórtica, condicionando aumento da pressão diferencial. É sabido que os valores tensionais se vão modificando com a idade; com o aumento da idade, os valores arteriais sistólicos sobem e os valores diastólicos descem, com conseqüente aumento da pressão diferencial - PP¹⁵⁷⁻¹⁶³. Com o aumento da idade, os valores arteriais sistólicos e a PP tornam-se mais preditivos que os valores diastólicos e, para os mesmos valores sistólicos, observa-se uma relação inversa relativamente aos valores diastólicos^{158, 275-277}. Numa meta-análise efectuada em 2002² e que abrangeu 61 estudos prospectivos que avaliaram a PA sistólica e a PA diastólica obtida em consultório, ambas foram igualmente predictoras da mortalidade CV e AVC. Vários estudos sugerem que a partir da meia idade^{166, 167} e no doente idoso^{37, 278}, a PP exprime a melhor associação da PA com mortalidade CV.

O presente estudo apresenta uma população com uma idade média de $49,5 \pm 12$ anos. Porém, o grupo dos indivíduos com evento CV é significativamente mais idoso ($58,9 \pm 11$ anos), pelo que a idade talvez possa explicar, parcialmente, a preponderância do valor preditivo dos valores arteriais sistólicos quando comparado com os valores diastólicos.

O valor preditivo do risco cardiovascular dos valores da PA do período noturno da MAPA é superior ao dos valores da PA durante o período diurno

No nosso estudo (estudo 1), analisamos o valor preditivo dos valores arteriais sistólicos e diastólicos diurnos vs o valor preditivo dos valores arteriais sistólicos e diastólicos noturnos. Quando, no mesmo modelo, se incluíram os valores arteriais diurnos e os noturnos (sistólicos e diastólicos), apenas os valores arteriais noturnos (sistólicos e diastólicos) se mantiveram significativos para prognóstico de eventos CV globais e AVC.

A superioridade encontrada para o período noturno poderá estar relacionada com a maior estabilidade tensional desse período, contrariamente ao período diurno, que é afectado pelo *stress* emocional e pela actividade física^{73, 74}, sugerindo assim que os valores tensionais noturnos traduzem melhor o real efeito da PA sobre o organismo.

Acresce que o valor preditivo dos valores da PA sistólica noturna foi superior ao da PA sistólica diurna e o dos valores da PA diastólica noturna foi superior ao da PA diastólica diurna.

Os estudos que compararam o significado dos valores da PA noturna vs diurna são escassos e de resultados nem sempre concordantes. Diferenças nas populações e no tipo de eventos CV considerados poderão explicar estas aparentes discrepâncias. Vários estudos analisaram os valores tensionais sistólicos diurnos e noturnos isoladamente, encontrando maior valor preditivo nos valores arteriais sistólicos noturnos^{15, 20, 25, 136, 254, 279}, enquanto outros encontraram o mesmo poder discriminativo¹⁹ para estes valores (noturno e diurno), quando se analisaram simultaneamente eventos cardiovasculares fatais e não fatais. No entanto, quando se analisaram especificamente o enfarte agudo do miocárdio e o AVC, apenas os valores arteriais sistólicos diurnos mantiveram significado preditivo¹⁹.

Quando ambos os períodos, diurno e noturnos, foram analisados no mesmo modelo de análise multivariada^{15, 70, 72, 73, 20, 23, 27, 74, 78}, encontraram-se resultados diferentes conforme o evento analisado^{72, 74}, ou superioridade nos valores arteriais sistólicos noturnos^{15, 20, 70, 73} ou, ainda, nos valores arteriais sistólicos diurnos⁷⁸.

Outros autores analisaram o valor preditivo de risco CV dos valores arteriais diastólicos^{15, 19, 20, 23, 72, 73, 254, 279}: Quando o valor preditivo dos valores tensionais diastólicos diurnos e noturnos foi analisado separadamente, verificou-se significado estatístico na relação destes com prognóstico CV^{23, 72}, registrando-se ou superioridade dos valores arteriais diastólicos noturnos^{15, 20}, ou apenas dos valores arteriais diastólicos diurnos¹⁹. Em outros estudos, não se detectou qualquer relação estatisticamente significativa independente da PAD diurna e noturna com prognóstico CV⁷⁰.

Nos estudos em que foram analisados os valores arteriais diastólicos diurnos e noturnos no mesmo modelo de análise multivariada^{20, 23, 72}, ou não foi encontrada nenhuma preponderância²³ de quaisquer deles, ou observou-se, tal como no presente estudo, superioridade nos valores arteriais diastólicos noturnos^{20, 72}.

O valor preditivo do risco cardiovascular da queda tensional noturna (sobretudo da PA sistólica) é independente do da PA 24 horas

Analisamos o valor preditivo de risco CV da relação noite/dia dos valores tensionais sistólicos e diastólicos assumidos como uma variável contínua, e constatamos uma relação inversa entre esta variável e a ocorrência de eventos CV globais e de AVC, que persistiu mesmo quando a relação noite/dia foi ajustada a variáveis de confusão.

O valor preditivo para eventos CV globais da relação noite/dia da PAS manteve-se significativo, mesmo quando a variável foi ajustada à PAD 24 horas, enquanto a relação noite/dia da PAD perdeu significado estatístico quando ajustada à PAS 24h. Estes resultados indicam que a relação noite/dia da PA prediz, de forma independente, o risco CV e que a descida noturna da PAS tem valor preditivo de risco CV superior à descida noturna da PAD.

Outros estudos analisaram também o valor preditivo de risco CV da relação noite/dia da PAS e da PAD^{72-74, 15}. Foi descrito que menores descidas tensionais noite/dia se associavam a maior incidência ou de AVC⁷⁴, ou de eventos CV globais^{15, 72-74}. Quando, no mesmo modelo, esta relação era ajustada à PAS 24 horas, só em alguns estudos se manteve o valor preditivo para os valores arteriais sistólicos e diastólicos^{28, 280} ou apenas

para os valores arteriais diastólicos⁷³. Os objectivos gerais destes estudos eram distintos, sendo que alguns só prognosticaram a mortalidade CV⁷², mas não a morbilidade e mortalidade combinadas.

As diferenças encontradas entre os resultados do presente estudo e os descritos por outros autores, poderão ser explicadas pelas diferenças da população estudada e dos critérios de inclusão. O presente estudo analisou eventos fatais e não fatais, enquanto outros analisaram apenas eventos fatais^{20, 23, 281, 282}. Também não foram incluídos no presente estudo, indivíduos com história prévia de eventos CV globais, contrariamente a outros estudos^{14, 20, 32, 72, 74, 283}.

