



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipertensão Arterial Noturna

Fábio Emanuel Tomás Nunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Manuel Carvalho Rodrigues

Covilhã, abril de 2017

Hipertensão Arterial Noturna

Dedicatória

Aos melhores pais do mundo e à minha princesa.

Hipertensão Arterial Noturna

Agradecimentos

Um agradecimento especial ao meu orientador, Doutor Carvalho Rodrigues, pelo apoio, disponibilidade, orientação e dedicação ao longo da realização da minha dissertação. Sinto-me privilegiado por ter sido orientado por um excelente professor e um médico muito humano.

Agradeço aos meus queridos pais pelo esforço que fazem por mim nas suas lutas diárias, pela minha educação, pelo carinho e apoio que me dão desde que eu nasci. Sou um sortudo por ter os melhores pais do mundo. São um exemplo para mim todos os dias e sem eles eu não seria a pessoa que sou hoje. Não há palavras suficientes para agradecer TUDO o que fizeram, fazem e continuarão a fazer por mim, um enorme bem-haja!

Obrigado princesa, por todo o esforço que fazes por mim, por me fazeres feliz todos os dias, pelo amor que me dás, pela estabilidade que me proporcionas, pelo apoio nos momentos mais difíceis, pelo carinho, pelos conselhos e um cem número de coisas que posso enumerar. Sabes que te admiro e amo pela pessoa que és e quero sinceramente que sejas a minha companhia durante esta jornada que é a vida porque NS15.

Agradeço também a todos os meus familiares por todo o carinho que me dão, espero um dia estar a altura e ajudar o melhor que sei para o vosso bem-estar.

Obrigado também aos meus amigos por todos os momentos de alegria e convívio que tornam a vida mais colorida.

Hipertensão Arterial Noturna

Resumo

Num tema muito controverso, com conclusões e resultados díspares em diferentes estudos e alguns estudos ainda em curso, a hipertensão noturna pode ser definida como a média de pressão arterial noturna sistólica superior a 120 mmHg e/ou média de pressão arterial noturna diastólica superior a 70 mmHg. Este diagnóstico só é possível através da realização da Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial. A hipertensão noturna, quando acompanhada com hipertensão diurna, é definida como Hipertensão Sustentada ou persistente, por outro lado, se apenas existir hipertensão noturna, verifica-se a presença de Hipertensão Arterial Noturna Isolada.

A Hipertensão Arterial Noturna está associada de forma clara e inequívoca a lesão de órgão alvo e ao aumento do risco cardiovascular. Dado que se define por valores absolutos de pressões arteriais e ser reprodutível através de MAPA, ao contrário das definições clássicas e arcaicas do estado dipping, parece ser um preditor fidedigno do prognóstico dos pacientes.

Existem diversos mecanismos que estão na origem desta entidade patológica, nomeadamente, disfunção do sistema nervoso autónomo com hiperatividade do sistema nervoso simpático e inibição do sistema nervoso parassimpático, alterações no metabolismo do sódio, disfunção endotelial e inflamação vascular e sistémica. Os mesmos mecanismos fisiopatológicos estão na base de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes mellitus, síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença renal crónica, patologias que acompanham frequentemente a Hipertensão arterial Noturna.

Os benefícios associados ao tratamento da Hipertensão arterial noturna ainda não são claros, porém pensa-se que redução da pressão arterial noturna diminua a lesão de órgão alvo associada e o risco cardiovascular. O controlo da pressão arterial deve ser feito ao longo das 24 horas, logo, a cronoterapia (adaptação do ritmo circadiano e fisiopatológico à farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-hipertensores) surge como um conceito fundamental e aplicável. Serão necessários ainda mais estudos e investigações para avaliar a forma de tratamento e os benefícios reais do tratamento desta entidade.

Palavras chaves

Hipertensão Arterial; Hipertensão Noturna; Hipertensão Noturna Isolada; Pressão arterial Noturna; Dipping e não dipping; Cronoterapia.

Abstract

In a very controversial subject, with different conclusions and results in many studies and with some studies still in progress, we can already define nocturnal hypertension as the mean systolic nocturnal blood pressure higher than 120 mmHg and/or mean diastolic nocturnal blood pressure higher than 70 mmHg. This diagnosis is only possible through the performance of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. The Nocturnal Hypertension when accompanied with diurnal hypertension is defined as Sustained or Persistent Hypertension, otherwise if there is only nocturnal hypertension, we are dealing with Isolated Nocturnal Hypertension.

Nocturnal Hypertension is clearly and unequivocally associated with target organ damage and increased cardiovascular risk. Moreover it is defined by absolute values of arterial pressures so it can be reproducible through ABPM, unlike classic and archaic definitions of dipping, and it seems to be a reliable predictor of factual prognosis of patients.

There are several mechanisms that are in the origin of this pathology like the dysfunction of autonomic nervous system with a hyper activity of the sympathetic nervous system and an inhibition of parasympathetic nervous system, changes in sodium metabolism, endothelial dysfunction and vascular/ systemic inflammation. The same pathophysiological mechanisms are the base of cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea syndrome and chronic kidney disease, pathologies that often accompany nocturnal hypertension.

The treatment and benefits of nocturnal hypertension is still nuclear, but lowering nocturnal blood pressure decrease associated target organ damage and cardiovascular risk. Control of blood pressure should be done over the course of 24 hours and therefore chronotherapy (adaptation of the circadian and pathophysiological rhythm to the pharmacokinetic and pharmacodynamics of antihypertensives) appears as a fundamental and applicable concept. Further studies and investigations will be needed to assess the form and treatment and the real benefits of treating this entity.

