

**EFEITO DE SESSÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO E DE  
ANTI-HIPERTENSIVOS SOBRE A VARIABILIDADE DA PRESSÃO  
ARTERIAL EM 24 HORAS: ENSAIOS CLINICOS RANDOMIZADOS**

Tese

Marcelo Balbinot Lucca

### CIP - Catalogação na Publicação

Lucca, Marcelo Balbinot  
Efeito de Sessões de Exercício Físico e de  
Anti-hipertensivos sobre a Variabilidade da Pressão  
Arterial em 24 horas: Ensaio Clínico Randomizado /  
Marcelo Balbinot Lucca. -- 2023.  
110 f.  
Orientadora: Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Pressão Arterial. 2. Exercício Físico. 3.  
Diuréticos. 4. Apneia do Sono. 5. Hipertensão  
Arterial. I. Fuchs, Sandra Cristina Pereira Costa,  
orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**  
**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

**EFEITO DE SESSÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO E DE  
ANTI-HIPERTENSIVOS SOBRE A VARIABILIDADE DA PRESSÃO  
ARTERIAL EM 24 HORAS: ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Aluno: Marcelo Balbinot Lucca  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Costa Fuchs

*Tese submetida como requisito para obtenção  
do grau de Doutor junto ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia  
e Ciências Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre  
2023

*A meus pais Inês e André, e à minha tia Liana,  
que estiveram comigo desde o princípio.*

## **Agradecimentos**

*À Professora Sandra Fuchs, pela oportunidade concedida, pela dedicação como mentora, e por sempre acreditar em meu potencial, inclusive em momentos em que eu duvidei.*

*Ao Professor Flavio Fuchs, pelos valiosos ensinamentos, não só científicos, mas também de vida, e pelo bom-humor de sempre.*

*Aos pesquisadores e colaboradores do Grupo Prever com quem convivi da iniciação científica ao Doutorado.*

*Ao Prof. Rodrigo Ferrari, Prof. Denis Martinez, Dr. Juliano Jorge, Dr. Fábio Cichelero, Dr. Murilo Foppa, Dr. Otávio Bertoletti, Me. Rogério Boff, Me. Vânia Hirakata e Ozi de Moraes Barcellos, pelas contribuições substanciais e imprescindíveis para a concretização deste trabalho.*

*Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares e a todos os Programas de Pós-Graduação da FAMED-UFRGS que acolheram os alunos MD PhD com empenho e respeito.*

*Aos amigos e familiares que estimularam e apoiaram essa trajetória.*

*Aos pesquisadores e profissionais da saúde que atuaram no combate à pandemia COVID-19, resistindo também ao negacionismo e à desinformação.*

*À Universidade pública, de qualidade e livre.*

*“The greatest enemy of knowledge is not ignorance,  
it is the illusion of knowledge”*

*Stephen Hawking*

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>9</b>
Base teórica .....	9
Artigos.....	10
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTA DE FÓRMULAS</b> .....	<b>14</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>15</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>16</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1. Bases fisiológicas da variabilidade pressórica .....	19
2.1.1. <i>Metabolismo do sódio</i> .....	20
2.1.2. <i>Sistema nervoso autônomo e barorreflexo</i> .....	21
2.1.3. <i>Quimiorreceptores</i> .....	22
2.1.4. <i>Sistema renina-angiotensina</i> .....	23
2.2. Definição e classificação da variabilidade da PA .....	23
2.3. Variabilidade a curto prazo da pressão arterial .....	24
2.3.1. <i>Métodos de aferição</i> .....	24
2.3.2. <i>Valor prognóstico da variabilidade a curto prazo da PA</i> .....	28
2.3.3. <i>Intervenções sobre variabilidade a curto prazo da PA</i> .....	36
2.4. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	42

2.4.1. Aspectos fisiopatológicos .....	42
2.4.2. SAOS e variabilidade a curto prazo da PA .....	44
2.4.3. Efeito do tratamento da SAOS sobre a PA.....	45
2.4.4. Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com SAOS .....	46
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>49</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>50</b>
4.1. Objetivos gerais.....	50
4.2. Objetivos específicos .....	50
<b>5. HIPÓTESES CONCEITUAIS.....</b>	<b>52</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>53</b>
<b>ARTIGO 1 .....</b>	<b>62</b>
<b>ARTIGO 2 .....</b>	<b>87</b>
<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>109</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### Base teórica

<b>ARV</b>	<i>average real variability</i> (variabilidade real média)
<b>ASCOT-BPLA</b>	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm</i>
<b>AVC</b>	acidente vascular cerebral
<b>C-PAP</b>	pressão positiva contínua na via aérea
<b>CRH</b>	hormônio liberador de corticotrofina
<b>CV</b>	coeficiente de variação
<b>DASH</b>	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>ECA</b>	enzima conversora de angiotensina
<b>HARVEST</b>	<i>The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study</i>
<b>IAH</b>	índice apneia-hipopneia
<b>IC95%</b>	intervalo de confiança de 95%
<b>IDACO</b>	<i>International Database on ABPM in relation to Cardiovascular Outcomes</i>
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>MAPA</b>	monitorização ambulatorial da pressão arterial
<b>PA</b>	pressão arterial
<b>PAMELA</b>	<i>Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni</i>
<b>RNM</b>	ressonância nuclear magnética
<b>SAOS</b>	síndrome da apneia obstrutiva do sono
<b>TRI</b>	<i>time-rate index</i>
<b>VIM</b>	variabilidade independente da média
<b>X-CELLENT</b>	<i>Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients</i>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### Artigos

<b>1RM</b>	one repetition maximum
<b>ABPM</b>	ambulatory blood pressure monitoring
<b>ACE</b>	angiotensin-converting enzyme
<b>AHI</b>	apnea-hypopnea index
<b>ARV</b>	average real variability
<b>BP</b>	blood pressure
<b>CI</b>	confidence interval
<b>CPAP</b>	continuous positive airway pressure
<b>CV</b>	coefficient of variation
<b>HR max</b>	maximal heart rate
<b>OSA</b>	obstructive sleep apnea
<b>RR</b>	relative risk
<b>SD</b>	standard deviation
<b>VIM</b>	variability independent of mean
<b>VO2 max</b>	maximal oxygen consumption

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Tipos de variabilidade, mecanismos e desfechos associados.	23
<b>Figura 2</b>	Meta-análise de estudos observacionais, mostrando razão de riscos para mortalidade por qualquer causa associada ao aumento de variabilidade da PA a curto prazo.	35
<b>Figura 3</b>	Efeitos da síndrome da apneia-hipopneia do sono sobre o sistema cardiovascular.	43
<b>Artigo 1</b>		
<b>Figura 1</b>	Fluxograma do estudo.	81
<b>Figura 2</b>	Distribuição do desvio padrão e do ARV da PA sistólica aferida em laboratório nos primeiros 60 minutos após as sessões de exercício físico.	83
<b>Artigo 2</b>		
<b>Figura 1</b>	Fluxograma do estudo.	105
<b>Figura 2</b>	Índices de variabilidade da PA sistólica na linha de base e após 8 semanas de tratamento.	107
<b>Figura 3</b>	Índices de variabilidade da PA diastólica na linha de base e após 8 semanas de tratamento.	108

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão vascular.	29
<b>Tabela 2</b>	Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão miocárdica.	30
<b>Tabela 3</b>	Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão renal.	31
<b>Tabela 4</b>	Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão cerebrovascular e déficit cognitivo.	32
<b>Tabela 5</b>	Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e por qualquer causa.	34
<b>Tabela 6</b>	Estudos que avaliaram o efeito de protocolos de exercício físico regular sobre variabilidade da PA em 24h.	37
<b>Tabela 7</b>	Estudos que avaliaram o efeito de sessões de exercício sobre variabilidade da PA em 24h.	39
<b>Tabela 8</b>	Estudos que avaliaram o efeito de anti-hipertensivos sobre variabilidade da PA em 24h.	41
<b>Tabela 9</b>	Estudos que avaliaram associação entre SAOS e aumento na variabilidade a curto prazo da PA.	44
<b>Tabela 10</b>	Estudos que avaliaram o efeito do tratamento da SAOS sobre a PA.	46
<b>Tabela 11</b>	Estudos que avaliaram o efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre a SAOS.	47

## **Artigo 1**

<b>Tabela 1</b>	Características dos participantes na linha de base.	82
<b>Tabela 2</b>	Variabilidade da PA nos primeiros 60 minutos após as sessões de exercício físico.	84
<b>Tabela 3</b>	Variabilidade da PA sistólica na MAPA de 24h após as sessões de exercício físico.	85
<b>Tabela 4</b>	Variabilidade da PA diastólica na MAPA de 24h após as sessões de exercício físico.	86

## **Artigo 2**

<b>Tabela 1</b>	Características dos participantes na linha de base.	106
-----------------	---	-----

## LISTA DE FÓRMULAS

$$CV = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100\%$$

**Fórmula 1.** Coeficiente de variação (CV)

$$VIM = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}^p}$$

**Fórmula 2.** Variabilidade independente da média, onde p é obtida através de regressão não linear.

$$ARV = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n-1} |PA_{k+1} - PA_k|$$

**Fórmula 3.** Variabilidade real média (ARV), onde n é o número de aferições, k é a ordem das aferições e PA é o valor de PA em mmHg.

$$\text{Time-rate index} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n-1} \left| \frac{PA_{k+1} - PA_k}{t_{k+1} - t_k} \right|$$

**Fórmula 4.** *Time-rate index*, onde n é o número de aferições, 'k' é a ordem das aferições e PA é o valor de PA em mmHg.

## RESUMO

**BASE TEÓRICA:** Maior variabilidade da pressão arterial é fator de risco cardiovascular independente. Tratamentos recomendados para hipertensão arterial estão associados a diferentes efeitos sobre índices de variabilidade, podendo influenciar no prognóstico. **OBJETIVOS:** Avaliar o efeito de sessões individuais de exercício físico e de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a variabilidade a curto prazo da pressão arterial em indivíduos hipertensos. **MÉTODOS:** Foram conduzidos dois ensaios clínicos randomizados independentes. O primeiro avaliou o efeito agudo de sessões individuais de exercício aeróbico, exercício concorrente ou repouso sobre índices de variabilidade pressão arterial em 24h, em idosos hipertensos. O segundo avaliou índices de variabilidade em 24h após tratamento de oito semanas com combinação de diuréticos ou com bloqueador do canal de cálcio, em hipertensos com apneia do sono. **RESULTADOS:** Não houve diferença significativa entre as sessões de exercício físico e repouso nos desfechos avaliados. Não houve diferença significativa entre os tratamentos anti-hipertensivos nos índices de variabilidade avaliados. **CONCLUSÕES:** Sessões de exercício físico estruturado não exercem efeito agudo sobre índices de variabilidade a curto prazo da pressão arterial. Também não há diferença significativa nesses desfechos ao comparar-se tratamento anti-hipertensivo com combinação de diuréticos ou com bloqueador do canal de cálcio.

**Palavras-chave:** pressão arterial; exercício físico; diuréticos; apneia do sono; hipertensão arterial.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Higher blood pressure variability is an independent risk factor for cardiovascular disease. Treatments recommended for hypertension have different effects on blood pressure variability indexes, and this may influence on prognosis. **OBJECTIVES:** To evaluate the effect of a single bout of exercise, compared to rest, and the effect of different blood pressure lowering drugs, on blood pressure short-term variability in hypertensive patients. **METHODS:** We conducted two independent randomized clinical trials. In the first study, we evaluated 24-hour blood pressure variability indexes after single sessions of aerobic and concurrent exercise, and after a resting session, in hypertensive older men. In the second study, we evaluated 24-hour variability indexes after eight weeks of treatment with either a combination of diuretics or with a calcium-channel blocker, in hypertensive patients with sleep apnea. **RESULTS:** There were no significant differences between exercise sessions and resting session on short-term blood pressure variability indexes. There were no significant differences between diuretics or calcium-channel blockers on short-term blood pressure variability indexes. **CONCLUSIONS:** Single bouts of exercise have no effect on short-term blood pressure variability. Also, there were no differences between treatment of hypertension with diuretics or with calcium channel blockers on short-term blood pressure variability.

**Keywords:** blood pressure; exercise; diuretics; sleep apnea; hypertension.



## 1. INTRODUÇÃO

A pressão arterial é um parâmetro fisiológico dinâmico, caracterizado por variações frequentes e cíclicas, em resposta a estímulos constantes. Os métodos de aferição disponíveis permitem identificar valores de pressão arterial correspondentes a cada batimento cardíaco, mas também em intervalos de minutos, horas ou dias. As variações aferidas em pequenos intervalos costumam ser discretas, porém ao longo de 24 horas podem ser observados ritmos circadianos fisiológicos, como descenso noturno e pico matinal.

A variabilidade da pressão arterial se deve à interação entre estímulos extrínsecos e mecanismos regulatórios intrínsecos do sistema cardiovascular, o que acarreta um ajuste constante e sensível. Alterações em mecanismos regulatórios são frequentemente observadas em situações como hipertensão arterial sistêmica, envelhecimento, disfunção autonômica, síndrome da apneia do sono, doença renal crônica, entre outras. Conseqüentemente, pode haver aumento da variabilidade pressórica ao longo de 24 horas – denominada variabilidade a curto prazo.

As evidências disponíveis sugerem que o aumento da variabilidade a curto prazo é preditor de risco cardiovascular independente da média da pressão arterial. Entre indivíduos que apresentam esse fator, há maior prevalência de lesões em órgãos-alvo, incidência de eventos cardiovasculares – sobretudo acidentes vasculares cerebrais –, mortalidade cardiovascular e mortalidade geral, quando comparados a indivíduos com mesmo valor médio de pressão arterial.

O tratamento anti-hipertensivo recomendado por diretrizes vigentes, brasileira e internacionais, é direcionado para monitoramento da média da pressão arterial e controle da hipertensão. Nesse contexto, não há evidências de que o controle da variabilidade reduza risco cardiovascular. No entanto, estuda-se atualmente o efeito do tratamento anti-hipertensivo medicamentoso e de medidas não farmacológicas sobre os índices de variabilidade da pressão arterial. A partir desse conhecimento, podem ser desenvolvidas estratégias mais abrangentes para manejo da hipertensão

arterial e, futuramente, investigar de forma adequada o impacto prognóstico e as relações de causalidade.

Desse modo, essa tese se propõe a investigar o efeito do exercício físico e de anti-hipertensivos sobre a variabilidade da pressão arterial. O primeiro estudo investiga o efeito agudo do exercício físico sobre a variabilidade a curto prazo da pressão arterial em idosos hipertensos. No segundo estudo, aborda-se o efeito anti-hipertensivo medicamentoso sobre os mesmos desfechos em hipertensos portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono. Espera-se caracterizar a utilidade das intervenções para controlar a variabilidade, e que os medicamentos anti-hipertensivos atuem favoravelmente sobre as variáveis.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Bases fisiológicas da variabilidade pressórica

A pressão arterial (PA) é um parâmetro fisiológico dinâmico, influenciado por uma rede de fatores pró- e anti-oscilatórios que visam a garantir perfusão sanguínea adequada e constante aos tecidos (1). A cada batimento, a sístole cardíaca gera uma onda de pulso única, com um nível pressórico intra-arterial correspondente, que decorre do equilíbrio entre retorno venoso, inotropismo cardíaco e resistência vascular periférica. Na diástole, os vasos periféricos mantêm um nível pressórico basal que representa a adaptação do fluxo sanguíneo a diferentes demandas por oxigênio (1).

Em condições fisiológicas, as variações de PA são essenciais para manutenção da homeostase. A necessidade de fluxo sanguíneo varia não só conforme a natureza dos órgãos e tecidos (2), mas também de acordo com a demanda metabólica (atividade física, estresse psicológico) e condições ambientais (altitude, clima) (1). Em situações de fluxo sanguíneo insuficiente, há isquemia e necrose tecidual, frequentemente associadas a morbimortalidade. Por outro lado, a PA é proporcional à força transferida à parede vascular. Quando excessiva, pode desencadear lesão endotelial, estresse oxidativo, e danos aos chamados “órgãos-alvo” – coronárias, miocárdio, encéfalo, rins e retina (3). A regulação da PA é, portanto, mecanismo fundamental para o funcionamento adequado do sistema cardiovascular.

Variações de PA são diretamente influenciadas por fatores renais (metabolismo do sódio), neurais (sistema nervoso autônomo, barorreflexo), humorais (catecolaminas, insulina, angiotensina II, bradicinina, endotelina-1, óxido nítrico) e vasculares (disfunção endotelial, elasticidade das artérias) (1, 4). Disfunções nessa rede de estímulos complexa representam a base fisiopatológica do aumento de variabilidade de curto prazo e de alteração no ritmo circadiano da PA.

### 2.1.1. Metabolismo do sódio

O sódio é elemento central no controle do balanço hídrico. O processo de filtração glomerular renal tende a eliminar grandes quantidades de água. No entanto, a reabsorção de sódio – que é altamente hidrofílico – é capaz de evitar a perda excessiva e controlar a volemia através de um sistema de regulação sofisticado (5). Em situações fisiológicas, os rins excretam mais sódio quando há sobrecarga pressórica e aumentam a reabsorção quando é necessário conservar o volume. Além disso, outros sistemas complementam o controle do metabolismo de sódio realizado pelos rins. Apetite por sal, vasopressina e o sistema renina-angiotensina, entre outros, atuam para garantir o suprimento e a manutenção de sódio e, conseqüentemente, de água. Assim, há um ajuste fino que influencia diretamente a PA.

Ingestão aumentada e persistente de sal em indivíduos com baixa capacidade de excreção de sódio é considerada a principal causa da hipertensão primária (6). Inicialmente, há aumento no volume extracelular e, conseqüentemente, no volume intravascular, determinando aumento no débito cardíaco. O efeito é transitório, porque há aumento da resistência periférica para manter o fluxo sanguíneo adequado às necessidades dos órgãos. Ao elevar-se a PA de forma sustentada, pela ingestão aumentada e persistente de sal, há perda da adaptação à sobrecarga de sódio, mantendo débito cardíaco normal e aumentando a resistência periférica.

Análise de subgrupo de pacientes dos estudos *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Sodium* (n = 343) e *Jackson Heart* (n = 323), que possuíam registros adequados da PA em 24h (MAPA) e da urina de 24h, observou que maior ingestão diária de sódio, estimada pela relação sódio-potássio na urina, associou-se significativamente a maior variabilidade da PA diastólica em 24h. (7) No mesmo estudo, houve redução da variabilidade da PA de 24h sistólica e diastólica com dieta DASH e hipossódica combinadas, mas não com dieta DASH somente, sugerindo influência do metabolismo do sódio também sobre a variabilidade da PA.

### 2.1.2. Sistema nervoso autônomo e barorreflexo

A fisiologia do controle da PA exercido pelo sistema nervoso autônomo é de especial importância para essa tese. O controle da variabilidade da PA a curto prazo e os ritmos circadianos observados em 24 horas são, em grande parte, devido a esses mecanismos (1). Além disso, tem sido documentado que disfunção autonômica e diminuição da sensibilidade do barorreflexo estão associadas a maior variabilidade da PA (8).

O barorreflexo é o principal mecanismo para controle reflexo da PA momento a momento (9). Os barorreceptores são mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres situadas na adventícia de grandes vasos, como aorta e carótida. Durante elevações da PA, há deformação da parede vascular e ativação dos receptores, que geram potenciais de ação conduzidos ao sistema nervoso central, especificamente ao núcleo do trato solitário via nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e nervo vago (fibras aórticas). Eferentes vagais transmitem o sinal aos neurônios pós-ganglionares intramurais situados no coração, determinando aumento da atividade vagal (parassimpática) e queda da frequência cardíaca. Por outro lado, o tônus simpático do coração e dos vasos é reduzido, acarretando redução da contratilidade cardíaca, bradicardia e queda da resistência vascular periférica. Em situações de queda da PA, a atividade dos barorreceptores é diminuída, e os efeitos opostos são observados. Além disso, os barorreceptores influenciam a liberação de hormônios que participam da manutenção dos valores pressóricos normais, como adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal, vasopressina pela neuro-hipófise e renina pelos rins. Esses sistemas hormonais prolongam as respostas cardiovasculares comandadas pelos barorreceptores e acabam por impactar também no metabolismo do sódio (9).