Durante o período nocturno, o valor preditivo de risco CV da PA é superior nas primeiras 4 horas deste período.

Analisamos ainda o valor preditivo do risco CV da PA registada em cada um dos seis períodos de 4 horas do registo tensional das 24 horas (estudo 1). O presente estudo demonstrou, julgamos que pela primeira vez na literatura, que, de todos os intervalos de 4 horas considerados, aquele em que a PA regista o valor preditivo de risco CV mais elevado é o das primeiras quatro horas do registo nocturno. Concretamente, verificámos que os valores arteriais sistólicos registados nesse período apresentam maior valor preditivo relativamente a eventos CV globais e AVC, mesmo após ajustamento para as variáveis de confusão e para a PAS 24h. Por outro lado, os valores arteriais diastólicos nesse período, foram discriminativos para DC, mesmo após ajustamento para as variáveis de confusão e PAD 24h.

Continua a ser alvo de discussão a razão porque os valores tensionais do período nocturno são os que se associam de forma mais robusta ao risco CV, sobretudo quando comparados com os do período diurno. Alguns autores sugerem ser o período nocturno aquele em que a PA é a mais representativa da PA real⁷³ onde não se observa a interferência da actividade física e emocional que é própria do período diurno⁹⁹. A hipótese de causalidade reversa não deve ser porém excluída, ou seja, a elevação tensional nocturna poderia não ser a causa mas sim a consequência de anomalia cardiovascular subjacente dotada de desequilíbrio simpático-vagal, por sua vez mais susceptível quer de eventos cardiovasculares quer de se associar a anormal elevação da PA nocturna.

No presente trabalho, não foi encontrada a razão específica para as primeiras quatro horas do período noturno serem as que apresentam maior poder discriminativo de risco CV. Coloca-se, contudo, a hipótese de este período corresponder mais precisamente ao período de sono real dentro do período de descanso noturno. Na realidade, os eventos CV e as PA noturnas elevadas, nomeadamente a ausência da queda tensional noturna, têm sido associados a mecanismos comuns, como a hiperestimulação do sistema nervoso simpático^{99, 122, 125, 126} e/ou a atenuação da actividade vagal^{121, 124}, à elevada sensibilidade ao sódio associada ao seu consumo excessivo^{99, 120} e a alterações da produção da melatonina no período de obscuridade²⁸⁴, havendo estudos que associam o padrão *non-dipper* à diminuição da produção da melatonina²⁸⁵. Por outro lado, é nas primeiras horas do sono que em condições normais a PA apresenta os valores mais baixos (mais protectores) coincidindo com o período em que o sono é mais profundo. Poder-se-ia admitir que perante patologia cardiovascular subjacente (mesmo que silenciosa) e/ou a aumento da actividade simpática¹²⁸ capazes de perturbar o controlo da PA durante a noite, qualquer alteração deste período particularmente protector se repercutiria no aumento do risco de eventos CV.

Ausência de valor preditivo independente da frequência cardíaca das 24 horas e da subida matinal da PA

Foi objectivo do presente estudo (estudo 1), analisar o valor preditivo de risco CV da FC obtido pela MAPA. Quando se analisou o valor preditivo da FC ajustada a outras variáveis de confusão, a FC 24 h apresentou um valor preditivo significativo de eventos CV globais, mas não de AVC, nem de DC, sugerindo assim um limitado poder discriminativo.

Vários estudos relacionam a FC medida em consultório ou obtida através de MAPA com a mortalidade total avaliada em hipertensos^{164, 226, 227} e na população em geral^{216, 219, 220, 222}. No entanto, tal relação não foi confirmada por outros^{31, 226, 230, 286}.

Dos vários estudos referidos, apenas Ben Dov et al¹⁶⁴ encontraram forte correlação entre a ausência de queda noturna da FC e a mortalidade global. Por outro lado, Eguchi et al.²⁸⁷ encontraram relação entre a FC e a mortalidade CV, mas não entre este parâmetro e a mortalidade global. Verificou-se haver significado entre a atenuação da relação Noite/Dia da FC para eventos fatais e não fatais CV²³⁰, mas não para AVC²³⁰,

o que levou esses autores a concluir que a FC é fraco preditor, um pouco à semelhança dos resultados encontrados no presente estudo.

Um dos índices da MAPA avaliados neste estudo mas que não foram incluídas nas tabelas e gráficos foi a designada subida matinal da pressão arterial e a pressão arterial ao levantar as quais foram calculadas pela metodologia descrita por Kario⁶⁷ e pelo autor desta dissertação em trabalho anteriormente publicado²⁸⁸. Existe controvérsia sobre o valor preditivo de risco CV destes parâmetros¹³⁶. No estudo presente, e à semelhança de estudo anterior²⁸⁸ não encontramos valor preditivo significativo (ajustado e não ajustado) de qualquer destas variáveis relativamente a quaisquer dos eventos estudados.

O valor preditivo de eventos cardiovasculares da MAPA é superior no género feminino vs masculino, apesar da maior incidência de eventos cardiovasculares no homem.

Um dos objectivos deste trabalho (trabalho 2), foi analisar a população de hipertensos que foi referenciada para execução de MAPA, segundo o género.

A incidência global de eventos CV e de eventos coronários foi superior nos homens. Numa análise multivariada e após ajustamento para variáveis de confusão, o género masculino apresentou risco significativamente superior para qualquer evento CV global e para eventos coronários (HR 1,38 e 1,57, respectivamente). A incidência de AVC não diferiu entre géneros, o que poderá dever-se ao facto de o presente estudo avaliar uma população portuguesa de hipertensos onde o AVC prepondera⁶ e de a população feminina com eventos ser consideravelmente mais idosa que a masculina (62±11 vs 57±11 anos).

Existem diferenças entre o género relativamente à incidência de eventos cardiovasculares, à idade de aparecimento dos mesmos, ao diagnóstico e ao prognóstico^{243, 244, 250}. Os eventos CV são mais frequentes no sexo masculino²⁵⁰, facto confirmado em vários estudos longitudinais^{72, 73, 76, 259}. Surgem na mulher mais tarde, com uma diferença relativa ao homem em média de 10 anos^{243, 250}. Contudo, esta diferença atenua-se com a menopausa²⁴⁴. Várias hipóteses tentam explicar essa diferença, e são discutidas no trabalho 2 (discussão).