Key words

Hypertension; Nocturnal Hypertension; Isolated nocturnal Hypertension; Nocturnal Blood Pressure; Dipping and Non-Dipping; Chronotherapy.

Hipertensão Arterial Noturna

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras chaves	vii
Abstract.....	ix
Key words.....	ix
Índice.....	xi
Lista de tabelas.....	xiii
Lista de acrónimos	xiii
Introdução e contextualização.....	1
Metodologia.....	2
1. Hipertensão Arterial Noturna, Dipping Noturno e MAPA.....	3
1.1. Hipertensão Arterial.....	3
1.2. Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial.....	5
1.3. Hipertensão Arterial Noturna	9
1.4. Dipping Noturno.....	12
2. Fisiopatologia da Hipertensão Noturna	16
2.1. Alterações do Metabolismo do Sódio.....	16
2.2. Distúrbios Autonómicos, excesso de atividade simpática e inibição da atividade parassimpática	18
2.3. Alterações devidas a inflamação sistémica e vascular e disfunção endotelial e outros fatores	22
3. Hipertensão Noturna e Doenças Cardiovasculares	24
3.1. Hipertensão Noturna e AVC.....	32
4. Hipertensão Noturna e Diabetes Mellitus	37
4.1. Hipertensão Noturna na Diabetes tipo 1	38
4.2. Hipertensão Noturna na Diabetes tipo 2	40
5. Hipertensão Noturna e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	43
6. Hipertensão Noturna e Doença Renal Crónica	49
7. Tratamento da Hipertensão Noturna	56
Conclusão	62
Bibliografia	65

Lista de tabelas

Tabela 1	Definições e Classificações com base nos níveis de pressão arterial no consultório	3
Tabela 2	Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE)	4
Tabela 3	Limites de definição de Hipertensão através de valores de pressão arterial do consultório, da MAPA e da AMPA	7
Tabela 4	Classificações da Hipertensão tendo em conta os valores de pressão arterial noturna e diurna obtidos através da MAPA	10
Tabela 5	Classificação categórica dos quatro padrões de variação da pressão arterial noturna e também do status dipping tendo em conta a diferença percentual da pressão arterial noturna relativamente à pressão arterial diurna	13
Tabela 6	Prognóstico da DRC pela categorização por Taxa de Filtração Glomerular e Albuminúria	49

Hipertensão Arterial Noturna

Lista de acrónimos

AMPA- Auto-Monitorização da Pressão Arterial

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BRA- Bloqueador de Receptor Angiotensina

CPAP- Continuos Positive Airways Pressure

DCV-Doenças Cardiovasculares

DM- Diabetes Mellitus

DRC - Doença Renal Crónica

EM- Enfarte do Miocárdio

HTA- Hipertensão Arterial

HTAN- Hipertensão Arterial Noturna

HTANI - Hipertensão Arterial Noturna Isolada

HVE - Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

IAH- Índice de Apneia hiponeia

IECA- Inibidores da Enzima Convertora de Angiotensina

IEIMC- Índice Espessura da Intima Média da Carótida

IMC- Índice de massa corporal

ITB - Índice Tornozelo-Braço

LOA-Lesão de órgão-alvo

MAPA- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MPA24- Média da Pressão Arterial das 24 horas

MPAD- Média da Pressão Arterial Diurna

MPAN - Média da Pressão arterial Noturna

mmHg- milímetros de mercúrio

PA- Pressão Arterial

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

Hipertensão Arterial Noturna

PP - Pressão de Pulso

SAOS - Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

VOPCF- Velocidade de Onda de Pulso Carotídeo Femural

Introdução e contextualização

Hipertensão Arterial (HTA) é um fator de risco major para a doença cardiovascular e mortalidade associada à mesma. O tratamento da hipertensão com fármacos anti-hipertensores reduz substancialmente o risco de eventos cardiovasculares (1).

O controlo de hipertensos continua muito baixo em vários países, por diversos motivos: atraso no diagnóstico; ausência de hábitos de medição da pressão arterial (por parte dos utentes); falta de adesão ao tratamento; hipertensão mascarada, como por exemplo a Hipertensão Noturna Isolada, que por razões técnicas só é diagnosticada através da Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) (1).

A descoberta do ciclo circadiano de pressão arterial no sono-vigília resultou num aumento da apreciação do significado do não dipping. Devido a limitações particularmente relacionadas com a reprodutibilidade no caso do fenómeno dipping e não dipping, a identificação da Hipertensão Arterial Noturna (HTAN) mostrou ser melhor preditora de eventos cardiovasculares e morte, de forma independente e superior à pressão arterial diurna (2).

O diagnóstico de elevação da pressão arterial durante a noite, bem como de padrões anormais de ritmo circadiano de pressão arterial, requer a Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA). Embora estudos epidemiológicos destaquem a importância destas anormalidades no prognóstico da hipertensão, a dificuldade em realizar MAPA implica limitações no diagnóstico e tratamento destas condições (3).