Uma característica importante dos barorreceptores é a chamada adaptação. Por esse processo, alterações sustentadas para mais ou para menos deslocam a faixa de funcionamento dos barorreceptores para um novo nível de PA, que passa a ser reconhecido como normal. A menor inibição dos centros vasomotores resultante da adaptação dos barorreceptores pode ser responsável pelo aumento da atividade simpática e perpetuação da hipertensão (9).

Evidências apontam que a diminuição da sensibilidade do barorreflexo observada em pacientes hipertensos é o principal determinante da maior variabilidade da PA associada à hipertensão (1). Disfunção autonômica comumente observada em situações de neuropatia diabética e o enrijecimento vascular difuso associado a arteriosclerose, aterosclerose e envelhecimento são outros fatores que contribuem para a disfunção do controle autonômico e/ou do barorreflexo, acarretando maior variabilidade da PA a alterações no descenso noturno (8, 10).

O aumento do tônus simpático associa-se, também, a aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular observada durante as primeiras horas da manhã (11). Nesse período, em decorrência do despertar e do ato de se levantar após uma noite em decúbito, há aumento da atividade simpática – em oposição à queda da atividade durante o sono – reestabelecendo o nível de atividade próprio da vigília. Conseqüentemente, há vasoconstrição arterial e a PA se eleva de forma abrupta. Esse aumento, também conhecido como pico matinal de PA, é parcialmente responsável pela maior ocorrência de morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio nas primeiras horas da manhã. (11)

### 2.1.3. Quimiorreceptores

As variações da PA também respondem a influências de natureza química. Quimiorreceptores localizados no circuito arterial detectam aumento ou diminuição de  $pO_2$ ,  $pCO_2$  ou pH e desencadeiam respostas hemodinâmicas para corrigir as variações. Além disso, estimulação dos quimiorreceptores aumenta a frequência e a amplitude da respiração provocando aumento da ventilação, o que restaura a concentração de gases no sangue e traz o pH aos valores normais.

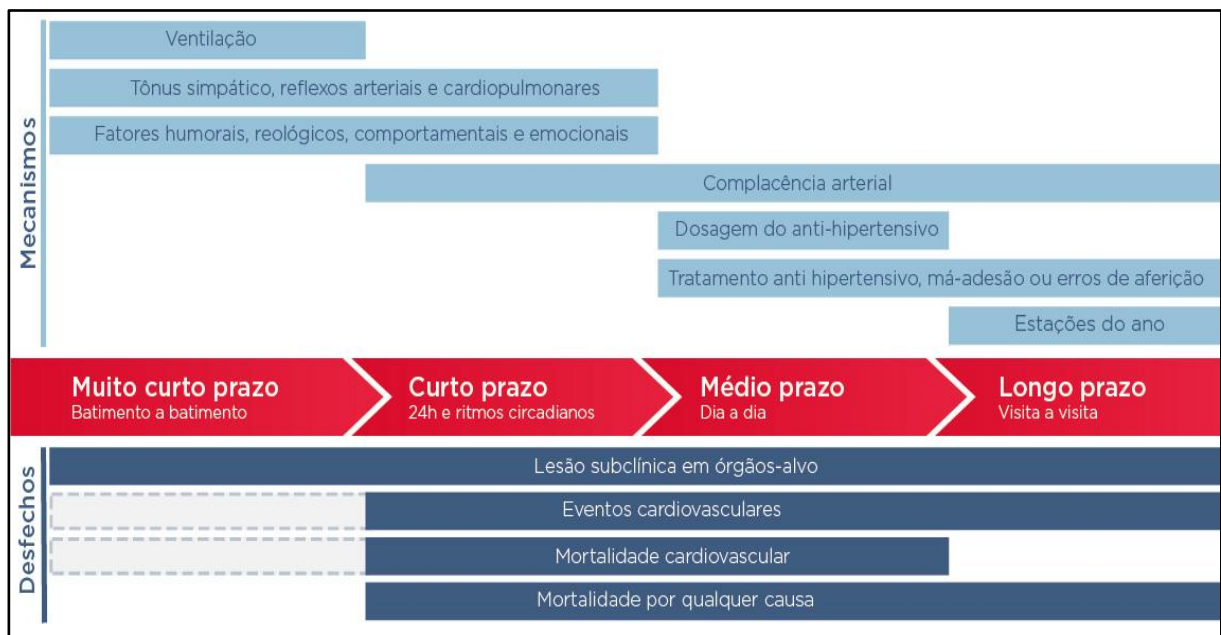
Na síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a ocorrência frequente de eventos respiratórios durante o sono leva não só a microdespertares, mas também a hipóxia e hipercapnia. O aumento da atividade simpática, provocada principalmente pelo estímulo aos quimiorreceptores, aumenta o tônus vascular, o débito cardíaco e a PA. A ativação simpática persiste durante o dia e, de forma crônica, induz remodelação vascular, hipertensão resistente e diminuição do descenso noturno (12, 13).

#### 2.1.4. Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina é um sistema hormonal capaz de regular a PA e o balanço hidroeletrólítico. Sob influência da volemia, concentração de sódio e atividade simpática, as células justa-glomerulares do rim secretam renina, enzima que cliva o angiotensinogênio produzido no fígado, gerando o decapeptídeo inativo angiotensina I, que dá origem à angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II exerce efeitos funcionais (vasoconstritores) e estruturais (tróficos) sobre a parede arterial, além de estimular a produção e liberação de aldosterona, que atua diretamente sobre o balanço hidroeletrólítico. Além disso, a angiotensina II é um dos determinantes do processo fisiopatológico que eleva a PA (9).

#### 2.2. Definição e classificação da variabilidade da PA

A variabilidade da PA se deve à interação entre estímulos extrínsecos e mecanismos regulatórios intrínsecos do sistema cardiovascular. Amplitude,



**Figura 1.** Tipos de variabilidade, mecanismos e desfechos associados. (Adaptado de: *Parati et al. Hypertens Res. 2020;43(7):609-20.*)

frequência e padrão da variação pressórica são caracterizados como variabilidade da PA. A variabilidade pode ser classificada conforme o período de observação – muito curto prazo (batimento a batimento), curto prazo (24h), médio prazo (dia a dia) ou longo prazo (visita a visita) – e quanto ao ritmo de variação – sem ritmo definido (aleatória ou errática) ou caracterizada por ritmos circadianos (descenso noturno, pico matinal). (1, 4)

Cada componente da variabilidade da PA possui diversos determinantes e significados clínicos, associando-se a diferentes desfechos (Figura 1). A variabilidade a curto prazo é a que melhor representa a ação dos diferentes mecanismos regulatórios da PA. Aferições da PA a cada 15-20 minutos realizadas através da monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas permitem avaliar a variabilidade a curto prazo. Desse modo, o foco da presente tese será exclusivamente voltado à variabilidade a curto prazo da PA.

### 2.3. Variabilidade a curto prazo da pressão arterial

A variabilidade a curto prazo emprega medidas de dispersão e sequência para estimar o grau de flutuação da PA para mais ou para menos ao longo do dia. Alta variabilidade da PA em 24 horas denota maior instabilidade hemodinâmica, provavelmente decorrente de disfunção dos mecanismos regulatórios da PA.

#### 2.3.1. Métodos de aferição

A MAPA de 24 horas consiste na utilização de dispositivo oscilométrico automático que realiza aferições de PA durante 24 horas, em intervalos variando de 15 a 20 minutos durante o dia e 20 a 30 minutos durante a noite (14). Além de proporcionar avaliação objetiva ao longo de 24 horas, permite aferições em situações rotineiras diárias e a identificação de condições como hipertensão do avental branco e mascarada. A MAPA é considerada, atualmente, o método mais confiável para aferição da PA (15) e permite caracterizar risco cardiovascular em condições nas quais aferições tradicionais em consultório não permitem (16-18).



### *Desvio padrão e coeficiente de variação*

O índice mais utilizado para quantificar a variabilidade da PA em 24 horas, a partir de medidas sucessivas coletadas pela MAPA, é o desvio padrão. Por definição, o desvio padrão é a medida de dispersão de determinados valores em torno de sua média. Em termos práticos, temos que dois indivíduos, A e B, tiveram sua PA aferida três vezes consecutivas; o indivíduo A obteve os valores de PA sistólica de 120, 121 e 119 mmHg, enquanto o indivíduo B obteve 124, 120 e 116 mmHg. Ambos possuem a média pressórica de 120 mmHg, porém os valores obtidos do indivíduo B assumem maior dispersão ao redor da média que os valores obtidos do indivíduo A. Conseqüentemente, o indivíduo B apresenta maior desvio padrão em medidas repetidas de PA que o paciente A e, portanto, maior variabilidade da PA.

Não existe ponto de corte definindo gravidade ou elevação da variabilidade da PA calculada a partir do desvio padrão. A maior parte dos estudos usualmente categoriza os valores com base em tercís, quartis ou quintis. Em coorte que investigou o uso do desvio padrão da PA sistólica para detecção de disfunção autonômica em indivíduos hipertensos, o ponto de corte de 16 mmHg apresentou 77% de sensibilidade e 82% de especificidade (19). Estudos com avaliação de eventos cardiovasculares e mortalidade sugerem pontos de corte para maior risco entre 12 e 15 mmHg para PA sistólica e em torno de 8 mmHg para diastólica (20, 21).

Apesar da utilização frequente e da simplicidade do método, o desvio padrão da PA é considerado um índice aproximado de variabilidade por não capturar diversas características dinâmicas da PA. A correlação entre o desvio padrão e a média pode tornar inadequado o uso de ambos em modelos multivariados (22). Além disso, o descenso noturno pode aumentar significativamente o desvio padrão na MAPA de 24 horas em indivíduos com diferença importante entre as médias diurna e noturna, gerando um fator confundidor (23). Com vistas a solucionar esses problemas, foram desenvolvidos índices derivados: o desvio padrão ponderado, que calcula o desvio padrão para o período da noite e do dia, gerando uma média dos desvios-padrão corrigidos para o número de horas incluídas em cada período,

minimizando a influência do descenso noturno (23); e o coeficiente de variação, que corresponde à razão entre desvio padrão e média.

O coeficiente de variação minimiza o efeito da correlação entre desvio padrão e média, sendo outro índice de variabilidade da PA frequentemente utilizado. Em coorte que testou o uso do coeficiente de variação para detecção de disfunção autonômica, o ponto de corte de 11% apresentou 68% de sensibilidade e 84% de especificidade (19).

$$CV = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100\%$$

**Fórmula 1.** Coeficiente de variação (CV).

#### *Variabilidade independente da média*

Quando persistir a correlação entre o coeficiente de variabilidade e a média de PA em modelos multivariáveis, sugere-se utilizar o cálculo da variabilidade independente da média (VIM) (24). Consiste na razão entre o desvio padrão e a média elevada à potência p. A potência p é obtida ajustando uma curva de desvio padrão pela média através de regressão não-linear. Não existem valores de referência para VIM, tendo em vista que é sempre uma variável específica para a amostra em estudo.

$$VIM = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}^p}$$

**Fórmula 2.** Variabilidade independente da média, onde p é obtida através de regressão não linear.

### *Variabilidade real média (ARV)*

Com o objetivo de captar características de variabilidade indetectáveis através do desvio padrão e índices derivados, foram propostos outros cálculos. A variabilidade real média, do inglês *average real variability* (ARV) é uma medida de sequência, que estima a magnitude média das mudanças sucessivas que ocorrem entre dois pontos no tempo – nesse caso, entre duas aferições de PA (25). O ARV é capaz de corrigir algumas limitações do desvio padrão, que reflete apenas a dispersão ao redor da média e sofre influência do descenso noturno e pico matinal.

$$ARV = \frac{1}{n - 1} \sum_{k=1}^{n-1} |PA_{k+1} - PA_k|$$

**Fórmula 3.** Variabilidade real média (ARV), onde n é o número de aferições, k é a ordem das aferições e PA é o valor de PA em mmHg.

Evidências disponíveis sugerem que ARV é mais sensível que o desvio padrão para prever eventos cardiovasculares e é mais útil para avaliar o efeito de medidas terapêuticas cujo alvo é o controle da variabilidade da PA (25). Revisão sistemática com meta-análise caracterizou a existência de associação significativa do ARV com presença e progressão de dano subclínico em órgãos-alvo e com eventos cardiovasculares (26). Estudo de coorte caracterizou em 16 mmHg para sistólica e 12 mmHg para diastólica os valores do ARV a partir dos quais se considera alta variabilidade da PA (27).

### *Time-rate index*

O *time-rate index* é outra medida de sequência, frequentemente utilizada e homóloga ao ARV. Estima a magnitude média de mudanças pressóricas sucessivas entre dois pontos no tempo, porém proporcionalmente ao intervalo de tempo entre os dois pontos. Em outras palavras, o *time-rate index* estima a “aceleração” da variação pressórica entre as aferições realizadas (28).

$$\text{Time-rate index} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n-1} \left| \frac{PA_{k+1} - PA_k}{t_{k+1} - t_k} \right|$$

**Fórmula 4.** *Time-rate index*, onde n é o número de aferições, 'k é a ordem das aferições e PA é o valor de PA em mmHg.

### 2.3.2. Valor prognóstico da variabilidade a curto prazo da PA

A variabilidade da PA a curto prazo está diretamente correlacionada com a média dos valores pressóricos em 24 horas (29). Além disso, estudos iniciais envolvendo monitorização intra-arterial da PA mostraram que a variabilidade pressórica é maior em indivíduos hipertensos comparados aos normotensos (29). Devido ao valor prognóstico estabelecido para média de PA, ainda não existem recomendações para aferição, acompanhamento ou ajuste terapêutico decorrente da variabilidade a curto prazo (16-18). Entretanto, evidências detalhadas a seguir mostraram associação de variabilidade a curto prazo elevada com lesões em órgãos-alvo subclínicas, eventos e mortalidade cardiovascular e mortalidade por qualquer causa, independente da PA no mesmo período.

#### *Lesões em órgãos-alvo subclínicas*

##### a. Lesão vascular

As evidências da associação entre maior variabilidade da PA a curto prazo e lesão vascular encontram-se resumidas na Tabela 1. Em coorte de 1663 indivíduos hipertensos sem tratamento anti-hipertensivo, foi estimada a espessura média-íntima carotídea, por ultrassonografia, observando-se associação significativa com a variabilidade da PA em 24 horas, aferida pelo desvio padrão, ajustado pela média da pressão e idade (30). No estudo Ohasama, a espessura média-íntima carotídea associou-se a maior variabilidade da PA sistólica noturna em indivíduos da população geral (31). Resultado semelhante foi obtido ao se avaliar o *time-rate*

*index*, especialmente quando aumentado pela manhã, em coorte que incluiu 280 indivíduos normotensos e 234 indivíduos hipertensos: aumento de 0,1 mmHg.min<sup>-1</sup> no *time-rate index* sistólico de 24h associou-se a um aumento de 0,029 mm (IC95% 0,018 – 0,040) na espessura média-íntima da carótida (28).

O índice tornozelo-braquial, considerado marcador (inversamente proporcional) de lesão aterosclerótica em grandes vasos (32), associou-se significativamente ao *time-rate index* em estudo transversal realizado com indivíduos hipertensos (33). Estudo transversal avaliou a prevalência de aneurisma de aorta ascendente em indivíduos hipertensos, identificando-se associação significativa com aumento da variabilidade da PA (34). No mesmo estudo, para detecção de aneurisma de aorta ascendente, coeficiente de variação da PA sistólica maior que 12,95% mostrou sensibilidade de 61% e especificidade de 59, enquanto desvio padrão da PA sistólica diurna maior que 16,4 mmHg mostrou sensibilidade de 62% e especificidade de 61%.

**Tabela 1.** Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão vascular.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Mancia et al. (30)	2001	Transversal	1663 hipertensos	↑ DP sistólico 24h	↑ Espessura média-íntima carotídea
Ohasama (31)	2007	Transversal	775 indivíduos da população geral	↑ DP sistólico noturno	↑ Espessura média-íntima carotídea
Zakopoulos et al. (28)	2005	Transversal	280 normotensos 234 hipertensos	↑ TRI sistólico 24h	↑ Espessura média-íntima carotídea
Wittke et al. (33)	2010	Transversal	425 hipertensos	↑ TRI sistólico 24h	↓ Índice tornozelo-braquial
Argan et al. (34)	2021	Transversal	179 hipertensos	↑ TRI, ↑ DP	Aneurisma de aorta ascendente

DP: desvio padrão; TRI: *time-rate index*.

## b. Lesão miocárdica

As evidências da associação entre maior variabilidade da PA a curto prazo e lesão miocárdica encontram-se resumidas na Tabela 2. No estudo *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni* (PAMELA), que envolveu 1648 indivíduos hipertensos não-tratados, foi observada associação independente de variabilidade a curto prazo com hipertrofia ventricular esquerda (35). Estudo transversal que avaliou 309 hipertensos com diagnóstico recente (< 6 meses), sem tratamento prévio e ecocardiograma com fração de ejeção normal (> 55%), detectou associação significativa de aumento da variabilidade a curto prazo da PA sistólica com diminuição precoce da função sistólica ventricular, conforme parâmetros ecocardiográficos e independente de hipertrofia ventricular esquerda (36). O índice de massa ventricular esquerda correlacionou-se ao *time-rate index* da pressão arterial sistólica de 24h em estudo com 137 hipertensos com doença renal crônica (37). No estudo, aumento de 0,1 mmHg/min no *time-rate index* associou-se a incremento de 9,2 g/m<sup>3</sup> no índice de massa ventricular esquerda, ajustado pela PA média e outros fatores de risco cardiovascular. Em meta-análise de 12 estudos observacionais, hipertrofia ventricular esquerda correlacionou-se com desvio padrão ponderado [coeficiente 0,23 (IC95% 0,13 – 0,33)] e ARV [0,37 (0,01 – 0,65)] (38).

**Tabela 2.** Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão miocárdica.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
PAMELA (35)	2002	Transversal	1648 hipertensos não-tratados	↑ DP sistólico 24h	↑ Massa ventricular esquerda
Tatasciore et al. (36)	2013	Transversal	309 hipertensos	↑ DP sistólico	↓ Função ventricular
Manousopoulos et al. (37)	2021	Transversal	137 hipertensos com DRC	↑ TRI sistólico 24h	↑ Massa ventricular esquerda
Madden et al. (38)	2016	Meta-análise	12 estudos 4331 indivíduos	↑ DP, CV ou ARV	↑ Massa ventricular esquerda

DP: desvio padrão; TRI: *time-rate index*; CV: coeficiente de variação; ARV: *average real variability*.

### c. Lesão renal

As evidências da associação entre maior variabilidade da PA a curto prazo e lesão renal encontram-se resumidas na Tabela 3. Variabilidade da PA no período da vigília associou-se independentemente com microalbuminúria em estudo que incluiu 180 indivíduos encaminhados para confirmação do diagnóstico de hipertensão com MAPA (39). Em coorte de 803 indivíduos hipertensos sem tratamento medicamentoso anti-hipertensivo, razão de chances para perda de função renal associada a cada aumento de 0,1 mmHg.min<sup>1</sup> no *time-rate index* da pressão sistólica de 24 horas foi de 1,49 (IC95% 1,18 – 1,88; P = 0,001) (40). Estudo prospectivo recente com 300 chineses hipertensos mostrou associação significativa da PA sistólica média de 24h, mas não de índices de variabilidade a curto prazo, com perda da função renal maior que 50% em um seguimento médio de 4,2 anos (41).

