



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
LINHA DE PESQUISA: DETERMINANTES DO PROCESSO SAÚDE- DOENÇA NO
CICLO DA VIDA



ANA BEATRIZ DOS REIS RODRIGUES

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B
E A VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL EM UMA MESMA CONSULTA

NITERÓI

2017

ANA BEATRIZ DOS REIS RODRIGUES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B
E A VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL EM UMA MESMA CONSULTA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Maria Luiza Garcia Rosa

NITERÓI
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

R696 Rodrigues, Ana Beatriz dos Reis
 Associação entre o peptídeo natriurético do
 tipo B e a variabilidade da pressão arterial em
 uma mesma consulta / Ana Beatriz dos Reis
 Rodrigues.- Niterói: 2017.
 64f.

 Orientador: Maria Luiza Garcia Rosa.

 Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)-
 Universidade Federal Fluminense, Faculdade de
 Medicina, 2017.

 1. Doenças Cardiovasculares. 2. Peptídeos
 Natriuréticos. 3. Pressão Sanguínea. 4. Fatores
 de Risco. I. Título.

CDD 616.132

Elaborada pela bibliotecária Ana Lúcia Torres Marinho CRB-7/4354

ANA BEATRIZ DOS REIS RODRIGUES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B
E A VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL EM UMA MESMA CONSULTA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.º Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi
Universidade Federal Fluminense

Dr.º Fabio de Souza
Ministério da Saúde/ INTO

Prof.ª Dra. Bárbara da Silva Nalin de Souza
Universidade Federal Fluminense

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Pio X Rodrigues Leite e Ângela de Fátima Gonçalves dos Reis Rodrigues por sempre me apoiarem em todas as minhas conquistas, a minha filha Manuela, ao meu esposo Saulo e a todos os amigos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, pela minha vida, saúde e força que me proporcionou para que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Pio X Rodrigues Leite e Ângela de Fátima Gonçalves dos Reis Rodrigues, por sempre me apoiarem, por todo carinho e dedicação com a minha filha no tempo que precisei me ausentar. Vocês são meu tudo.

A minha filha Manuela, por me proporcionar o maior amor do mundo e ser o motivo principal das minhas conquistas.

Ao meu esposo Saulo, por todo apoio durante o mestrado.

Aos meus cunhados, Samon Henrique Nunes e Sales Nunes pela ajuda, apoio e incentivo durante o mestrado.

À professora Maria Luiza, minha orientadora, por todo empenho, dedicação e paciência que teve comigo e com o meu trabalho. Pelas diversas acolhidas em sua residência, com todo carinho e aconchego. Obrigada pelo excelente aprendizado!

À professora Bárbara da Silva Nalin de Souza, pelas relevantes contribuições que fez acerca do meu trabalho.

Às amizades que fiz durante o mestrado, em especial, à amiga Luciana Guerra Cardoso, por me ajudar tanto com meu trabalho e ouvir minhas histórias, me apoiando sempre para seguir adiante.

A todas as pessoas que me ajudaram de certa forma a chegar até aqui, sei da importância de todos em minha história de vida.

Epígrafe

Aprendi a me equilibrar nos extremos da vida.
Se não tenho o direito de escolher todos os acontecimentos, me posiciono de acordo
com os fatos.

No final, o que me move não é forte o bastante pra me derrubar, mas é intenso o
suficiente para me fazer ir além!

(Augusto Cury)

RESUMO

Rodrigues, Ana Beatriz dos Reis. **Associação entre o peptídeo natriurético do tipo B e a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta.** 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) Instituto de Saúde da Comunidade, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2017.

Introdução: A variabilidade da pressão arterial (PA) em uma mesma consulta é definida como a diferença nos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) mensuradas em diferentes ocasiões, com intervalo de um minuto entre elas. Recentemente, pesquisas têm mostrado que essa variação tem valor prognóstico para as doenças cardiovasculares, independente dos níveis pressóricos.

Objetivo: Avaliar se a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta se associa com os níveis séricos do peptídeo natriurético do tipo B em uma população assistida em nível primário.

Métodos: Estudo transversal realizado com indivíduos da atenção básica do Programa Médico da Família (PMF) localizado em Niterói, no Estado do Rio de Janeiro. Foram incluídos 630 participantes com idade entre 45 a 99 anos, de ambos os sexos, que completaram a investigação cardíaca e tinham três medidas da PA analisadas na linha de base do ESTUDO DIGITALIS. Os pacientes foram agendados para uma visita de um dia que consistiu em avaliação clínica e testes laboratoriais. Foram realizadas três leituras da PA, separadas a um minuto, e a variabilidade em uma mesma consulta foi determinada como o coeficiente de variação (CV) das três medidas da PA e avaliadas a partir de seus quintis. O desfecho foi os níveis do BNP que foi avaliado em sua forma contínua.

Resultados: A mediana da idade foi de 57 anos e 62,1 % eram do sexo feminino. A mediana da PAS e PAD foram, respectivamente, 134,58 mmHg e 81,67 mmHg e do BNP 16 pg/ml. Na análise bivariada pela regressão gama, observou-se uma diferença estatisticamente significativa de valores do BNP entre o primeiro quintil do CV da PAD (categoria de referência) e os demais quintis ($p \leq 0,05$). Referente ao CV da PAS, somente a diferença entre o quarto e o primeiro quintil foi estatisticamente significativo ($\text{Exp } \beta = 1,41; p = 0,005$). No modelo múltiplo, apenas o quinto quintil do CV da PAD foi associado ao BNP após o ajuste para múltiplos fatores de confusão ($\text{Exp } \beta = 1,33; p = 0,004$).

Conclusão: Os resultados indicam haver uma associação independente, positiva e estatisticamente significativa entre a variabilidade da PAD em uma mesma consulta e o BNP, demonstrando que a média do BNP do quinto quintil foi 33 % maior que a média do primeiro

quartil. Do ponto de vista clínico, trata-se de um resultado importante uma vez que a variabilidade da PAD em uma mesma consulta pode ser um parâmetro relevante na avaliação do risco cardiovascular na prática cotidiana na atenção primária.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares; peptídeos natriuréticos; pressão sanguínea; fatores de risco.

ABSTRACT

Rodrigues, Ana Beatriz dos Reis. **Association between B-type natriuretic peptide and within-visit blood pressure variability.** 2017. Dissertation (Masters in Public Health) Institute of Community Health, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2017

Introduction: The within-visit blood pressure variability is defined as the difference in readings of the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measured in separate moments during the consultation, with an interval of one minute between them. Recent researches have indicated that this variability is of prognostic relevance for cardiovascular diseases, irrespective of the blood pressure levels.

Objective: To evaluate if the within-visit blood pressure variability is associated with the B-type natriuretic peptide (BNP) serum levels in a population in a primary health care setting.

Methods: A cross-sectional study performed in individuals under the primary care program, located in Niteroi, in the Rio de Janeiro state of Brazil. The study comprised of 630 participants of both sexes between the age of 45 and 99, all of which completed the cardiac investigation and had three measurements of blood pressure interpreted according to the ESTUDO DIGITALIS. The patients were scheduled for a single-day visit that consisted of clinical evaluation and laboratory tests. A total of three readings of the blood pressure was taken, with one minute intervals in between each of them and the within-visit variability was determined using the coefficient of variation (CV) of the three measurements of the blood pressure and the evaluation of their quantiles. The result was that the BNP levels were evaluated in a continuous manner.

Results: The median age of the patients was 57 years and 62,1% of them were females. The median readings of systolic and diastolic pressure were 134,58 mmHg and 81,67 mmHg respectively, and the median result of serum levels of BNP was 16 pg/ml. A bivariate gamma distribution analysis identified a statistically significant difference in BNP values between the first quantile of the CV of the DBP (reference category) and the other quantiles ($p \leq 0,05$). Regarding the CV of the SBP, only the difference between the fourth and the first quantile was statistically significant (Exp $\beta = 1,41$; $p = 0,005$). In the multiple model, only the CV of the DBP was associated with BNP even after accounting for multiple confounding factors (Exp $\beta = 1,33$; $p = 0,004$).

Conclusion: The results indicate a statistically significant, positive, independent association between the within-visit DBP variability and BNP, demonstrating that the average of BNP in the fifth quintile was 33% higher than the average of the first quintile. From a clinical perspective, this is an important result as the variability of the DBP in a within-visit can be a relevant parameter in the assessment of cardiovascular risk in the everyday practice in a primary care setting.

Keywords: Cardiovascular diseases; natriuretic peptides; blood pressure; risk factors.

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 A VARIABILIDADE DA PA: CONCEITO, TIPOS E MECANISMOS	7
2.1.1 <i>Definição da variabilidade da PA</i>	7
2.1.2 <i>Mecanismos da variabilidade da PA</i>	8
2.1.3 <i>Tipos de variabilidade</i>	12
2.2 A DOENÇA CARDIOVASCULAR NO BRASIL	12
2.3 INDICADORES DE INJURIA CARDÍACA: O BNP	13
2.3.1 <i>A IC e o BNP</i>	14
2.4 A VARIABILIDADE DA PA EM UMA MESMA CONSULTA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	15
2.5 O BNP E A VARIABILIDADE DA PA	17
3. JUSTIFICATIVA	19
3.1. RELEVÂNCIA DO OBJETO	19
3.2. MOTIVAÇÃO PESSOAL.....	19
4. OBJETIVO	20
5. MÉTODOS	21
5.1 DESENHO DE ESTUDO, POPULAÇÃO E AMOSTRA	21
5.2 ELEGIBILIDADE.....	21
5.3 PROCEDIMENTOS.....	21
5.4 DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO PRESENTE ESTUDO	23
5.4.1 <i>A variabilidade da PA em uma mesma consulta: exposição de interesse</i>	23
5.4.2 <i>BNP: desfecho de interesse</i>	23
5.4.3 <i>Demais variáveis: potenciais fatores de confundimento</i>	23
5.4.3.1 Definições utilizadas no presente estudo	24
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
5.6 SUPORTE FINANCEIRO.....	25
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSSÃO	32
8. CONCLUSÃO	36
9. REFERÊNCIAS	37
10. ANEXOS	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores reguladores da variabilidade da pressão arterial.....	11
Figura 2: Níveis séricos do BNP distribuídos entre os quintis do coeficiente de variação da PAD	30
Figura 3: Níveis séricos do BNP distribuídos entre os quintis do coeficiente de variação da PAS	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos incluídos na revisão da literatura que avaliaram a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta.....	4
---	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da população de estudo, classificadas de acordo com a frequência absoluta e relativa (%), mediana e intervalo interquartil (IQ) ou valores máximos e mínimos	27
Tabela 2: Associação bruta do BNP com as variáveis de interesse.....	28
Tabela 3: Análise múltipla do BNP com o quintil do coeficiente de variação da PAS e da PAD e possíveis variáveis de confundimento.....	31

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AVE- Acidente Vascular Encefálico
BCC- Bloqueador do Canal de Cálcio
BNP- Brain Natriuretic Peptide/ Peptídeo Natriurético Cerebral
BRA- Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CV- Coeficiente de Variação
CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCNT- Doença Crônica Não Transmissível
DCV- Doença Cardiovascular
DP- Desvio Padrão
ECO- Ecocardiograma
FAPERJ-Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL- High Density Lipoproteins/ Lipoproteínas de Alta Densidade
IC- Insuficiência Cardíaca
IECA- Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina
IMC- Índice de Massa Corpórea
LDL- Low Density Lipoproteins/Lipoproteínas de Baixa Densidade
MAPA- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
PA- Pressão Arterial
PAD- Pressão Arterial Diastólica
PAS- Pressão Arterial Sistólica
PMF- Programa Médico da Família
RAC- Relação Albumina/Creatinina
SRAA- Sistema Renina -Angiotensina- Aldosterona
TFGe- Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TSH- Thyroid Stimulating Hormone /Hormônio Estimulante da Tireóide
UFF- Universidade Federal Fluminense
VE- Ventrículo Esquerdo

1.Introdução

Ao longo dos dois últimos séculos, a revolução tecnológica e industrial resultou em uma mudança do perfil de morbimortalidade da população com grande predomínio das doenças e mortes devidas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Dentre elas, as doenças cardiovasculares (DCV) (Brasil, 2006a) são a principal causa de óbito no Brasil e no Mundo, e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos seus principais fatores de risco (Deaton, *et al.*, 2011).

A HAS é um grave problema de saúde pública, decorrente de uma condição clínica multifatorial caracterizada pela pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg em indivíduos adultos que não estão fazendo uso de medicação anti-hipertensiva. É responsável por pelo menos 40% das mortes por acidente vascular encefálico (AVE), por 25% das mortes por doença arterial coronariana e, em combinação com o diabetes, 50% dos casos de insuficiência renal terminal (Brasil, 2006b). No Brasil, a prevalência de indivíduos de 18 anos ou mais que referem diagnóstico de HAS foi de 21,4%, sendo maior entre as mulheres (24,2%), em indivíduos com 75 anos ou mais (55,0%) e de raça/cor preta (24,2%) (Pesquisa Nacional de Saúde, 2013).

No ano de 1990 a 2015, pesquisas internacionais mostraram um aumento significativo na prevalência global de pacientes com HAS. Em 2015, cerca de 3,5 bilhões de adultos tinham PAS de pelo menos 110 a 115 mmHg e 874 milhões de adultos tinham PAS ≥ 140 mmHg (Forouzanfar *et al.*, 2017). Sabe-se que a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115x75 mmHg de forma linear e contínua é responsável pelo aumento progressivo da mortalidade por DCV (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010). Se a HAS aumenta o risco de doenças, como prever esse risco? Uma das maneiras é através da avaliação da variabilidade da PA (Okada *et al.*, 2014; Shibasaki *et al.*; 2016; Grassi *et al.*, 2015).