A HTAN ou de status não dipping é mais comum em idosos de raça negra, que frequentemente têm Diabetes Mellitus (DM), Doença Renal Crónica (DRC) ou distúrbios relacionados com o sono como o Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Além disso, o paciente pode ter Doenças Cardiovasculares (DCV) concomitantes, ou apresentar maior risco para o desenvolvimento de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Enfarte do Miocárdio (EM). Estudos apontam para um aumento da excitação do sistema nervoso simpático, bem como alterações do metabolismo do sal e inflamação vascular e sistémica, como base fisiopatológica comum a todas estas patologias (2).

Diversas estratégias terapêuticas como a restrição de sal (sódio) na dieta, terapia diurética, aumento do consumo de potássio, perda de peso, cronoterapia e Continuous Positive Airways Pressure (CPAP) noturno parecem contribuir para a diminuição dos valores da pressão arterial noturna, e conseqüentemente o restabelecimento do ritmo circadiano normal da pressão arterial. Apesar de se verificarem alguns esforços para o controlo da pressão arterial noturna, os resultados obtidos não são ainda esclarecedores quanto aos seus benefícios reais (2).

Metodologia

A presente Dissertação trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca da Hipertensão Arterial Noturna. Para tal, procedeu-se a uma pesquisa da bibliografia existente, entre Março de 2016 e Agosto de 2016, usando os seguintes motores de busca académicos: PubMed, NLM Gateway, Índice das Revistas Médicas Portuguesas Online, Uptodate, Cochrn, MedScape, B-on e NHS Evidence. Como critérios de inclusão dos artigos foram definidos: relevância científica (incluindo estudos de referência); caráter recente (entre 5 a 10 anos); idioma português ou inglês. As palavras-chave usadas para a pesquisa foram as seguintes: “Blood pressure”, “Nocturnal Hypertension”, “Hipertensão Noturna”, “Dipper hypertension” “Non-dipper hypertension”, “Extreme/Reversed dipper hypertension” e “Isolated nocturnal Hypertension”.

1. Hipertensão Arterial Noturna, Dipping Noturno e MAPA

1.1. Hipertensão Arterial

A pressão arterial é a força exercida pelo sangue quando circula no interior das artérias, sendo determinada quer pelo bombar do coração, quer pela própria elasticidade dos vasos. Muitos estudos observacionais já identificaram a relação entre a pressão arterial com eventos cardiovasculares e renais. Os valores ótimos de pressão arterial são <120 mmHg de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e <80 de Pressão Arterial Diastólica (PAD). Resultados entre 120 e 129 mmHg de PAS e/ou 80-84 de PAD são considerados valores normais, enquanto que, entre 130 e 139 mmHg de PAS e/ou 85-89 mmHg de PAD são considerados valores normais altos de pressão arterial (4).

A hipertensão arterial verifica-se quando existem valores de pressão arterial elevados que ocorrem de forma crónica. Define-se por valores de PAS ≥ 140 mmHg e/ou valores de PAD ≥ 90 mmHg. Existe uma classificação ou estratificação da hipertensão, conforme a subida dos valores de pressão arterial sistólica e/ou diastólica conforme podemos observar na Tabela 1 (4).

Tabela 1- Definições e Classificações com base nos níveis de pressão arterial no consultório (mmHg)

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	84-84
Normal Alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão Sistólica isolada	≥ 140	e	<90

A prevalência da hipertensão na população em mundial é cerca de 30-45% e tende a aumentar com a idade. Portugal não foge à regra e tem valores semelhantes aos da população em mundial. Cerca de 90% dos casos de hipertensão não têm causa conhecida e são definidos como Hipertensão Arterial Essencial ou Primária. Porém, uma minoria é classificada como Hipertensão Arterial Secundária, encontrando-se associada a causas secundárias como feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário, doença renal crónica, entre outras. Doentes que tenham hipertensão arterial têm maior risco de morte ou de desenvolver doenças como EM, insuficiência cardíaca, AVC, DRC, entre outras comorbilidades (4).

Hipertensão Arterial Noturna

Anteriormente, o risco cardiovascular era avaliado apenas com base nos valores absolutos da pressão arterial. Atualmente, é realizada uma abordagem do risco cardiovascular total ou global. Foi desenvolvido o modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE) tendo por base grandes estudos europeus de coorte (consultar Tabela 2). Este modelo estima o risco de morrer por doença cardiovascular ao longo de 10 anos, com base na idade, sexo, hábitos tabágicos, colesterol total e pressão arterial sistólica. Além deste método, tem-se dado cada vez mais ênfase à identificação de Lesões de Órgão-Alvo (LOA), que surgem como alterações assintomáticas relacionadas com a hipertensão em vários órgãos e informam sobre um risco acrescido de doença cardiovascular. Obviamente que a presença de DM, DCV sintomática ou DRC aumenta por si só o risco cardiovascular e deve também ser considerada. Os órgãos mais comumente afetados pela hipertensão são o coração e os vasos sanguíneos, o cérebro, o rim e o olho (4).