**Tabela 3.** Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão renal.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Tatasciore et al. (39)	2007	Transversal	180 hipertensos não-tratados	↑ DP sistólico diurno	↑ Microalbuminúria
Manios et al. (40)	2009	Transversal	803 hipertensos não-tratados	↑ TRI 24h	↓ Taxa de filtração glomerular
Hung et al. (41)	2021	Coorte	300 hipertensos	↑ DP 24h	Sem associação independente

DP: desvio padrão; TRI: *time-rate index*.

### d. Lesão cerebrovascular e déficit cognitivo

As evidências da associação entre maior variabilidade da PA a curto prazo e lesão cerebrovascular ou déficit cognitivo estão resumidas na Tabela 4. Estudo de coorte que acompanhou 155 indivíduos saudáveis, com 55 a 79 anos, identificou que a presença de variabilidade da PA a curto prazo se associou a maior probabilidade de desenvolver, em exame de imagem, hiperintensidades graves de substância branca e atrofia cerebral (42). Em outro estudo longitudinal, em 210

indivíduos saudáveis observou-se que aumento da variabilidade da PA a curto prazo, aferida tanto através do coeficiente de variação quanto do desvio padrão ponderado, são preditores de progressão de doença microvascular identificada em ressonância magnética (43). Além disso, aumento do ARV associou-se com maior progressão da doença entre indivíduos com doença microvascular estabelecida e com disfunção cognitiva, detectada na amostra geral.

Maior desvio padrão ponderado de PA associou-se a menor desempenho em teste cognitivo (*Mini Mental*) em 435 idosos com hipertensão controlada [-0,3 pontos (IC95% -0,37 a -0,05)] (44). Em estudo de coorte com 353 idosos da população geral, com seguimento de 5 anos, coeficiente de variação da PA sistólica diurna se associou significativamente com maior piora no teste cognitivo *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG) (45).

**Tabela 4.** Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e lesão cerebrovascular e déficit cognitivo.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Goldstein et al. (42)	2005	Coorte	155 saudáveis	↑ DP sistólico e diastólico	↑ Alterações RNM
Yamaguchi et al. (43)	2014	Coorte	210 idosos saudáveis	↑ DP, CV, ARV	↑ Alterações RNM ↓ Cognição
Yildirim et al. (44)	2020	Transversal	435 idosos hipertensos	↑ DP sistólico	↓ Cognição
McDonald et al. (45)	2017	Coorte	353 idosos da população geral	↑ CV sistólico diurno	↓ Cognição

DP: desvio padrão; TRI: *time-rate index*; CV: coeficiente de variação; ARV: *average real variability*; RNM: ressonância nuclear magnética.

#### e. Lesões múltiplas

Em estudo transversal com 169 indivíduos com hipertensão primária sem tratamento, aumento do desvio padrão e do ARV da PA sistólica em 24h associaram-se significativamente à presença de pelo menos uma lesão em órgão-alvo, em comparação à ausência de lesão (46). Houve também associação



significativa com presença de múltiplas lesões em comparação a pelo menos uma. As associações foram independentes da PA média.

### *Eventos cardiovasculares e mortalidade*

As evidências da associação entre maior variabilidade da PA e eventos cardiovasculares e mortalidade estão resumidas na Tabela 5. No estudo Ohasama, que acompanhou 1542 indivíduos com 40 anos ou mais, durante cerca de 8,5 anos, o aumento do desvio padrão de PA sistólica diurna se associou significativamente a mortalidade cardiovascular em análise ajustada para confundidores (20). Tendência semelhante foi observada para variabilidade da pressão sistólica noturna e pressão diastólica diurna e noturna. Análise *post-hoc* do estudo PAMELA observou associação independente de aumento na variabilidade da PA diastólica com maior risco de mortalidade (47). Análise *post-hoc* do estudo ABPIInternational, composto por vasta população de indivíduos hipertensos sem uso de medicamentos anti-hipertensivos, mostrou que o desvio padrão da PA sistólica noturna foi preditor independente de eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e geral (21).

Estudo prospectivo envolvendo 11 populações e 8938 indivíduos (IDACO, *International Database on APBPM in relation to Cardiovascular Outcomes*) mostrou que o aumento do ARV da PA sistólica de 24 horas associou-se independentemente com mortalidade geral [HR 1,11 (IC95% 1,04 – 1,18),  $P < 0,001$ ], mortalidade cardiovascular [1,17 (1,07 – 1,28),  $P < 0,05$ ] e com todos os desfechos fatais e não-fatais ( $P < 0,05$ ), com exceção para eventos cardíacos e coronarianos (27). Achados semelhantes foram obtidos com aumento do ARV da pressão diastólica: mortalidade total [1,13 (1,07 – 1,19),  $P < 0,001$ ], mortalidade cardiovascular [1,21 (1,12 – 1,31),  $P < 0,001$ ] e desfechos fatais e não fatais ( $P < 0,05$ ), exceto eventos cardíacos e coronarianos. No mesmo estudo, o desvio padrão mostrou menor valor prognóstico.

Estudo de coorte avaliou 1206 hipertensos jovens ( $33,1 \pm 8,5$  anos) não-tratados (*HARVEST, The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*), divididos conforme o desvio padrão da PA em 24h em grupo com baixa ( $< 12,8$  mmHg) ou alta variabilidade ( $\geq 12,8$  mmHg) e com seguimento de  $15,4 \pm 7,4$  anos (48). Em análise multivariada, alta variabilidade da PA associou-se

independentemente com eventos cardiovasculares [HR 2,75 (IC95% 1,65 – 4,58), P = 0.0001] e coronarianos [3,84 (2,01 – 7,35), P < 0.0001]. Coorte de hipertensos (*Bordeaux*, n = 969) com seguimento médio de 120 ± 78 meses também mostrou associação significativa entre maior variabilidade da PA sistólica em 24h e eventos cardiovasculares, porém na análise multivariada, ajustada para PA sistólica média, rigidez arterial e outros fatores de risco, apenas a variabilidade da PA sistólica noturna manteve associação significativa (49).

Em estudo de coorte brasileiro (*Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study*) com 640 pacientes com diabetes tipo 2 e tempo médio de seguimento de 11,2 anos, a variabilidade da PA, principalmente diastólica diurna, foi preditora de complicações macrovasculares e mortalidade (50), com razões de risco (para cada aumento de 1 desvio padrão) que variaram de 1,27 (IC 95% 1,09 – 1,48) para mortalidade total e 1,55 (1,29 – 1,85) para eventos cardiovasculares maiores. Não houve associação com complicações microvasculares.

**Tabela 5.** Estudos que indicaram associação entre variabilidade da PA a curto prazo e eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e por qualquer causa.

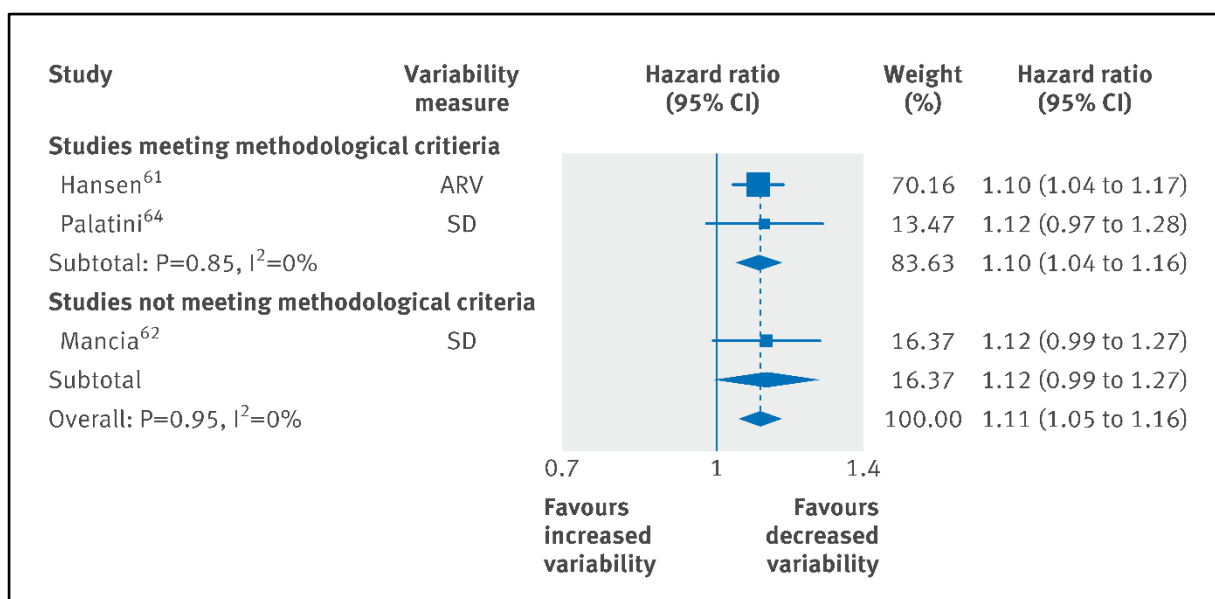
Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Ohasama (20)	2000	Coorte	1545	↑ DP sistólico diurno	↑ Mortalidade CVS
PAMELA (47)	2007	Coorte	2051	↑ Variabilidade diastólica	↑ Mortalidade CVS
ABPInternational (21)	2014	Coorte	7112	↑ DP sistólico noturno	↑ Eventos CVS ↑ Mortalidade CVS ↑ Mortalidade geral
IDACO (27)	2010	Coorte	8939	↑ ARV sistólico e diastólico 24h	↑ Eventos CVS * ↑ Mortalidade CVS ↑ Mortalidade geral
HARVEST (48)	2019	Coorte	1206	↑ DP sistólico 24h	↑ Eventos CVS
Bordeaux (49)	2021	Coorte	969	↑ DP sistólico noturno	↑ Eventos CVS
Rio de Janeiro	2021	Coorte	640	↑ DP, CV	↑ Eventos CVS

T2DM (50)					↑ Mortalidade CVS
					↑ AVC
Stevens et al.	2016	Meta-análise	18102	↑ DP, ARV	↑ Mortalidade CVS
					↑ Mortalidade geral

DP: desvio padrão; CVS: cardiovascular(es); ARV: average real variability; CV: coeficiente de variação; AVC: acidentes vasculares cerebrais.

\* exceto eventos coronarianos

Em meta-análise incluindo os estudos PAMELA, ABPIInternational e IDACO (Figura 2), confirmou-se associação de maior variabilidade a curto prazo com mortalidade por qualquer causa [HR 1,10 (IC95% 1,04 – 1,16)], mortalidade cardiovascular [1,12, (1,03 – 1,21)] e aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC), independentemente da pressão sistólica de 24 horas, com pouca heterogeneidade entre os estudos (P = 0,95 e I<sup>2</sup> = 0%) (51).



**Figura 2.** Meta-análise de estudos observacionais, mostrando razão de riscos para mortalidade por qualquer causa associada ao aumento de variabilidade da PA a curto prazo. SD: desvio padrão; ARV: variabilidade real média. (Reproduzido de: Stevens et al. *BMJ*. 2016;354:i4098)

### 2.3.3. Intervenções sobre variabilidade a curto prazo da PA

O tratamento anti-hipertensivo recomendado pelas diretrizes vigentes visa ao controle da PA média, aferida em consultório ou na MAPA (16-18). É robusta a evidência de associação entre variabilidade da PA e risco cardiovascular, independente da PA média, sugerindo haver risco adicional para indivíduos com variabilidade elevada comparados àqueles com a mesma PA média, mas com menor variabilidade. Não há evidências de que o manejo da variabilidade da pressão a curto prazo acarrete redução de risco (1). Entretanto, alguns estudos, detalhados a seguir, têm mostrado que, entre as opções de tratamento recomendadas para o controle da PA, algumas se associam a menor variabilidade da PA, enquanto outras parecem não exercer efeito.

#### *Exercício físico*

Aumento da atividade física é recomendado no manejo da hipertensão arterial (16-18). Exercício físico estruturado, quando praticado com regularidade, é considerado uma intervenção não-farmacológica efetiva capaz de reduzir a PA em indivíduos hipertensos (52-56). As modalidades mais efetivas são os exercícios do tipo aeróbico e isométrico, em protocolos de pelo menos 4 semanas, com redução da PA média estimada entre 5,1 e 11 mmHg de sistólica, e entre 3,2 e 5,1 mmHg de diastólica (52-54), enquanto outras modalidades, como resistido e combinado, associam-se a reduções mais modestas (55, 56). A longo prazo, os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre a saúde cardiovascular resultam, provavelmente, do somatório de períodos de hipotensão pós-exercício, que se seguem a cada sessão individual de exercício (57, 58). Modulação autonômica aguda pode explicar, em parte, esse fenômeno (59). Porém, os mecanismos exatos e sua complexidade ainda não são completamente entendidos.

Alguns estudos avaliaram o efeito a longo prazo de exercício físico sobre a variabilidade da PA, e obtiveram resultados variados, resumidos na Tabela 6. Ensaio clínico randomizado envolvendo 72 participantes hipertensos mostrou que programa de exercício aeróbico (em esteira) com duração de 8 a 12 semanas diminuiu significativamente as médias de PA sistólica e diastólica em comparação aos

controles sedentários, porém não houve diferença entre os grupos quanto ao coeficiente de variação da PA (60). Em outro ensaio clínico randomizado que incluiu 55 homens hipertensos, comparou-se o efeito de exercício aeróbico *versus* combinado, em protocolos de 12 semanas de duração (61). Em ambos os grupos, houve redução significativa do ARV da PA sistólica e diastólica em 24h em comparação à linha de base. A redução do ARV sistólico em 24h foi maior com exercício combinado (de  $8,8 \pm 1,2$  para  $7,1 \pm 1,1$  mmHg) em relação ao exercício aeróbico (de  $8,4 \pm 1,2$  para  $7,6 \pm 0,8$  mmHg), com valor  $P = 0,02$  na comparação entre os grupos. Do mesmo modo, o ARV sistólico noturno reduziu significativamente com exercício combinado (de  $9,4 \pm 1,3$  para  $8,3 \pm 1,2$ ) e manteve-se sem diferença significativa com exercício aeróbico (de  $9,5 \pm 1,2$  para  $9,4 \pm 1,4$  mmHg).

**Tabela 6.** Estudos que avaliaram o efeito de protocolos de exercício físico regular sobre variabilidade da PA em 24h.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Intervenção Controle	Desfecho associado
Pagonas et al. (60)	2014	ECR	72 hipertensos	Aeróbico Repouso	Sem diferença significativa
Caminiti et al. (61)	2021	ECR	55 homens hipertensos	Combinado Aeróbico	↓ ARV com combinado
Seidel et al. (62)	2021	ECR	75 hipertensos	Aeróbico Isométrico Isométrico <i>sham</i>	↓ CV com aeróbico
Baross et al. (63)	2022	ECR	25 saudáveis	Isométrico Controle	↓ ARV sistólico com isométrico
Izdebska et al. (64)	2004	Quasi- experimento	18 saudáveis 30 hipertensos	Exercício dinâmico	↓ Variabilidade da PA
Mariano et al. (65)	2020	Quase- experimento	26 mulheres pós-menopausa	Exercício combinado	Sem efeito significativo

ECR: ensaio clínico randomizado; ARV: *average real variability*; CV: coeficiente de variação.

O efeito do exercício aeróbico sobre a variabilidade da PA também foi comparado com exercício isométrico e exercício isométrico *sham*, em protocolos de 12 semanas, em ensaio clínico randomizado com 75 pacientes hipertensos (62). O protocolo de exercício aeróbico reduziu significativamente o coeficiente de variação da PA sistólica diurna (de  $12,1\% \pm 2,5$  para  $10,3 \pm 2,8\%$ , valor P 0,04). Não houve redução nos demais grupos. Em outro ensaio clínico randomizado, exercício isométrico reduziu de forma modesta o ARV ( $-2 \pm 1.2$  mmHg, P = 0.001), mas o efeito se sustentou por até 8 semanas após o fim do protocolo de exercício (63). Em estudo quasi-experimental, indivíduos jovens saudáveis (n = 18) e hipertensos (n = 30) foram submetidos a exercício dinâmico moderado por uma hora, três vezes na semana, durante três meses. Observou-se redução significativa da variabilidade da PA de indivíduos hipertensos, em repouso, a patamar comparável ao dos indivíduos saudáveis (64). Outro estudo quasi-experimental envolvendo 26 mulheres pós-menopausa, no entanto, não detectou redução na variabilidade da PA com protocolo de exercício combinado por 10 semanas, apesar de ter havido redução significativa na PA média (65).

Estudos avaliaram, também, o efeito agudo de diferentes tipos de exercício sobre a variabilidade da PA, com resultados variados (Tabela 7). Em ensaio clínico randomizado realizado em indivíduos hipertensos idosos, submetidos a sessões de exercício aeróbico, intervalado ou concorrente, detectou-se que a sessão de exercício concorrente se associou significativamente com menor ARV sistólico diurno e em 24h, e diastólico em 24h (66). As reduções de pressão média foram semelhantes entre os grupos. Em ensaio clínico crossover que incluiu 24 indivíduos hipertensos, sessão recreativa de *beach tennis*, em comparação com sessão de repouso, associou-se a redução significativa da PA média sistólica (24h, diurna e noturna: -6 mmHg) e diastólica (24h e diurna: -3 mmHg; noturna: -4 mmHg) (67), mas também da variabilidade da PA diastólica (ARV 24h:  $-0,9 \pm 0,4$  mmHg; diurno:  $-1,4 \pm 0,5$  mmHg) (68). Sessão de exercício isométrico, comparado a sessão de exercício isométrico *sham* associou-se à redução da variabilidade da PA batimento-a-batimento, mas não da variabilidade a curto prazo em ensaio clínico randomizado com pacientes hipertensos (69). Sessão de treinamento de força também não demonstrou redução da variabilidade a curto prazo da PA em idosos hipertensos,

porém a redução da PA pós exercício foi maior em homens do que em mulheres (70).

**Tabela 7.** Estudos que avaliaram o efeito de sessões de exercício sobre variabilidade da PA em 24h.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Intervenção Controle	Desfecho associado
Caminiti et al. (66)	2019	ECR	21 homens hipertensos	Concorrente Aeróbico Intervalado	↓ ARV com exercício concorrente
Domingues et al. (68)	2022	ECR	24 hipertensos	<i>Beach tennis</i> Repouso	↓ ARV diastólico com <i>beach tennis</i>
Bertoletti et al. (69)	2022	ECR	72 hipertensos	Isométrico Isométrico <i>sham</i>	↓ Variabilidade batimento-a-batimento
de Oliveira Carpes et al. (70)	2021	ECR	24 hipertensos	Treinamento de força Repouso	Sem diferença significativa

ECR: ensaio clínico randomizado; ARV: *average real variability*.

Apesar das diferenças metodológicas e resultados discrepantes entre os estudos, o exercício físico estruturado parece reduzir a variabilidade da PA em 24h. Esse feito é observado tanto em protocolos de longo prazo quanto em sessões únicas de exercício físico, principalmente do tipo concorrente, mas também aeróbico.

### *Medicamentos anti-hipertensivos*

Os efeitos de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos sobre a variabilidade da PA têm sido apontados em estudos observacionais e análises *post-hoc* de ensaios clínicos, resumidos na Tabela 8. Em estudo coorte com 38.188 indivíduos hipertensos (*Spanish Ambulatory BP Monitoring Registry*), tratamento anti-hipertensivo em monoterapia associou-se a menor variabilidade sistólica e diastólica (desvio padrão e ARV) em comparação ao uso de múltiplos medicamentos

(71). Entre as classes utilizadas, os bloqueadores de canal de cálcio (principalmente anlodipino) e os diuréticos associaram-se significativamente a menor variabilidade da PA sistólica em comparação a betabloqueadores, inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina. Menor variabilidade também esteve associada a combinações com a presença de bloqueador de canal de cálcio, em comparação a outras combinações.