No nosso estudo, os valores da MAPA, foram genericamente mais elevados nos homens que apresentaram também valores mais elevados de triglicédeos, glicemia e ácido úrico enquanto que a colesterolémia foi mais elevada nas mulheres. O poder preditivo da MAPA relativamente aos eventos CV diferiu consoante o género analisado.

Na mulher, os valores da PAS de 24h, dia e noite foram discriminativos para eventos CV globais e AVC, mesmo quando ajustados às variáveis de confusão e aos respectivos valores diastólicos. Estes dados confirmam o predomínio dos valores sistólicos sobre os diastólicos observados na população geral. A queda nocturna não apresentou valor preditivo independente dos valores da PAS 24 horas. No homem, somente os valores da PA sistólica nocturna e a queda tensional nocturna ajustados às variáveis de confusão discriminaram eventos CV globais e AVC, enquanto que os valores da PAS de 24h e diurnos somente se associaram significativamente ao AVC. Deste modo, o estudo presente sugere que, globalmente, os valores da MAPA serão melhores discriminantes de risco CV global na mulher que no homem.

Outro dado relevante do presente estudo, é a importância na mulher da PP obtida a partir da MAPA (facto não observado no homem). O *cut off* de 55 mmHg da PP foi discriminativo, na mulher, para qualquer evento CV global, AVC e DC. Outros estudos, embora nem todos^{72, 73, 76, 259}, encontraram também maior poder discriminativo da MAPA na mulher relativamente ao homem⁷². Este dado pode ser explicado pelo facto de as mulheres em geral serem de menor estatura e a sua árvore arterial ser menos longa ocasionando ondas de reflexão mais precoces²⁵⁰. Alguns autores referem ainda maior rigidez arterial atribuída à ausência de estrogénios com o envelhecimento^{289, 290}, justificando assim que no caso da mulher a PP possa ser mais elevada²⁵⁰. A PP é um marcador de risco CV independente, principalmente a partir da meia-idade, facto referido nas *guidelines* de ESH/ESC de 2007²⁹¹. Vários estudos encontraram valor prognóstico da PP^{165, 168, 172, 175, 176, 180}, particularmente na mulher¹⁶⁷ ou a PP teve maior poder discriminativo na mulher comparativamente com o homem²⁶³.

Impõe-se a reclassificação do padrão non-dipper da queda tensional nocturna relativamente à estratificação do risco cardiovascular

Tal como foi referido na Introdução, existe controvérsia sobre o significado prognóstico cardiovascular da classificação da queda tensional nocturna, nomeadamente do padrão *non-dipper* relativamente aos restantes padrões. Um dos aspectos críticos relaciona-se com a reprodutibilidade deste padrão em doentes hipertensos, nomeadamente quando os valores de queda percentual da PA nocturna se situam entre os 5 e 9,9%.

O presente estudo (estudo 3), colocou em causa a subdivisão habitual da queda tensional nocturna do padrão *non-dipper*. Face aos argumentos referidos, procedeu-se à subdivisão do padrão *non-dipper* em non-dipper 1 (ND-1) (referente aos hipertensos que apresentam uma descida tensional sistólica situada entre 0-4,9%) e non-dipper 2 (ND-2) (referente aos hipertensos que apresentam uma descida tensional sistólica situada entre 5-9,9%), estes últimos teoricamente mais susceptíveis a sofrerem de problemas de reprodutibilidade e de possível erro de classificação.

Em primeiro lugar, verificamos que os doentes com o padrão *reverted-dipper* (RD), i.e., com valores tensionais nocturnos superiores aos diurnos, são os que apresentam pior prognóstico CV (maior incidência de eventos CV globais e de AVC), quando comparados com os doentes *dippers* com padrão de descida tensional nocturna “fisiológica”, o que confirma os resultados apresentados por outros autores^{25, 28, 76, 116-118}. De facto, tal como observado por outros autores^{25, 28, 116}, estes doentes eram mais idosos, apresentavam maior incidência de diabetes e maiores lesões de órgão-alvo, comparativamente aos restantes padrões, o que poderia em parte explicar os dados observados neste estudo.

Contudo, documentamos pela primeira vez na literatura que: primeiro, de entre os doentes *non-dipper*, os ND-1 apresentavam um prognóstico CV não só significativamente pior que os doentes ND-2, mas muito semelhante ao do indivíduos classificados como RD, e segundo, que os doentes *non-dipper* classificados como ND2 (descida tensional sistólica entre 5-9,9%) se aproximavam em termos de risco CV dos doentes com padrão fisiológico i.e. *dipper*. De facto comprovando que a classificação *non-dipper* clássica é imprecisa como estratificador de risco, quando se comparou o padrão ND1 vs ND2, encontramos nos ND1 vs ND2 maior incidência de eventos CV globais e AVC (HR cerca

de 2.3 vezes superiores) igualmente expressas nas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier.

Com o presente estudo, pode-se assim concluir que, comparativamente com o padrão *dipping*, o padrão *non dipping* está relacionado com uma maior incidência de eventos CV e AVC mas apenas nos doentes com queda tensional nocturna inferior a 5%, enquanto o risco CV dos ND com queda entre 5 e 9,9% não difere dos *dippers*. Tal pressupõe uma reclassificação do padrão *non dipper*.

Perante tais resultados, é possível questionar sobre o valor prognóstico do padrão classicamente referido como *non-dipper*, sugerindo tratar-se de uma população heterogénea de hipertensos com risco CV muito dissemelhante em que somente os doentes com descida tensional percentual inferior a 5% apresentam efectivamente risco CV acrescido. Um dos factores desta heterogeneidade poderá ser a baixa reprodutibilidade da queda tensional nocturna^{94, 129-132} nomeadamente do padrão ND^{94, 129} nos doentes com descida nocturna entre 5-9.9%. É possível especular que um número considerável de doentes ND2 poderiam estar erroneamente classificados como *non-dipper* e serem na realidade *dippers* aquando da repetição de um segundo MAPA. Este facto não pode contudo ser provado no presente estudo, pois não foi realizada segunda avaliação por MAPA. Porém numa meta-análise recente Fagard et al. também não foram encontradas diferenças de prognóstico entre doentes hipertensos *dipper* e *non-dipper*⁷⁶. Na medida em que neste estudo a população *non-dipper* foi classificada (descida nocturna entre 0-9.9%) sem qualquer subdivisão, estes dados parecem reforçar a hipótese levantada pelo presente trabalho.