Uma das importantes características da PA é a sua elevada variabilidade frente ao grande número de processos mensuráveis (Parati *et al.*, 1996; Dolan & O` Brian, 2015). Além da elevação da PA, a variabilidade da PA, também é reconhecida como fator de risco cardiovascular independente dos valores pressóricos (Rothwell *et al.*, 2010). Essa variabilidade é explicada através de mecanismos relacionados com o comprometimento da regulação autonômica ou hormonal, através da disfunção renal e devido ao aumento da rigidez arterial (Shibasaki *et al.*, 2016). É observada também em decorrência de alguns fatores, que vão desde as alterações no sistema nervoso central em consequência do estresse,

emoção, atividade física ou até mesmo durante o sono (Kai *et al.*,2014) até as que ocorrem em consequência das alterações hormonais no hipertireoidismo (Resnick & Laragh,1996) e em pacientes que estão em uso de betabloqueadores (Webb *et al.*,2010) e antiarrítmicos (Eguchi *et al.*,2016). Pode ser avaliada pela diferença entre medidas em diferentes momentos: em uma única consulta (Muntner *et al.*, 2012), entre várias consultas (Lasserson *et al.*, 2016), através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA- 24 horas) (Hansen *et al.*, 2010), ou com gravações de batimento a batimento (Wei *et al.*, 2014). Independente do método utilizado para avaliar a variabilidade, observa-se que o aumento da variabilidade da PA está associado positivamente ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Kikuya *et al.*,2000; Rothwell *et al.*,2010; Arashi *et al.*, 2015).

A variabilidade da PA em uma mesma consulta é definida como a diferença nos valores da PAS e da PAD, mensuradas em diferentes ocasiões, com intervalos de um minuto entre elas (Shin *et al.*, 2013; Li *et al.*,2014). Idosos, mulheres e portadores de fatores de riscos cardiovasculares, como a HAS, a baixa taxa de filtração glomerular e a glicose alterada, são mais acometidos pela variação da PA (Shin *et al.*, 2013; Grassi *et al.*, 2015).

A associação entre a variabilidade da PA em uma mesma consulta e DCV ainda é um assunto controverso. Pelo menos um estudo (Muntner *et al.*, 2012) encontrou uma associação negativa entre a variabilidade da PA em uma mesma consulta e a incidência de doenças cardiovasculares. A maioria dos estudos encontrou que a associação da variabilidade da PAS com desfechos cardiovasculares é maior do que a associação com a variabilidade da PAD (Shin *et al.*, 2013; Grassi *et al.*, 2015).

O peptídeo natriurético cerebral ou peptídeo natriurético do tipo B (BNP) está aumentado na presença de dano estrutural cardíaco e é um preditor de eventos cardiovasculares (Di Angelantonio *et al.*, 2009). Apenas alguns estudos avaliaram a relação entre BNP e variabilidade da PA e nenhum deles estudou a variabilidade em uma mesma consulta (Masugata *et al.*,2014; Kato *et al.*, 2017).

O presente estudo busca avaliar se a variabilidade da PA em uma mesma consulta se associa com os níveis séricos do BNP em uma população assistida em nível primário.

2. Revisão bibliográfica

Foi realizada revisão da literatura sobre a variabilidade da PA em uma mesma consulta (*within-visit*) – como exposição ou desfecho - na base de dados PubMed. A busca foi conduzida até novembro de 2017 com os seguintes termos no título ou resumo: (*within-visit blood pressure variability*) OR (*within-home blood pressure variability*), sem limite de língua. Foram identificados 20 artigos, sendo 13 excluídos pelos seguintes critérios: artigos com os participantes incluindo crianças/adolescentes (3), estudos que abordavam a apnéia obstrutiva do sono (1), a terapia medicamentosa (4), o genoma (1), a distribuição de gordura (1), o câncer (1) e dois artigos por não estarem disponíveis. Foram então selecionados os sete artigos restantes para leitura na íntegra, incluídos na revisão da literatura e constam no quadro 1 (Muntner P *et al.*, 2010; Shin JH *et al.*, 2013; Li Y *et al.*, 2014; Grassi G *et al.*, 2015; Okada R *et al.*, 2015; Shibasaki S *et al.*, 2016; Zhou TL *et al.*, 2017).

Quadro 1: Estudos incluídos na revisão da literatura que avaliaram a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta

Autor e ano de publicação	Local, período de estudo e desenho	Amostra	Objetivo	Tipos de análise	Principais resultados
Muntner P <i>et al.</i> , 2012	EUA, 1988 a 1994, estudo transversal.	15.317 pessoas, com idade maior ou igual a 20 anos.	Avaliar a associação da variabilidade da PAS e PAD em uma mesma consulta com todas as causas de mortalidade cardiovascular.	Três leituras da PAS e PA. A variabilidade da PA em uma mesma consulta foi avaliada através do DP da PAS e da PAD.	Ausência de associação entre variabilidade da PAS e PAD em uma mesma consulta com doenças cardiovasculares e mortalidade.
Shin JH <i>et al.</i> , 2013	Coreia, 2005, estudo transversal.	5.488 pessoas, com idade maior ou igual a 19 anos.	Utilizar um inquérito epidemiológico de âmbito nacional para investigar os fatores que afetam a variabilidade da PA em uma mesma consulta.	Três leituras da PAS e PAD, os dados apresentados eram a média e DP. Como parâmetro utilizou a amplitude das medidas, DP e reação de alarme.	A variabilidade da PA especialmente a PAS foi associada com a idade, sexo feminino e alguns fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão e hiperglicemia.
Li Y <i>et al.</i> , 2014	Pequim, 2007, estudo transversal.	1222 pessoas, com idade entre 50 a 70 anos .	Determinar se a variabilidade da PA em uma mesma consulta é associada com o aumento da espessura da carótida e placa.	Três leituras da PA, a variabilidade da PA em uma mesma consulta avaliada através da diferença máxima absoluta entre pelo menos duas medidas da PA.	Variabilidade da PAD nos normotensos foi associada com aumento da espessura da carótida e placa na carótida interna. Nos hipertensos a variabilidade da PAS foi associada com o aumento da placa da carótida interna.

Continuação do quadro 1: Estudos incluídos na revisão da literatura que avaliaram a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta

Autor e ano de publicação	Local e período de estudo	Amostra	Objetivo	Tipos de análise	Principais resultados
Grassi G <i>et al.</i> , 2015	9 países europeus, 1 fevereiro a 30 abril de 2008, estudo transversal.	6425 pessoas, com idade entre 30 a 75 anos.	Determinar se existe significado clínico relacionado á variabilidade da PA em uma mesma consulta.	A variabilidade da PA em uma mesma consulta foi avaliada através do CV e DP da média das três leituras da PAS, e a amostra foi dividida em quartil.	A variabilidade da PAS dentro da mesma consulta foi associada com aumento do risco cardiovascular
Okada R <i>et al.</i> , 2015	Japão, abril de 2008 a março de 2009, estudo transversal.	17.795 pessoas, com idade entre 40 a 74 anos.	Avaliar se a variabilidade da PA em uma mesma consulta ajuda a identificar indivíduos com aumento no controle anormal dos níveis glicêmicos.	Duas leituras da PA. Os indivíduos foram classificados em três grupos de acordo com a diferença máxima e mínima da PAS: baixa variabilidade (≤ 10 mmHg), moderada (11-20mmHg) e alta (>20 mmHg).	O aumento da variabilidade da PAS em uma mesma consulta foi associado com aumento da prevalência de diabetes e pré-diabetes.
Shibasaki S <i>et al.</i> , 2016	Japão, 1 de abril de 2005 a 1 de dezembro de 2010, estudo transversal.	4.149 pessoas, com idade média de 65 anos.	Determinar se a variabilidade da PA em uma mesma consulta pode ser usada para prever lesões de órgãos-alvo da hipertensão.	Três leituras da PA, a variabilidade definida como a diferença entre o primeiro valor da PAS menos a média do segundo e terceiro valor. E o grupo de terceiro quintil foi o de comparação.	O aumento da variabilidade da PAS obtido em uma mesma consulta pode prever lesões de órgãos- alvo da hipertensão.

Continuação do quadro 1: Estudos incluídos na revisão da literatura que avaliaram a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta

Autor e ano de publicação	Local e período de estudo	Amostra	Objetivo	Tipos de análise	Principais resultados
Zhou TL <i>et al.</i> , 2017	Holanda, estudo transversal baseado em dados coletados de novembro de 2010 a setembro de 2013.	3451 pessoas, com idade entre 40 a 75 anos.	Investigar a associação entre (pré) diabetes e variabilidade da PA de curto para médio prazo (variabilidade da PA avaliada em uma mesma consulta, durante 24 horas e em 7 dias).	Três leituras consecutivas da PA com intervalo de um minuto, a variabilidade em uma mesma consulta foi avaliada através do DP quando se tinha pelo menos duas leituras da PA disponíveis. O CV e a diferença entre os valores máximo e mínimo da PA também foram utilizados para avaliação da variabilidade.	Apenas o pré-diabetes foi associado à variabilidade da PAS em uma mesma consulta em comparação com metabolismo normal da glicose. Associação negativa quando comparado com a variabilidade da PAD.

Abreviaturas: PA= pressão arterial; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; DP= desvio padrão; CV= coeficiente de variação.

Os artigos selecionados para leitura na íntegra (quadro 1) usaram a variabilidade da PA em uma mesma consulta como método de avaliação. Todos são de delineamento transversal e realizados fora do Brasil. Possuem uma média de 7.692 participantes com idade entre 19 a 75 anos. Em seis desses sete estudos, a PA foi mensurada através de três leituras da PAS e PAD (Muntner *et al.*, 2010; Shin *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Grassi *et al.*, 2015; Shibasaki *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017) e apenas um estudo obteve duas leituras da PAS e PAD para avaliação (Okada *et al.*, 2015). Quanto à classificação e análise da variabilidade, cinco estudos avaliaram a variabilidade de acordo com o desvio padrão (DP) (Muntner *et al.*, 2010; Shin *et al.*, 2013; Grassi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2017) três também usaram a amplitude entre as medidas (Shin *et al.*, 2013, Okada *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017), um associou com a reação de alarme (Shin *et al.*, 2013) e outros dois com o coeficiente de variação (CV) (Grassi *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017).

Em relação aos resultados encontrados nos estudos, seis artigos observaram associações positivas da variabilidade da PA em uma mesma consulta com os desfechos de interesse. Desses, três artigos foram associados com os eventos cardiovasculares (Shin *et al.*, 2013; Grassi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2014), um com lesão de órgão alvo em pacientes hipertensos (Shibasaki *et al.*, 2016) e outro com aumento da prevalência de diabetes e pré-diabetes (Okada *et al.*, 2015). Zhou *et al.* (2017) também demonstraram em seu estudo que indivíduos com pré-diabetes possuem maior variabilidade da PAS quando comparado a pessoas com metabolismo normal da glicose. Apenas um artigo dos seis encontrados não encontrou associação entre a variabilidade da PA em uma mesma consulta com as doenças cardiovasculares e mortalidade (Muntner *et al.*, 2010).

2.1 A variabilidade da PA: conceito, tipos e mecanismos.

2.1.1 Definição da variabilidade da PA

Como ressaltam Parati *et al.* (1996), desde as observações pioneiras do Stephen Hales, em 1733, estudos têm demonstrado que a PA não é um parâmetro constante, mas possui uma elevada variabilidade. Porém, apenas em finais dos anos sessenta foi possível obter uma avaliação quantitativa detalhada da variabilidade da PA, graças a um dispositivo intra-arterial que fornecia uma quantificação de mudanças lentas e rápidas na pressão sanguínea dentro de 24 horas (Parati *et al.*, 1996).

A variabilidade, assim como o aumento da PA, tem sido associada ao desenvolvimento, progressão e gravidade dos danos cardíacos, renais e vasculares, além de aumentar o risco para mortalidade relacionada às causas cardiovasculares (Parati *et al.*, 2012). Em indivíduos saudáveis, a variabilidade é uma medida da condição hemodinâmica e da função do sistema nervoso autônomo (Krzych & Bochenek, 2013).

A PA é caracterizada por flutuações que ocorrem em curto prazo, ou seja, dentro de 24 horas (batimento a batimento, alterações minuto a minuto, hora a hora e dia a noite) e também em longo prazo, como em dias, semanas, meses, estações e até mesmo em anos (Parati *et al.*, 2013). A ocorrência dessas flutuações é característica intrínseca do sistema cardiovascular, tanto as geradas pela interação entre os mecanismos de controle cardiovascular, quanto às provenientes dos deslocamentos entre as atividades da vida diária. Um exemplo dessas mudanças é a PA se elevar em respostas à atividade física ou ao estresse e diminuir durante o sono. Em indivíduos com mecanismos de controle cardiovascular alterado, em idosos e naqueles com níveis elevados da PA, são encontradas flutuações maiores da PA (Mancia *et al.*, 1997).

A PA normalmente segue um padrão circadiano caracterizado por um declínio maior ou igual a 10% na média dos níveis pressóricos do dia para a noite conhecido como descenso noturno. A variabilidade da PA também é avaliada quando este fenômeno é alterado (Krzych & Bochenek, 2013). Alterações nos ritmos circadianos intrínsecos podem resultar na ausência do declínio da PA noturna (ausência de descenso noturno), o que é comum em pacientes com hipertensão primária ou secundária. Tal fenômeno tem sido associado com o aumento de lesões em órgãos-alvo (Ingelsson *et al.*, 2006; Verdecchia *et al.*, 1995).