Estudo de coorte com 2870 hipertensos encontrou dados semelhantes: variabilidade da PA em 24h (desvio padrão) significativamente menor em pacientes tratados com bloqueadores do canal do cálcio e diuréticos em comparação a outras classes ( $-0,50 \pm 0,50$  mmHg, valor  $P = 0,001$  e  $-0,17 \pm 0,15$  mmHg, valor  $P = 0,05$ , respectivamente) (72). Do mesmo modo, combinações incluindo bloqueadores do canal do cálcio e diuréticos também se associaram a menor variabilidade em comparação a combinações sem essas classes ( $-0,43 \pm 0,17$  mmHg, valor  $P = 0,02$ , e  $-0,44 \pm 0,19$  mmHg, valor  $P = 0,005$ , respectivamente).

Em estudo que reuniu dados de 10 ensaios clínicos randomizados, com total de 3542 participantes e 6 a 12 semanas de tratamento, houve maior redução da variabilidade da PA (desvio padrão e ARV) com uso de combinação diurético tiazídico e bloqueador de canal de cálcio, associados ou não com olmesartana (terapia tripla), em comparação a placebo, monoterapias e combinações duplas com olmesartana (73). No estudo X-CELLENT (*Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients*), 577 participantes hipertensos foram randomizados para tratamento com indapamida de liberação prolongada, candesartana, anlodipino ou placebo (74). Após 12 semanas de tratamento, apenas os grupos indapamida e anlodipino demonstraram redução significativa da variabilidade da PA, enquanto todos os grupos apresentaram redução semelhante na PA média.

Em sub-estudo do ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm*), com 1865 hipertensos com alto risco cardiovascular que realizaram MAPA na linha de base e no seguimento, observou-se menor variabilidade a curto prazo em indivíduos tratados inicialmente com anlodipino em comparação a regimes iniciados com atenolol. (24)



**Tabela 8.** Estudos que avaliaram o efeito de anti-hipertensivos sobre variabilidade da PA em 24h.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Exposição ou Intervenção	Desfecho associado
Spanish ABPM (71)	2021	Coorte	38.188 hipertensos	Monoterapia (vs. combinações) BCC, diuréticos (vs. outros)	↓ DP, ARV
Levi-Marpillat et al. (72)	2014	Coorte	2870 hipertensos	BCC, diuréticos (vs. outros)	↓ DP
Omboni et al. (73)	2018	ECR	3542 hipertensos	BCC + diuréticos ± olmesartana (vs. outros)	↓ DP, ARV
X-CELLENT (74)	2011	ECR	577 hipertensos	Indapamida, anlodipino (vs. candesartana, placebo)	↓ DP
ASCOT-BPLA (24)	2010	ECR	1865 hipertensos AR	Anlodipino (vs. atenolol)	↓ DP, CV
Eguchi et al. (75)	2004	ECR	75 hipertensos não-tratados	Valsartana (vs. anlodipino)	↑ DP, CV
Nishioka et al. (76)	2015	Transversal	309 com doença cerebrovascular	BCC, iECA	↓ CV

BCC: bloqueador de canal de cálcio; DP: desvio padrão; ARV: *average real variability*; ECR: ensaio clínico randomizado; AR: alto risco cardiovascular; CV: coeficiente de variação; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

Em ensaio clínico randomizado com 76 japoneses hipertensos sem tratamento prévio, houve aumento significativo da variabilidade sistólica e diastólica com uso de valsartana em comparação a anlodipino, apesar de ambos reduzirem de forma semelhante a PA média (75). Em pacientes com doença cerebrovascular, betabloqueadores também se associaram com maior variabilidade da PA quando comparados a bloqueadores dos canais de cálcio e a bloqueadores do receptor de angiotensina-II (76).

Análise das evidências disponíveis permite afirmar que, em pacientes hipertensos, as classes de anti-hipertensivos com perfil mais favorável em relação à

variabilidade da PA em 24h são os bloqueadores de canal de cálcio e os diuréticos. Por outro lado, betabloqueadores associam-se a maior variabilidade.

#### 2.4. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

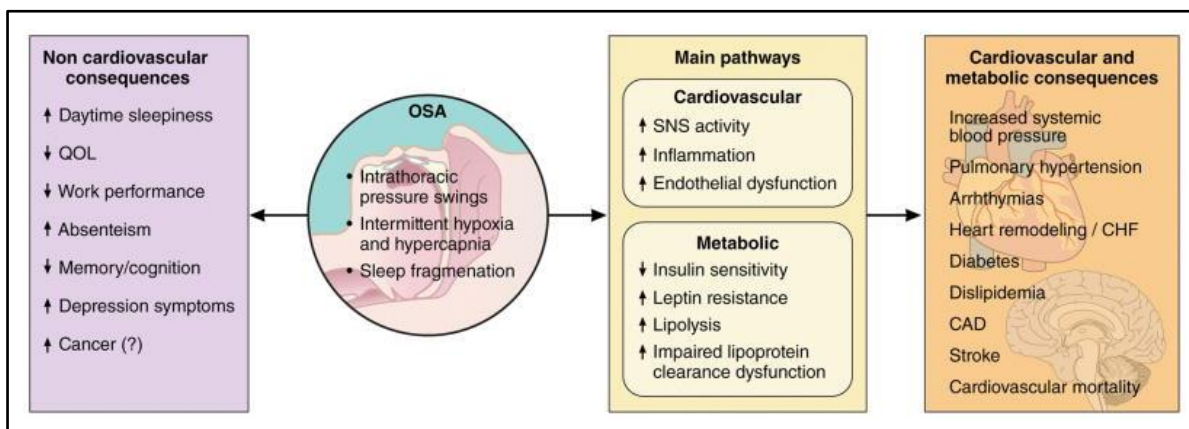
A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é fator de risco para doenças cardiovasculares, está associada à hipertensão arterial e é considerada causa de hipertensão resistente (16-18, 77). Provocada pelo colapso e obstrução da via aérea superior durante o sono, a SAOS resulta em episódios de redução (hipopneia) ou cessação (apneia) do fluxo de ar, hipoxemia e despertares ao longo da noite, em frequência maior que a considerada fisiológica. Estudos populacionais estimam que SAOS e hipertensão estejam presentes em mais de 30% da população brasileira adulta, sendo encontrada em 30 a 80% dos indivíduos hipertensos (78). Entre os portadores de SAOS, 36% são hipertensos, comparativamente a 13% no grupo dos roncadores sem SAOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAOS (79).

##### 2.4.1. Aspectos fisiopatológicos

Em situações fisiológicas, o sono não-REM cursa com aumento do tônus parassimpático e diminuição do simpático, da taxa metabólica, da PA e da frequência cardíaca (80). Na SAOS, episódios de obstrução respiratória durante o sono geram hipóxia, hipercapnia, esforço respiratório inefetivo associado a oscilações da pressão intratorácica, e microdespertares. Como consequência, há o acionamento de uma cascata de respostas hemodinâmicas, autonômicas, químicas, inflamatórias e metabólicas, cujos efeitos podem se sustentar durante a vigília e gerar disfunção dos mecanismos regulatórios da PA (13, 81).

A longo-prazo, efeitos da SAOS são capazes de gerar ou exacerbar doença cardiovascular (77). Além da frequência elevada de episódios de obstrução respiratória, a hipóxia intermitente estimula a produção de radicais livres e ativa cascatas inflamatórias que levam à disfunção endotelial e aumento da PA (80). A resultante de efeitos agudos, que ocorrem de forma repetida e sustentada,

associados às consequências crônicas dos radicais livres e da inflamação predispõem à hipertensão arterial e à aterosclerose (81).



**Figura 3.** Efeitos da síndrome da apneia-hipopneia do sono sobre o sistema cardiovascular. OSA, *obstructive sleep apnea*. QOL, *quality of life*. SNS, *sympathetic nervous system*, CHF, *congestive heart failure*, CAD, *coronary artery disease*. (Reproduzido de: Drager et al. *Circulation*. 2017;136(19):1840-50)

### *Papel dos fluidos extravasculares*

Com o decúbito noturno, o volume de líquido intersticial acumulado nos membros inferiores é reabsorvido, reduzindo o edema e aumentando o perímetro cervical. Esse deslocamento de fluidos no sentido rostral aumenta a pressão perifaríngea e a colapsabilidade da via aérea superior (82, 83). Em coorte de 15 hipertensos controlados e 25 hipertensos resistentes foi possível caracterizar o aumento do perímetro cervical de 1,1 e 1,5 cm e redução do volume da perna de 176 e 347 ml durante o sono, respectivamente (84). No mesmo estudo, o IAH (índice apneia-hipopneia, em eventos por hora de sono) e o deslocamento de volume dos membros inferiores para a região cervical estiveram fortemente correlacionados ( $R^2 = 0,56$ ,  $P < 0,0001$ ).

#### 2.4.2. SAOS e variabilidade a curto prazo da PA

Estudos transversais têm mostrado que indivíduos com SAOS possuem maior variabilidade a curto prazo da PA, principalmente à noite. Em estudo envolvendo 107 indivíduos hipertensos portadores de SAOS, o IAH  $\geq 10$  associou-se a maior desvio padrão da PA durante o sono em comparação a IAH  $< 10$  ( $10,4 \pm$  versus  $8,0 \pm 0,7$ ,  $P = 0,02$ ) em análise ajustada para idade, índice de massa corporal (IMC) e média de PA (85). Houve tendência à associação também com maior *time-rate index*. Achados semelhantes foram observados em estudo que comparou indivíduos com IAH  $\geq 30$  e IAH  $< 30$  e identificou maior desvio padrão de pressão sistólica noturna no primeiro grupo ( $12,1 \pm 6$  versus  $7,6 \pm 4,3$ ;  $P = 0,01$ ) (86). Outro estudo observou que indivíduos hipertensos portadores de SAOS possuíam maior ARV de pressão sistólica de 24 horas e noturna quando comparados a indivíduos hipertensos sem SAOS (87). Em crianças com SAOS, a gravidade do distúrbio associou-se significativamente a maior variabilidade da PA sistólica noturna (88).

Estudo que incluiu 384 indivíduos com hipertensão primária observou que aqueles com SAOS (42,2%) possuíam maior desvio padrão ponderado, diurno e noturno de pressão sistólica comparados àqueles sem hipertensão (89). No mesmo estudo, maior variabilidade da PA a curto prazo associou-se significativamente com idade, prevalência de doença cardiovascular e SAOS. Após ajuste para fatores confundidores, estimou-se que a cada aumento de um desvio padrão ponderado, há aumento de 21% na prevalência de doença cardiovascular (89).

**Tabela 9.** Estudos que avaliaram associação entre SAOS e aumento na variabilidade a curto prazo.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Steinhorst et al. (161)	2014	Transversal	107	IAH $\geq 10$	↑ DP durante o sono
Martynowicz et al. (162)	2016	Transversal	58	IAH $\geq 30$	↑ DP noturno
Shi et al. (163)	2017	Transversal	86	SAOS grave	↑ ARV 24h e noturno
Ke et al.	2017	Transversal	385	SAOS	↑ DP 24h, diurno e noturno

(165)

Kang et al. (164)	2021	Transversal	550	SAOS grave	↑ DP noturno
----------------------	------	-------------	-----	------------	--------------

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; IAH: índice apneia-hipopneia; DP: desvio padrão; ARV: average real variability.

### 2.4.3. Efeito do tratamento da SAOS sobre a PA

O uso de equipamento para gerar pressão positiva contínua na via aérea (C-PAP, *continuous positive airway pressure*) durante o sono é o tratamento padrão da SAOS (90). Meta-análise de 16 ensaios clínicos randomizados, com amostra total de 1166 indivíduos, avaliou o efeito do C-PAP sobre a PA, comparado a placebo ou C-PAP subterapêutico, identificando discreta diminuição na pressão sistólica de consultório [3,2 mmHg, (IC95% 1,7 – 4,7)] (91). Para indivíduos com hipertensão resistente, o efeito parece ser maior: em ensaio clínico randomizado controlado por C-PAP *sham*, houve redução da média de pressão sistólica de 24 horas de 9,3 mmHg (IC95% 0,4 – 17,9) (92).

Efeito semelhante foi observado em meta-análise de estudos em indivíduos com hipertensão resistente, com redução de 7,2 mmHg (IC95% 5,4 – 9,0) (93). Em outra meta-análise que incluiu 10 ensaios clínicos e 606 participantes com SAOS e hipertensão resistente, o uso de CPAP associou-se a reduções na PA sistólica de 24h [-5,06 mmHg (IC95% -7,98 a -2,13)] e noturna [-4,15 mmHg (IC95% -7,01 a -1,29)], e na PA diastólica de 24h [-4,21 mmHg (IC95% -6,5 a -1,9)], diurna [-2,14 mmHg (IC95% -4,96 a -0,67)] e noturna [-1,95 mmHg (IC95% -3,32 a -0,57)] (94).

O tratamento da SAOS parece exercer efeito também na redução da variabilidade da PA. Em estudo prospectivo com 17 crianças obesas com apneia do sono, tratamento com CPAP por 12 semanas reduziu o ARV da PA sistólica de 24h e noturna, e o desvio padrão ponderado da P diastólica (95). Em ensaio clínico randomizado que incluiu 92 pacientes com SAOS moderada a grave, tratamento de 1 mês com C-PAP ou aparelho intraoral de avanço mandibular não reduziram a variabilidade a curto prazo da PA, porém análise de subgrupo mostrou redução em pacientes com C-PAP considerado efetivo, mas não com aparelho intraoral (96).

Apesar dos benefícios observados, a adesão ao tratamento com C-PAP é baixa. Estudos observaram adesão a longo prazo entre 34,1% e 41,4% (97, 98), sendo maior em indivíduos com doença mais grave, mais sintomas e menos comorbidades (97, 99). Alto custo e desconforto associados ao método são explicações plausíveis para a baixa adesão de indivíduos com SAOS leve e oligossintomática, ou indivíduos com outras comorbidades.

**Tabela 10.** Estudos que avaliaram o efeito do tratamento da SAOS sobre a PA.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Schein et al. (171)	2014	Meta-análise	1166	C-PAP	↓ PA média em consultório
de Oliveira et al. (172)	2014	ECR	47	C-PAP	↓ PA média 24h
Iftikhar et al. (173)	2014	Meta-análise	329	C-PAP	↓ PA média 24h
Labarca et al. (174)	2021	Meta-análise	606	C-PAP	↓ PA média 24h
Dissanayake et al. (176)	2021	ECR	92	C-PAP Aparelho intraoral	Sem efeito sobre a variabilidade da PA
Myette et al. (175)	2022	ECR	17	C-PAP	↓ ARV sistólico 24h e diurno, ↓ DP diastólico

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; C-PAP: *continuous positive Airway pressure*; ECR: ensaio clínico randomizado; ARV: *average real variability*; DP: *desvio padrão*; EC: ensaio clínico.

#### 2.4.4. Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com SAOS

Em indivíduos com SAOS, a hipertensão arterial deve ser manejada independentemente do uso de CPAP (16). Até o momento, não existem evidências conclusivas de medicamentos anti-hipertensivos preferenciais para pacientes hipertensos com SAOS. (13) No estudo ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto-Brasil), foi identificada associação independente entre excreção de sódio e presença de SAOS em pacientes hipertensos [OR 1,32 (IC95% 1,07 – 1,65)], mas não entre os normotensos (100). Ensaio clínico randomizado envolvendo 54

indivíduos com SAOS grave demonstrou que dieta com restrição de sódio associase a redução significativa de IAH [10,7 (IC95% 5,7 – 15,9)], PA sistólica [7,4 mmHg (IC95% 3,5 – 11,2 mmHg)] e diastólica [4,8 mmHg (IC95% 1,7 – 7,8 mmHg)] (101). No mesmo estudo, os grupos que utilizaram diuréticos (espironolactona 100 mg + furosemida 20 mg) e placebo apresentaram reduções menores e não significativas. O efeito dos diuréticos, no entanto, parece ser positivo em subgrupos de pacientes com OSA: estudo prospectivo com 9783 pacientes com OSA e que faziam uso de diuréticos, houve redução do IAH entre aqueles com sobrepeso/obesidade moderada, hipertensão ou ambos (102).

**Tabela 11.** Estudos que avaliaram o efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre a SAOS.

Estudo	Ano	Delineamento	N	Fator	Desfecho associado
Fiori et al. (182)	2018	ECR	54	Dieta com restrição de sódio	↓ IAH
Revol et al. (183)	2020	Coorte	9783	Diuréticos	↓ IAH em subgrupos*
Kario et al. (184)	2014	ECR	11	Nifedipino (vs. Carvedilol)	↓ PA média noturna ↑ Picos noturnos de PA
Shi et al. (185)	2019	ECR	20	Anlodipino (vs. Metoprolol)	Sem diferença sobre a PA
Kasiakogias et al. (186)	2015	ECR	41	Administração de anti-hipertensivos à noite (vs. manhã)	↓ PA noturna
CHOSA (187)	2017	ECR	85	Perindopril à noite (vs. Manhã)	Sem associação
				Perindopril + CPAP	↓ PA média

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; ECR: ensaio clínico randomizado; IAH: índice apneia-hipopneia; C-PAP: *continuous positive Airway pressure*;

\* Sobrepeso/obesidade, hipertensão ou ambos.

Estudo crossover demonstrou que, em indivíduos hipertensos com SAOS, administração noturna de nifedipino foi mais eficaz do que administração noturna de carvedilol para redução da pressão sistólica, porém apenas carvedilol diminuiu a

frequência de picos pressóricos noturnos (103). Em outro estudo, porém, metoprolol e anlodipino apresentaram eficácia semelhante no controle da PA em pacientes hipertensos com SAOS (104).

A administração de valsartana à noite em hipertensos com SAOS, associada ou não a anlodipino, foi mais eficaz que o mesmo tratamento administrado pela manhã na redução da PA noturna em ensaio clínico crossover (105). Em ensaio clínico randomizado, não houve diferença significativa na administração de perindopril à noite ou pela manhã, porém o uso de C-PAP demonstrou redução adicional da PA, sugerindo que a combinação de C-PAP e anti-hipertensivos pode ser mais eficaz que os tratamentos isoladamente (106).



### 3. JUSTIFICATIVA

Aumento de variabilidade a curto prazo está associada a lesões em órgãos-alvo, eventos cardiovasculares e mortalidade independentemente da média de pressão arterial. Ainda não está claro se o controle da variabilidade necessariamente acarreta redução do risco cardiovascular. Portanto, a recomendação das diretrizes vigentes para escolha do tratamento anti-hipertensivo está voltada para redução sustentada da pressão arterial.

Apesar disso, evidências têm mostrado que opções terapêuticas recomendadas para hipertensão arterial exercem efeitos sobre a variabilidade a curto prazo. O estudo dos diferentes efeitos pode fornecer justificativas adicionais à decisão clínica de prescrever determinados tratamentos anti-hipertensivos em detrimento de outros. Além disso, pode auxiliar na elaboração de recomendações específicas para populações com maior risco de apresentar os fatores em estudo, como idosos e indivíduos com SAOS, resultando em maior personalização do tratamento. Não menos importante, a construção desse conhecimento permite que estudos futuros lancem mão das melhores estratégias para manejo desses fatores para além do controle da PA, e assim determinar o impacto prognóstico associado – em outras palavras, realizar a prova de conceito.

Nessa tese, buscou-se comparar o efeito de intervenções recomendadas para o manejo da hipertensão arterial sobre a variabilidade a curto prazo através de dois ensaios clínicos randomizados independentes. Os resultados desses ensaios clínicos reduzem a lacuna do conhecimento sobre intervenções capazes de causar impacto na variabilidade e da PA.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivos gerais

- 1) Avaliar o efeito de sessões individuais de exercício físico sobre índices de variabilidade a curto prazo da PA em idosos hipertensos.
- 2) Avaliar o efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre índices de variabilidade a curto prazo da PA em hipertensos portadores de SAOS.