Tabela 2- Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE)

	Pressão arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	HTA Grau 1 PAS 140-159 e/ou PAD 90-99	HTA Grau 2 PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	HTA Grau 3 PAS ≥180 e/ ou PAD ≥110
Sem fatores de risco		Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto
1-2 fatores de Risco	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Moderado a Alto	Risco Alto
≥3 fatores de risco	Risco Baixo a Moderado	Risco Moderado a Alto	Risco Alto	Risco Alto
LOA, DRC em fase 3 ou DM	Risco Moderado a Alto	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto a Muito Alto
DCV, DRC sintomática fase ≥ 4 ou DM com LOA/FR	Risco Muito Alto	Risco Muito Alto	Risco Muito Alto	Risco Muito Alto

O stress continuado nos vasos sanguíneos leva a uma resposta prototípica dos músculos lisos vasculares: contração e subsequente hipertrofia adaptativa, que permite a homeostasia a longo prazo. Esta hipertrofia dos músculos dos vasos ocorre em todos os órgãos, porém, é mais facilmente reconhecida na retina e no rim. Ocorre de igual forma hipertrofia nas células musculares do miocárdio, o que conduz ao desenvolvimento de Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE). Estas alterações cardíacas podem ser reconhecidas através de sinais clínicos no exame físico, como o alargamento da percussão cardíaca e 4º som cardíaco auscultatório. Imagiologicamente pode ocorrer: aumento do índice cardiotorácico no Raio-X; e alterações no ecocardiograma (prova gold-standard no diagnóstico) e na Ressonância Magnética, nomeadamente, Índice Massa Ventricular Esquerda superior a 115

g/m² nos homens e a 95 g/m² nas mulheres. A realização do Electrocardiograma (Índice Sokolow-Lyon >3.5mV; RaVL >1.1 mV; Cornellvoltage >244 mV*ms) pode reforçar suspeita do diagnóstico quando não é possível recorrer ao Ecocardiograma (5).

A lesão assintomática renal pode ser avaliada através da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que quando inferior a 60 ml/min/1.73 m² é indicadora de doença renal crónica. A lesão assintomática renal também é definida através da microalbuminúria (30 - 300 mg/24 h) ou da relação albumina-creatinina (30-300 mg/g; 3.4- 34mg/mmol), obtida preferencialmente da primeira urina da manhã (4).

O exame por ecografia das carótidas permite a medição da Espessura da Íntima-Média das Carótidas (EIMC) e avaliação da presença de placas ateroscleróticas. Verificam-se lesões assintomáticas do órgão alvo quando a EIMC é superior a 0.9 mm ou existem placas (4).

A Velocidade de Onda de Pulso Carotídea-Femural (VOPCF) é o gold standard para medir a rigidez aórtica. A rigidez aórtica tem um valor preditivo independente para eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e uma VOPCF superior a 10 m/s é considerada lesão assintomática de órgão alvo (4).

O Índice Tornozelo-Braço (ITB) pode ser medido através de dispositivos automáticos ou com um Doppler de onda contínua e um esfigmomanómetro. Um ITB inferior a 0.9 revela Doença Arterial Periférica e aterosclerose avançada, pelo que, representa um valor preditivo para eventos cardiovasculares (4).

Através da fundoscopia é possível avaliar a retinopatia hipertensiva. A retinopatia hipertensiva pode ser classificada em 4 graus, sendo que, os graus III (hemorragias da retina, microaneurismas, exsudatos duros e manchas algodinosas) e IV da retinopatia (sinais de grau III e edema da papila e/ou edema macular) são indicativos de retinopatia hipertensiva grave (com elevado valor preditivo de mortalidade) (4).

Através da ressonância cerebral podem ser avaliados os efeitos subclínicos da hipertensão, como hiperdensidade da substância branca, enfartes lacunares e microhemorragias. Os mesmos, encontram-se associados a um maior risco de AVC. No entanto, a ressonância cerebral e ressonância cardíaca, bem como o cálculo do score de cálcio coronário e disfunção endotelial constituem meios de diagnóstico complementares com menores valores preditivos cardiovasculares, quando comparados com os meios referidos anteriormente (4).

1.2. Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

A Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial, ou MAPA, consiste na utilização de um aparelho que permite a monitorização automática da pressão arterial, em intervalos de 15 minutos durante o tempo diurno e de 30 minutos durante a noite. Deste modo, permite a

obtenção de valores de pressão arterial e variação da pressão arterial, ao longo de vinte e quatro horas (6).

Nas últimas décadas, a MAPA assumiu um papel crescente no tratamento da hipertensão, uma vez que permite analisar diferentes aspetos da pressão arterial do paciente, como a Média da Pressão Arterial durante as 24h (MPA24), a Média da Pressão Arterial durante o Dia (MPAD), a Média da Pressão Arterial durante a Noite (MPAN), a Pressão de Pulso (PP), o estado dipping ou não dipping, entre outros parâmetros. Estes parecem estar associados a diferentes graus de alterações e lesões dos órgãos alvo. Porém, é necessário algum cuidado, pois existem possíveis viés de resultados obtidos devido a fatores como idade, ou Índice de Massa Corporal (IMC) (2).

A MAPA é particularmente importante na avaliação inicial, dado que fornece informação sistemática e acurada durante 24 horas, sem necessidade de treino, skills ou esforço do paciente, como é requerido na Auto-Medição da Pressão Arterial (AMPA) em casa. A AMPA entre as consultas é muito importante para o controlo a longo prazo da pressão arterial. Para uma medição mais precisa no domicílio, sem MAPA, é recomendada a auto-medição duplicada (tanto durante a manhã como ao fim da tarde) e o cálculo da média durante um período de pelo menos uma semana. Quando adaptada, a AMPA tem valor prognóstico semelhante à MAPA. Além do controlo de valores, a medição regular de pressão arterial em casa tem como vantagem promover a adesão à medicação anti-hipertensiva a longo prazo (7).