A variabilidade da PA observada em 24 horas está associada com os fatores de riscos cardiovasculares e eventos mórbidos (Sega *et al.*, 2002; Chowdhury *et al.*, 2014). Em particular, há evidências que as variações de PA são significativamente relacionadas com as complicações cardiovasculares da hipertensão (Parati *et al.*, 1992) .

2.1.2 Mecanismos da variabilidade da PA

Diversos mecanismos têm sido analisados na tentativa de explicar o aumento da variabilidade da PA, entre eles estão o comprometimento da regulação autonômica ou hormonal, a disfunção renal e o aumento da rigidez arterial (Shibasaki *et al.*, 2016). Também são citadas as alterações no sistema nervoso central (Kai *et al.*, 2014); alterações hormonais

em pacientes com hipertireoidismo (Resnick & Laragh,1996), e as decorrentes do uso de betabloqueadores (Webb *et al.*,2010) e antiarrítmicos (Eguchi *et al.*,2016).

A figura 1 apresenta a relação entre os diferentes fatores envolvidos no aumento da variabilidade da PA e são apresentados a seguir.

A) Sistema barorreflexo, fatores neurais e sistema nervoso central: Em um organismo normal, o sistema nervoso autonômico "capta" informações da circulação através de barorreceptores, sendo os mais importantes os localizados no bulbo carotídeo. Quando há aumento da PA e/ou frequência cardíaca (FC), ativa-se o sistema parassimpático, com aumento do tônus vagal. Já em situações de hipotensão e/ou bradicardia, ativa-se o sistema nervoso simpático. Em pacientes hipertensos, esta contra-regulação está disfuncional e a consequência é uma maior variabilidade da PA a cada batimento, pela falta de contra-regulação neural autonômica. Além da hipertensão, a idade, o diabetes e algumas neuropatias foram relacionados com este mecanismo fisiopatológico. Este modelo já foi observado em animais, onde a denervação da estrutura aferentes dos vasos provocou aumento da variabilidade da PA (Kudo *et al.*, 2009; Lohmeier & Iliescu, 2015).

O estresse, as emoções, os exercícios e o próprio ritmo circadiano atuam sobre os sistema nervoso central e, pelo mesmo mecanismo acima citado, influenciam indiretamente sobre a variabilidade da PA. Por outro lado, o consumo aumentado de sal atua tanto sobre os fatores neurais quanto sobre os fatores humorais, representados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e sobre a endotelina, que são peptídeos que causam vasoconstricção e aumentam a PA (Kai *et al.*, 2014).

B) Fatores humorais, como a angiotensina II e a endotelina: O sistema renal tem uma relação de causa e consequência com a HAS. Além de ser o local central do funcionamento do SRAA, atua no controle do volume de líquido extracelular e na regulação da PA, o rim pode causar hipertensão por excreção inadequada de sódio e a consequente retenção hidrossalina. O SRAA tem um papel-chave neste processo: tanto angiotensina II como aldosterona promovem dano endotelial, liberação de substâncias vasoconstrictoras (ex: endotelina), redução do óxido nítrico e promoção de citocinas inflamatórias. Com o passar do tempo, há redução da elastina das grandes artérias, aumento do colágeno (fibrose) e hipertrofia da musculatura lisa na parede arterial, ocasionando novamente o aumento da rigidez vascular. Uma artéria mais rígida não conseguiria então adaptar-se a variações na PA (Yasuoka *et al.*, 2013; Bonora *et al.*, 2015). Por outro lado, a hipertensão promove dano renal progressivo, sendo o mecanismo fisiopatológico clássico a nefrosclerose hipertensiva, que é

um termo utilizado para designar o quadro histológico renal relacionado às fases benigna e maligna da HAS essencial (Malheiros & Saldanha, 1998). Estudos prévios demonstraram uma relação entre doença renal crônica e maior variabilidade da PA (Nakamura *et al.*, 2010; Lasserson *et al.*, 2016).

C) Fatores vasculares: segundo Kai *et al.* (2014), a disfunção endotelial e a rigidez vascular são, provavelmente, o principal mecanismo fisiopatológico da variabilidade da PA. O sistema vascular inclui três fatores que implicam na variabilidade da PA, mencionados abaixo:

1) o aumento da rigidez vascular (aorta e seus maiores ramos) como consequência do envelhecimento, da HAS e da aterosclerose;

2) a diminuição da complacência arterial resultando em maior resistência ao trabalho do ventrículo fazendo com que o indivíduo tenha uma PA divergente, ou seja, a PAS alta e uma PAD baixa devido ao enrijecimento das paredes vasculares, ocorrendo com maior frequência em idosos,

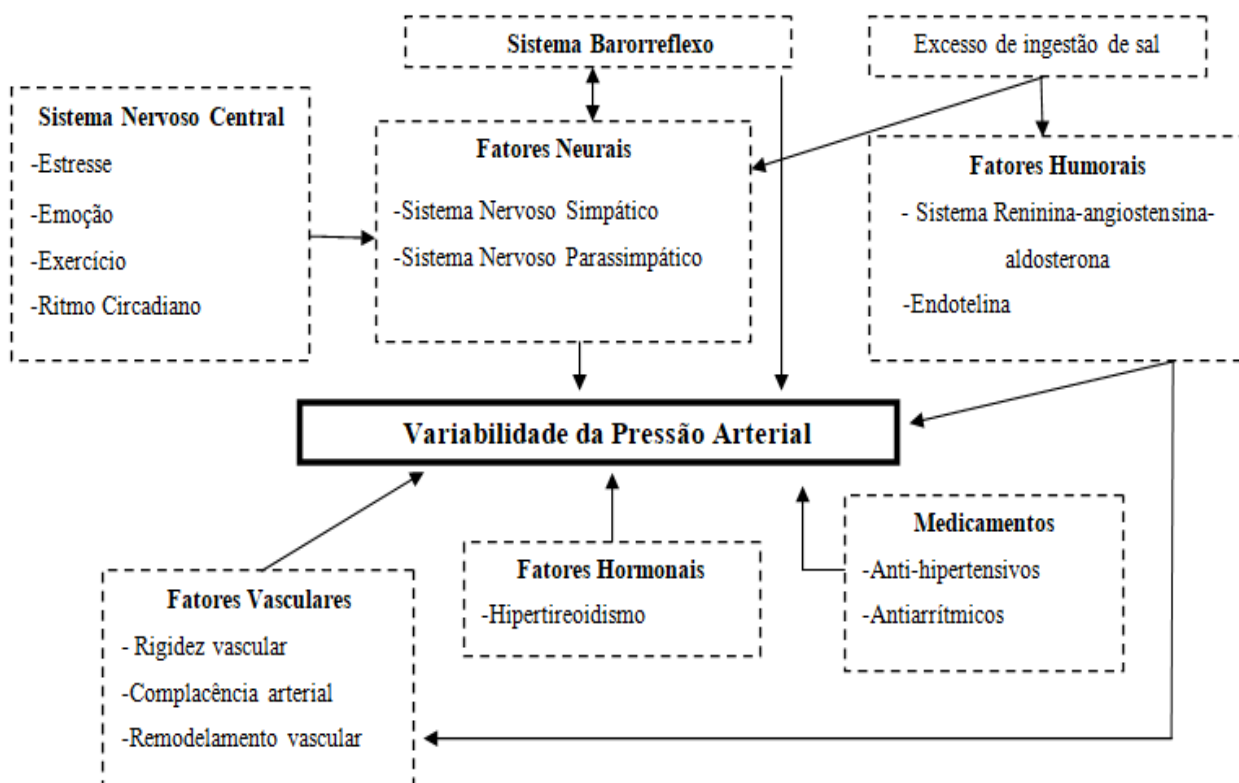
3) e o terceiro fator seria a remodelamento vascular, aumentando o tônus vascular (kai *et al.*, 2014).

D) Fatores hormonais: os pacientes com hipertireoidismo possuem flutuações nos valores pressóricos em decorrência das alterações hormonais, podendo evoluir para o aumento da PA (Resnick & Laragh, 1996). O hipertireoidismo é caracterizado pelo aumento da síntese e liberação de dois hormônios tireoidianos pela glândula tireóide, a Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3) (Maia *et al.*, 2013). Os hormônios tireoidianos possuem ações diretas e indiretas sobre as células cardíacas provocando manifestações clínicas características. O T3 aumenta o consumo de oxigênio e o metabolismo de nutrientes, indiretamente promovendo o aumento do débito cardíaco que também se eleva devido a contratilidade miocárdica (Graves 1875; Polikar *et al.*, 1993). A queda da resistência vascular é resultado do relaxamento das fibras musculares lisas da parede das artérias periféricas, que diminui o volume efetivo de enchimento arterial levando a um aumento da liberação de renina e ativação do eixo angiotensina-aldosterona, resultando em maior absorção renal de sódio com aumento do volume plasmático. O resultado final é o aumento da pré-carga e do volemia resultando em aumento do débito cardíaco (Resnick & Laragh, 1996).

E) Anti-hipertensivos e antiarrítmicos: O efeito da terapia anti-hipertensiva para redução da PA e da sua variabilidade tem sido objetivo principal de alguns estudos (Eguchi 2016; Webb *et al.*, 2010) . O tratamento com anti-hipertensivo tem sido uma estratégia

preferível para estabilizar as flutuações da PA (Eguchi, 2016). Estudo de metanálise mostrou que os betabloqueadores são menos eficazes na redução da variabilidade da PA em comparação a outras classes de anti-hipertensivos. Já os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), antihipertensivos e antiarrítmicos, foram os mais eficazes na redução da variabilidade da PA, sendo o medicamento de escolha para esse fim (Webb *et al.*, 2010, Frattola *et al.*, 2000), tanto em monoterapia, quanto em combinação com outra medicação. Os diuréticos também podem reduzir as flutuações da PA, porém, em menor escala que os BCC (Smith *et al.*, 2013; Umemoto *et al.*, 2016). Os mecanismos de cada fármacos para redução da variabilidade da PA ainda não são totalmente conhecidos (Webb *et al.*, 2010).

Figura 1: Fatores reguladores da variabilidade da pressão arterial



Adaptado de Kai *et al.*, 2014.

É importante ressaltar a existência de estudo demonstrando que o perfil de pressão sanguínea circadiano é semelhante em sujeitos normotensos e hipertensos, e que o aumento observado na variabilidade da pressão sanguínea em pacientes hipertensos é independente dos valores pressóricos (Mancia, 1990).

2.1.3. Tipos de variabilidade

A avaliação da variabilidade da PA pode ser realizada com múltiplas leituras obtidas em uma única visita/consulta (Shin *et al.*, 2013), entre várias visitas/consultas (Lasserson *et al.*, 2016), através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA- 24horas) (Hansen *et al.*, 2010), ou gravações de batimento a batimento (Wei *et al.*, 2014).

A MAPA é uma técnica que envolve a aferição da PA por um aparelho automático ao longo de 24 horas, durante atividades habituais do indivíduo. Há diversas publicações na literatura que mostram que a MAPA possui maior acurácia na medida da PA se comparada com a medida casual de consultório (Chobanian *et al.*, 2003). A variabilidade da PA pela monitorização ambulatorial contribuem para a predição de desfechos cardiovasculares, embora em pequena quantidade (Hansen *et al.*, 2010).

A variabilidade da PA avaliada entre visitas ou consultas, é aquela na qual a PA é avaliada em mais de uma consulta médica, como no estudo de Lasserson *et al.*, (2016), que avaliou a variabilidade da PA durante 7 consultas clínicas.

Gravações de batimento a batimento é referida como um meio para captar a variabilidade da PA em curto prazo (Parati *et al.*, 2013), é útil para auxiliar na avaliação de danos de órgão alvo (Wei *et al.*, 2014).

Já a variabilidade da PA em uma mesma consulta, como a utilizada no presente estudo, pode ser definida como a diferença nos valores da PAS e PAD mensuradas em diferentes ocasiões, com intervalos de um minuto entre elas, como na pesquisa realizada por Shin *et al.* (2013), onde utilizaram três leituras da PA obtidas em uma mesma consulta como parâmetro para avaliação da variabilidade.

O impacto clínico, os mecanismos subjacentes e a importância prognóstica das variações da PA dependem muito do método escolhido e do intervalo de tempo entre cada medida, uma vez que diferentes mecanismos podem determinar as alterações específicas da variabilidade da PA, por isso, a importância de se levar em consideração o método e tempo escolhido para avaliação das flutuações da PA para então avaliar os resultados decorrentes da mesma (Diaz *et al.*, 2014).

2.2 A Doença cardiovascular no Brasil

No Brasil as doenças do aparelho cardiocirculatório representam 1/3 das mortes. Recentemente observou-se que a taxa de mortalidade por esse grupo de doenças no Brasil foi

superior à observada em países do hemisfério norte, como Estados Unidos, Inglaterra e Portugal. A DCV é a terceira causa de internação na população geral e possui grande impacto nos custos hospitalares do SUS. Em 2007, 12,7% das hospitalizações não relacionadas a gestações e 27,4% das internações de indivíduos acima de 60 anos foram causadas por DCV (Schmidt *et al.*, 2011).