### 4.2. Objetivos específicos

- 1) Avaliar o efeito de sessões individuais de exercício físico estruturado, uma do tipo aeróbico e uma do tipo concorrente, em comparação a sessão de repouso, em homens idosos hipertensos, avaliando os seguintes índices de variabilidade da PA sistólica e diastólica na primeira hora após a sessão e em 24 horas:
  - a. Desvio padrão;
  - b. Coeficiente de variação;
  - c. ARV;
  - d. Variabilidade independente da média;
  - e. *Time-rate index*;
- 2) Comparar o efeito do tratamento com combinação de diuréticos (clortalidona e amilorida) em comparação a bloqueador de canal de cálcio (anlodipino), por oito semanas, em pacientes hipertensos não-tratados portadores de SAOS, avaliando os seguintes índices de variabilidade da PA sistólica e diastólica em 24 horas:
  - a. Desvio padrão;
  - b. Coeficiente de variação;
  - c. ARV;

- d. Variabilidade independente da média;
- e. *Time-rate index*;

## **5. HIPÓTESES CONCEITUAIS**

- 1) Sessões individuais de exercício físico do tipo aeróbico ou concorrente, em comparação ao repouso, exercem efeito sobre a variabilidade PA em idosos hipertensos, reduzindo índices de variabilidade a curto prazo.
- 2) Combinação de diuréticos, em comparação a bloqueador de canal de cálcio, exerce efeito sobre a variabilidade PA em hipertensos portadores de SAOS, reduzindo índices de variabilidade a curto prazo.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2020;43(7):609-20.
2. Meng L, Wang Y, Zhang L, McDonagh DL. Heterogeneity and Variability in Pressure Autoregulation of Organ Blood Flow: Lessons Learned Over 100+ Years. *Crit Care Med.* 2019;47(3):436-48.
3. Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des.* 2006;12(13):1581-92.
4. Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(4):31.
5. Qian Q. Salt, water and nephron: Mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2018;23 Suppl 4:44-9.
6. Fuchs FD. *Essentials of hypertension.* New York, NY: Springer Science+Business Media; 2017. pages cm p.
7. Chang HC, Wu CL, Lee YH, Gu YH, Chen YT, Tsai YW, et al. Impact of dietary intake of sodium and potassium on short-term blood pressure variability. *J Hypertens.* 2021;39(9):1835-43.
8. Spallone V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr Diab Rep.* 2018;18(12):137.
9. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EMJRBH. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. 2001;8(1):55-62.
10. Johnson AW, Hissen SL, Macefield VG, Brown R, Taylor CE. Magnitude of Morning Surge in Blood Pressure Is Associated with Sympathetic but Not Cardiac Baroreflex Sensitivity. *Front Neurosci.* 2016;10:412.
11. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73.
12. Tamisier R, Tan CO, Pepin JL, Levy P, Taylor JA. Blood Pressure Increases in OSA due to Maintained Neurovascular Sympathetic Transduction: Impact of CPAP. *Sleep.* 2015;38(12):1973-80.
13. Kim H, Jung HR, Kim JB, Kim DJ. Autonomic Dysfunction in Sleep Disorders: From Neurobiological Basis to Potential Therapeutic Approaches. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea).* 2022;18(2):140-51.
14. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEPd, Amodeo C, et al. 6ª DIRETRIZES DE MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL E 4ª DIRETRIZES DE MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL %J *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2018;110(5 suppl 1):1-29.

15. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016;34(9):1665-77.
16. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Gomes MAM, Brandão AA, Feitosa ADdM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020;00(00):00-.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
19. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, Phelps K, Ngo C, Evans H, et al. Usefulness of Blood Pressure Variability Indices Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Detecting Autonomic Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e010161.
20. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000;36(5):901-6.
21. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*. 2014;64(3):487-93.
22. Dolan E, O'Brien E. Blood pressure variability: clarity for clinical practice. *Hypertension*. 2010;56(2):179-81.
23. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007;25(10):2058-66.
24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-80.
25. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505-11.
26. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).

27. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57.
28. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45(4):505-12.
29. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-55.
30. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981-9.
31. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2007;25(8):1704-10.
32. Fowkes F, Murray G, Butcher I, Heald C, Lee R, Chambless L, et al. Ankle Brachial Index Collaboration: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. 2008;300(2):197-208.
33. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicheler FT, et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:55.
34. Argan O, Avci E, Bozyel S, Yildirim T, Safak O, Yildirim SE, et al. Elevated levels of short-term blood pressure variability: A marker for ascending aortic dilatation in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(4):311-9.
35. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):710-4.
36. Tatasciore A, Zimarino M, Tommasi R, Renda G, Schillaci G, Parati G, et al. Increased short-term blood pressure variability is associated with early left ventricular systolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2013;31(8):1653-61.
37. Manousopoulos K, Koroboki E, Barlas G, Lykka A, Tsoutsoura N, Flessa K, et al. Association of home and ambulatory blood pressure variability with left ventricular mass index in chronic kidney disease patients. *Hypertens Res*. 2021;44(1):55-62.
38. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2016;39(3):171-7.
39. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325-32.

40. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(11):2244-8.
41. Hung MH, Huang CC, Chung CM, Chen JW. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):281-8.
42. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. *Neurology*. 2005;64(11):1846-52.
43. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, et al. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens*. 2014;27(10):1257-67.
44. Yildirim E, Ermis E, Allahverdiyev S, Ucar H, Yavuzer S, Yavuzer H, et al. Relationship between blood pressure variability and cognitive function in geriatric hypertensive patients with well-controlled blood pressure. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(1):93-8.
45. McDonald C, Pearce MS, Kerr SR, Newton JL. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study. *J Hypertens*. 2017;35(1):140-7.
46. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):663-70.
47. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265-70.
48. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens*. 2019;37(7):1419-26.
49. Cremer A, Doublet J, Boulestreau R, Gaudissard J, Tzourio C, Gosse P. Short-term blood pressure variability, arterial stiffness, and cardiovascular events: results from the Bordeaux cohort. *J Hypertens*. 2021;39(5):947-51.
50. Cardoso CRL, Salles GC, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of short-term ambulatory blood pressure variability for microvascular and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Hypertens*. 2021;39(5):935-46.
51. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098.
52. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(24):e018487.



53. Borjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlof B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2016;50(6):356-61.
54. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of Exercise Training on Ambulatory Blood Pressure Among Patients With Resistant Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1317-23.
55. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473.
56. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):87.
57. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(5):422-33.
58. Farinatti P, Pescatello LS, Crisafulli A, Taiar R, Fernandez AB. Editorial: Post-Exercise Hypotension: Clinical Applications and Potential Mechanisms. *Front Physiol.* 2022;13:899497.
59. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013;98(1):7-18.
60. Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, Seibert F, Kiziler F, Zidek W, et al. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. *J Hum Hypertens.* 2014;28(6):367-71.
61. Caminiti G, Iellamo F, Mancuso A, Cerrito A, Montano M, Manzi V, et al. Effects of 12 weeks of aerobic versus combined aerobic plus resistance exercise training on short-term blood pressure variability in patients with hypertension. *J Appl Physiol (1985).* 2021;130(4):1085-92.
62. Seidel M, Pagonas N, Seibert FS, Bauer F, Rohn B, Vlatsas S, et al. The differential impact of aerobic and isometric handgrip exercise on blood pressure variability and central aortic blood pressure. *J Hypertens.* 2021;39(7):1269-73.
63. Baross AW, Kay AD, Baxter BA, Wright BH, McGowan CL, Swaine IL. Effects of isometric resistance training and detraining on ambulatory blood pressure and morning blood pressure surge in young normotensives. *Front Physiol.* 2022;13:958135.
64. Izdebska E, Cybulska I, Izdebski J, Makowiecka-Ciesla M, Trzebski A. Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55(4):713-24.
65. Mariano IM, Dechichi JGC, Matias LAS, Rodrigues ML, Batista JP, de Souza TCF, et al. Ambulatory blood pressure variability and combined exercise training: comparison between hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Blood Press Monit.* 2020;25(6):338-45.

66. Caminiti G, Mancuso A, Raposo AF, Fossati C, Selli S, Volterrani M. Different exercise modalities exert opposite acute effects on short-term blood pressure variability in male patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(10):1028-31.
67. Carpes L, Jacobsen A, Domingues L, Jung N, Ferrari R. Recreational beach tennis reduces 24-h blood pressure in adults with hypertension: a randomized crossover trial. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(5):1327-36.
68. Domingues LB, Carpes LO, Fuchs SC, Ferrari R. Effects of a single beach tennis session on short-term blood pressure variability in individuals with hypertension: a randomized crossover trial. *Blood Press Monit.* 2022;27(3):185-91.
69. Bertoletti OA, Ferrari R, Ferlin EL, Barcellos OM, Fuchs SC. Isometric handgrip exercise impacts only on very short-term blood pressure variability, but not on short-term blood pressure variability in hypertensive individuals: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2022;13:962125.
70. de Oliveira Carpes L, Domingues LB, Schimitt R, Fuchs SC, Alhalimi T, Tanaka H, et al. Sex Differences in Post-exercise Hypotension, Ambulatory Blood Pressure Variability, and Endothelial Function After a Power Training Session in Older Adults. *Front Physiol.* 2021;12:657373.
71. de la Sierra A, Mateu A, Gorostidi M, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Antihypertensive therapy and short-term blood pressure variability. *J Hypertens.* 2021;39(2):349-55.
72. Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(6):585-90.
73. Omboni S, Kario K, Bakris G, Parati G. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. *J Hypertens.* 2018;36(4):720-33.
74. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58(2):155-60.
75. Eguchi K, Kario K, Hoshida Y, Hoshida S, Ishikawa J, Morinari M, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):112-7.
76. Nishioka R, Kinoshita S, Shiibashi M, Shimazu T, Nakazato Y, Yamamoto T, et al. Evaluation of the Differences in the Effects of Antihypertensive Drugs on Blood Pressure Variability by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chronic Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(8):1848-54.
77. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, Initiative I. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136(19):1840-50.

78. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
79. Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest.* 2002;122(4):1125-32.
80. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373(9657):82-93.
81. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58.
82. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;161(3):306-12.
83. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121(14):1598-605.
84. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010;56(6):1077-82.
85. Steinhorst AP, Goncalves SC, Oliveira AT, Massierer D, Gus M, Fuchs SC, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath.* 2014;18(2):397-401.
86. Martynowicz H, Porebska I, Poreba R, Mazur G, Brzecka A. Nocturnal Blood Pressure Variability in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2016;952:9-15.
87. Shi J, Piao J, Liu B, Pan Y, Gong Y, Deng X, et al. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2017;22(4):208-12.
88. Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Variability in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope.* 2021;131(9):2126-32.
89. Ke X, Sun Y, Yang R, Liang J, Wu S, Hu C, et al. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):287.
90. Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M, et al. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.* Rockville (MD)2011.
91. Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RD, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens.* 2014;32(9):1762-73.

92. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Goncalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
93. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50; discussion 50.
94. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2021;58:101446.
95. Myette RL, Feber J, Blinder H, Bendiak GN, Foster BJ, MacLean JE, et al. Blood pressure variability in children with obesity and sleep-disordered breathing following positive airway pressure treatment. *Pediatr Res*. 2022;92(3):810-5.
96. Dissanayake HU, Sutherland K, Phillips CL, Grunstein RR, Mihailidou AS, Cistulli PA. Comparative effects of CPAP and mandibular advancement splint therapy on blood pressure variability in moderate to severe obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*. 2021;80:294-300.
97. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2018;43:66-70.
98. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):43.
99. Van Ryswyk E, Anderson CS, Antic NA, Barbe F, Bittencourt L, Freed R, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep*. 2019;42(10).
100. Giatti S, Santos RB, Aiello AN, Silva WA, Parise BK, Souza SP, et al. Association of Sodium with Obstructive Sleep Apnea. The ELSA-Brasil Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):502-10.
101. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezera L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep*. 2018;41(4).
102. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, Tamisier R, Grillet Y, Sapene M, et al. Who May Benefit From Diuretics in OSA?: A Propensity Score-Match Observational Study. *Chest*. 2020;158(1):359-64.
103. Kario K, Kuwabara M, Hoshida S, Nagai M, Shimpo M. Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(6):459-66.

104. Shi J, Yuan Y, Deng X, Pan Y, He M, Liu G, et al. Metoprolol has a similar therapeutic effect as amlodipine on BP lowering in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2019;23(1):227-33.
105. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens*. 2015;33(2):393-400.
106. Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, Wong KH, Cistulli PA, Arima H, et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Thorax*. 2017;72(6):550-8.

## ARTIGO 1

Abstract word count: 230

Text word count: 2361

Number of references: 22

Number of figures: 2

Number of tables: 4

## **ACUTE EFFECT OF EXERCISE ON BLOOD PRESSURE VARIABILITY OF OLDER HYPERTENSIVE MEN**

Marcelo B. Lucca<sup>1</sup>, Rodrigo Ferrari<sup>1</sup>, Rogério B. Borges<sup>2</sup>, Vania Hirakata<sup>1</sup>, Sandra C. Fuchs<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program of Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Research Board, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> PREVER National Institute of Science and Technology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>4</sup> Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**Running title:** Exercise effect on short-term blood pressure variability

**Disclosure:** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:**

Prof. Sandra C. Fuchs, MD, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, INCT PREVER, CPC, 5º. and.,

Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel: +5551-3359-8449/991350604.

E-mail: [sfuchs@hcpa.edu.br](mailto:sfuchs@hcpa.edu.br)



## **ABSTRACT**

**PURPOSE:** Increased blood pressure (BP) variability is an independent risk factor for target-organ damage, cardiovascular events, and all-cause mortality. Physical exercise is part of the non-pharmacological treatment of hypertension. However, it is unclear whether it has acute effects on BP variability. This study aimed to investigate differences in 24-hour BP variability indexes after aerobic exercise, concurrent training, and a control session.

**METHODS:** This is a post hoc analysis of a randomized crossover trial involving hypertensive participants aged 60 to 70 years. The participants underwent two exercise sessions and a control session in the laboratory, with BP measured for the first 60 minutes after the session, and 24-hour ambulatory BP monitoring was conducted afterward. Short-term BP variability indexes were calculated for each patient.

**RESULTS:** Twenty participants were enrolled in the study. BP and its variability showed significant fluctuations within the first 60 minutes after the experimental sessions in the laboratory. However, there were no significant differences in the 24-hour, daytime, or nighttime systolic and diastolic BP variability between the groups. Concurrent exercise showed a trend towards lower diastolic BP variability, but the difference was not statistically significant.

**CONCLUSIONS:** The exercise sessions used in this study resulted in increased BP variability within the first hour after the sessions. However, there was no significant impact on the 24-hour short-term BP variability. Nonetheless, concurrent exercise showed potential for lowering diastolic BP variability, but further research is required to confirm this finding.

**KEYWORDS:** Blood pressure variability; Short-term variability; Exercise; Aerobic; Concurrent; Older.

## Introduction

High blood pressure (BP) variability increases the risk of target-organ damage, cardiovascular events, and all-cause mortality, regardless of mean blood pressure levels <sup>1-3</sup>. The potential mechanisms for this include sympathetic dysfunction, arterial stiffness, and baroreflex impairment <sup>1-3</sup>.

Regular physical exercise can be an effective non-pharmacological treatment for hypertension <sup>4</sup>, reducing BP levels and potentially decreasing the need for multiple BP-lowering medications. Among older adults, higher aerobic fitness is associated with better cardiovascular health and lower BP variability <sup>5</sup>. Regular exercise can also lead to increased functional capacity <sup>6,7</sup>, reduced anxiety <sup>8</sup>, and the prevention of age-related chronic diseases <sup>9</sup>. Studies assessing the benefits of exercise on blood pressure have frequently examined the post-exercise hypotension phenomenon <sup>10-12</sup>, which is the temporary reduction in BP following a single bout of exercise. While this phenomenon is well-documented, it is still unclear whether it has any acute effects on BP variability. However, it is known that after exercise, a decrease in sympathetic nerve activity and vasodilator stimuli contribute to the reduction in BP <sup>13</sup>.

The impact of exercise on BP variability in hypertensive individuals has yielded inconsistent findings. While a single isometric handgrip exercise session has been shown to decrease very short-term BP variability, it does not seem to have an effect on short-term variability <sup>14</sup>. Additionally, power training session was found to have no effect on BP variability in older men and women compared to a non-exercising control session <sup>15</sup>. A single session of beach tennis <sup>16</sup> or concurrent exercise <sup>17</sup>, however, were found to acutely decrease 24-hour BP variability. It is important to

note that these studies differ in their methods and cannot be directly compared. Therefore, further investigation is needed to determine the effect of exercise on short-term BP variability. This post hoc analysis aimed to examine the acute impact of aerobic and concurrent exercise sessions on short-term BP variability indexes in comparison to a non-exercising control session.

## **Methods**

### Study design

This post hoc analysis is based on a randomized crossover trial <sup>11</sup> that aimed to evaluate the impact of aerobic exercise, concurrent training, and a control session on short-term blood pressure variability, using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The study calculated multiple indexes to determine blood pressure variability. The study followed the Declaration of Helsinki and received approval from the Institutional Review Board under protocol number 130484. Additionally, the study was registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

### Participants

The study recruited men aged 60 to 70 years, who had a prior diagnosis of hypertension, and had not engaged in regular exercise in the past three months. Exclusion criteria included current smoking, physical limitations that prevented the performance of exercises, a BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> or greater, and high systolic (above 160 mmHg) or diastolic BP (above 110 mmHg). The participants volunteered to take part in the study and provided written informed consent.

## Experimental protocol

The experimental protocol, which involved a run-in period and three separate exercise sessions with washout periods in between, has been previously described and can be accessed elsewhere <sup>11</sup>. During the run-in period, participants underwent muscular strength and cardiopulmonary exercise tests on separate days. These tests were conducted to determine their maximal load for resistance training (known as one-repetition maximum or 1RM) and their maximal intensity for aerobic training (known as maximal oxygen consumption or VO<sub>2</sub> max, and maximal heart rate or HR max). Following the run-in period, participants underwent three experimental exercise sessions on separate days, each preceded by a seven-day washout period. No carryover effect was expected, as all interventions were performed on single days followed by washout periods.

During the aerobic exercise session, participants walked on a treadmill for 45 minutes at an intensity corresponding to 65-70% of their maximal oxygen consumption (VO<sub>2</sub> max). In the concurrent exercise session, participants completed 4 sets of 8 repetitions per set of bench press, bilateral knee extensors, bilateral elbow flexors, and bilateral knee flexors at a load of 70% of their one-repetition maximum (1RM) with a 2-minute active interval between sets. The resistance exercise session lasted a total of 20 minutes, followed by 25 minutes of walking on a treadmill. Participants in the control group remained seated for 45 minutes. All sessions started at 9 a.m. and lasted around two hours. To ensure consistency, participants were instructed to have breakfast at least two hours before the sessions, avoid stimulant substances such as coffee, and not drink water during exercise. They were also

instructed to avoid other physical exercises, maintain their usual diet and current treatment throughout the study.

#### Outcome measurements

At the start of each session, the participants were asked to rest in a sitting position for 20 minutes. Standardized BP measurements were taken by the investigators in the participant's dominant arm, in triplicate, using a calibrated oscillometric automatic device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, FL, USA) with an appropriately sized cuff. The first BP measurement was disregarded, and the average of the last two readings was used in the analysis. Following the experimental procedures, BP was measured every 5 minutes for 60 minutes in the laboratory, using the same device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, FL, USA) and an appropriately sized cuff for the upper arm.

Afterwards, participants underwent 24-hour ABPM with an automatic oscillometer device (90207; Spacelabs, WA, USA) programmed to take BP measurements every 15 minutes during the daytime (11 a.m. to 10 p.m.) and every 20 minutes during the nighttime (10 p.m. to 6 a.m.), with an appropriately sized cuff. To be considered valid, the ABPM recordings needed to include at least 70% of the expected daytime and nighttime measurements <sup>18</sup>. Participants were instructed to maintain their usual activities during the 24-hour ABPM.