O indice de rigidez arterial (AASI) obtido com a MAPA prediz risco cardiovascular mas genericamente não acrescenta valor à pressão diferencial.

Existem marcadores definidos de rigidez arterial, indirectos - pressão diferencial (PP) e directos - velocidade de onda de pulso (VOP), com valor prognóstico CV bem definido^{37, 75, 165, 169, 170, 178, 179, 185, 187-191, 291, 292}. A VOP tem sido advogada como o método padrão de avaliação da rigidez arterial¹⁹². Recentemente, alguns autores sugeriram que a partir dos valores arteriais sistólicos e diastólicos da MAPA, era possível determinar um novo índice de *compliance* arterial que denominaram de "*ambulatory arterial stiffness index*" (AASI)¹⁹⁴, com valor prognóstico relativamente a lesões de órgão alvo^{202, 203} e em termos de prognóstico CV^{75, 195, 197} mesmo quando ajustado à PP^{75, 195, 197} ou à VOP^{75, 230}.

Contudo, alguns autores questionaram o valor desse novo índice²⁰⁶⁻²¹⁰ sugerindo que o AASI dependeria da queda tensional nocturna^{209, 293} facto que não foi confirmado por outros autores¹⁹⁸. Autores defendem ainda que o AASI depende da duração do período diurno e nocturno e da actividade física de dia, já que estes factores afectam os valores sistólicos e diastólicos e, conseqüentemente, o valor do AASI¹⁹⁸. Por último, há autores que questionam a própria reprodutibilidade intraindividual do AASI²¹¹.

No estudo 4, pretendeu-se avaliar qual o papel preditivo de risco CV do AASI nos 1200 hipertensos incluídos no *follow-up*. Encontramos uma correlação significativa do AASI com a VOP, facto observado também por outros autores¹⁹⁴. O AASI demonstrou no presente estudo, estratificar o risco CV da amostra. De facto, os valores de AASI tornaram-se significativamente mais elevados, à medida que o risco CV da amostra aumentava, quando definido segundo as recomendações Europeias (ESH/ESC, 2007)²⁹¹. Utilizando como *cut off* o valor da mediana do AASI na população estudada (dado não haver na literatura definição de limites de normalidade), verificamos que os valores do AASI acima da mediana associaram-se a maior incidência de eventos CV globais e de AVC comparativamente aos valores abaixo da mediana.

Tal como seria de esperar, também outro parâmetro indicador indirecto de rigidez arterial i.e. a pressão diferencial da PA de 24 horas (PP 24h) permitiu prever eventos cardiovasculares para valores de PP 24h \geq a 55 mmHg.

Porém, quando os valores de AASI foram ajustados a outras variáveis de confusão e à PP de 24h o valor prognóstico de AASI perdeu significado enquanto que o valor prognóstico da PP 24h persistiu quando ajustado aos valores de AASI. Estes dados mostram que o AASI não apresenta valor prognóstico adicional ao da PP 24h e poderão limitar a sua utilidade. Porém, após se dividir a amostra segundo o “*cut off*” de 55 mmHg da PP 24h, os valores de AASI acima da mediana foram adicionalmente discriminativos para qualquer evento CV nos indivíduos que apresentavam uma PP inferior a 55 mmHg e para AVC para os indivíduos que apresentavam valores de PP24h superiores a 55 mmHg.

Assim, concluímos que o AASI é um marcador de estratificação de risco CV e que se correlaciona com o marcador de rigidez aórtica (VOP) mais utilizado em clínica. Para além disso, pode prever futuros eventos cardiovasculares e em algumas situações, acrescentar valor prognóstico à PP 24h, embora não permita substituir a PP24h.

Capítulo VII - Limitações do Estudo

O presente estudo têm algumas limitações, algumas das quais são frequentemente identificadas e partilhadas por outros trabalhos deste tipo:

- Por ser um estudo prospectivo, não foi possível controlar quaisquer alterações que possam ter ocorrido ao longo do período de *follow-up*, relativamente a terapêutica anti-hipertensora ou outra e ao controlo tensional, se bem que esta seja uma limitação presente em todos os estudos até hoje publicados nesta área.

- Uma vez que não foi possível obter um diagnóstico preciso das causas de todos os casos de óbito, havendo um número significativo (n=22) de causas desconhecidas (designadas como morte indeterminada), este facto prejudicou qualquer análise em separado da relação da MAPA com eventos CV fatais e não fatais.

- O número limitado de eventos CV registado durante o *follow up* poderá ter diminuído o poder estatístico da análise do valor prognóstico da MAPA, sobretudo relativamente aos eventos menos frequentes, i.e., em relação aos eventos coronários. Do mesmo modo, este facto diminuiu a capacidade de análise de alguns subgrupos, tais como indivíduos não tratados vs tratados, diabéticos vs não diabéticos, etc.

- Por não ter sido possível efectuar um segundo registo de MAPA nos mesmos indivíduos, não foi possível testar a hipótese colocada no presente trabalho da possível má reprodutibilidade do padrão *Non dipper*, sobretudo para valores da descida nocturna no intervalo 5,0-9,9%.

- A generalização dos resultados deste estudo a toda a população portuguesa hipertensa está obviamente limitada, uma vez que os requisitos de representatividade nacional da amostra não foram contemplados nos critérios de inclusão.

Capítulo VIII- Conclusões

Em conclusão, e após relacionarmos os resultados que obtivemos no presente trabalho, e que tentamos analisar nas páginas precedentes com os dados de outros investigadores, podemos afirmar que, numa população de hipertensos portugueses sem história prévia de eventos cardiovasculares e seguida durante uma média de 8,4 anos após registo da PA por MAPA de 24h,

- O valor prognóstico da MAPA é superior ao da PA casual como preditor de eventos CV globais e de AVC.
- Globalmente, os valores da MAPA são melhores discriminantes de risco de eventos CV globais e de AVC na mulher que no homem.
- De entre os valores da MAPA, o valor preditivo de risco CV dos valores sistólicos (de 24 h, diurnos e nocturnos) é superior ao dos respectivos valores diastólicos
- De entre os valores da MAPA, o valor preditivo de risco CV dos valores tensionais nocturnos é superior ao dos valores tensionais diurnos.
- De todos os intervalos de 4 horas do registo de 24 horas, aquele em que a PA regista o valor preditivo de risco CV mais elevado é o das primeiras quatro horas do registo nocturno.
- A FC de 24 horas é um fraco preditor de risco CV e de AVC
- Os padrões *non-dipper* e *reverted-dipper* de queda tensional nocturna associam-se a pior prognóstico CV relativamente ao padrão *dipper*.
- Dentro do padrão *non-dipper* somente os doentes com queda tensional nocturna entre 0-4.9% *-non-dippers 1* (mas não os doentes com queda tensional nocturna entre 5.0-9.9% *-non-dippers 2*) apresentam risco CV superior ao do padrão *dipper* e semelhante ao do padrão *reverted-dipper*. Este achado poderá justificar a reclassificação do padrão *non-dipper* e a ponderação do risco CV a ele associado.
- AASI é um marcador de estratificação de risco CV e que se correlaciona com o índice de rigidez aórtica (VOP) mais utilizado em clínica. Para além disso pode predizer futuros eventos cardiovasculares e em algumas situações, acrescentar valor prognóstico à PP 24h, embora não permita substituir a PP24h.