As indicações clínicas para a realização da MAPA são inúmeras, pois esta ferramenta permite uma avaliação da hipertensão em pacientes de alto risco, idosos, crianças, adolescentes e grávidas. Tem ainda um papel no tratamento anti-hipertensivo, pois permite verificar se existe variabilidade da pressão sanguínea após o tratamento, bem como confirmar o controlo da pressão arterial ao longo das 24 horas. Possibilita ainda a identificação de fenómenos de hipertensão de bata branca, fenómenos de hipertensão mascarada, hipotensão arterial ambulatória, hipertensão resistente e ainda padrões de pressão arterial anormais ao longo das 24 horas, sejam eles diurnos (como hipotensão pós-prandial e dipping da sesta), ou noturnos, como Status dipping, o pico de pressão arterial ao amanhecer/matinal e principalmente, Hipertensão Arterial Noturna Isolada (HTANI) (7).

Para ser fidedigna, a MAPA deve cumprir determinados critérios, tais como: pelo menos 70% das medições bem-sucedidas ao longo das 24 horas, pelo menos 20 medições durante o período de vigília e 7 medições durante o sono. As medições de pressão arterial ao longo das 24 horas devem de ser feitas em intervalos mínimos de 30 minutos. Caso não cumpra estes critérios é aconselhável repetir. Na prática clínica a MAPA poderá ser repetida, mas usando o bom senso clínico, é aconselhável repetir a MAPA no caso de hipertensão aparentemente resistente ou severa, na presença de lesão de órgão alvo, na existência de comorbilidades como a diabetes mellitus ou história de doença cardiovascular. Por outro lado,

Hipertensão Arterial Noturna

um caso de hipertensão ligeira a moderada sem lesões de órgãos alvo, ou indícios de doença cardiovascular, pode fazer seguimento apenas por AMPA (7).

Como qualquer exame de diagnóstico, a MAPA apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, sendo impossível efetuar uma monitorização contínua, são perdidas variações que ocorrem entre os períodos de medição. Além disso, a insuflação da braçadeira pode não só afetar a qualidade do sono, como também provocar microdespertares e assim produzir pequenos picos de pressão arterial. Por fim, verifica-se também um desconforto natural do uso da braçadeira ao longo de 24 horas, o que dificulta a adesão ao procedimento tanto na primeira vez como nas vezes subsequentes (6).

Existe muita discussão em torno dos valores cut-off de hipertensão na MAPA. No entanto, estudos recentes chegaram ao consenso de MPA24 $\geq 130/80$ mmHg; MPAD $\geq 135/85$ mmHg e MPAN $\geq 120/70$ mmHg (ver tabela 3). Além da dificuldade na definição dos valores cut-off, existe ainda desacordo na diferenciação entre tempo diurno/tempo noturno, pois esta pode ser feita através de dois métodos diferentes: um deles define tempo diurno e tempo noturno através de horários fixos, como por exemplo tempo diurno das 9h00 as 21h00 e tempo noturno das 01h00 as 06h00, eliminando tempos de transição; outro define intervalos diurnos e noturnos usando horários em que utilizadores da MAPA preenchem um cartão com a informação das horas a que vão dormir e a que acordam. Considera-se que o último método é mais fidedigno, dado que não elimina qualquer período do dia (7).

Tabela 3- Limites de definição de Hipertensão através de valores de pressão arterial do consultório, da MAPA e da AMPA.

	PA sistólica (mmHg)		PA Diastólica (mmHg)
PA no consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
PA ambulatória (MAPA)			
Diurna/vígila (MPAD)	≥ 135	e/ou	≥ 85
Noturna/ sono (MPAN)	≥ 120	e/ou	≥ 70
24 horas (MPA24)	≥ 130	e/ou	≥ 80
PA em casa (AMPA)	≥ 135	e/ou	≥ 85

Apesar do uso frequente da MAPA na prática clínica, os seus resultados podem ser interpretados de diferentes formas, e em algumas situações podem levar a várias conclusões. Outra questão da MAPA, discutida na literatura, é a reprodutibilidade do método. A MAPA é pouco reprodutível para as definições de status dipping e não dipping porém, oferece alta reprodutibilidade para a definição de normotensão noturna ou hipertensão noturna. Aparentemente, uma única medição da MAPA pode não ser suficiente para definir status dipping, uma vez que MAPAs consecutivos indicam muitas vezes diferentes quedas de pressão arterial noturna e o paciente é categorizado de forma diferente. Diferentes classificações em distintas MAPAs podem ser explicadas por variações da atividade no tempo diurno. Atividades reduzidas durante o tempo diurno podem resultar na diminuição da pressão arterial diurna,

Hipertensão Arterial Noturna

que leva a uma diminuição da diferença entre pressão arterial diurna e noturna, conduzindo a uma categorização errônea como não dipper. Além da atividade diurna, outros fatores podem alterar a reprodutibilidade da MAPA como a posição do corpo durante o sono, a posição dos membros durante as medições, entre outros. A melhor forma de combater estes erros é a realização de MAPAS seriados (8).

A pressão arterial sanguínea é um parâmetro dinâmico, caracterizado por flutuações contínuas, que incluem variações a curto e longo prazo. Variações a curto prazo podem ser analisadas através da MAPA, porém, a observação de variações a longo prazo requer repetidas medições no consultório, AMPAs ou MAPAs. Embora os eventos cardiovasculares adversos dependam da média de pressão arterial, são também influenciados por picos existentes na variabilidade a curto e a longo prazo. Assim, a MAPA pode ser usada como fator de estratificação de risco, porém não pode ser usada como parâmetro de rotina, dado que não existem dados e aceitação científica suficientes. Como parâmetro de rotina deve-se realizar a AMPA (7).