Dentre as doenças do aparelho circulatório destaca-se a insuficiência cardíaca (IC), que é, em geral, resultado de injúria cardíaca aguda ou crônica que pode ser prevenida com um controle agressivo dos fatores de risco. A IC é uma complexa síndrome clínica sendo considerada uma epidemia emergente. O risco de desenvolver IC para pessoas com ≥ 55 anos foi estimado pelo estudo de Rotterdam em 33% em homens e 28,5% em mulheres. A sobrevivência após início da IC era de 35% após cinco anos de seguimento (Bleumink *et al.*, 2004). No ESTUDO DIGITALIS, desenvolvido na atenção primária de Niterói, com indivíduos de 45 a 99 anos, a prevalência de IC foi de 9,3% (Jorge *et al.*, 2016).

2.3 Indicadores de injúria cardíaca: o BNP

O peptídeo natriurético cerebral ou BNP (conhecido pela sigla em inglês de Brain Natriuretic Peptide) é um hormônio sintetizado e secretado pelos miócitos ventriculares cardíacos em resposta a sobrecarga de pressão e volume, realizando ações de diurese e vasodilatação. Diferentemente do peptídeo do tipo A (liberado pelos átrios) e o do tipo C (liberado por células vasculares), o BNP é o que melhor reflete a situação cardíaca, alcançando maior aplicabilidade clínica (Villacorta *et al.*, 2002; Cowie & Mendez, 2002).

Em indivíduos normais, o BNP é influenciado por idade e sexo, estando mais elevado nos idosos e nas mulheres (Redfield *et al.*, 2002), mas pode ser reduzido em pacientes obesos (Daniels *et al.*, 2006). É secretado nos ventrículos, mas em condições patológicas podem ser sintetizados em ambas as câmaras (átrios e ventrículos), possuem diversas propriedades fisiológicas e têm papel importante no diagnóstico das doenças cardiovasculares e em particular na IC (Lemos *et al.*, 2003).

Antes de sua liberação na circulação, o BNP apresenta precursores. É sintetizado e liberado pelos miócitos cardiovasculares como proBNP que é clivado em um fragmento inativo chamado fragmento amino-terminal NT-proBNP e um fragmento biologicamente ativo chamado BNP (Collier *et al.*, 2012), a fração N-Terminal-pro-BNP (NT-proBNP) também pode ser dosada no sangue (Júnior & Mesquita, 2006).

Lemos *et al.* (2003) citam em estudo as ações fisiológicas do BNP referidas por outros autores, sendo elas:

- a) Nos rins, o BNP aumenta a filtração glomerular e inibe a reabsorção de sódio, causando natriurese e diurese (Marin-Grez *et al.*, 1986).
- b) Relaxa o músculo liso vascular, causando dilatação arterial e venosa, reduzindo a pressão sanguínea e a pré-carga ventricular (Richards *et al.*, 1988; Tonolo *et al.*, 1989).
- c) Possui importante efeito simpático inibitório central e periférico, inibe o sistema nervoso simpático, mesmo quando as pressões de enchimento cardíaco caem (Floras, 1860; Brunner-La *et al.*, 2001).
- d) Inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a infusão de ANP bloqueia diretamente a secreção de renina e aldosterona e inibe ainda mais o efeito estimulante da angiotensina II na liberação de aldosterona (Richards *et al.*, 1988).

O BNP tem propriedades lusitrópicas, ou seja, aquele efeito que aumenta a capacidade do miocárdio de relaxar (Clarkson *et al.*, 1995), e pode ter efeito antiproliferativo e antifibrótico nos tecidos vasculares (Cao & Gardner, 1995).

As concentrações de BNP são consistentemente mais elevadas em doenças associadas com disfunção diastólica, como estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia restritiva (Lemos *et al.*, 2003), além da hipertrofia ventricular esquerda, coronariopatias, hipertensão pulmonar e insuficiência renal (Minamino & Nishikimi, 2013).

Revisões sistemáticas encontraram evidências de que tanto o BNP quanto o NT-proBNP, eram independentes preditores de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e outros desfechos cardíacos, novamente citando a piora na IC (Di Angelantonio *et al.*, 2009; Balion *et al.*, 2006; Boffa *et al.*, 2009).

2.3.1 A IC e o BNP

A IC é diagnosticada com base na presença de sinais e sintomas ou através de alterações morfofuncionais do coração evidenciadas pelo exame de ecocardiograma (ECO) (Bocchi *et al.*, 2009), quanto mais grave a doença, maior as concentrações plasmáticas do BNP (Kato, 1996).

O BNP tem se tornado um biomarcador fundamental para o diagnóstico, manejo e estratificação de prognóstico da IC. Além disso, em pacientes com IC crônica, foi visto que maiores concentrações do BNP estão associados com o aumento do risco cardiovascular e

mortalidade por todas as causas, independente da idade, da classe da *New York Heart Association (NYHA)*, do infarto do miocárdio e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Redfield *et al.*, 2002; Richards *et al.*, 1999).

2.4 A variabilidade da PA em uma mesma consulta como fator de risco cardiovascular

Estudos têm indicado associação positiva da variabilidade da PA em uma mesma consulta com diferentes fatores de riscos cardiovasculares (Okada *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2014; Shibasaki *et al.*, 2016; Grassi *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2013). Muntner *et al.* (2012), foi o único estudo entre os sete artigos em que a associação não alcançou significância estatística.

Uma pesquisa realizada em Aichi, no Japão com uma amostra de 17.795 indivíduos entre 40 a 74 anos, teve duas leituras da PA avaliadas. Os participantes foram divididos em três grupos conforme resultado da diferença mínima e máxima do valor da PAS, sendo classificados em grupos de diferença baixa de variabilidade (menor ou igual a 10 mmHg), moderada (11-20 mmHg) e alta (maior que 20 mmHg). O aumento da variabilidade da PA foi significativamente associado com a prevalência de pré-diabetes (Valores de hemoglobina glicosilada entre 5.7 a 6.4 %) e diabetes (Hemoglobina glicada com valores igual ou superior a 6,5% ou em tratamento para diabetes) sugerindo que a medição da variabilidade da PA em uma única consulta pode ajudar a identificar indivíduos com risco aumentado de ter o controle glicêmico prejudicado (Okada *et al.*, 2015).

Zhou *et al.* (2017) realizaram um estudo transversal na Holanda no período entre novembro de 2010 a setembro de 2012 e tiveram como amostra 3451 indivíduos com idade entre 40 a 75 anos. O estudo avaliou a associação da variabilidade da PA com o pré-diabetes/diabetes. A variabilidade da PA foi mensurada em uma mesma consulta, nas 24 horas e durante 7 dias. Quanto aos resultados da variabilidade em uma mesma consulta, observou-se uma associação com o pré-diabetes e a variabilidade da PAS, mas não da PAD.

Em Pequim, uma pesquisa realizada com 1222 participantes com idade entre 50 e 79 anos, os indivíduos normotensos com maior variabilidade da PAD em uma mesma consulta tiveram 4,92 vezes mais chances de ter aumentado espessura média da carótida e 6,07 vezes mais chances de desenvolver placa na carótida em comparação com os participantes com menor variabilidade da PAD. Já nos pacientes hipertensos, a variabilidade da PAS foi significativamente associada a ter placa de carótida interna : os indivíduos com diferença máxima

absoluta da variabilidade da pressão sistólica, tinha 2,86 vezes mais chances de ter placa em comparação com aqueles com PAS. O estudo sugere que a variabilidade com base em três medições durante uma única consulta tem um importante papel na avaliação da aterosclerose precoce (Li *et al.*, 2014).

Shibasaki *et al.* (2016) realizaram uma subanálise do estudo J-HOP (*Japan Morning Surge-Home Blood Pressure*) com uma amostra de 4.149 pacientes ambulatoriais com idade média de 65 anos. Foram obtidas três leituras da PA em uma única ocasião em casa, e os pacientes foram divididos em grupos de quintil de acordo com a variabilidade da PA em uma mesma consulta, avaliada através da diferença entre o primeiro valor da PA menos a média do segundo e terceiro valor. Os resultados do estudo demonstraram uma associação em J, ou seja, o risco foi menor para o terceiro quintil e maior para o quinto quintil. Os autores encontraram a associação positiva da variabilidade da PAS com o BNP e NT-pro BNP e negativa com a taxa de filtração glomerular.

Em um estudo transversal realizado com uma amostra de 6425 pacientes hipertensos tratados, com idade entre 30 a 75 anos, uma elevada variabilidade da PA em uma mesma consulta foi associada com o aumento de fatores de risco cardiovascular e maior frequência de eventos cardiovasculares prévios, com associação da elevada variabilidade da PAS em uma mesma consulta com comprometimento da função renal, tendo como parâmetro a diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (inferior a 60 ml / min por 1,73 m²) (Grassi *et al.*, 2015).

Em geral, alguns fatores de risco tem demonstrado grande associação com a variabilidade da PAS. Shin *et al.* (2013) realizaram um estudo transversal na Coreia, onde foram analisados dados de 5488 indivíduos com idade \geq a 19 anos. Os participantes tiveram três leituras da PA mensuradas durante uma única visita clínica, e a variabilidade da PA avaliada através do DP e a diferença entre a máxima e mínima entre as três medições. O estudo demonstrou associação significativa com aumento da frequência da variabilidade da PAS em uma mesma consulta em indivíduos mais velhos, do sexo feminino e com fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão, baixa taxa de filtração glomerular, e glicose alterada.

No entanto, há achados que contradizem a associação entre a variabilidade da PA em uma consulta e DCV. Em um estudo transversal realizado nos Estados Unidos da América que analisou os dados da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES III, sigla em inglês) realizada no período de 1988 a 1994, foram incluídos 15.317 indivíduos com idade

maior ou igual á 20 anos, tendo como critério de inclusão os participantes com três leituras da PAS e PAD aferidas. A variabilidade da PA em uma mesma consulta foi avaliada conforme DP destas medidas. O resultado do estudo demonstrou maior associação entre a variabilidade da PAS com a mortalidade por DCV e por todas as causas apenas nas análises não ajustadas, quando as análises eram ajustadas para uso de betabloqueadores, colesterol, diabetes mellitus dentre outras variáveis, essas associações não eram mais significativas, sugerindo que a variabilidade pode ocorrer devido as consequências principalmente das condições do ambiente e não de mudanças fisiológicas resultantes da variabilidade da PA (Muntner *et al.*, 2012). Segundo Su *et al.* (2010), o próprio envelhecimento é um importante fator facilitador para o aumento dos níveis de PA entre as três leituras .

2.5 O BNP e a variabilidade da PA

Estudos clínicos demonstraram que há um aumento dos níveis séricos do BNP em pacientes com hipertensão (Minamino & Nishikimi, 2013; Kato *et al.*, 1996). O BNP pode ser liberado em resposta a sobrecarga de pressão do ventrículo esquerdo, e o aumento das concentrações dos níveis séricos desse peptídeo em pacientes hipertensos podem ocorrer devido aos longos períodos de PA elevada (Masugata *et al.*, 2014). Níveis alterados de BNP refletem hipertrofia cardíaca do ventrículo esquerdo (Charles *et al.*, 1996; Peng *et al.*, 2013), e por isso, o peptídeo é utilizado para avaliar danos cardíacos hipertensivos (Eguchi *et al.*, 2007) e estratificação de risco em pacientes com uso de anti-hipertensivos (Tanaka *et al.*, 2009). Estudos demonstraram que a adesão a esses fármacos reduzem os níveis plasmáticos de BNP (Andreadis *et al.*, 2009; Ito *et al.*, 2009).

O estresse ventricular ou a retenção do volume do fluido atrial estimulam a secreção dos peptídeos natriuréticos no coração (Minamino & Nishikimi, 2013). Estudos mostraram que o aumento da variabilidade da PA está correlacionada com a rigidez de grandes artérias (Ichihara *et al.*, 2006; Song *et al.*, 2015). Os vasos sanguíneos com rigidez arterial, incluindo a aorta, elevam a PAS, resultando em sobrecarga da pressão cardíaca, aumentando a secreção de BNP nos ventrículos. Assim, os níveis plasmáticos de BNP ou NT-proBNP estão correlacionados com a rigidez arterial (Yambe *et al.*, 2006).

Masugata *et al.* (2014) analisaram 44 pacientes com idade média de 73 anos, diagnosticados com HAS no Hospital Universitário de Kagawa, localizado no Japão. Os participantes estavam em tratamento com anti-hipertensivos e a PA foi avaliada no período da manhã em ambulatório durante um ano, e os parâmetros utilizados para avaliação da

variabilidade da PA foram o DP e o CV dos valores da PAS. Houve correlação do BNP com os valores médios da PAS, mas não com a variabilidade da PA (DP ou CV).

Satoh *et al.* (2015) realizaram uma subanálise do estudo de Ohasama, ocorrido em Iwate Prefecture (Japão). O estudo foi baseado em dados anuais de exames de saúde realizados em 1997. Foram incluídos 644 participantes com idade média de 62 anos que tiveram a PA mensurada em casa, uma vez por dia pela manhã, durante quatro semanas. A variabilidade da PA e da FC foram avaliadas dia-a-dia. Os níveis de NT-proBNP foram mensurados no início da observação. Os participantes foram divididos de acordo com os quartis do DP da PAS ou da FC obtidos em casa. O estudo demonstrou associação da PA e da FC com os níveis elevados de NT-proBNP. Estes resultados sugerem que a variabilidade da PA do dia a dia pode estar associada a danos nos órgãos-alvo ou outras complicações, podendo causar elevação nos níveis de NT-proBNP. A variabilidade da PA ou da FC elevada em longo prazo pode aumentar o estresse cardíaco, podendo causar disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e NT-proBNP elevado (Masugata *et al.*, 2011; Satoh *et al.*, 2015).