#### BP variability assessment

BP variability was calculated using readings obtained from the laboratory during the 60 minutes following the experimental procedures, as well as from the 24-

hour ABPM. We calculated the following BP variability indexes: standard deviation (SD) of each subject's BP measurements, weighted for awake and sleep periods when applicable; coefficient of variation (CV), expressed as (SD/mean BP) x 100%; variability independent of the mean (VIM), expressed as  $k \times (SD/mean BP)^p$  where  $k$  and  $p$  were estimated by nonlinear regression analysis from standard deviation (SD) expressed as  $k \times (mean BP)^p$ ; <sup>19</sup> average real variability (ARV), expressed as follows:

$$\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{n-1} \times |BP_{k+1} - BP_k|$$

where  $N$  denotes the number of valid BP measurements, and  $k$  is the order of measurements; <sup>20</sup> and time-rate index, defined as the first derivative of BP values against time, expressed as follows:

$$\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{n-1} \times \left| \frac{BP_{k+1} - BP_k}{t_{k+1} - t_k} \right|$$

where  $N$  denotes the number of valid BP measurements,  $k$  is the order of measurements and  $t$  is the time of measurements <sup>21</sup>.

#### Randomization and concealed allocation

The randomization sequence was generated using the software randomization.org, with random block sizes of six. The order of sessions was allocated randomly, with a 1:1:1 ratio. The randomization list was created by an independent investigator before the study began, stored on the RedCap ® platform, and kept concealed until the random allocation of participants to the experimental sessions. To ensure unbiased the study, both the participants and investigators were

blinded to the order of exercise sessions, and the sequence of randomization was kept concealed until the start of the sessions.

#### Statistical analysis and sample size calculation

Statistical analysis was performed using a chi-square test of independence for categorical variables and a generalized estimated equation model for continuous variables, with assumptions previously checked, including carryover effect analyses. Post hoc comparisons of systolic and diastolic BP variability between experimental groups were performed using the Bonferroni test. Analyses of variability assessed through SD (mmHg), CV (%), VIM (mmHg.10<sup>-4</sup>), ARV (mmHg), and time-rate index (mmHg.min<sup>-1</sup>) were adjusted for mean BP. Statistical significance was accepted at P value <0.05. The SPSS statistical software package (version 22.0, IBM, New York, NY) and R (version 4.0) were used to analyze the data. The sample size was calculated to test the primary objective of the original trial, <sup>11</sup> to provide 80% power to detect a 3-mmHg difference between two exercise sessions, resulting in a total sample size of 20 individuals.

#### Results

The study initially enrolled 22 participants, but two dropped out before randomization. After the concurrent training session, one participant did not complete the ABPM assessment. Therefore, 20 participants were successfully randomized, with 19 completing the protocol (Figure 1).



Table 1 shows that most participants were overweight. Additionally, 35% of participants used only one class of antihypertensive agents, while 60% used two classes. Most participants had well-controlled BP. On average, the participants showed reasonable levels of cardiorespiratory fitness and muscular strength, as evidenced by their mean VO<sub>2</sub> max and 1RM, respectively.

Table 2 shows that, in the 60 minutes after experimental sessions, the aerobic and concurrent exercise groups exhibited higher systolic BP variability compared to the control group. This was measured through various parameters, such as ARV, SD, and CV. Additionally, aerobic exercise was associated with greater systolic BP variability measured by VIM and time-rate index when compared to the control group. Although there was a trend towards this association for concurrent exercise, the evidence was not as strong. There were no significant differences in systolic BP variability between aerobic and concurrent training, nor between any of the sessions in diastolic BP variability.

The laboratory-measured distribution of the SD and ARV of systolic BP after the experimental sessions is presented in Figure 2. The curves in the figure indicate significant variations between the experimental groups, displaying distinct peaks and valleys that are not discernible when solely examining the mean values of the indices.

Tables 3 and 4 show, respectively, the variability of systolic and diastolic BP at 24-hour ABPM. There were no statistically significant differences in any index of variability for 24-hour, daytime, and nighttime systolic BP. On the other hand, concurrent training presented a tendency toward association with lower variability

with SD, CV, and time-rate index for daytime diastolic BP, and with CV for 24-hour diastolic BP, compared to the control, but without reaching statistical significance.

## **Discussion**

This analysis looked at the effects of different exercise sessions on blood pressure variability, using data from a crossover randomized controlled trial. Participants completed experimental sessions involving aerobic exercise, concurrent training, or no exercise in the laboratory. It's important to note that the exercise protocols used in the study may cause a drop in blood pressure and therefore an increase in blood pressure variability in the hour following exercise. However, the study did not find any significant effect of the exercise protocols on short-term blood pressure variability over a 24-hour period. Despite the initial fluctuations in blood pressure, the results do not support the idea that the acute effects of exercise on sympathetic tone and peripheral vasodilation have a sustained impact on blood pressure variability indexes over 24 hours. There was a trend toward lower diastolic blood pressure variability with concurrent exercise compared to aerobic exercise, but this finding was not statistically significant.

Several studies have examined the impact of exercise on blood pressure variability among individuals with hypertension <sup>12, 14-17</sup>. One study reported that a single session of beach tennis led to positive changes in 24-hour ABPM and short-term BP variability <sup>12, 16</sup>. However, the exercise type and participant age differed from our study, which may account for the inconsistent findings. Another randomized parallel trial investigated the effects of aerobic, resistance, or concurrent exercise sessions on ARV in adult and older hypertensive men, with 24-hour BP monitoring

used for assessment <sup>17</sup>. After the combined training session, there was a statistically significant reduction in BP variability compared to the baseline values. However, there were no differences observed between the groups. The study did not include a control group without exercise, and the interventions were different from those in our study. Previous research indicates that single sessions of isometric exercise <sup>14</sup> and power training <sup>15</sup> do not have an effect on short-term blood pressure variability. It is essential to recognize that various factors, such as the type, duration, and intensity of exercise, as well as individual differences in age, sex, and fitness level, may influence the effects of exercise on blood pressure variability. Therefore, further research is required to fully comprehend the effects of different exercise modalities on this outcome. Based on the current literature, it is challenging to draw definite conclusions. Nevertheless, studies focusing on long-term exercise programs, particularly aerobic exercise, have shown beneficial effects on these outcomes <sup>22</sup>.

This study has some limitations that need to be addressed. First, this is a post-hoc analysis conducted within a study that was not originally designed to investigate the effects of exercise on BP variability. Although our results suggest that acute exercise may not have a marked effect on BP variability and related measures, it is worth noting that the study participants were older hypertensive men. Thus, caution should be taken when generalizing our findings to women and younger subjects. Additionally, the limited sample size may have contributed to underestimating the effect of exercise on BP variability. Nevertheless, the number of participants enrolled in our study was consistent with several other studies and ensured sufficient power to detect differences in daytime and nighttime BP reported in the original trial <sup>11</sup>. On the other hand, this study presents novel findings on how exercise affects BP variability

in older adults. To the best of our knowledge, only a handful of studies have examined BP variability in the 60 minutes after exercise and compared the effects of a single aerobic or concurrent exercise session with a control session in hypertensive men, using various indexes of 24-hour BP variability.

Based on the findings of this randomized controlled trial, it can be concluded that both single aerobic and concurrent exercise sessions can cause a temporary increase in systolic BP variability in the first 60 minutes after the exercise intervention among older men with hypertension. However, there is no lasting effect on short-term blood pressure variability. More research is required to explore how various exercise modalities impact 24-hour BP variability. This would enhance the current evidence base on which acute exercises can modulate short-term BP variability.

### **Acknowledgments**

This study was partially funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES; Programa de Pós-graduação em Cardiologia, finance code 001). Sandra C. Fuchs had a grant from National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; Ref:457469/2013-7) and a research fellowship (CNPq; Ref number: 309023/2015-7 and, subsequently, number: 316802/2021-2). Marcelo B. Lucca had a fellowship from CAPES (no. 88887.144302/2017-00). The sponsors had no participation in the design, conduction, preparation, and approval of the manuscript.

### **Disclosure**

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2020;43:609-620.
2. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098.
3. Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:31.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr.. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.
5. O'Brien MW, Ramay DJ, O'Neill CD, Petterson JL, Dogra S, Mekary S, Kimmerly DS. Aerobic fitness is inversely associated with neurohemodynamic transduction and blood pressure variability in older adults. *Geroscience.* 2021;43:2737-2748.

6. Mendonca GV, Pezarat-Correia P, Vaz JR, Silva L, Almeida ID, Heffernan KS. Impact of Exercise Training on Physiological Measures of Physical Fitness in the Elderly. *Curr Aging Sci.* 2016;9:240-259.
7. de Mello RGB, Dalla Corte RR, Gioscia J, Moriguchi EH. Effects of Physical Exercise Programs on Sarcopenia Management, Dynapenia, and Physical Performance in the Elderly: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Journal of Aging Research.* 2019;2019:1959486.
8. Kazeminia M, Salari N, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Abdi A, Mohammadi M, Daneshkhah A, Hosseinian-Far M, Shohaimi S. The effect of exercise on anxiety in the elderly worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:363.
9. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25:1-72.
10. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106:422-433.
11. Ferrari R, Umpierre D, Vogel G, Vieira PJC, Santos LP, de Mello RB, Tanaka H, Fuchs SC. Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Exp Gerontol.* 2017;98:1-7.
12. Carpes L, Jacobsen A, Domingues L, Jung N, Ferrari R. Recreational beach tennis reduces 24-h blood pressure in adults with hypertension: a randomized crossover trial. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121:1327-1336.

13. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013;98:7-18.
14. Bertolotti OA, Ferrari R, Ferlin EL, Barcellos OM, Fuchs SC. Isometric handgrip exercise impacts only on very short-term blood pressure variability, but not on short-term blood pressure variability in hypertensive individuals: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2022;13:962125.
15. de Oliveira Carpes L, Domingues LB, Schmitt R, Fuchs SC, Alhalimi T, Tanaka H, Ferrari R. Sex Differences in Post-exercise Hypotension, Ambulatory Blood Pressure Variability, and Endothelial Function After a Power Training Session in Older Adults. *Front Physiol.* 2021;12:657373.
16. Domingues LB, Carpes LO, Fuchs SC, Ferrari R. Effects of a single beach tennis session on short-term blood pressure variability in individuals with hypertension: a randomized crossover trial. *Blood Press Monit.* 2022;27:185-191.
17. Caminiti G, Mancuso A, Raposo AF, Fossati C, Selli S, Volterrani M. Different exercise modalities exert opposite acute effects on short-term blood pressure variability in male patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1028-1031.
18. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of

Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-1768.

19. Persu A, Gordin D, Jacobs L, Thijs L, Bots ML, Spiering W, Miroslawska A, Spaak J, Rosa J, de Jong MR, Berra E, Fadl Elmula FEM, Wuerzner G, Taylor AHM, Olszanecka A, Czarnecka D, Mark PB, Burnier M, Renkin J, Kjeldsen SE, Widimský J, Elvan A, Kahan T, Steigen TK, Blankestijn PJ, Tikkanen I, Staessen JA; European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD). Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36:221-229.

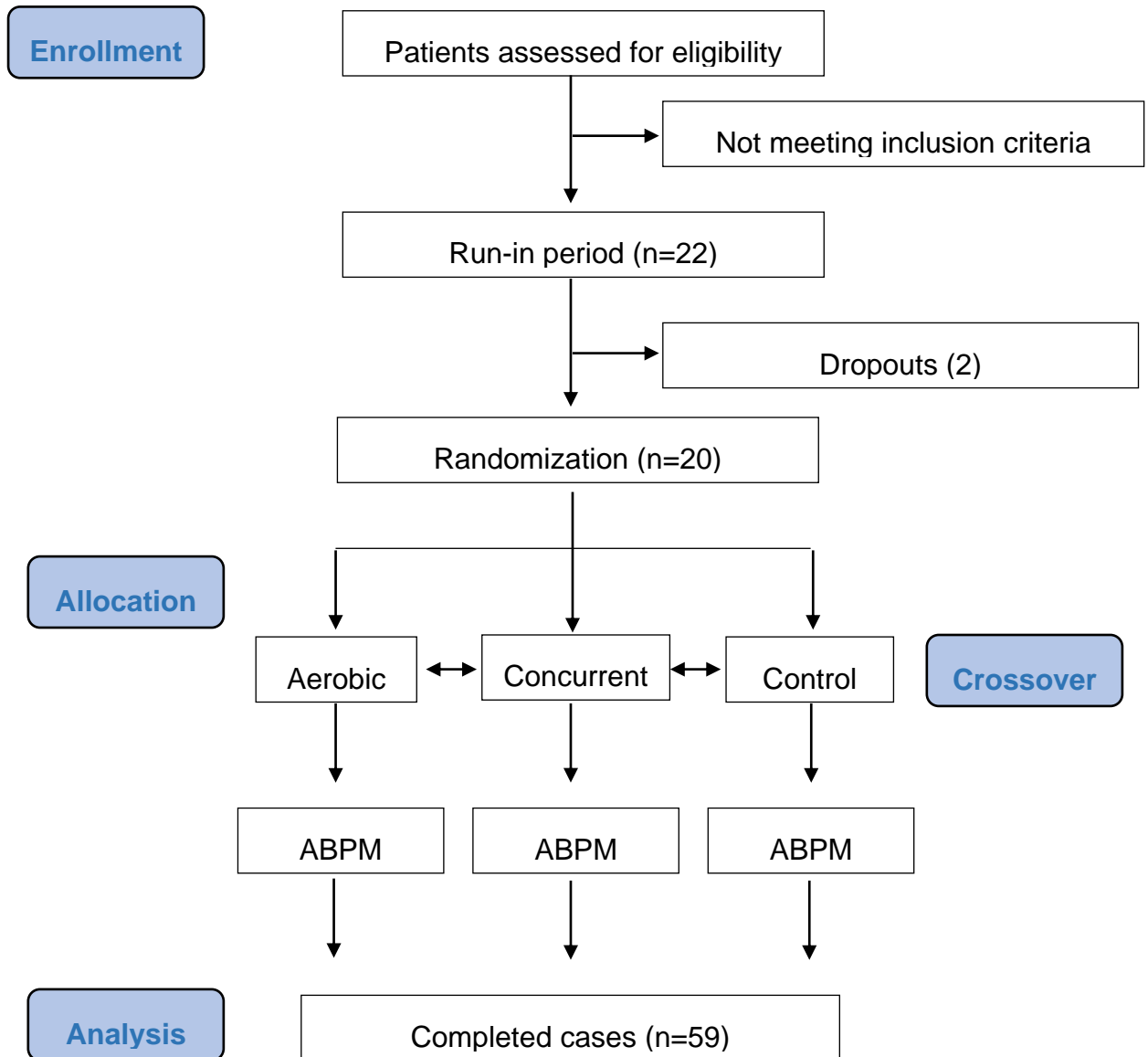
20. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005;23:505-511.

21. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Kotsis V, Spiliopoulou I, Vemmos K, Mavrikakis M, Mouloupoulos SD. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension.* 2005;45:505-512.

22. Seidel M, Pagonas N, Seibert FS, Bauer F, Rohn B, Vlatsas S, Mühlberger D, Nina B, Westhoff TH. The differential impact of aerobic and isometric handgrip exercise on blood pressure variability and central aortic blood pressure. *J Hypertens.* 2021;39:1269-1273.



Figure 1. Study flow diagram.



ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

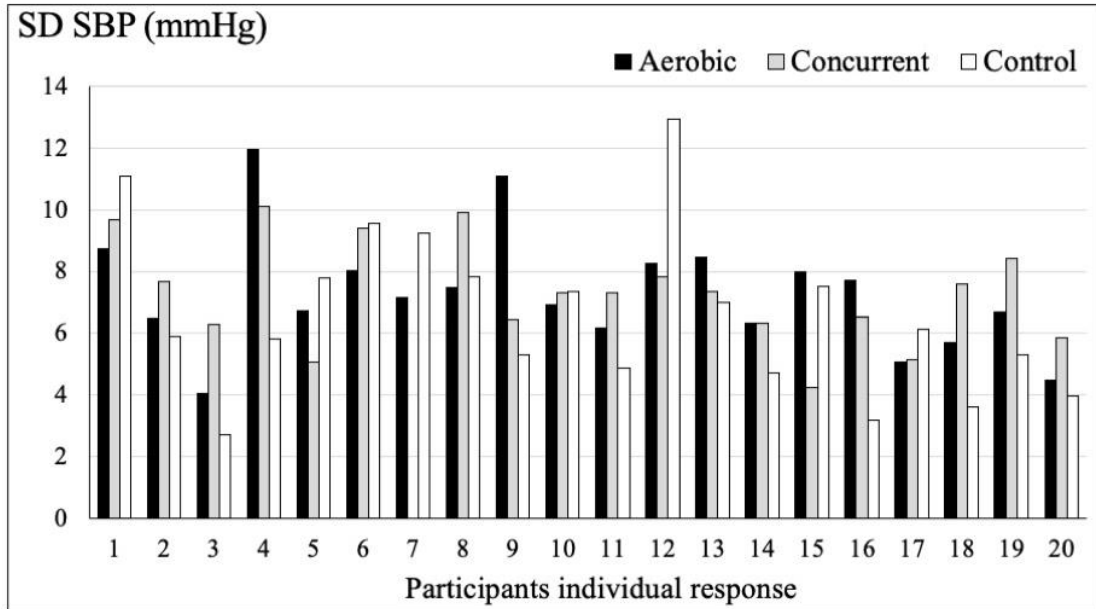
**Table 1.** Baseline characteristics of study participants [mean  $\pm$  SD or n (%)]

Variables	n = 20
Age (years)	65.3 $\pm$ 3.3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 $\pm$ 2.0
VO <sub>2</sub> max. (ml/kg.min)	32.6 $\pm$ 4.6
Maximal heart rate (bpm)	145 $\pm$ 23
1RM (kg)	
Bench press	45 $\pm$ 9
Arm curl	27 $\pm$ 4
Knee extension	109 $\pm$ 20
Knee flexion	51 $\pm$ 8
Systolic blood pressure (mmHg)	120 $\pm$ 13
Diastolic blood pressure (mmHg)	71 $\pm$ 10
Classes of BP lowering drugs in use	
None	1 (5)
1	7 (35)
2	12 (60)

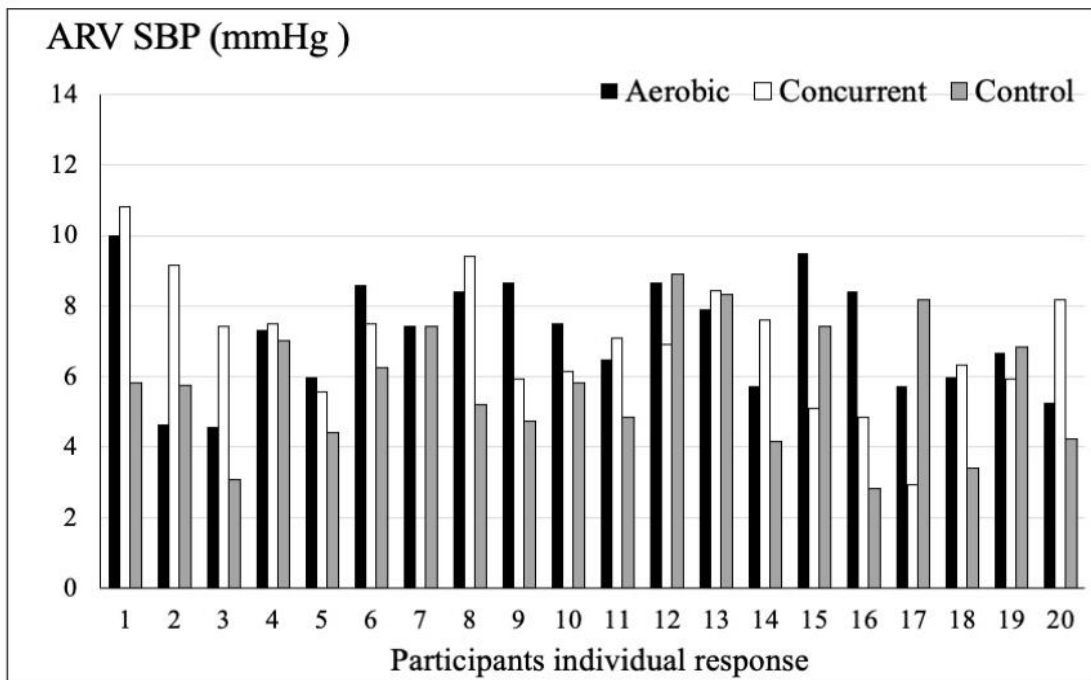
VO<sub>2</sub> max., maximal oxygen consumption; 1RM, one repetition maximum

**Figure 2.** Laboratory-measured individual distribution of the SD (A) and ARV (B) of systolic BP after the experimental sessions.