Estas são as conclusões que retiramos do nosso trabalho e que nos propomos defender.

Capítulo XIX - Perspectivas Futuras

Nenhum trabalho científico é capaz de esgotar plenamente um assunto e arrogar-se a proporcionar soluções definitivas e, como dizia Bernard Shaw “ a ciência nunca resolve um problema sem criar outros dez”. O trabalho presente, embora pioneiro em Portugal, pretendeu apenas contribuir modestamente para melhorar o conhecimento do valor preditivo de risco CV da MAPA 24h numa população hipertensa sem eventos CV prévios. Algumas das suas limitações são por nós facilmente reconhecidas e identificadas. Não obstante as inevitáveis lacunas, o trabalho presente tem implicações actuais e futuras.

O nosso trabalho, ao confirmar a superioridade da MAPA de 24 horas (relativamente a outras técnicas de registo da PA) como preditor de risco CV e particularmente de AVC, vem reforçar a necessidade de recurso crescente a esta técnica como forma de otimizar o diagnóstico, a estratificação do risco CV, a terapêutica anti-hipertensora e o controlo tensional com o objectivo da prevenção dos eventos CV e particularmente do AVC. A proposta de reclassificação de perfil *non-dipper* permitirá otimizar na prática o valor prognóstico deste perfil de queda tensional nocturna.

Quanto às perspectivas futuras, o nosso trabalho constitui um desafio a nós próprios e a outros investigadores para prosseguirem outros estudos deste tipo que possam alargar as perspectivas e permitam minimizar as limitações do presente. Poderemos antecipar alguns destes novos caminhos através de:

- a) aumento da dimensão e da diversidade da amostra (p.ex, comparando indivíduos com e sem prévios eventos, ou analisando separadamente doentes submetidos a diferentes tipos de tratamentos, diabéticos, etc.).
- b) prolongamento do seguimento.
- c) um controlo mais rigoroso das modificações clínicas operadas durante o seguimento.

Projectos deste tipo e outros poderão permitir extrair conclusões que o nosso trabalho não conseguiu propiciar, por exemplo na relação da MAPA com a mortalidade CV e com a ocorrência de eventos coronários, na presença ou ausência de curva em J dos vários

parâmetros da MAPA relativamente aos vários tipos de eventos CV fatais e não fatais e nos diferentes subgrupos de indivíduos (idosos, diabéticos, com prévios eventos, etc). As especificidades do nosso País traduzidas, por ex., na elevada prevalência do AVC, justificam por si só a implementação entre nós de trabalhos deste tipo.

Capítulo X - Bibliografía

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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;360:1903-13.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
4. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
5. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000. In.
6. Barros P dASJ. Portugal :Health system review. *Health Systems in Transition* 2007. 2007;9(5):1-140.
7. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
9. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
10. Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit* 2002;7:293-300.
11. Armitage P, Rose GA. The variability of measurements of casual blood pressure. I. A laboratory study. *Clin Sci* 1966;30:325-35.
12. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial Blood Pressure Measurements with a Portable Recorder in Hypertensive Patients: I. Variability and Correlation with "Casual" Pressures. *Circulation* 1964;30:882-92.
13. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *Jama* 1983;249:2792-8.
14. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension [published erratum appears in *Hypertension* 1995 Mar;25(3):462] [see comments]. *Hypertension* 1994;24:793-801.
15. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49:1235-41.
16. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-302.
17. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular Prognosis of "Masked Hypertension" Detected by Blood Pressure Self-measurement in Elderly Treated Hypertensive Patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
18. Celis H, Staessen JA, Thijs L, et al. Cardiovascular risk in white-coat and sustained hypertensive patients. *Blood pressure* 2002;11:352-6.
19. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *The New England journal of medicine* 2003;348:2407-15.
20. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005;46:156-61.
21. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-44.
22. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801-7.
23. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504.

24. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients : Advanced Silent Cerebrovascular Damage in Extreme Dippers. *Hypertension* 1996;27:130-5.
25. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7.
26. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of Coronary and Cerebrovascular Morbidity and Mortality by Direct Continuous Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Essential Hypertension. *Circulation* 1999;100:1071-6.
27. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000;18:847-54.
28. 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;20:2183-9.
29. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
30. Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001;19:2127-34.
31. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population: Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
32. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting Cardiovascular Risk Using Conventional vs Ambulatory Blood Pressure in Older Patients With Systolic Hypertension. *JAMA* 1999;282:539-46.
33. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:878-85.
34. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse Effect of Nighttime Blood Pressure on the Outcome of Lacunar Infarct Patients. *Stroke* 1998;29:570-6.
35. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta medica Austriaca* 1994;21:86-9.
36. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:876-81.
37. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse Pressure Not Mean Pressure Determines Cardiovascular Risk in Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-9.
38. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493-502.
39. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-7.
40. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E, et al. Ambulatory Blood Pressure Is Superior to Clinic Blood Pressure in Predicting Treatment-Induced Regression of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464-70.
41. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603-10.
42. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16:949-61.
43. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. In; 1991:S34-8.
44. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-6.
45. Drayer JI, Weber MA, DeYoung JL. BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983;143:90-2.
46. Giaconi S, Levanti C, Fommei E, et al. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:259-61.

47. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992;123:1307-11.
48. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and Arterial Target Organ Damage in Adults with Elevated Ambulatory and Normal Office Blood Pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564-72.
49. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-8.
50. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
51. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990;16:692-9.
52. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-36.
53. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782-95.
54. Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, Laragh JH. What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension* 1985;7:171-7.
55. Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, et al. Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1982;1:467-70.
56. Drayer JJ, Weber MA, DeYoung JL, Wyle FA. Circadian blood pressure patterns in ambulatory hypertensive patients: effects of age. *Am J Med* 1982;73:493-9.
57. James GD, Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring: assessing the diurnal variation of blood pressure. *Am J Phys Anthropol* 1991;84:343-9.
58. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
59. Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Clin Cardiol* 1991;14:557-62.
60. Richardson DW, Honour AJ, Fenton GW, Stott FH, Pickering GW. Variation in Arterial Pressure Throughout the Day and Night. *Clin Sci* 1964;26:445-60.
61. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Br Heart J* 1969;31:387-8.
62. Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *Br Med J* 1975;3:346-8.
63. Mancina 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.
64. DeQuattro V, Lee DD, Allen J, Sirgo M, Plachetka J. Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1988;11:1198-201.
65. Nishiyama A, Imai Y, Ohkubo T, et al. Determinants of circadian blood pressure variation: a community-based study in Ohasama. *Tohoku J Exp Med* 1997;183:1-20.
66. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22:1113-8.
67. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
68. 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;47:149-54.
69. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations. *Hypertension*;55:1040-8.
70. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240-5.
71. Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T, et al. Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. *Hypertens Res* 2000;23:323-30.
72. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
73. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.

74. Pickering T, Schwartz J, Verdecchia P, et al. Prediction of strokes versus cardiac events by ambulatory monitoring of blood pressure: results from an international database. *Blood Press Monit* 2007;12:397-9.
75. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens* 2006;24:2247-53.
76. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645-53.
77. García-Ortiz L, G mez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Pressure Monitoring* 2009;14:145-51 10.1097/MBP.0b013e32832e062f.
78. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243-50.
79. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
80. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992;5:180-6.
81. Suzuki Y, Kuwajima I, Kanemaru A, et al. The cardiac functional reserve in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal change in blood pressure. *J Hypertens* 1992;10:173-9.
82. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical Relevance of Nighttime Blood Pressure and of Daytime Blood Pressure Variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855-60.
83. Ben-Dov IZ, Ben-Arieh L, Mekler J, Bursztyn M. Blood pressure dipping is reproducible in clinical practice. *Blood Press Monit* 2005;10:79-84.
84. Hernandez-del Rey R, Martin-Baranera M, Sobrino J, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens* 2007;25:2406-12.
85. Kohno I, Takusagawa M, Yin D, et al. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:280-5.
86. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993;88:986-92.
87. <http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html#abpm>. 2003. (Accessed at
88. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855-60.
89. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Bmj* 1994;308:630-2.
90. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *Jama* 1982;247:992-6.
91. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Influence of age on the nocturnal fall of blood pressure and its modulation by long-acting calcium antagonists. *Clin Exp Hypertens A* 1990;12:1077-94.
92. Irving JB, Kerr F, Ewing DJ, Kirby BJ. Value of prolonged recording of blood pressure in assessment of hypertension. *Br Heart J* 1974;36:859-66.
93. Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992;5:386-92.
94. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit* 2007;12:101-6.
95. O'Shea JC, Murphy MB. Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping? *Am J Hypertens* 2000;13:601-6.
96. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 1988;12:11-9.
97. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, et al. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:896-9.
98. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983;68:477-83.
99. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:611-6.

100. Tilkian AG, Guillemainault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85:714-9.
101. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Schernthaler G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996;9:1139-43.
102. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens* 2001;19:1421-8.
103. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:360-4.
104. Barenbrock M, Spieker C, Hausberg M, Rahn KH, Zidek W, Kisters K. Studies on diurnal blood pressure variation in kidney diseases associated with excessive salt and water retention. *J Hum Hypertens* 1999;13:269-73.
105. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-7.
106. Profant J, Dimsdale JE. Race and Diurnal Blood Pressure Patterns : A Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 1999;33:1099-104.
107. Gosse P, Campello G, Roudaut R, Dallochio M. High night blood pressure in treated hypertensive patients: not harmless. *Am J Hypertens* 1988;1:195S-8S.
108. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1339-44.
109. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens* 1997;15:969-78.
110. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-9.
111. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994;12:947-53.
112. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991;22:603-8.
113. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. *Lancet* 1988;2:397.
114. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4:249-56.
115. Bjorklund K, Lind L, Andren B, Lithell H. The majority of nondipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study. *J Hypertens* 2002;20:1501-6.
116. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
117. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-7.
118. Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T, et al. Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2008;26:1571-6.
119. Redon J, Lurbe E. Nocturnal Blood Pressure Versus Nondipping Pattern: What Do They Mean? *Hypertension* 2008;51:41-2.
120. Stolarz K, Staessen JA, O'Brien ET. Night-time blood pressure: dipping into the future? *J Hypertens* 2002;20:2131-3.
121. Abate G, D'Andrea L, Battestini M, Zito M, Di Iorio A. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano)* 1997;9:408-14.
122. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71-6.
123. McGowan NJ, Gough K, Padfield PL. Nocturnal dipping is reproducible in the long term. *Blood Press Monit* 2009;14:185-9.
124. Polonia J, Amaral C, Bertoquini S, Martins L. Attenuation of heart rate recovery after exercise in hypertensive patients with blunting of the nighttime blood pressure fall. *Int J Cardiol* 2006;106:238-43.
125. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999;17:1805-11.

126. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Poncelet P, Mallion JM. Relationship between short-term and long-term blood pressure variabilities in essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 2001;15:41-8.
127. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1996;9:503-5.
128. Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, et al. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood pressure* 1995;4:232-7.
129. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *J Hum Hypertens* 2004;18:503-9.
130. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. *J Hypertens* 1995;13:1097-103.
131. Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000;13:1035-8.
132. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733-8.
133. Cuspidi C, Meani S, Lonati L, et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:647-53.
134. Palatini P, Mormino P, Canali C, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension* 1994;23:211-6.
135. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1998;11:403-9.
136. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
137. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1985;313:1315-22.
138. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
139. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60:801-6.
140. Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Repeated ambulatory monitoring reveals a Monday morning surge in blood pressure in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2004;17:1179-83.
141. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-Related Changes in 24-Hour Blood Pressure Profile: Effects of Age and Implications for Hypertension Management. *Hypertension* 2006;47:155-61.
142. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000;21:315-20.
143. Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10:505-10.
144. Kaneda R, Kario K, Hoshida S, Umeda Y, Hoshida Y, Shimada K. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005;18:1528-33.
145. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al. Morning Blood Pressure Peak, QT Intervals, and Sympathetic Activity in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2003;41:237-43.
146. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005;18:308-18.
147. Zakopoulos NA, Tsvigoulis G, Barlas G, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation Is Associated With Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension* 2005;45:505-12.
148. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: Relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29-33.
149. Rosito G, Gebara O, McKenna C, Solomon H, Muller J, Tofler G. Effect of sustained-release Verapamil on the morning systemic arterial pressure surge during daily activity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79:1252-5.