Katoh *et al.* (2017) analisaram as relações entre a variabilidade da PA ano a ano e os níveis plasmáticos de ANP e BNP na população em geral localizada na cidade de Kiyotake, Miyazaki, no Japão. Os participantes realizaram exames anuais de saúde ofertados pelo governo local do ano de 2005 até 2014. Fizeram parte do estudo 314 indivíduos com idade ≥ 40 anos que receberam checkup pelo menos cinco vezes nos últimos 6 anos. A variabilidade da PA foi avaliada ano a ano em 6 a 7 pontos temporais. Assim como, as medidas de ANP e BNP. A variabilidade da PA foi avaliada através de quatro parâmetros diferentes: DP, CV, variabilidade média real e variação independente da média. O estudo demonstrou que os quatro parâmetros da variabilidade da PAS e PAD foram correlacionados significativamente com os logaritmos do BNP e o ANP. Quando classificados segundo os quartis da PAS, o grupo de quartil mais alto teve níveis significativamente maiores de BNP em comparação com os outros grupos.

O BNP se eleva frente a alterações precoces de estrutura e função cardíaca e pode estar aumentado devido a uma variedade de doenças cardíacas, como a IC, disfunção sistólica ou diastólica, fibrilação atrial, isquemia aguda ou anormalidade valvular significativa, além de ser um marcador prognóstico em pacientes que sofreram um infarto agudo do miocárdio (Silva *et al.*, 2003). Dado a sua importância, o BNP foi o parâmetro de escolha para nosso estudo na avaliação da lesão cardíaca associada à variabilidade da PA em uma mesma consulta.

3. Justificativa

3.1. Relevância do objeto

Assim como a elevação na PA, a variabilidade da PA também é considerada como fator de risco para o desenvolvimento de DCV (Shin *et al.*, 2013; Grassi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2014). Tratando-se de um parâmetro simples, de baixo custo, que não requer testes adicionais, a variabilidade da PA avaliada em uma mesma consulta é um método que pode ter grande relevância na avaliação do paciente, auxiliando na identificação dos hipertensos que possuem maiores riscos cardiovasculares.

3.2. Motivação Pessoal

Minha motivação para o estudo emergiu de minhas vivências na atenção primária como enfermeira na Estratégia de Saúde da Família. Durante minha atuação na atenção básica, não realizava a avaliação da variabilidade da PA e nem havia visto em diretrizes ou cadernos de atenção básica qualquer referência sobre o tema. Tive então como justificativa de estudo conhecer mais profundamente sobre esse parâmetro simples, a fim de melhorar a assistência à saúde voltada à prevenção, diagnóstico e tratamento, prevenindo complicações futuras decorrentes dessa variabilidade, além de acrescentar novos resultados aos poucos estudos já existentes sobre a variabilidade da PA avaliada em uma mesma consulta. Sou enfermeira, formada na Universidade de Barra Mansa (UBM) no ano de 2012, especialista em Unidade de Terapia Intensiva para Adultos e Idosos (UBM/ 2013-2014), e em Programa de Saúde da Família (UERJ/ 2013-2014).

4.Objetivo

Avaliar se a variabilidade da pressão arterial em uma mesma consulta se associa com os níveis séricos do peptídeo natriurético do tipo B em uma população assistida em nível primário.

5. Métodos

5.1 Desenho de estudo, população e amostra

Trata-se de um estudo transversal que integra o ESTUDO DIGITALIS, primeira fase, cujo objetivo principal foi estimar a prevalência de IC e seus diferentes estágios em indivíduos assistidos pela atenção básica do Programa Médico da Família (PMF) de Niterói, no Estado do Rio de Janeiro, com idade entre 45 a 99 anos, de ambos os sexos (n=633). As visitas do ESTUDO DIGITALIS foram realizadas de julho de 2011 a dezembro de 2012. Detalhes sobre a metodologia estão descritas em Garcia Rosa *et al.* (2015).

5.2 Elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão para o ESTUDO DIGITALIS seguem abaixo:

Critérios de Inclusão:

- Estar cadastrado no Programa Médico de Família de Niterói RJ;
- Idade \geq 45 anos.

Critérios de Exclusão:

- Gravidez;
- Pacientes com condições clínicas que o impedissem de comparecer à unidade de saúde para realização dos exames.

Para o presente estudo foram incluídos os indivíduos que completaram a investigação cardíaca na linha de base do ESTUDO DIGITALIS (n=633) e tinham resultados das três medidas da PA (n=630).

5.3 Procedimentos

Na primeira fase do ESTUDO DIGITALIS, de julho de 2011 a dezembro de 2012 os pacientes selecionados aleatoriamente foram convidados a visitar o módulo do PMF onde estavam cadastrados, em dia e hora pré-determinados. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO C) foram feitas as seguintes avaliações:

Coleta de sangue e urina. As variáveis bioquímicas séricas foram coletadas pela manhã após 8 horas de jejum. Foram analisados: glicose, creatinina, ácido úrico, hormônio estimulante da tireoide (TSH), hemoglobina, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides e BNP. O BNP foi determinado usando um imunoensaio de eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics, Tóquio, Japão). Albuminúria e creatinúria em amostra simples de urina. O sangue foi colhido, identificado, centrifugado, armazenado a cerca de 4 graus e enviado ao Laboratório Sérgio Franco (LSF) em menos de 5 horas após a coleta a cada visita. A urina foi colhida, identificada e armazenada a 4 graus Celsius e enviada ao LSF.

-Mensuração da PA: A PA foi medida após repouso de 5 minutos, com o indivíduo sentado, utilizando-se um esfigmomanômetro eletrônico (Hem-711AC OmronCo., Japan) em três aferições consecutivas com intervalo de um minuto entre elas. Quando a diferença entre duas aferições foi superior a 5 mmHg, uma nova medida era realizada em substituição.

-Peso corporal, altura e cintura abdominal: O peso corporal foi medido com uma balança digital eletrônica (PL80, Filizola S/A, o Brasil) e a altura com um estadiômetro digital portátil (Kirchner & Wilhelm, Medizintechnik, Alemanha). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como uma relação entre o peso (em Kg) e o quadrado da altura (em metros).

- Preenchimento de questionário adaptado para o estudo sobre diagnóstico, fatores de risco, etiologia para a IC, doenças associadas e medicamentos em uso pelo paciente no momento da consulta.

-Realização de eletrocardiograma (ECG) (GE MAC 800 1,2,4 12 SLtmV239) em 12 derivações simultâneas em repouso e os laudos foram dados por um cardiologista, segundo o estabelecido pela Diretriz de interpretação de ECG de repouso (Nicolau *et al.*, 2003).

-Ecocardiograma com Doppler tecidual (EDT): Foram utilizados dois equipamentos para realização dos exames de EDT (Cypress 20 Acuson/Siemens / AU-3 Partner da Esaote) que foram realizados por dois ecocardiografistas experientes.

Todos investigadores envolvidos na coleta de dados (médicos, enfermeiros, nutricionistas e acadêmicos) foram treinados e um estudo piloto foi realizado.

5.4 Definições utilizadas no presente estudo

5.4.1 A variabilidade da PA em uma mesma consulta: exposição de interesse

Pode ser definida como a diferença nos valores da PAS e PAD mensuradas em diferentes ocasiões, com intervalos de um minuto entre elas (Li *et al.*, 2005). Para o presente estudo, a variabilidade da PA foi mensurada através do CV de Pearson das três leituras da PAS e PAD obtidas na visita do DIGITALIS. O CV é a razão entre o DP e a média da PA (Grassi *et al.*, 2015). As associações com os desfechos e possíveis variáveis de confundimento serão analisadas a partir dos quintis do indicador de variabilidade da PA.

5.4.2 BNP: desfecho de interesse

Será avaliado em sua forma contínua (pg/ml). As pequenas variações do BNP já indicam alterações funcionais e estruturais do coração, e por isso, utilizamos o BNP em sua forma contínua para realizarmos as análises. Não se adotou pontos de corte também pelo fato de se tratar de uma população onde cerca de 50 % não apresentaram alterações estruturais ou funcionais cardíacas indicadas pelo ECO. A hipótese é de que o BNP aumente conforme o aumento da variabilidade da PA.

5.4.3 Demais variáveis: potenciais fatores de confundimento

Serão incluídos como potenciais fatores de confundimento as seguintes variáveis: sexo, idade, cor da pele, PAS e PAD, glicose, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, IMC, taxa de filtração glomerular, relação albumina/creatinina, tabagismo, diabetes, hipertensão, TSH e pacientes em uso das seguintes medicações: diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio.

5.4.3.1 Definições utilizadas no presente estudo

Hipertensão arterial sistêmica

Foram realizadas três medidas da PA com intervalo de um minuto. No caso de diferença maior que 5 mmHg foi realizado uma quarta medida. A média da PA foi obtida descartando a primeira medida. A HAS foi definida como PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg, ou também uso regular de anti-hipertensivos. Pré-hipertensão foi classificada como PAS entre 120 e 139 mmHg e/ou PAD entre 80 e 89 mmHg, de acordo com o Eighth Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8) (James *et al.*, 2014).

Diabetes Mellitus tipo 2

Glicemia de jejum \geq 126 mg/dl, ou relato de diagnóstico anterior de DM tipo 2 ou uso de medicação antidiabetogênica, de acordo com a American Diabetes Association, 2011. Indivíduos que informaram ser diabéticos, porém apresentavam glicemia de jejum normal e não estavam em uso de hipoglicemiantes orais ou insulina foram excluídos do diagnóstico.

5.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 21.0 (Chicago, Illinois, EUA). O teste de Shapiro-wilk mostrou distribuição não normal para todas as variáveis de exposição e para o BNP (ANEXO A) e por isso, utilizamos os testes não paramétricos para as análises. A variabilidade da PA foi mensurada através do quintil do CV de Pearson. As variáveis contínuas estão expressas por suas medianas e intervalos interquartílicos e as variáveis categóricas são apresentadas em frequências absolutas e relativas. A associação bruta entre as exposições e o desfecho foram testadas com a regressão linear generalizada, com a distribuição gama e a função de ligação log. Variáveis cuja associação bruta com o BNP atingiram níveis de significância estatística inferiores a 0,10 foram incluídas nos modelos múltiplos, bem como variáveis que são determinantes conhecidos do BNP: idade, sexo, IMC e função renal (Oremus *et al.*, 2014). Para evitar a multicolinearidade, realizamos a análise de modelos de Correlação de Spearman por grupos de variáveis entre: 1. LDL e colesterol total; 2. Taxa de filtração glomerular estimada e creatina e 3) PAS e PAD (ANEXO

B). Correlações acima de 60% foram classificadas como prejudiciais ao ajuste do modelo múltiplo. Para cada grupo, foram retidas as variáveis que apresentaram maiores correlações com o BNP. Não incluímos a presença de HAS na medida em que os níveis da PAS e PAD e do tratamento com anti-hipertensivos permaneceram no modelo. Realizamos análises separadas para a variabilidade da PAS e PAD. O nível de significância estatística foi de 0,05. O modelo final foi aquele que apresentou melhor ajuste pelo critério de informação de Akaike (AIC), e em modelos aninhados, quando excluídas as variáveis com pior ajuste, neste caso, excluímos fumo atual e os participantes que estavam em uso de IECA.

5.6 Suporte Financeiro

Bolsas de estudo para os alunos de graduação dos diferentes cursos envolvidos no projeto foram ofertados pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, sigla em inglês).

5.7 Considerações éticas

Este estudo foi conduzido e de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 466/2012, que incorpora sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina/Hospital universitário Antônio Pedro e aprovado na reunião plenária de 11 de junho de 2010. CAAE nº: 0077.0.258.000-10. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por cada participante antes de sua admissão no estudo (Anexo C).

6. Resultados

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos 630 pacientes incluídos no estudo. A mediana da idade foi de 57 anos e a maioria dos participantes eram do sexo feminino (62,1%); 74,9 % declararam ter a pele branca ou parda. A maioria declarou ter tido diagnóstico anterior de hipertensão (72,5%); 24,6% de diabetes e 18,1% declararam fumar atualmente. A mediana da PAS foi de 134,58 mmHg e da PAD de 81,67 mmHg. A mediana do BNP totalizou em 16 pg / ml (tabela 1).

Na análise bivariada pela regressão gama, observou-se uma diferença estatisticamente significativa de valores do BNP entre o primeiro quintil do coeficiente de variação da PAD (categoria de referência) e os demais quintis. Referente ao CV da PAS, somente a diferença entre o quarto e o primeiro quintil foi estatisticamente significativo ($\text{Exp } \beta = 1,41$; $p = 0,005$) (tabela 2).

A figura 2 apresenta os níveis séricos do BNP distribuídos segundo os quintis do CV da PAD, observa-se uma variação em J, onde a elevação dos níveis séricos do BNP é maior no quinto quintil comparado aos demais quintis ($p < 0,03$). Não houve associação significativa entre os níveis séricos do BNP distribuídos segundo os quintis do CV da PAS (figura 3) .

No modelo múltiplo inicial e final a associação entre a variabilidade da PAD e o BNP foi positiva para o segundo, terceiro e o quinto quintil, no entanto, a diferença só atingiu significancia estatística para o quinto quintil ($\text{Exp } \beta = 1,33$; $p = 0,004$). Quanto ao CV da PAS após o ajuste para confundimento a associação foi negativa para todos os quintis sem significância estatística tanto para o modelo inicial quanto para o modelo final (tabela 3).