Vários estudos têm corroborado a hipótese de a MAPA ser um melhor indicador da pressão arterial real, quando comparada com medição da pressão arterial no consultório. Apenas um estudo numa comunidade Japonesa revelou que a MAPA é melhor preditora da mortalidade cardiovascular, quando comparada com a medição no consultório. De igual forma, surgem evidências que apontam a pressão arterial noturna como melhor preditor de eventos cardiovasculares, quando comparada à pressão arterial diurna. Estes resultados suportam ainda mais a ideia de que a MAPA é indispensável no tratamento de hipertensão, e deve ser realizada em todos os pacientes com valores clínicos de pressão arterial elevada, ou que apresentem fatores de risco cardiovasculares associados (9).

A lesão do órgão alvo na hipertensão essencial está mais relacionada com a pressão sanguínea medida em ambulatório, do que a pressão sanguínea medida no consultório. Dado que estes danos assintomáticos são importantes preditores da morbidade e mortalidade da hipertensão, a medição ambulatória oferece mais informação do que a realizada no consultório (10). Existem também evidências de que valores obtidos por MAPA traduzem mais fielmente o prognóstico dos eventos cardiovasculares major, tais como o enfarte agudo do miocárdio e acidentes vascular cerebral, quando comparados com os valores de pressão arterial obtidos no consultório (11).

A MAPA mostrou numa investigação ser custo-efectiva, tanto nos serviços especializados de cardiologia, como também nos cuidados de saúde primários, através de duas formas. Uma delas consiste no ajuste da terapia anti-hipertensiva, de acordo com os valores dados pela MAPA, que permite um melhor controlo da hipertensão e uma redução dos custos associados às complicações. De modo complementar, através da identificação dos pacientes com hipertensão da bata branca, evita a prescrição desnecessária de fármacos. Por fim, consegue ainda identificar pacientes com hipertensão mascarada, noturna isolada e sustentada, que ao serem devidamente tratados conseguem evitar eventos cardiovasculares e

prejuízos funcionais e monetários associados aos mesmos. A MAPA pode poupar até 10% dos custos anuais do tratamento e reduzir 10-23% dos dias de tratamento (7).

Graças ao registo de MAPAs pela da Sociedade Espanhola da Hipertensão, foram desenvolvidos imensos estudos e obtidas novas informações nesta área. Acima de tudo, confirmou-se que os valores de pressão arterial medidos no consultório, eram superiores aos valores obtidos em ambulatório através da MAPA. Esta discrepância conduz à tomada de decisões erradas no tratamento da hipertensão, sendo um contributo major para o mau controlo da pressão arterial em todo o mundo. Até 2009, os espanhóis realizaram, por todo o país em mais de 500 unidades de cuidados de saúde primários, mais de 90 000 MAPAs, concluindo que o controlo da pressão arterial na comunidade é duas vezes melhor se tiver por base os valores da MAPA, quando comparado com as pressões arteriais obtidas no consultório (12).

Em Portugal, muitos médicos dos cuidados de saúde primários prescrevem MAPAs, porém estes têm de ser realizados em clínicas privadas e não existe qualquer comparticipação do Estado. O valor pago pelo paciente encontra-se entre os 40-90€, constituindo um grande obstáculo à realização do exame. Contudo, a MAPA pode ser realizada através dos serviços de Cardiologia quando prescrita pelo cardiologista, sem qualquer custo acrescido ao paciente. Tendo em conta a realidade espanhola e dado que as populações portuguesas e espanholas têm muitas semelhanças, o próximo passo será a implementação da MAPA nos cuidados de saúde primários, ou a comparticipação do estado neste exame quando prescrito pelo médico de família. De igual forma, seria ideal haver uma avaliação do custo-benefício destas medidas no controlo e prognóstico da hipertensão (7,12).

1.3. Hipertensão Arterial Noturna

A Pressão Arterial (PA) durante o sono noturno é um valor representativo da pressão arterial basal do organismo, dado que não é afetado por fatores psicológicos, dieta, hábitos ou comportamentos que ocorrem durante o tempo diurno.(13) Com valores da Média De Pressão Arterial Noturna (MPAN) obtidos através da MAPA, a Hipertensão Arterial Noturna (HTAN) é definida quando a média da PAS noturna é superior a 120 mmHg e/ ou a média da PAD noturna é superior a 70 mmHg (1).

Através da MAPA a hipertensão pode ser classificada tendo em conta os valores de PA diurna e noturna. Caso a pressão arterial noturna seja <120/70 mmHg e a pressão arterial diurna <135/85 mmHg verifica-se uma normotensão ambulatorial. Por sua vez, se forem apenas observadas elevações diurnas ($\geq 135/85$ mmHg) com normotensão noturna (<120/70), verifica-se Hipertensão Diurna isolada, se pelo contrário se obtiver uma elevação da pressão arterial noturna ($\geq 120/70$ mmHg) e uma normotensão diurna (<135/85), observa-se Hipertensão Noturna Isolada. Por fim, podem ainda ocorrer elevações da pressão arterial quer

Hipertensão Arterial Noturna

diurna ($\geq 135/85$ mmHg), quer noturna ($\geq 120/70$ mmHg), que é definido como Hipertensão Sustentada ou Hipertensão Persistente diurna e noturna (ver tabela 4) (1).