150. Pasic J, Shapiro D, Motivala S, Hui K. Blood pressure morning surge and hostility. *Am J Hypertens* 1998;11:245-50.
151. Leary A, Struthers A, Donnan P, MacDonald T, Murphy M. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J Hypertens* 2002;20:865-70.
152. Kario K. Morning Surge and Variability in Blood Pressure: A New Therapeutic Target? *Hypertension* 2005;45:485-6.
153. Portaluppi F, Bagni B, degli Uberti E, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, renin, aldosterone, cortisol, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1990;8:85-95.
154. Otto ME, Svatikova A, Barretto RBdM, et al. Early Morning Attenuation of Endothelial Function in Healthy Humans. *Circulation* 2004;109:2507-10.
155. Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG. Intraindividual reproducibility of blood pressure surge upon rising after nighttime sleep and siesta. *Hypertens Res* 2008;31:1859-64.
156. Wizner B, Dechering DG, Thijs L, et al. Short-term and long-term repeatability of the morning blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:1328-35.
157. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of Hypertension in the US Adult Population : Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
158. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
159. Lakatta EG. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. *Circulation* 2003;107:490-7.
160. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol* 1985;55:1179-84.
161. O'Rourke MF. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:204-11.
162. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990;8:393-405.
163. Uiterwaal CSPM, Anthony S, Launer LJ, et al. Birth Weight, Growth, and Blood Pressure : An Annual Follow-up Study of Children Aged 5 Through 21 Years. *Hypertension* 1997;30:267-71.
164. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Blunted Heart Rate Dip During Sleep and All-Cause Mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2116-21.
165. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.
166. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse Pressure : A Predictor of Long-term Cardiovascular Mortality in a French Male Population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
167. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
168. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-60.
169. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
170. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically Determined Pulse Pressure Is a Powerful Independent Predictor of Recurrent Events After Myocardial Infarction in Patients With Impaired Left Ventricular Function. *Circulation* 1997;96:4254-60.
171. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? : The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
172. Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Effect of Aging on the Prognostic Significance of Ambulatory Systolic, Diastolic, and Pulse Pressure in Essential Hypertension. *Circulation* 2001;104:783-9.
173. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered Age-Related Blood Pressure Pattern in Type 1 Diabetes. *Circulation* 2004;110:1076-82.
174. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Fasting Glucose and Insulin Concentrations Are Associated With Arterial Stiffness Indexes : The ARIC Study. *Circulation* 1995;91:1432-43.
175. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens* 2002;20:1743-51.

176. Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH, Stehouwer CD. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *J Hypertens* 2003;21:2035-44.
177. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetes and metabolic syndrome: a review. *Blood Press Monit*;15:1-7.
178. Chae CU, Pfeiffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. *JAMA* 1999;281:634-43.
179. Dolan E, Li Y, Thijs L, et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit* 2006;11:103-5.
180. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different Prognostic Impact of 24-Hour Mean Blood Pressure and Pulse Pressure on Stroke and Coronary Artery Disease in Essential Hypertension. *Circulation* 2001;103:2579-84.
181. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Predicting Stroke Using 4 Ambulatory Blood Pressure Monitoring-Derived Blood Pressure Indices: The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;48:877-82.
182. Safar ME, Smulyan H. Coronary ischemic disease, arterial stiffness, and pulse pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:724-6.
183. Kass DA. Ventricular Arterial Stiffening: Integrating the Pathophysiology. *Hypertension* 2005;46:185-93.
184. Giuseppe Mancia GG, Sverre E Kjeldsen. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension; 2008.
185. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
186. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
187. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke Volume/Pulse Pressure Ratio and Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Hypertension* 1999;33:800-5.
188. 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;37:1236-41.
189. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
190. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* 2005;111:3384-90.
191. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004;109:184-9.
192. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
193. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
194. Li Y, Dolan E, Wang JG, et al. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press Monit* 2006;11:107-10.
195. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006;47:365-70.
196. Li Y, Wang J-G, Dolan E, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2006;47:359-64.
197. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke* 2007;38:1161-6.
198. Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, et al. Determinants of the Ambulatory Arterial Stiffness Index in 7604 Subjects From 6 Populations. *Hypertension* 2008;52:1038-44.
199. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62:105-16.
200. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:436-41.
201. Palmas W, Moran A, Pickering T, et al. Ambulatory Pulse Pressure and Progression of Urinary Albumin Excretion in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2006;48:301-8.
202. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Increased Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Associated With Target Organ Damage in Primary Hypertension. *Hypertension* 2006;48:397-403.

203. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2033-8.
204. Palmas W, Pickering T, Eimicke JP, et al. Value of ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure to predict progression of albuminuria in elderly people with diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2007;20:493-500.
205. Palmas W, Pickering TG, Teresi J, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and All-Cause Mortality in Elderly People With Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2009;53:120-7.
206. Gavish B. Correlating ambulatory blood pressure measurements with arterial stiffness: a conceptual inconsistency? *Hypertension* 2006;48:e108; author reply e9.
207. Laurent S. Surrogate Measures of Arterial Stiffness: Do They Have Additive Predictive Value or Are They Only Surrogates of a Surrogate? *Hypertension* 2006;47:325-6.
208. Schillaci G, Parati G. Ambulatory arterial stiffness index: merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. *J Hypertens* 2008;26:182-5.
209. Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Not a Specific Marker of Reduced Arterial Compliance. *Hypertension* 2007;49:986-91.
210. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. Ambulatory arterial stiffness index is not a stiffness parameter but a ventriculo-arterial coupling factor. *Hypertension* 2007;49:e7; author reply e8-9.
211. Dechering DG, van der Steen MS, Adiyaman A, et al. Reproducibility of the ambulatory arterial stiffness index in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1993-2000.
212. Stergiou GS, Kollias A, Rarra VC, Roussias LG. Ambulatory arterial stiffness index: reproducibility of different definitions. *Am J Hypertens*;23:129-34.
213. Gosse P, Papaioanou G, Coulon P, Reuter S, Lemetayer P, Safar M. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *Am J Hypertens* 2007;20:831-8.
214. Gosse P, Roche F, Dauphinot V, Maudoux D, Pichot V, Barthelemy JC. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study. *J Hypertens* 2008;26:1138-46.
215. Li Y, Hansen TW, Staessen JA. More information on the reproducibility of the ambulatory arterial stiffness index. *Am J Hypertens*;23:113-4.
216. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population : Role of Age, Gender, and Blood Pressure. *Hypertension* 1999;33:44-52.
217. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting Heart Rate is a Risk Factor for Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Chicago Heart Association Detection Project In Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
218. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *The New England journal of medicine* 2005;352:1951-8.
219. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
220. King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796-800.
221. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000;21:116-24.
222. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High Heart Rate: A Risk Factor for Cardiovascular Death in Elderly Men. *Arch Intern Med* 1999;159:585-92.
223. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231-9.
224. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J* 2008;29:2772-81.
225. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.
226. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive Value of Clinic and Ambulatory Heart Rate for Mortality in Elderly Subjects With Systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.
227. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1335-43.
228. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
229. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med* 2001;33:213-21.