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da população de estudo, classificadas de acordo com a frequência absoluta e relativa (%), mediana e intervalo interquartil (IQ) ou valores máximos e mínimos.

Variáveis	Total (630)
Sexo	N (%)
Masculino	239 (37,9)
Feminino	391 (62,1)
Cor da pele	
Preta	150 (23,8)
Parda ou Branca	472 (74,9)
Fumo Atual	
Sim	114 (18,1)
Não	516 (81,9)
Diabetes tipo II	
Sim	155 (24,6)
Não	474 (75,2)
Hipertensão Arterial	
Sim	457 (72,5)
Não	173 (27,5)
Em uso de Diurético	
Sim	214 (34,0)
Não	416 (66,0)
Em uso de Betabloqueador	
Sim	100 (15,9)
Não	530 (84,1)
Em uso de IECA	
Sim	201 (31,9)
Não	429 (68,1)
Em uso de BRA	
Sim	60 (9,5)
Não	570 (90,5)
Em uso de BCC	
Sim	86 (13,7)
Não	544 (86,3)
	Med (IQ)
Idade (anos)	57,00 (51,00-66,00)
IMC (kg/m²)	27,24 (24,42-30,66)
BNP (pg/ml)	16,00 (10,00-30,00)
Glicose (mg/dl)	100,50 (92,00-113,00)
Colesterol (mg/dl)	213,50 (187,00-244,00)
HDL (mg/dl)	52,00(43,00-63,00)
LDL (mg/dl)	132,70 (107,70-159,20)
Triglicerídeo (mg/dl)	118,50 (86,25-167,00)
TSH (mU/L)	2,28 (1,57-3,32)
TFGe (ml/mi/1.73 m²)	85,12 (70,03-95,38)
RAC (mg/g)	9,95 (5,70-23,08)
Creatinina (mg/dl)	0,85 (0,72-1,00)
PAS (mmHg)	134,58 (121,00 149,00)
PAD (mmHg)	81, 67 (74,00-90,00)

Continuação da tabela 1: Características demográficas e clínicas da população de estudo, classificadas de acordo com a frequência absoluta e relativa (%), mediana e intervalo interquartil (IQ) ou valores máximos e mínimos.

Variáveis	Total (630)
Quartil do CV da PAS	Valores máximos e mínimos
1º quintil	0- 0,0216
2º quintil	0, 0217- 0,0327
3º quintil	0,0327- 0,0456
4º quintil	0,0457- 0,0635
5º quintil	≥0,0636
Quartil do CV da PAD	
1º quintil	0-0, 0193
2º quintil	0,0194- 0,0295
3º quintil	0,0296- 0,0421
4º quintil	0,0422- 0,0630
5º quintil	≥0,0631

Valores expressados como mediana (intervalo interquartil) ou frequência. IECA, inibidores de enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; BCC, bloqueador do canal de cálcio; IMC, índice de massa corpórea; BNP, peptídeo natriurético do tipo B; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteína de Baixa Densidade; TSH, hormônio estimulante da tireóide; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, relação albumina/creatinina; PAS, média da pressão arterial sistólica; PAD, média da pressão arterial diastólica; CV da PAS, coeficiente de variação da pressão arterial sistólica; CV da PAD, coeficiente de variação da pressão arterial diastólica.

Tabela 2: Associação bruta do BNP com as variáveis de interesse.

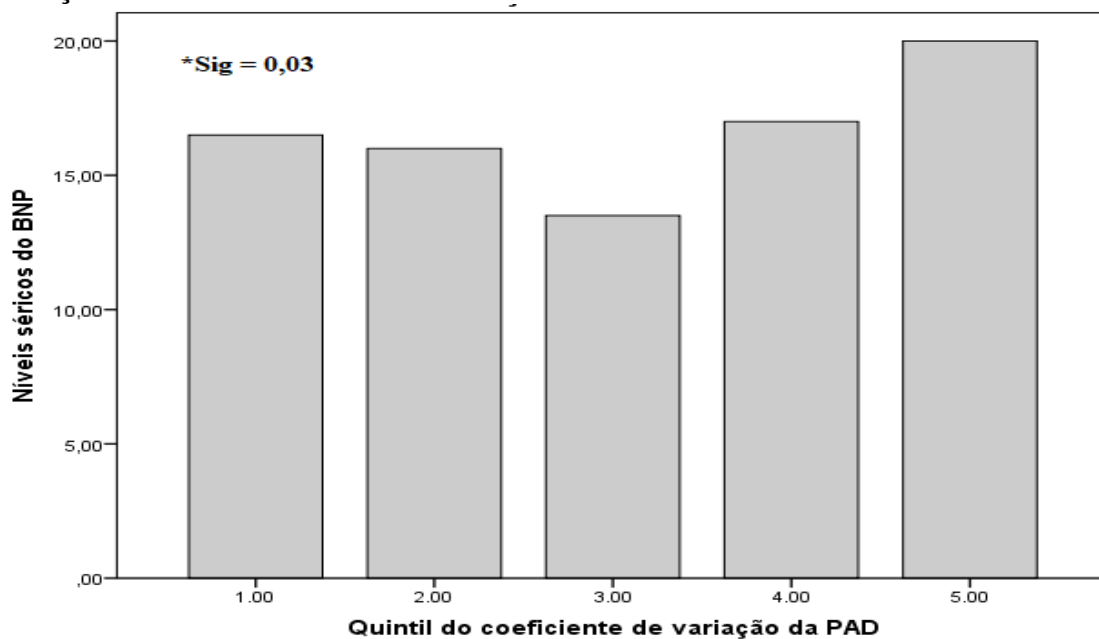
Variáveis	Exp (IC de 95%)
Sexo	
Masculino	1,32 (1,13-1,54)
Feminino	1
Cor da pele	
Preta	0,87 (0,73-1,04)
Parda ou Branca	1
Fumo atual	
Sim	1
Não	1,38 (1,14-1,69)
Diabetes tipo II	
Sim	0,79 (0,66-0,94)
Não	1
Hipertensão	
Sim	1,96 (1,66-2,31)
Não	1
Em uso de diurético	
Sim	0,99(0,85-1,17)
Não	1
Em uso de Betabloqueador	
Sim	2,46 (2,02-2,99)
Não	1
Em uso de IECA	
Sim	1,44 (1,23-1,69)
Não	1

Continuação da tabela 2: Associação bruta do BNP com as variáveis de interesse.

Variáveis	Exp (IC de 95%)
Em uso de BRA	
Sim	0,86 (0,67-1,12)
Não	1
Em uso de BCC	
Sim	0,95 (0,76-1,19)
Não	1
Quartil do CV da PAS	
5° quintil	1,10 (0,87-1,40)
4° quintil	1,41 (1,10-1,79)
3° quintil	0,96 (0,76-1,22)
2° quintil	1,06 (0,83-1,35)
1° quintil	1
Quartil do CV da PAD	
5° quintil	2,40 (1,91-3,03)
4° quintil	1,26 (1,00-1,59)
3° quintil	1,40 (1,10-1,76)
2° quintil	1,29 (1,02-1,63)
1° quintil	1
Idade (anos)	1,05 (1,04-1,06)
IMC (kg/m²)	0,95 (0,94-0,97)
Glicose (mg/dl)	0,99 (0,99-1,00)
Colesterol total (mg/dl)	1,00 (1,00-1,00)*
HDL (mg/dl)	1,00 (0,99-1,01)
LDL (mg/dl)	1,00 (1,00-1,00)*
Triglicerídeo (mg/dl)	1,00 (1,00-1,00) *
TSH (mU/L)	1,01 (0,99-1,03)
TFGe (ml/mi/1.73 m²)	0,98 (0,98-0,98)
RAC (mg/g)	1,00 (1,00-1,00) **
Creatinina (mg/dl)	6,65 (6,65-6,65)
PAS (mmHg)	1,01 (1,01-1,02)
PAD (mmHg)	0,99 (0,98-0,99)

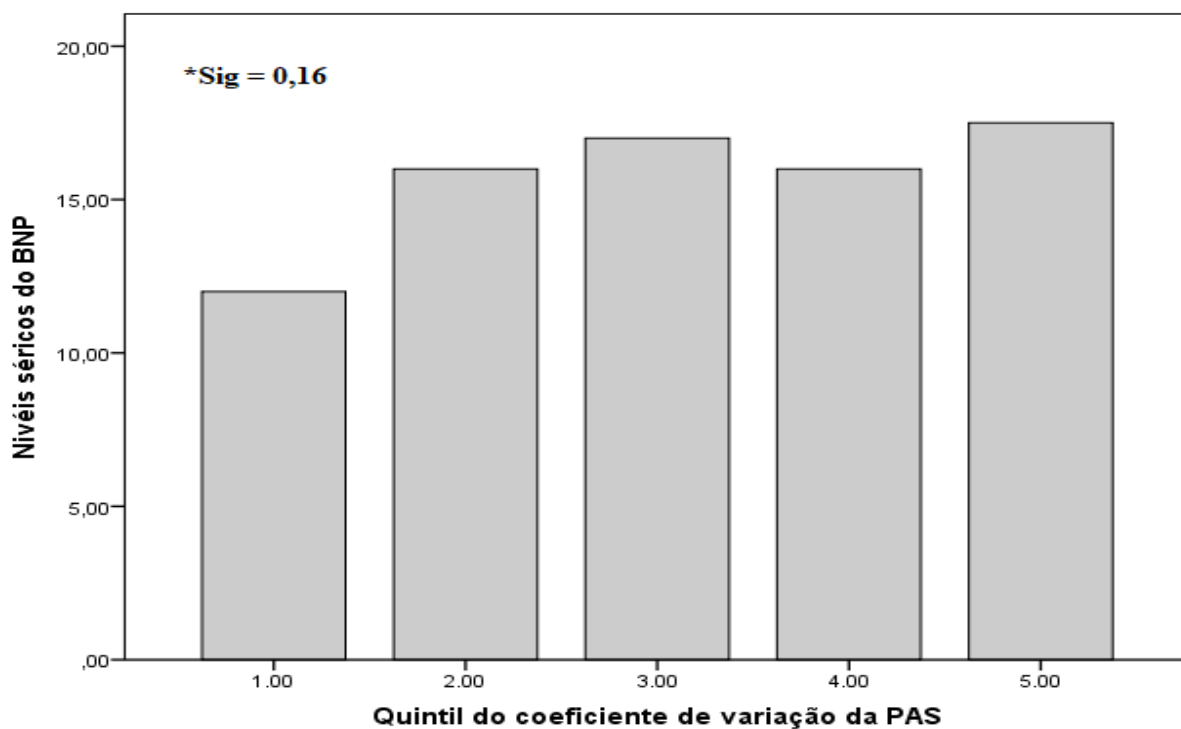
CV da PAS, coeficiente de variação da pressão arterial sistólica; CV da PAD, coeficiente de variação da pressão arterial diastólica; IECA, inibidores de enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; BCC, bloqueador do canal de cálcio; IMC, índice de massa corpórea; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteína de Baixa Densidade; TSH, hormônio estimulante da tireóide; TFGGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, relação albumina/creatinina; PAS, média da pressão arterial sistólica; PAD, média da pressão arterial diastólica. *p<0,10;** p>0,10.

Figura 2: Níveis séricos do BNP distribuídos entre os quintis do coeficiente de variação da PAD



*Sig do teste de Kruskal Wallis

Figura 3: Níveis séricos do BNP distribuídos entre os quintis do coeficiente de variação da PAS



* Sig do teste de Kruskal Wallis

Tabela 3: Análise múltipla do BNP com o quintil do coeficiente de variação da PAS e da PAD e possíveis variáveis de confundimento.

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	PAS	PAD	PAS	PAD
Quintis do CV	Exp (IC)	Exp (IC)	Exp (IC)	Exp (IC)
5º quintil	0,92 (0,75-1,13)	1,33 (1,10-1,62)	0,92 (0,76-1,12)	1,33 (1,09-1,61)
4º quintil	---	1,00 (0,83-1,21)	---	1,00 (0,83-1,21)
3º quintil	0,86 (0,70-1,04)	1,20 (0,99-1,46)	0,86 (0,70-1,04)	1,20 (0,99-1,46)
2º quintil	0,87(0,71-1,05)	1,15 (0,95-1,39)	0,87 (0,72-1,05)	1,14 (0,95-1,38)
1º quintil	1	1	1	1
Sexo	0,88 (0,76-1,03)	0,85 (0,74-0,97)	0,88 (0,76-1,03)	0,85 (0,74-0,97)
Tabagismo	0,99 (0,82-1,19)	1,04 (0,88-1,23)	---	---
Diabetes tipo II	0,79 (0,67-0,93)	0,86(0,71-0,95)	0,79 (0,68-0,93)	0,82 (0,71-0,95)
IECA	1,00 (0,86-1,17)	1,00 (0,87-1,14)	---	---
Betabloqueador	1,43 (1,18-1,73)	1,40 (1,18-1,64)	1,43 (1,18-1,73)	1,39 (1,17-1,64)
Idade	1,03 (1,03-1,04)	1,03 (1,03-1,04)	1,03 (1,03-1,04)	1,03 (1,03-1,04)
IMC (kg/m²)	0,97 (0,96-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,98 (0,97-0,99)
Colesterol (mg/dl)	0,99 (0,99-1,00) **	1,00 (1,00-1,00) **	1,00 (1,00-1,00) **	1,00 (1,00-1,00) **
Creatinina (mg/dl)	1,46 (1,09-1,96)	1,37 (1,05-1,78)	1,47 (1,10-1,96)	1,36 (1,05-1,76)
Triglicerídeo (mg/dl)	1,00(1,00-1,00) *	1,00 (1,00-1,00) *	1,00 (1,00-1,00) *	1,00 (1,00-1,00) *
Média PAD	---	1,01 (1,00-1,01) **	---	1,00 (1,00-1,01) **
Média PAS	1, 00 (1,00-1,00) **	---	1,00 (1,00-1,00) **	---
AIC	4273,34	5257,89	4269,35	5253,09

CV, coeficiente de variação; IECA, inibidores de enzima conversora de angiotensina; IMC, índice de massa corpórea; LDL, lipoproteína de Baixa Densidade; PAS, média da pressão arterial sistólica; PAD, média da pressão arterial diastólica; AIC, critérios de informações de Akaike. * p>0,05; **p<0,05.