Tabela 4- Classificações da Hipertensão tendo em conta os valores de pressão arterial noturna e diurna obtidos através da MAPA.

	Pressão arterial Diurna Sistólica/ Diastólica (mmHg)		Pressão arterial Noturna Sistólica/ Diastólica (mmHg)
Normotensão Ambulatória	<135/85	e	<120/70
Hipertensão Diurna Isolada	$\geq 135/85$	e	<120/70
Hipertensão Noturna Isolada	<135/85	e	$\geq 120/70$
Hipertensão Sustentada / Persistente (diurna e noturna)	$\geq 135/85$	e	$\geq 120/70$

Quando se verifica um decréscimo inadequado da pressão arterial durante o sono em MAPAs seriados, esse estado é definido como não dipping e encontra-se associado a lesão do órgão alvo e mau prognóstico (13). Como referido anteriormente, ocorre frequentemente variação dos ciclos circadianos da pressão arterial em MAPAs consecutivos, não havendo reprodutibilidade no status dipping. Contudo, para a definição de hipertensão arterial noturna, são usados valores absolutos de pressão arterial e não variações ou quedas de pressão arterial noturna comparativamente à pressão arterial diurna, o que torna este conceito muito mais acurado (2).

No estudo Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP), realizado em 2015, verificou-se que a pressão arterial durante o sono estava associada com as lesões de órgão alvo existentes, independentemente das medições de pressão arterial no consultório, pressões arteriais ao amanhecer ou ao entardecer. As pressões arteriais noturnas estavam relacionadas com diversos marcadores de lesão de órgão alvo, tais como o rácio de excreção urinária de albumina:creatinina, índice de massa do ventrículo esquerdo, velocidade da onda de pulso braço-tornozelo, espessura máxima da intima-média da carótida e a pró-hormona N-terminal pró-peptido cerebral do tipo natriurético (NTproBNP). No entanto, após o controlo de variáveis só estavam relacionadas com o rácio de excreção urinária albumina:creatinina, o índice de massa ventricular esquerda e a velocidade da onda de pulso braço-tornozelo (14).

No Estudo de Dublin foram seguidos cerca de 5292 pacientes hipertensivos não tratados ao longo de 8.4 anos. Os resultados revelaram que a pressão arterial noturna é um melhor preditor da mortalidade cardiovascular, quando comparada com a pressão arterial diurna. Os autores observaram ainda que por cada aumento de 10mm Hg na média da pressão arterial sistólica noturna o risco da mortalidade aumentava cerca de 21%. O aumento de evidências da pressão arterial noturna como fator independente de risco cardiovascular reforça a ideia de medições da pressão arterial ao longo das 24h e, portanto, é necessária uma revisão das guidelines (9).

Hipertensão Arterial Noturna

Uma meta-análise com 23856 hipertensivos e 9641 normotensos avaliou o impacto da pressão arterial diurna e noturna na mortalidade em todas as causas e na ocorrência de eventos cardiovasculares. Quer a elevação da pressão arterial diurna, quer a elevação da pressão arterial noturna, estavam associadas a um aumento do risco para a mortalidade por todas as causas e de eventos cardiovasculares após o ajuste de fatores de risco. Contudo o risco associado à pressão arterial diurna não era significativo após ajuste de outras variáveis, enquanto que a pressão arterial noturna continuou um fator de risco significativo da mortalidade e de eventos cardiovasculares. A pressão arterial ambulatorial, particularmente a pressão noturna, parece ser o melhor meio para avaliar o aumento da mortalidade por todas as causas e a doença cardiovascular atribuída à hipertensão (15).

Li e seus colegas ao estudar a população de Jing Ning em 2007, identificaram pela primeira vez a existência de um grupo de pessoas com pressão noturna elevada, mas valores pressóricos diurnos normais, definindo esta forma como Hipertensão Arterial Noturna Isolada (HTANI). Li reportou uma prevalência de 10.9% na sua coorte com mais de 600 participantes e verificou que estes tinham maior dano dos órgãos alvo. Conseqüentemente, os pacientes com HTANI tinham também maior risco de mortalidade por todas as causas e maior risco de eventos cardiovasculares. A hipertensão noturna isolada foi chamada de “doença escondida na escuridão”, porque apenas podia ser diagnosticada pela MAPA, que atualmente ainda tem uso limitado. Os pacientes com HTANI da população de Jing Ning eram mais velhos, apresentavam valores mais altos de colesterol total sérico e glicose plasmática, baixa excreção de sódio na urina das 24 horas e consumo de álcool superior, quando comparados com os normotensos ambulatorialmente (1).

Tendo em conta uma database internacional de MAPAs, HTANI é prevalente em todas as populações, no entanto, é mais prevalente nos Asiáticos como os Chineses (10.9%), Japoneses (10,2%) e Sul Africanos (10.5%), do que Europeus do Oeste (6.0%) e Este (7.9%).(1) No estudo The Jackson Heart a prevalência de HTANI foi de 19%, um valor muito superior ao reportado pela database internacional da MAPA, no entanto tal não é surpreendente, dado que este estudo foi realizado com afro-americanos e estes têm maior pressão arterial sanguínea noturna e também menor dipping da pressão noturna comparando com brancos (16). Pensa-se que os asiáticos e negros têm maior prevalência de hipertensão noturna isolada porque têm pressões diastólicas mais altas durante a noite, devido ao background genético e/ou ao estilo de vida (17).