(A)



(B)



**Table 2.** Blood pressure variability in the first 60 minutes post-experimental sessions.

	Aerobic		Concurrent		Control	
	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value**
	n = 20		n = 20		n = 20	
<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>						
Average real variability (mmHg) §	7.2 (6.5-8.0)	0.01	6.8 (6.0-7.5)	0.02	5.3 (4.6-6.0)	0.01
Variability independent of the mean (mmHg.10 <sup>-4</sup> )	3.9 (3.4-4.4)	0.03	3.8 (3.3-4.3)	0.06	3.0 (2.4-3.6)	0.03
Time-rate index (mmHg.min <sup>-1</sup> )	1.4 (1.3-1.5)	0.01	1.3 (1.2-1.5)	0.09	1.1 (0.9-1.3)	0.01
Standard deviation (mmHg) §	7.6 (6.7-8.4)	0.02	7.3 (6.5-8.1)	0.05	5.9 (5.1-6.8)	0.02
Coefficient of variation (%)	6.3 (5.6-7.0)	0.02	6.2 (5.6-6.9)	0.03	5.1 (4.4-5.9)	0.01
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)</b>						
Average real variability (mmHg) §	3.6 (3.1-4.0)	0.4	3.2 (2.9-3.6)	0.6	3.1 (2.6-3.5)	0.3
Variability independent of the mean (mmHg.10 <sup>-4</sup> )	1.0 (0.9-1.1)	1.0	0.9 (0.8-1.0)	1.0	0.9 (0.8-0.9)	0.7
Time-rate index (mmHg.min <sup>-1</sup> )	0.7 (0.6-0.8)	1.0	0.6 (0.6-0.7)	1.0	0.7 (0.5-0.7)	0.5
Standard deviation (mmHg) §	3.6 (3.3-3.9)	0.6	3.4 (3.0-3.8)	1.0	3.3 (2.9-3.7)	0.4
Coefficient of variation (%)	5.0 (4.5-5.4)	1.0	4.8 (4.2-5.3)	1.0	4.7 (4.1-5.3)	0.6

\* P value from comparisons between each exercise session and the non-exercising control session.

\*\* P value for group.

§ Analyses were adjusted by mean blood pressure

**Table 3.** Systolic blood pressure variability in the 24-hour ABPM post-sessions.

	Aerobic n = 20		Concurrent n = 20		Control n = 20	
	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value**
<b>Average real variability (mmHg) §</b>						
24-hour	9.0 (8.2-9.7)	0.4	8.2 (7.6-8.9)	0.7	8.4 (7.8-9.0)	0.3
Daytime	9.4 (8.5-10.2)	0.7	8.6 (7.8-9.4)	0.7	8.9 (8.2-9.6)	0.4
Nighttime	8.2 (7.3-9.1)	1.0	8.2 (7.3-9.0)	1.0	8.3 (7.4-9.2)	0.9
<b>Variability independent of the mean (mmHg.10<sup>-4</sup>)</b>						
24-hour	0.5 (0.48-0.52)	0.8	0.5 (0.47-0.53)	0.9	0.5 (0.49-0.53)	0.4
<b>Time-rate index (mmHg.min<sup>-1</sup>)</b>						
24-hour	0.53 (0.48-0.57)	1.0	0.49 (0.45-0.53)	1.0	0.50 (0.47-0.53)	0.6
Daytime	0.58 (0.52-0.63)	0.8	0.53 (0.49-0.57)	0.8	0.54 (0.51-0.58)	0.5
Nighttime	0.43 (0.38-0.47)	1.0	0.43 (0.39-0.47)	1.0	0.43 (0.39-0.47)	0.9
<b>Standard deviation (mmHg) §</b>						
24-hour*	11.0 (9.9-12.0)	1.0	11.1 (9.8-12.5)	1.0	11.4 (10.4-12.4)	0.6
Daytime	11.5 (10.5-12.5)	1.0	11.3 (9.6-13.0)	1.0	11.9 (10.7-13.0)	0.6
Nighttime	9.8 (8.5-11.1)	0.5	10.9 (9.7-12.0)	0.5	10.5 (9.2-11.7)	0.2
<b>Coefficient of variation (%)</b>						
24-hour*	8.6 (7.8-9.4)	0.8	8.7 (7.7-9.7)	1.0	9.0 (8.2-9.8)	0.5
Daytime	8.8 (8.0-9.6)	1.0	8.6 (7.3-9.8)	1.0	9.0 (8.1-9.9)	0.6
Nighttime	8.3 (7.1-9.4)	0.4	9.1 (8.1-10.1)	0.6	8.9 (7.8-10.1)	0.3

\* P value from comparisons between each exercise session and the non-exercising control session.

\*\* P value for group.

§ Analyses were adjusted by mean blood pressure

‡ Weighted for awake and asleep time.

**Table 4.** Diastolic blood pressure variability in the 24-hour ABPM post-sessions.

	Aerobic n = 20		Concurrent n = 19		Control n = 20	
	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value*	Mean (95%CI)	P value**
<b>Average real variability (mmHg) §</b>						
24-hour*	6.6 (6.0-7.2)	0.8	6.3 (5.8-6.9)	0.6	6.7 (6.1-7.2)	0.4
Daytime	6.5 (6.0-7.1)	0.8	6.3 (5.6-6.9)	0.2	6.8 (6.1-7.4)	0.2
Nighttime	6.9 (6.0-7.8)	1.0	6.8 (6.0-7.6)	1.0	7.0 (6.3-7.8)	0.9
<b>Variability independent of the mean (mmHg.10<sup>-4</sup>)</b>						
24-hour	50 (49-51)	0.9	51 (50-52)	0.3	50 (49-51)	0.2
<b>Time-rate index (mmHg.min<sup>-1</sup>)</b>						
24-hour*	0.39 (0.36-0.43)	0.9	0.37 (0.34-0.4)	0.2	0.40 (0.37-0.42)	0.2
Daytime	0.42 (0.37-0.46)	1.0	0.38 (0.35-0.41)	0.08	0.42 (0.39-0.45)	0.05
Nighttime	0.36 (0.31-0.40)	1.0	0.36 (0.32-0.40)	1.0	0.36 (0.32-0.40)	1.0
<b>Standard deviation (mmHg) §</b>						
24-hour*	8.5 (7.7-9.3)	0.7	8.0 (7.2-8.9)	0.2	8.9 (8.2-9.6)	0.2
Daytime	8.5 (7.5-9.4)	0.1	7.6 (6.7-8.6)	0.08	8.7 (7.8-9.6)	0.08
Nighttime	8.5 (7.6-9.3)	1.0	8.9 (8.0-9.8)	1.0	9.1 (8.3-9.9)	0.6
<b>Coefficient of variation (%)</b>						
24-hour*	11.3 (10.1-12.4)	0.4	10.6 (9.4-11.7)	0.09	11.8 (10.8-12.9)	0.09
Daytime	10.8 (9.5-12.0)	0.9	9.6 (8.3-10.8)	0.09	10.7 (9.8-11.6)	0.07
Nighttime	12.7 (11.1-14.3)	0.4	13.1 (11.5-14.7)	0.8	13.9 (12.3-15.4)	0.4

\* P value from comparisons between each exercise session and the non-exercising control session.

\*\* P value for group.

§ Analyses were adjusted by mean blood pressure

¥ Weighted for awake and asleep time.

## ARTIGO 2

**Effects of chlorthalidone plus amiloride compared with amlodipine on short-term blood pressure variability in individuals with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial**

Marcelo B. LUCCA<sup>a</sup>, Juliano A. JORGE<sup>a</sup>, Fabio T. CICHELERO<sup>a</sup>, Denis MARTINEZ<sup>a</sup>, Rogério B. BORGES<sup>b</sup>, Vania N. HIRAKATA<sup>a,b</sup>, Flavio D. FUCHS<sup>a,c</sup>, Sandra C. FUCHS<sup>a,c,d</sup>

<sup>a</sup> Postgraduate Program of Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup> Research Board, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> PREVER National Institute of Science and Technology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>d</sup> Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**\* Correspondence:**

Prof. Sandra C. Fuchs, MD, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, INCT PREVER, CPC, 5<sup>o</sup>. And.,

Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel: +5551-3359-8449/991350604.

E-mail: [sfuchs@hcpa.edu.br](mailto:sfuchs@hcpa.edu.br)



Conflicts of interest: None

Word count:

Number of tables: 1

Number of figures: 3

**Running title:** Short-term blood pressure variability

## **ABSTRACT**

**Objective:** To compare the effects of chlortalidone plus amiloride and amlodipine on blood pressure (BP) variability in patients with hypertension and obstructive sleep apnea syndrome (OSA).

**Methods:** A randomized controlled trial enrolled men and women aged 40 years or older with a diagnosis of OSA (apnea-hypopnea index [AHI]:10-40 apneas/hour of sleep] confirmed by overnight laboratory polysomnography and systolic BP 140-159 mmHg or diastolic BP 90-99 mmHg. Participants were randomized to receive chlortalidone 25 mg plus amiloride 5 mg daily or amlodipine 10 mg daily for eight weeks. Blood pressure variability was calculated from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at baseline and follow-up using the following indices: standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), average real variability (ARV), time-rate index, and variability independent of the mean (VIM).

**Results:** Sixty-five participants were enrolled, but 54 completed the study and were included in the analysis. Participants in both groups had similar baseline characteristics. Short-term blood pressure variability tended to decrease within groups for SD, ARV, time-rate, and VIM indexes for 24h systolic BP and daytime systolic BP, but not in participants treated with the combination of diuretics or amlodipine.

**Conclusion:** The combination of chlorthalidone with amiloride and amlodipine had similar effects on short-term blood pressure variability in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. These findings demonstrate that BP variability does not need to be considered in the clinical decision between these drugs to treat patients with hypertension and OSA.

**Key words:** Blood pressure; Blood pressure variability; Hypertension; Obstructive sleep apnea syndrome; Average real variability; Randomized controlled trial

## **INTRODUCTION**

Blood pressure (BP) is a dynamic parameter that changes throughout the day in response to various factors, including internal and external stimuli and physiological mechanisms. [1] Short-term variability can be measured between consecutive readings, as well as in a 24-hour circadian pattern, in which blood pressure usually decreases at night. [2] Increased variability in blood pressure is associated with the development, progression, and severity of target organ damage, as well as an increased risk of cardiovascular events and all-cause mortality, irrespective of mean BP levels. [3, 4]

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway obstruction during sleep, resulting in disruption of ventilation and frequent arousals. OSA is associated with a range of adverse health outcomes including cardiovascular disease, hypertension, [5-7] and increased blood pressure variability. [8,9] Episodes of airway obstruction during sleep lead to increased sympathetic tone and higher blood pressure at night, which can persist throughout the day and contribute to hypertension and cardiovascular diseases. [10] Continuous positive airway pressure (CPAP) is the current standard of care for OSA and has been shown to reduce blood pressure in patients with hypertension, particularly in those with resistant hypertension. [11,12] Although CPAP is the current standard of care for OSA, many patients with oligosymptomatic OSA and comorbidities have low adherence to this therapy [13-15]. As a result, hypertension in patients with OSA often requires additional blood pressure-lowering medications along with CPAP. It is also important to monitor blood pressure variability [16], as it may contribute to increased cardiovascular risk in these patients.

Thiazide diuretics and calcium channel blockers are recommended for the treatment of hypertension in patients with OSA, [5] and they have been associated with lower 24h BP variability in patients with hypertension. [17] Nonetheless, the effects of these drugs have not been directly compared in these patients. The superiority of one of them in reducing BP variability could be an additional reason for choosing one for patients with hypertension and OSA. Therefore, this study aimed to compare the effects of a combination of diuretics (chlortalidone and amiloride) and a calcium channel blocker (amlodipine) on BP variability in patients with hypertension and OSA.

## **METHODS**

### Study design

This was a post-hoc analysis of a parallel, randomized, double-blind, controlled clinical trial that compared the effectiveness of chlortalidone plus amiloride and amlodipine in reducing AHI in patients with hypertension and OSA. The trial protocol has been described in detail elsewhere [18].

### Participants

Participants were selected from a register of 4,250 men and women who underwent overnight laboratory polysomnography. To be eligible for enrollment, participants were 40 years of age or older, had a systolic blood pressure of 140–159 mmHg or diastolic blood pressure of 90–99 mmHg, and had a confirmed diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) based on overnight laboratory polysomnography with an apnea-hypopnea index (AHI) of 10 to 40 apneas per hour of sleep. Participants who met any of the following criteria were excluded: using multiple blood pressure-

lowering drugs, had low life expectancy, heart failure, myocardial infarction, or stroke within the previous three months, had secondary hypertension with a known cause other than OSA, were taking diuretics or calcium channel blockers for reasons other than hypertension, were intolerant or had contraindications to the study drugs, were pregnant, or had participated in another clinical trial within the previous six months. Participants who were taking antihypertensive drugs underwent a 2-week washout period before randomization. This study was conducted at the Clinical Research Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All participants signed an informed consent form before enrollment in the study. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG registry: no. 12-0417), which is accredited by the Office of Human Research Protection as an institutional review board. The protocol was registered with the Plataforma Brasil (CAAE) database (registration number 07572112.7.0000.5327) and clinicaltrials.gov (NCT01896661].

### Study procedures

The baseline assessment included two office visits in which the participants underwent a standardized interview and a complete clinical examination. Office blood pressure was measured three times during each visit using an automated oscillometric device (Microlife BP 3BTO-A, Micromed, Brasilia, Brazil) with an adequate-to-arm cuff. To measure the number of apneas per hour of sleep, participants underwent overnight type III validated portable polysomnography (Somnocheck; Weinmann GmbH, Hamburg, Germany) at home [19]. Two independent evaluators who were blinded to the study treatments interpreted the exams and a third evaluator evaluated discrepant results between the first two.

On a different day from the polysomnography, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24-hour ABPM) was performed using an oscillometric device (Ambulo 2400, Mortara, Milwaukee, United States of America) programmed to take measurements every 15 min during the day and 20 min during the night, with an adequate-to-arm size cuff. A 12-lead electrocardiogram, echocardiography, bioelectrical impedance (InBody 230; InBody Co., Seoul, South Korea), and anthropometric and laboratory measurements were performed. Sleepiness was measured using the Epworth–Somnolence scale.

Eligible participants were randomly assigned to receive either chlortalidone 25 mg plus amiloride 5 mg once a day in the morning or amlodipine 10 mg once a day in the morning for an eight-week period. The pills were indistinguishable in terms of size, shape, color, taste, and texture, and were dispensed in identical vials marked only with an alphanumeric code. Adherence to the treatment regimen was confirmed by counting the number of pills. All the measurements obtained at the beginning of the trial were repeated during the follow-up period. To assess potential adverse effects of the drugs used in the trial, open-ended questions and a semi-structured questionnaire on general symptoms were used.

#### BP variability assessment

BP variability was calculated using 24-hour ABPM. We calculated the following BP variability indices: standard deviation (SD) of BP measurements for each subject, weighted for awake and sleep periods when applicable; coefficient of variation (CV), expressed as  $(SD/\text{mean BP}) \times 100\%$ ; variability independent of the mean (VIM),

expressed as  $k \times (\text{SD}/\text{mean BP})^p$  where  $k$  and  $p$  were estimated by nonlinear regression analysis using the standard deviation (SD) expressed as  $k \times (\text{mean BP})^p$ ; [20] average real variability (ARV), expressed as follows:

$$\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{n-1} \times |\text{BP}_{k+1} - \text{BP}_k|$$

where  $N$  denotes the number of valid BP measurements,  $k$  is the order of the measurements, and [21] is the time-rate index, defined as the first derivative of the BP values against time, expressed as follows:

$$\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{n-1} \times \left| \frac{\text{BP}_{k+1} - \text{BP}_k}{t_{k+1} - t_k} \right|$$

where  $N$  denotes the number of valid BP measurements,  $k$  is the order of the measurements, and  $t$  is the measurement time. [22]

#### Randomization and allocation concealment

The randomization list was generated by a member of the research team outside the clinical setting using the website randomization.org, with randomized blocks of four to six participants (allocation rate 1:1) stratified by sex and OSA severity (10–25 and 26–40 apneas per hour) to ensure between-group homogeneity. The list was stored on the RedCap® platform, and the participants and the research team were blinded to the randomization list until the end of the study.

#### Statistical analysis and sample size calculation



We used the chi-square test to compare the categorical variables. The main effect, variation in BPV by treatment, was assessed using a generalized estimated equation model, testing for time effect, and the interaction between group and treatment. Additional sensitivity analyses were performed using baseline values to overcome missing data during follow-up. The SD, weighted SD, and ARV indices were adjusted for the mean BP.

The sample size was originally estimated in 26 participants per group for evaluation of the effects of the drugs on AHI [23], based on a reduction of 7 apneas/hour, with a standard deviation of 9 apneas/hour with 80% power and an alpha of 0.05 (Epidat version 3.1; Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia; OPS-OMS). To enhance the statistical power for testing secondary outcomes and to account for potential losses, we increased the original sample size. Statistical significance was set at P-value < 0.05. The SPSS statistical software package (version 22.0, IBM, New York, NY, USA) was used to analyze the data.

## **RESULTS**

The flow diagram of this study is shown in Figure 1. Initially, 65 participants were enrolled, underwent baseline evaluation, and received the allocated intervention. However, 11 participants did not complete ABPM at the last follow-up; among them, six were from the chlortalidone plus amiloride group, and five were from the amlodipine group. Ultimately, 54 participants completed the study and were included in the analysis. We did not detect any adverse effects in this study.

The groups had similar baseline characteristics (Table 1). As shown in Figure 2, there was a time effect with reduction in 24h systolic SD, CV and ARV for both groups at follow-up, but there was no significant time\*group interaction in any of the indices evaluated. Similarly, Figure 3 shows a reduction in 24h diastolic SD, CV and ARV, and in daytime diastolic SD, CV, ARV and time-rate index for both groups at follow-up, but no significant time\*group interaction was found for diastolic BP variability.

## **DISCUSSION**

In this randomized controlled trial, there was a reduction in short-term BPV, assessed by some indices, after 8 weeks of treatment compared to baseline, but no significant difference was observed between participants treated with the combination of chlorthalidone with amiloride or those treated with amlodipine.

Previous studies have indicated that thiazide diuretics and calcium channel blockers are more effective than other classes of antihypertensive drugs at reducing BP variability. [23-27] In a randomized placebo-controlled trial, a post-hoc analysis of 24-hour blood pressure readings revealed that several classes of blood pressure-lowering agents had similar effects on blood pressure, but amlodipine and indapamide were more effective in significantly reducing blood pressure variability than other classes [26]. Moreover, a large cohort study of hypertensive individuals found that those taking calcium channel blockers or diuretics, either alone or in combination with other medications, had lower 24-hour systolic BP variability than those taking drugs from other classes [25]. Studies examining the effects of

amlodipine have also demonstrated a significant reduction in blood pressure variability when compared to beta-blockers and ACE inhibitors [23, 24, 27].

In contrast to previous studies, our study directly compared the effects of diuretics and calcium channel blockers on short-term blood pressure variability. The hypothesis that these drugs have similar effects on blood pressure variability may explain the lack of difference between groups through time. Different results might have been observed if there was a group treated with a drug class previously associated with higher variability, such as beta-blockers.