7. Discussão

No presente estudo encontramos uma associação positiva estatisticamente significativa e independente da variabilidade da PAD em uma mesma consulta com o BNP mesmo após o ajuste para múltiplos fatores de confusão. Nosso estudo foi o primeiro a avaliar a relação entre a variabilidade da PA em uma mesma consulta e o BNP.

Tempo da variabilidade

A variabilidade da PA é um fenômeno complexo que inclui as flutuações da PA que resultam de múltiplas interações entre os fatores ambientais, comportamentais e mecanismos reguladores intrínsecos (humorais e neurais), sendo assim, é importante explorar as diferenças entre as janelas de tempo. A patogênese da variabilidade da PA pode ser dividida em curto e longo prazo (Yin *et al.*, 2017). Quando o corpo está em estado de repouso, os receptores descarregam de forma sustentável impulsos, que transferem a mensagem para o sistema nervoso central através das fibras nervosas de mielina, regulando a PA. Em curto prazo, quando a pressão sanguínea aumenta, os receptores são excitados, e os impulsos aferentes das fibras não mielinizadas aumentam para que o barorreflexo seja aprimorado e a pressão sanguínea diminua (Jo *et al.*, 2015). Em longo prazo, quando os nervos autonômicos do coração sofrem desordem de acomodação, a tensão do nervo simpático aumenta e do nervo parassimpático diminui, então, a PA fica com os níveis anormais, aumentando a sua variabilidade (Poortvliet *et al.*, 2015).

Não encontramos trabalhos que discutam a correlação da variabilidade a curto, médio e longo prazo, o que poderia auxiliar na discussão da aplicabilidade dos resultados encontrados na variabilidade entre consultas aos encontrados na variabilidade em uma mesma consulta.

Desafios

Um dos grandes desafios do estudo da variabilidade da PA é a multiplicidade metodológica encontrada. Seja quanto ao tipo de variabilidade (curto, médio e longo prazo), ao parâmetro utilizado para medida da variabilidade ou desfecho estudado.

Apesar desses desafios, uma metanálise que incluiu 46 estudos tendo como desfechos a morbidade cardiovascular, a mortalidade geral e cardiovascular (Stevens *et al.*, 2016), publicada em 2016, obteve resultados consistentes. As análises agruparam os estudos em variabilidade da PAS de curto prazo, de médio e longo prazo com 5 medidas diferentes da

variabilidade e em todos os grupos houve associações positivas. Nenhum dos artigos estudados analisaram a variabilidade em uma mesma consulta e em nenhum deles a variabilidade da PAD foi avaliada.

PAD

Não encontramos revisões sobre a variabilidade da PAD. Porém, recentemente ela tem sido incluída nos estudos de variabilidade. A PAD reflete a resistência periférica do coração, sendo assim, é considerada um importante preditor de risco para as DCV (Staessen *et al.*, 2003). No entanto, nos indivíduos mais idosos o aumento da PAD representa menor risco cardiovascular do que o aumento da PAS (Li *et al.*, 2014).

Dos sete artigos localizados na literatura que analisaram os efeitos da variabilidade da PA em uma mesma consulta com desfechos cardiovasculares, seis encontraram associação positiva com os desfechos e a variabilidade da PAS. Somente um encontrou associação também com a variabilidade da PAD (Li *et al.*, 2014), nesse caso, o desfecho foi a espessura da carótida e presença de placa na carótida interna. Comparado ao nosso estudo que também encontrou associação com a variabilidade da PAD em uma mesma consulta com os desfechos de interesse, Li *et al.* (2014) tinham quase o dobro da nossa amostra (n=1222). A idade média era de 65 anos, e os participantes assim como os nossos, tiveram três leituras da PA mensuradas, porém, utilizaram como parâmetro para avaliação da variabilidade da PA a diferença máxima e mínima de pelo duas leituras da PA, em nosso caso, utilizamos o CV. Li *et al.* (2014) concluíram que a variabilidade da PA em uma mesma consulta pode ter um importante papel na avaliação da aterosclerose precoce. Os autores demonstraram que os pacientes normotensos com maior variabilidade da PAD em uma mesma consulta tiveram 4,92 vezes as probabilidades de ter aumento da espessura intima da carótida e 6,07 vezes as chances de terem placa na carótida interna em comparação com os participantes com menor variabilidade.

Os demais artigos que observaram haver associação positiva entre a variabilidade da PAD e desfechos cardiovasculares avaliaram a variabilidade da PA em médio a longo prazo. Poortvliet *et al.* (2012) estudaram 5804 indivíduos com idade entre 70 a 82 anos com história ou presença de fatores de risco cardiovascular. A variação da PAD, avaliada pelo DP, foi preditora de eventos coronarianos, hospitalização por IC e mortalidade. Outra grande coorte que envolveu mais de 50000 chineses encontrou uma associação positiva e significativa entre a variabilidade da PAD com a ocorrência de AVE hemorrágico (Dai *et al.*, 2017). Em pacientes com doença coronariana estável, maior variabilidade da PAD entre visitas foi forte preditor de

eventos cardiovasculares, independentemente da média da PA (Vidal-Petiot *et al.*, 2017) . A variabilidade da PAD em diabéticos também foi associada à diminuição da função renal (Whittle *et al.*, 2016; Yeh *et al.*, 2017).

Parâmetro utilizado para avaliação da variabilidade

Existem diferentes parâmetros para avaliar a variação da PA em uma mesma consulta, entre eles estão: a amplitude, desvio padrão e coeficiente de variação. Embora muitos estudos de coorte tenham encontrado associação entre variabilidade da PA e desfechos cardiovasculares, poucos utilizaram o CV. Na metanálise de Stevens *et al.* (2016), somente um estudo utilizou esse parâmetro (Lau *et al.*, 2014). A associação com a mortalidade por todas as causas foi positiva, forte e alcançou a significância estatística, mas quando o desfecho foi o AVE, a associação foi fraca e não alcançou a significância.

Alguns autores tem defendido a utilização do CV (Grassi *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017) por permitir a medição da variabilidade da PA eliminando a magnitude da medição efetiva (Gargiá-garciá *et al.*, 2013). O aumento do DP é proporcional ao aumento da PA média, assim, o CV não possui alteração, reduzindo a influência de uma medida de PA elevada (Mancia *et al.*, 1983). Optamos então pelo uso do CV para avaliar a variabilidade da PA.

O BNP como desfecho

O aumento dos níveis de BNP pode ocorrer como consequência de longos períodos de PA elevada (Masugata *et al.*, 2014) . Localizamos somente dois estudos sobre a associação da variabilidade da PA cujo desfecho foi o BNP mensurado ao final do período de observação (Masugata *et al.*, 2014; Kato *et al.*, 2017) e nenhum deles avaliaram a variabilidade em uma mesma consulta. Masugata *et al.* (2014) investigou a variabilidade da PAS em um ano de consultas mensais e uma das medidas utilizadas para avaliação da variabilidade foi o CV da PAS. O estudo não encontrou associação entre variabilidade e BNP. Kato *et al.* (2017) avaliou a variabilidade da PA ano-a-ano em um período de até 6 anos e um dos parâmetros utilizados foi o CV. O estudo encontrou associação entre a variabilidade da PAS e da PAD com o log-BNP e log-ANP.

Do exposto acima, fica claro que há evidências consistentes da associação da variabilidade da PAS, a curto, médio e longo prazo, com desfechos cardiovasculares. Por outro lado, novas evidências têm surgido apontando a variabilidade da PAD a longo e médio prazo como fator de risco cardiovascular, inclusive com o BNP. Apesar de não termos encontrado artigos com resultados apontando a associação positiva entre a variabilidade da

PAD na mesma consulta e o BNP, os estudos revistos amparam a plausibilidade de tal achado.

Algumas questões ficaram sem resposta, não permitindo que a discussão sobre os resultados aqui apresentados possa ser mais conclusiva. 1) Há correlação entre a variabilidade entre as diferentes janelas de tempo? 2) Essa correlação é plausível fisiopatologicamente? 3) O CV é realmente a medida mais adequada para avaliar a variabilidade, independentemente dos valores pressóricos? 4) Há em relação ao BNP algum fator que implique numa associação mais fraca com a variabilidade da PAS (tal como aqui encontrado e também no estudo de Masugata, 2014)?

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, como um estudo transversal, não podemos inferir uma relação causal. Em segundo lugar, nosso estudo não conseguiu eliminar o efeito do avental branco na variabilidade da PA em uma mesma consulta. Além disso, nossa amostra foi relativamente pequena. A força do nosso estudo inclui o ajuste para múltiplos fatores de confusão, incluindo aqueles que anteriormente demonstraram influenciar os níveis de BNP. Além disso, avaliamos pacientes da atenção primária, o que nos permite uma melhor generalização dos resultados.

8. Conclusão

O presente estudo buscou avaliar se a variabilidade da PA em uma mesma consulta se associa com os níveis séricos do peptídeo natriurético do tipo B em uma população assistida em nível primário. Os resultados indicam haver uma associação independente, positiva e estatisticamente significiativa entre a variabilidade da PAD, mas não da PAS, com o BNP, mesmo após o ajuste para múltiplos fatores de confusão. Em uma mesma consulta, a avaliação da PA é uma maneira simples e fácil de avaliar a variabilidade em curto prazo. Novos estudos são necessários para verificar a consistência desse achado. O BNP se eleva frente a alterações precoces de estrutura e função cardíacas, sendo adequado a estudos na atenção primária, com pacientes menos graves. O estudo demonstrou que os níveis de BNP se elevaram com o aumento da variabilidade da PA avaliada em uma mesma consulta, a média do BNP do quinto quintil foi 33% maior que a média do BNP no primeiro quintil. Do ponto de vista clínico, trata-se de um resultado importante uma vez que a variabilidade da PAD em uma mesma consulta pode ser um parâmetro relevante na avaliação do risco cardiovascular na prática cotidiana na atenção primária.

9. Referências

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Supl1):S11-S61.

Andreadis EA, Georgiopoulos DX, Tzavara CK, Katsanou PM, Fragouli EG, Mavrokefalou EM, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide: a biochemical marker of effective blood pressure management? *J Hypertens* 27: 425-432, 2009.

Arashi H, Ogawa H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Hagiwara N. Impact of visit-to-visit variability and systolic blood pressure control on subsequent outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease (from the HIJ-CREATE substudy). *Am J Cardiol.* 2015;116 (2):236–42.

Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, *et al.* Testing for BNP and NT-proBNP in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure. AHRQ Publication No. 06-E014. Setembro, 2006.

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1614–9.

Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DRA, *et al.* III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1): 1-71

Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene.* 2015 Mar 19;34(12):1608.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hipertensão Arterial Sistêmica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica, n. 15) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)b

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica, n. 14) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)a

Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221–27.

Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227–34.

Charles CJ, Kaaja RJ, Espiner EA, Nicholls MG, Pemberton CJ, Richards AM, *et al.* Natriuretic peptides in sheep with pressure overload left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens*. 1996 Nov;18(8):1051-71.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206- 52.

Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Nelson MR, Reis CM. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular out-come in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2014; 32:525-533.

Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 159–64.

Collier P, Watson CJ, Waterhouse DF, Dawkins IR, Patle AK, Horgan S, *et al.* Progression of left atrial volume index in a population at risk for heart failure: a substudy of the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Sep;14(9):957-64.

Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002 Jan-Feb; 44 (4):293-321.

Daí H, Lu Y, Song L, Tang X, Li Y, Chen R, *et al.* Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017; 7: 285.

Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, *et al.* How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.

Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, Ho C, Shishani K, Jaarsma T. The global burden of cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10 Suppl 2:S5–13.

Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, *et al.* B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2177-87.

Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D, *et al.* Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014; 64 (5):965–82.

Dolan E, O'Brien E. Is It Daily, Monthly, or Yearly Blood Pressure Variability that Enhances Cardiovascular Risk? *Curr Cardiol Rep*. 2015 Nov; 17 (11): 93.

Eguchi K, Matsui Y, Shibasaki S, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, *et al.* Japanese Morning Surge Study Group: Changes in self-monitored pulse pressure correlate with improvements in B-type natriuretic peptide and urinary albumin in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 20: 1268-1275, 2007.

Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860–73.

Frattola A, Parati G, Castiglioni P, Paleari F, Ulian L, Rovaris G, *et al.* Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):622-8.

Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, *et al.* Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165-182.

Garcia Rosa ML, Mesquita ET, Jorge AJL, Correia DMS, Lugon JR, Kang HC, *et al.* Prevalence of chronic diseases in individuals assisted by the family health program in Niteroi, Brazil: evaluation of selection bias and protocol. *Int J Med Res Health Sci*. 20154(3): 587-596.

Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, *et al.* Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: findings from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2015 Nov;33(11):2250-6.

Graves RJ. Newly observed affectation of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J* 1835; 7:517.

Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al.* International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):1049-57.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (BGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: IBGE,

2014. Disponível em: < <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf> > Acesso em: 30 de novembro de 2017.

Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 529–536.

Ingelsson E, Björklund-Bodegard K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA*, 2006; 295: 2859–2866.

Ito H, Ishii K, Iwakura K, Nakamura F, Nagano T, Takiuchi S. Impact of azelnidipine treatment on left ventricular diastolic performance in patients with hypertension and mild diastolic dysfunction: multi-center study with echocardiography. *Hypertens Res* 32: 895-900, 2009.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.

Jo HA, An JN, Lee JP, Oh KH, Lim CS, Oh YK. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is a risk factor for rapid loss of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Tohoku J Exp Med* 2015; 235: 295-304.

Jorge AJL, Rosa MLG, Martins WA, Correia DMS, Fernandes LCM, Costa JÁ, *et al.* The prevalence of stages of heart failure in primary care: a population-based study. *Card Fail*. 2016 Feb;22(2):153-7.

Júnior HV, Mesquita ET. Aplicações Clínicas do Peptídeo Natriurético do Tipo B. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 86, Nº 4, Abril 2006.*

Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Aoki Y, Imaizumi T. Molecular mechanism of aggravation of hypertensive organ damages by short-term blood pressure variability. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(3):125-33.

Kato J, Kobayashi K, Etoh T, Tanaka M, Kitamura K, Imamura T, *et al.* Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 180–183.

Kato J, Kawagoe Y, Jiang D, Kuwasako K, Shimamoto S, Igarashi K, *et al.* Plasma levels of natriuretic peptides and year-by-year blood pressure variability: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2017 Aug;31(8):525-529.

Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, *et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2000;36:901–906.

Krzych ŁJ, Bochenek A. Blood pressure variability: epidemiological and clinical issues. *Cardiol J*. 2013; 20(2):112-20.

Kudo H, Kai H, Kajimoto H, Koga M, Takayama N, Mori T, *et al.* Exaggerated blood pressure variability superimposed on hypertension aggravates cardiac remodeling in rats via angiotensin II system-mediated chronic inflammation. *Hypertension*. 2009 Oct;54(4):832-8.

Lasserson DS, Scherpbier de Haan N, de Grauw W, van der Wel M, Wetzels JF, O'Callaghan CA. What is the relationship between renal function and visit-to-visit blood pressure variability in primary care? Retrospective cohort study from routinely collected healthcare data. *BMJ Open*. 2016 Jun 10;6(6):e010702.

Lau KK, Wong YK, Teo KC, Chang RS, Chan KH, Hon SF, *et al.* Long-term prognostic implications of visit-to-visit blood pressure variability in patients with ischemic stroke. *Am J Hypertens*. 2014 Dec;27(12):1486-94.

Lemos J A, McGuire D K, Drazner M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease; *Lancet* 2003; 362: 316–22.

Li Y, Liu J, Wang W, Zhao D. The association between within-visit blood pressure variability and carotid artery atherosclerosis in general population. *PLoS One*. 2014 May 16;9(5):e97760.

Lohmeier TE, Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda)*. 2015 Mar;30(2):148-58.

Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, *et al.* Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57/3.

Malheiros DMAC, Saldanha LB. Nefroesclerose Hipertensiva-visão do patologista. *HiperAtivo* 1998;4:248-52.

Mancia G, Di Rienzo M, Parati G, Grassi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997 Aug;11 Suppl 1:S3-8.

Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 16 Suppl 6:S1-6.

Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473–76.

Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Hosomi N, Okada H, *et al.* Analysis of association between brain natriuretic peptide levels and blood pressure variability. *Experimental And Therapeutic Medicine* 8: 21-24, 2014.

Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, *et al.* Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2011; 34:846–850.

Minamino N, Nishikimi T. Natriuretic peptides. In: Kastin AJ. (ed). *Handbook of Biologically Active Peptides*. Academic Press: San Diego, CA, USA, 2013, PP 1415–1422.

Muntner P, Levitan EB, Reynolds K, Mann DM, Tonelli M, Oparil S, *et al.* Within-visit variability of blood pressure and all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Mar;14(3):165-71.

National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-712.

Nakamura A, Osonoi T, Terauchi Y. Relationship between urinary sodium excretion and pioglitazone-induced edema. *J Diabetes Investig*. 2010 Oct 19;1(5):208-11.

Nicolau JC, Polanczyk CA, Pinho JA, Bacellar MSC, Ribeiro DGL, Darwich RN, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol*, 2003; 80 (supl. 2): 1-17.

Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Within-visit blood pressure variability is associated with prediabetes and diabetes. *Sci Rep*. 2015 Jan 15;5:7964.

Parati G, Omboni S, Di Rienzo M, Frattola A, Albini F, Mancia G. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. *Kidney Int Suppl*. 1992 Jun;37:S24-8.

Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Mancia G. Blood pressure variability. Importance in research and in clinical hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 1996 Aug;67(2):131-3.

Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct; 14(5):421-31.

Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar; 10(3):143-155.

Peng Q, Hu W, Su H, Yang Q, Cheng X. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2013 Jan;5(1):229-232.

Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87:1435-41.

Poortvliet RK, Ford I, Lloyd SM, Sattar N, Mooijaart SP, de Craen AJ, *et al*. Blood pressure variability and cardiovascular risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS One*. 2012;7(12):e52438.

Poortvliet RK, Lloyd SM, Ford I, Sattar N, de Craen AJ, Wijnsman LW, *et al*. Biological correlates of blood pressure variability in elderly at high risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2015; 28: 469-479.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.

Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency1 *Life Sci* 1982;30:585-586. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, *et al*. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes1 *Endocrinology* 1996; 137:4235-42421.

Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, *et al*. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134–39

Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, *et al*. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):786-92.

Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, *et al*. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895–905.

Satoh M, Hosaka M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Metoki H, *et al*. Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2015; 33: 1536–1541.

Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*; 2011;377:1949-61..

Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame I, Facchetti R, Grassi G, *et al.* Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study. *Hypertension* 2002; 39: 710-714.

Shibasaki S, Hoshida S, Kario K. Within-Home Blood Pressure Variability on a Single Occasion Has Clinical Significance. *Pulse (Basel)*. 2016 Jul;4(1):38-42.

Smith TR, Drozda JP, Vanslette JA, Hoeffken AS, Nicholson RA. Medication class effects on visit-to-visit variability of blood pressure measurements: analysis of electronic health record data in the Breal world. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15: 655–62.

Shin JH, Shin J, Kim BK, Lim YH, Park HC, Choi SI, *et al.* Within-visit blood pressure variability: relevant factors in the general population. *J Hum Hypertens*. 2013 May;27(5):328-34.

Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361:1629–41.

Su H, Wang J, Zhu Y, Wang G, Cheng X. Discrepancy among three blood pressure readings within one measurement and relevant influencing factors. *Blood Press Monit* 2010; 15(3): 152–157.

Sociedade Brasileira De Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010. Suplemento 1.

Tanaka Y, Daida H, Imai Y, Miyauchi k, Sato Y, Hiwatari M, *et al.* Morning home blood pressure may be a significant marker of nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: ADVANCED-J study 1. *Hypertens Res* 32: 770-774, 2009.

Tonolo G, Richards AM, Manunta P, Troffa C, Pazzola A, Madeddu P, *et al.* Low-dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation*. 1989 Oct;80(4):893-902.

Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, Rakugi H, Ohashi Y, Saruta T, *et al.* Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial. *Hypertens Res*. 2016;39:46–53.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Sacchi N, Battistelli M, *et al.* Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. *Am J Hypertens*, 1995; 8: 193–196.

Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP, *et al.* Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable

coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J*. 2017 Oct 1;38(37):2813-2822.

Villacorta H, Duarte A, Duarte MN, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJF, *et al*. Valor do Peptídeo Natriurético do Tipo B no Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Congestiva em Pacientes Atendidos com Dispnéia na Unidade de Emergência. *Arq Bras Cardiol*, volume 79 (n° 6), 564-8, 2002.

Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):906-15.

Wei FF, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang J, *et al*. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension*. 2014;63:790–796.

Whittle J, Lynch AI, Tanner RM, Simpson LM, Davis BR, Rahman M, *et al*. Visit-to-Visit Variability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar 7;11(3):471-80.

Yambe M, Tomiyama H, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Gulnisia Z, *et al*. B-type natriuretic peptide and arterial stiffness in healthy Japanese men. *Am J Hypertens* 2006; 19: 443–447.

Yasuoka S, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Anegawa T, *et al*. Blood pressure variability activates cardiac mineralocorticoid receptor and induces cardiac remodeling in hypertensive rats. *Circ J*. 2013;77(6):1474-81.

Yeh CH, Yu HC, Huang TY, Huang PF, Wang YC, Chen TP, *et al*. The risk of diabetic renal function impairment in the first decade after diagnosed of diabetes mellitus is correlated with high variability of visit-to-visit systolic and diastolic blood pressure: a case control study. *BMC Nephrol*. 2017 Mar 22;18(1):99.

Yin LH, Yan WJ, Guo ZX, Zhou FZ, Zhang HY. Relation between blood pressure variability and early renal damage in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 May;21(9):2226-2231.

Zhou TL, Kroon AA, Reesink KD, Schram MT, Koster A, Schaper NC, *et al*. Blood pressure variability in individuals with and without (pre)diabetes: The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2017 Sep 6.

10. Anexos

Anexo A: Teste de normalidade das variáveis contínuas

Variáveis	Sig*
Idade (anos)	0,00
IMC (kg/m ²)	0,00
Glicose (mg/dl)	0,00
Colesterol total (mg/dl)	0,00
HDL (mg/dl)	0,00
LDL (mg/dl)	0,00
Triglicerídeos (mg/dl)	0,00
BNP (pg/ml)	0,00
TSH (mU/L)	0,00
PAS (mmHg)	0,00
PAD (mmHg)	0,02
TFGe (ml/mi/1.73 m ²)	0,00
RAC (mg/g)	0,00
Creatinina (mg/dl)	0,00
CV da PAS	0,00
CV da PAD	0,00

*Teste de Shapiro-Wilk utilizado para avaliação da distribuição das variáveis, sig <0,05 distribuição não normal. IMC, índice de massa corpórea; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; BNP, peptídeo natriurético cerebral; TSH, hormônio estimulante da tireóide; PAS, média da pressão arterial sistólica; PAD, média da pressão arterial diastólica;TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; RAC, relação albumina/creatinina.

Anexo B: Modelos de Correlação de Spearman por grupos de variáveis entre: 1) TFGe e creatinina; 2) LDL e colesterol e 3) PAS e PAD.

1) Modelo de correlação de Spearman entre TFGe e Creatinina com o BNP.

Variáveis		Creatinina (mg/dl)	BNP (pg/ml)
TFGe (ml/mi/1.73 m ²)	Coeficiente de correlação	-0,81	-0,22
Creatinina (mg/dl)	Coeficiente de correlação	X	0,08

TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

2) Modelo de correlação de Spearman entre LDL e Colesterol total com o BNP

Variáveis		Colesterol (mg/dl)	BNP (pg/ml)
LDL (mg/dl)	Coeficiente de correlação	0,91	-0,08
Colesterol (mg/dl)	Coeficiente de correlação	X	-0,07

LDL, lipoproteína de baixa densidade; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

3) Modelo de correlação de Spearman entre PAS e PAD com o BNP

Variáveis		PAD (mmHg)	BNP (pg/ml)
PAS (mmHg)	Coeficiente de correlação	0,68	0,18
PAD (mmHg)	Coeficiente de correlação	X	-0,10

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

ANEXO C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Investigador principal: Maria Luiza Garcia Rosa (tel. 96451956)

Título - Prevalência das doenças crônicas em população assistida pelo Programa Médico de Família de Niterói-RJ

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa para avaliar a ocorrência de doenças comuns na população brasileira, cujo maior conhecimento poderá trazer benefícios para você e toda a população.

Esta pesquisa está aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. A pesquisa consistirá no preenchimento de um questionário com seus dados médicos e pessoais e a realização de exames de imagem e laboratório.

Antes de concordar em participar do estudo você deverá tirar todas as dúvidas que porventura possa ter com o Coordenador e/ou o Investigador. Só após isso deverá assinar o termo de consentimento para sua participação.

Não há riscos de participar dessa pesquisa, pois os procedimentos a serem realizados (exame clínico, exames de laboratório e imagens) são práticas habituais em uma avaliação médica.

Participar deste Estudo é totalmente voluntário, você não será penalizado(a) de nenhuma forma caso escolha não participar ou retire seu consentimento durante o seu andamento.

Garantimos que todos os dados coletados permanecerão confidenciais. Se as informações obtidas no Estudo forem publicadas, será escrito um relatório de forma que ninguém poderá identificar seus dados pessoais.

Eu, _____ RG _____

abaixo assinado, tendo lido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar da pesquisa médica sobre **Prevalência das doenças crônicas em população assistida pelo Programa Médico de Família de Niterói-RJ**

1 – A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa;

2 – A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;

3 – A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;

4 – O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;

5 – A garantia de não ser submetido a nenhum tratamento, exame ou procedimento não autorizado pelas autoridades sanitárias do País.

Local e Data _____/_____/_____/20____.

Assinatura _____

Testemunha _____ Nome _____

Investigador _____