230. Hansen TW, Thijs L, Boggia J, et al. Prognostic Value of Ambulatory Heart Rate Revisited in 6928 Subjects From 6 Populations. *Hypertension* 2008;52:229-35.
231. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities : The Ohasama Study. *Hypertension* 2000;36:901-6.
232. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165-70.
233. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980;65:717-21.
234. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993;21:618-23.
235. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31:415-20.
236. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005;23:1661-6.
237. Polonia J, Martins L. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009.
238. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocr Rev* 2003;24:313-40.
239. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
240. Asmar R, Benetos A, London G, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood pressure* 1995;4:48-54.
241. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, Bailey KR, Kottke TE, Frye RL. Trends in heart disease deaths in Olmsted County, Minnesota, 1979-1994. *Mayo Clinic Proceedings* 1999;74:651-7.
242. Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
243. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
244. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular Disease in Women : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2468-82.
245. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998;280:605-13.
246. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
247. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-51.
248. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen Improves Endothelium-dependent, Flow-mediated Vasodilation in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-41.
249. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2030-7.
250. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens* 2004;17:82-7.
251. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease : A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
252. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Hedner T. Hypertension and cardiovascular disease in women: progress towards better understanding of gender-specific differences? *Blood Press* 2006;15:68-70.
253. Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1998;275:R1909-20.
254. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997;15:357-64.
255. Polonia JJ, Gama GM, Silva JA, Amaral C, Martins LR, Bertoquini SE. Sequential follow-up clinic and ambulatory blood pressure evaluation in a low risk population of white-coat hypertensive patients and in normotensives. *Blood Press Monit* 2005;10:57-64.
256. Vriz O, Lu H, Visentin P, et al. Gender differences in the relationship between left ventricular size and ambulatory blood pressure in borderline hypertension: The HARVEST Study. *Eur Heart J* 1997;18:664-70.

257. Kotsis V, Stabouli S, Pitiriga V, Papamichael C, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of gender on 24-h ambulatory blood pressure and target organ damage. *J Hum Hypertens* 2006;20:658-65.
258. Nielsen PE, Christensen HR, Hilden T. Ambulatory daytime blood pressure in relation to age and gender compared to previous population studies based on office blood pressure. The Danish Study Group on Ambulatory Blood Pressure. *J Hum Hypertens* 1996;10 Suppl 3:S55-8.
259. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and Per-Protocol Analysis of the Randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681-91.
260. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *In*; 2007:1219-29.
261. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *In*; 2008:55-61.
262. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, Piccoli A, Pessina A. Pulse pressure and coronary mortality in elderly men and women from general population. *J Hum Hypertens* 2002;16:611-20.
263. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-46.
264. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *In*; 2001:611-6.
265. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-Selective Interaction Between Aging, Blood Pressure, and Sympathetic Nerve Activity. *Hypertension* 2005;45:522-5.
266. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996;9:113S-20S.
267. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13:112S-22S.
268. Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men. *J Hypertens* 2001;19:2205-12.
269. Kuch B, Muscholl M, Luchner A, et al. Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:685-91.
270. Chenet L. Atlas of leading and "avoidable" causes of death in countries of Central and Eastern Europe. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:159-.
271. O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1110-4.
272. Appel LJ, Stason WB. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Blood Pressure Self-Measurement in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Ann Intern Med* 1993;118:867-82.
273. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290-9.
274. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
275. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-80.
276. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
277. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
278. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145-51.
279. Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, et al. Association of Ambulatory Blood Pressure With Ischemic Brain Injury. *Hypertension* 2007;49:1228-34.
280. Ben-Dov IZ, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Increased Prevalence of Masked Blood Pressure Elevations in Treated Diabetic Subjects. *Arch Intern Med* 2007;167:2139-42.
281. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-Year Cardiovascular Risk. *Circulation* 2007;115:2145-52.
282. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2006;47:846-53.
283. Ohkubo T, Metoki H, Imai Y. Prognostic significance of morning surge in blood pressure: which definition, which outcome? *Blood Press Monit* 2008;13:161-2.

284. Scheer FAJL, Van Montfrans GA, van Someren EJW, Mairuhu G, Buijs RM. Daily Nighttime Melatonin Reduces Blood Pressure in Male Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2004;43:192-7.
285. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, Laudon M, Grossman E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood pressure* 2003;12:19-24.
286. Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Heart rate measurement and outcome. *Blood Press Monit* 2003;8:53-5.
287. Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Nocturnal nondipping of heart rate predicts cardiovascular events in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009.
288. JOSÉ MESQUITA BASTOS¹, SUSANA BERTOQUINI¹, & JORGE POLÓNIA^{1,3}. **Relação entre Perfil de Circadiário e Subida Matinal da Pressão Arterial e a Gravidade da Síndrome Metabólica em Doentes Hipertensos Recentemente Diagnosticados.** *Rev Port Cardiol* 2007; 26 (7-8): 2007;26 731 - 41.
289. Cox RH, Fischer GM. Effects of sex hormones on the passive mechanical properties of rat carotid artery. *Blood Vessels* 1978;15:266-76.
290. Fischer GM. In Vivo Effects of Estradiol on Collagen and Elastin Dynamics in Rat Aorta. *Endocrinology* 1972;91:1227-32.
291. Authors/Task Force M, Mancia G, De Backer G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
292. Willum Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation* 2006;113:664-70.
293. Baumann M, Dan L, Nurnberger J, Heemann U, Witzke O. Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers. *J Hypertens* 2008;26:210-4.