The lack of a placebo group precluded the assessment of the effectiveness of these drugs on reducing BPV, compared to baseline. These reductions can also be due to the hypertension treatment itself, with lower mean BP at follow-up, or phenomena such as the Hawthorne effect or the regression toward the mean.

Notably, all participants in our study had hypertension and obstructive sleep apnea, which introduced additional sources of BP variability. The use of several indices of short-term BPV strengthens the interpretation that these drugs do not have differential effects on BPV.

In conclusion, chlorthalidone combined with amiloride and amlodipine had similar effects on short-term blood pressure variability. BP variability does not need to be considered when choosing between these drugs to treat patients with hypertension or OSA.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was partially funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES; Programa de Pós-graduação em Cardiologia, finance code 001). Sandra C. Fuchs received a grant from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; Ref:457469/2013-7) and research fellowships (CNPq; Ref:309023/2015-7 and subsequently, number:316802/2021-2). Marcelo B. Lucca received an MD, PhD fellowship from CAPES (no. 88887.144302/2017-00). The sponsors did not participate in the design, conduction, preparation, or approval of this manuscript.

## DATA AVAILABILITY

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author upon reasonable request.

## LEGENDS

**Figure 1.** Study flow diagram.

**Figure 2.** Systolic BP variability indexes at baseline and after eight weeks of treatment. Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ARV, average real variability; VIM, variability independent of mean. The P values correspond to the time:group interaction.

**Figure 3.** Diastolic BP variability indexes at baseline and after eight weeks of treatment. Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ARV,

average real variability; VIM, variability independent of mean. The P values correspond to the time:group interaction.

## REFERENCES

1. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2020; 43: 609-620.
2. O'Brien E, Kario K, Staessen JA, de la Sierra A, Ohkubo T. Patterns of ambulatory blood pressure: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20: 1112-1115.
3. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i4098.
4. Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18: 31.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: e127-e248.
6. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020; 75: 285-292.

7. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, Initiative I. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017; 136: 1840-1850.
8. Ke X, Sun Y, Yang R, Liang J, Wu S, Hu C, et al. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17: 287.
9. Shi J, Piao J, Liu B, Pan Y, Gong Y, Deng X, et al. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2017; 22: 208-212.
10. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 841-858.
11. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190: 345-7.
12. Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, Lewis EF, Quan SF, Toth CM, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on ambulatory blood pressures in high-risk sleep apnea patients: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2022; 18: 1899-1907.
13. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 45:43.
14. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the

treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2018; 43: 66-70.

15. Van Ryswyk E, Anderson CS, Antic NA, Barbe F, Bittencourt L, Freed R, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep.* 2019; 42: zsz152.

16. Narita K, Hoshida S, Kario K. Short- to long-term blood pressure variability: Current evidence and new evaluations. *Hypertens Res.* 2023; Feb 9. doi: 10.1038/s41440-023-01199-w. Epub ahead of print.

17. de la Sierra A, Mateu A, Gorostidi M, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Antihypertensive therapy and short-term blood pressure variability. *J Hypertens.* 2021; 39: 349-355.

18. Cichelero FT, Martinez D, Fuchs SC, Gus M, Moreira LB, Fuchs FD. The effect of antihypertensive agents on sleep apnea: protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 1.

19. de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Goncalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest.* 2009; 135: 330-336.

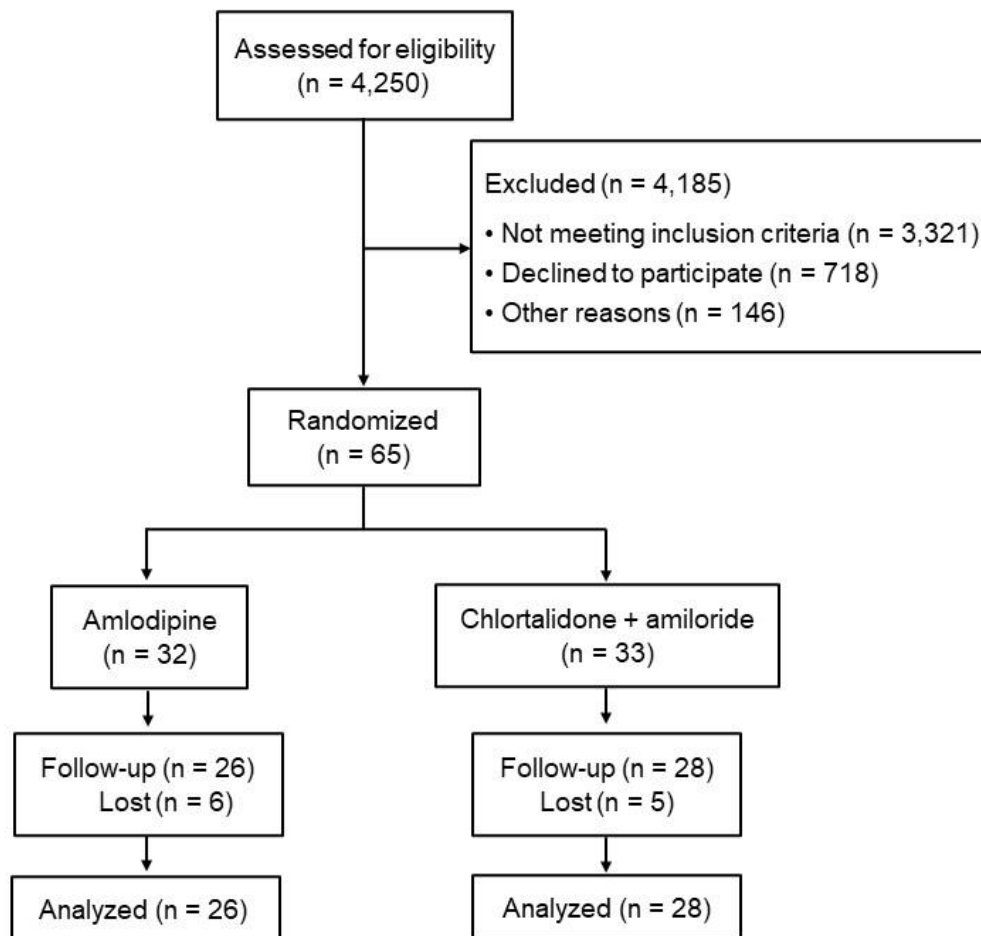
20. Persu A, Gordin D, Jacobs L, Thijs L, Bots ML, Spiering W, et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens.* 2018; 36: 221-229.

21. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005; 23: 505-511.

22. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005; 45: 505-512.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 469-480.
24. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26: 353-359.
25. Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 37: 585-590.
26. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011; 58: 155-160.
27. Nishioka R, Kinoshita S, Shiibashi M, Shimazu T, Nakazato Y, Yamamoto T, et al. Evaluation of the Differences in the Effects of Antihypertensive Drugs on Blood Pressure Variability by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chronic Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24:1848-1854.



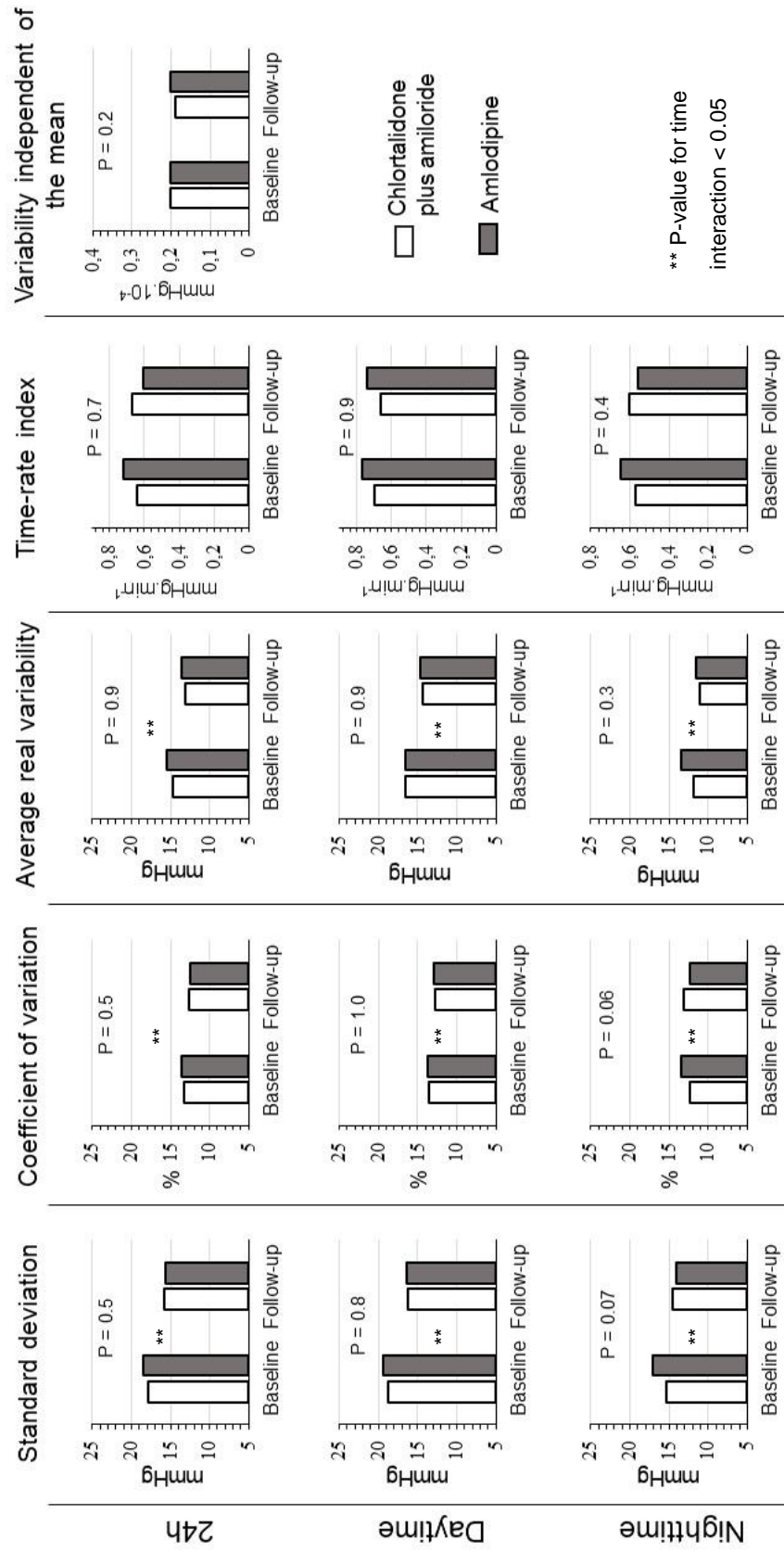
**Figure 1.** Study flow diagram.



**Table 1.** Baseline characteristics of study participants according to the randomization group [n (%) or mean  $\pm$  SD]

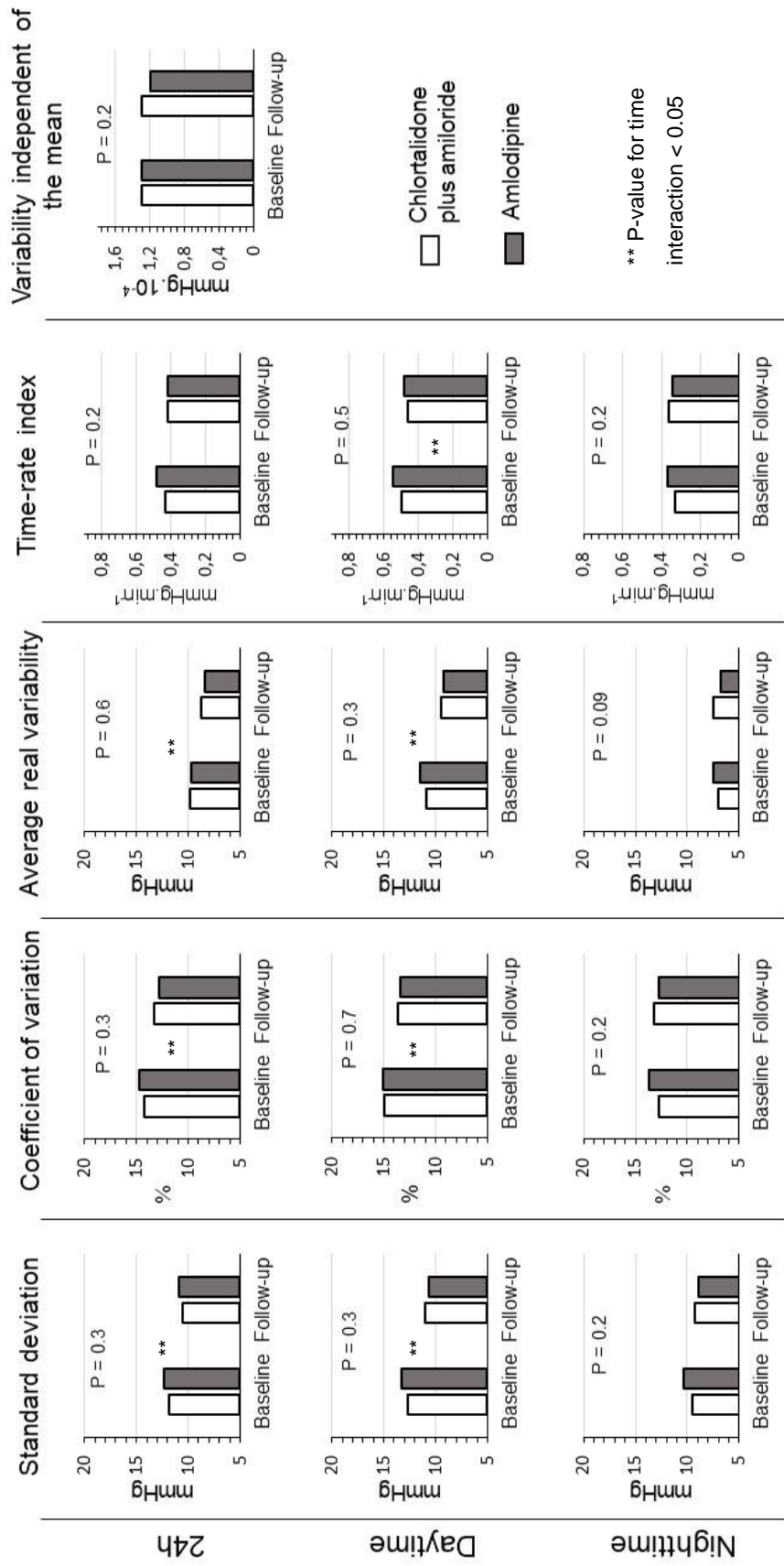
	Chlortalidone + amiloride (n = 33)	Amlodipine (n = 32)
Male	23 (69.7)	22 (66.7)
Age (years)	52.1 $\pm$ 7.4	54.5 $\pm$ 7.7
Education (years)	15.4 $\pm$ 3.4	14.4 $\pm$ 3.8
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.2 $\pm$ 3.7	30.2 $\pm$ 4.6
Cervical circumference (cm)	39.9 $\pm$ 4.9	40.9 $\pm$ 3.4
Apnea-hypopnea index (events per hour)	32.6 $\pm$ 9.3	28.5 $\pm$ 9.9
24-h systolic blood pressure (mmHg)	134 $\pm$ 14	137 $\pm$ 13
Daytime systolic blood pressure (mmHg)	139 $\pm$ 13	141 $\pm$ 12
Nighttime systolic blood pressure (mmHg)	124 $\pm$ 16	127 $\pm$ 18
24-h diastolic blood pressure (mmHg)	83 $\pm$ 7	84 $\pm$ 7
Daytime diastolic blood pressure (mmHg)	86 $\pm$ 7	87 $\pm$ 8
Nighttime diastolic blood pressure (mmHg)	77 $\pm$ 8	77 $\pm$ 9
Creatinine (mg/dl)	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2
Potassium (mmol/l)	4.5 $\pm$ 0.3	4.6 $\pm$ 0.3
Fasting blood glucose (mg/dl)	95 $\pm$ 19	92 $\pm$ 17
Total body water (kg)	44.4 $\pm$ 9.3	43.9 $\pm$ 8.0

**Figure 2.** Systolic BP variability indexes at baseline and after eight weeks of treatment.



Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ARV, average real variability; VIM, variability independent of mean. The P values correspond to the time:group interaction.

**Figure 3.** Diastolic BP variability indexes at baseline and after eight weeks of treatment.



Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ARV, average real variability; VIM, variability independent of mean. The P values correspond to the time:group interaction.

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pressão arterial é um parâmetro fisiológico dinâmico, cuja variabilidade se deve à interação entre estímulos extrínsecos e mecanismos regulatórios intrínsecos do sistema cardiovascular, o que acarreta um ajuste constante e sensível. Alterações em mecanismos regulatórios são frequentemente observadas em situações como hipertensão arterial sistêmica, envelhecimento, disfunção autonômica, síndrome da apneia do sono, doença renal crônica, entre outras. As evidências disponíveis sugerem que a disfunção dos mecanismos regulatórios acarreta aumento da variabilidade a curto prazo, preditor de risco cardiovascular independentes da média da pressão arterial. Entre indivíduos que apresentam aumento da variabilidade a curto prazo, há maior prevalência de lesões em órgãos-alvo, incidência de eventos cardiovasculares – sobretudo acidentes vasculares cerebrais –, mortalidade cardiovascular e geral quando comparados a indivíduos com mesmo valor médio de pressão arterial.

O tratamento anti-hipertensivo recomendado por diretrizes vigentes, brasileira e internacionais, é direcionado para monitoramento da média da pressão arterial e controle da hipertensão. Nesse contexto, ainda não há evidências de que o controle da variabilidade a curto prazo reduza risco cardiovascular. Apesar disso, evidências têm mostrado que opções terapêuticas recomendadas para hipertensão arterial exercem efeitos sobre essa variável. A presente tese se propôs a investigar o efeito de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas sobre diferentes índices de variabilidade da pressão arterial em 24h através de dois ensaios clínicos randomizados independentes.

No primeiro artigo dessa tese, avaliou-se o efeito de sessões individuais de exercício físico estruturado, do tipo aeróbico e concorrente, sobre a variabilidade a curto prazo em indivíduos hipertensos, comparando com sessão de repouso. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos índices avaliados, o que sugere não haver efeito agudo do exercício sobre a variabilidade da pressão arterial nas 24h subsequentes. Ressalta-se que a intervenção desse estudo consistiu em sessões individuais de exercício físico, não permitindo gerar

conclusões sobre o efeito a longo prazo de rotinas de exercício físico sobre as variáveis em questão.

No segundo artigo, avaliou-se o efeito do tratamento com combinação de diuréticos, em comparação com bloqueadores do canal de cálcio, sobre índices de variabilidade a curto prazo de indivíduos hipertensos portadores de SAOS. Observou-se que, após oito semanas, não houve diferenças significativas entre os grupos nos parâmetros avaliados, porém ambos os grupos apresentaram uma redução significativa em comparação à linha de base. A SAOS é uma causa importante de hipertensão arterial secundária, e associa-se frequentemente ao aumento da pressão arterial durante a noite. Com os resultados desse estudo, que comparou dois medicamentos considerados de primeira linha para o tratamento da hipertensão (inclusive em portadores de SAOS), conclui-se que possuem efeitos similares sobre a variabilidade da PA a curto prazo, e que esta não deve ser fator de decisão clínica entre um medicamento ou o outro nesse contexto.

Os resultados dessa tese reduzem a lacuna do conhecimento sobre intervenções capazes de causar impacto na variabilidade da pressão arterial. A construção desse conhecimento permite não só o refinamento de decisões clínicas envolvendo os perfis de pacientes estudados, mas também permite que estudos futuros lancem mão das melhores estratégias para manejo da variabilidade pressórica para além do controle da pressão arterial média, e assim determinar possíveis impactos no prognóstico cardiovascular.