Esta forma de elevação da pressão sanguínea isolada noturna é um bom modelo de estudo da doença, para a determinação genética e ambiental da pressão sanguínea no fenótipo cardiovascular (1). Pacientes com HTANI são excelentes sujeitos para explorar o papel da pressão arterial noturna na lesão dos órgãos alvo associada à hipertensão noturna (18).

O prognóstico da hipertensão noturna isolada, foi investigado usando a Database internacional de medição ambulatorial de pressão arterial, em relação com outcomes cardiovasculares. Uma amostra de 8711 sujeitos de onze países da Ásia, Europa e América do Sul foi seguida ao longo de 10.7 anos. Foram identificados 577 pacientes com HTANI. Após ajuste em relação a diversos fatores como sexo, idade, IMC, tabagismo, álcool, colesterol total, história de doença cardiovascular e diabetes mellitus, a hipertensão noturna isolada continuou significativamente associada a um maior risco de morte em todas as causas e também um maior risco de eventos cardiovasculares. Análise de subgrupos mostra que hipertensão noturna isolada é particularmente relevante em sujeitos mais novos e em não fumadores (1).

Definir a Hipertensão noturna isolada é clinicamente relevante para o controle da hipertensão e da prevenção do risco cardiovascular. A hipertensão noturna isolada só pode ser diagnosticada através da MAPA e, portanto, passa muitas vezes despercebida devido ao uso limitado deste meio de diagnóstico. Estudos futuros devem investigar se existe algum marcador útil na hipertensão noturna isolada (1).

Devido à associação com mau prognóstico, a HTANI pode ser tratada com fármacos anti-hipertensivos. Atualmente, sabe-se que o tratamento da elevação da pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos reduz o risco de eventos cardiovasculares como AVC's e enfarte agudo do miocárdio. Assim é aconselhável o tratamento da HTANI de modo a normalizar os valores de tensão arterial noturna. Contudo, é ainda necessário perceber se o tratamento poderá ter influência no risco cardiovascular e na mortalidade, bem como qual a estratégia terapêutica mais efetiva no tratamento desta forma de hipertensão (1).

1.4. Dipping Noturno

Em 1988 O'Brien definiu pela primeira vez o estado dipping e não dipping por meio da monitorização ambulatorial da pressão sanguínea ao longo de 24 horas. Descobriu ainda que os não-dippers tinham maior risco de AVC. Outros estudos corroboram esta associação, contudo, este é ainda um tópico polémico na literatura (1).

O perfil noturno pode ser categorizado por 3 diferentes formas, nomeadamente, aumento da pressão arterial noturna, status dipping e padrão da variação da pressão arterial noturna (ver Tabela 5). Quanto aos valores absolutos de PA noturna, estes podem ser classificados como normotensão noturna ou hipertensão noturna (PA noturna igual ou superior a 120/70 mmHg). O status Dipping é classificável em dipping, quando ocorre queda igual ou superior a 10% da média PA noturna relativamente à média da PA diurna, ou não dipping, quando não se verifica a diminuição fisiológica da pressão arterial noturna, podendo até verificar-se uma elevação anormal. Os quatro padrões de variação da PA noturna, baseados na diferença de percentagem entre a média de PA noturna e PA diurna são: extreme dippers

Hipertensão Arterial Noturna

(queda igual ou superior a 20%), normal dippers (igual ou superior a 10% e inferior a 20%), não dippers (desde os 0% até menos que 10%) e os risers (subidas de pressão arterial) (19).

Tabela 5 - Classificação categórica dos quatro padrões de variação da pressão arterial noturna e também do status dipping tendo em conta a diferença percentual da pressão arterial noturna relativamente pressão arterial diurna

Diferença percentual na pressão arterial noturna relativamente á diurna	Categoria	Status Dipping
<20%	Extreme Dipping	Dipper
10-20%	Dipping	Dipper
0-10%	Não Dipping	Não Dipper
<0%	Reverse Dipping	Não Dipper

Numa investigação tendo por base o registo espanhol foram avaliados quanto à prevalência do padrão dipping cerca de 42947 pacientes, dos quais 8384 não eram tratados e 34563 recebiam tratamento. Os resultados obtidos quanto à classificação dipper foram: dipper em 50.2% dos pacientes não tratados e 40% dos pacientes tratados, extreme dippers em 9% nos não tratados e 7% dos tratados, não dippers em 35% dos sujeitos não tratados e 40% dos tratados, riseres em 6% pacientes não tratados e 13.5% dos não tratados. O fenómeno dipping (dippers e extreme dippers) perfazia 59% nos pacientes não tratados e 41% dos pacientes tratados, enquanto que o fenómeno não dipping (não dipper e risers) se verificava em 47.2% e 52.8% nos paciente tratados e não tratados, respetivamente. Assim, foi observado que pacientes não tratados apresentavam mais frequentemente padrão não dipping. Nos dois grupos (pacientes tratados e não tratados), a história de doença cardiovascular prévia ou renal, idade avançada, obesidade e diabetes encontravam-se associados com diminuição da queda fisiológica da pressão arterial noturna. Nos pacientes em tratamento, o padrão não dipping encontrava-se associado ao o uso de mais anti-hipertensivos, mas não com a altura do dia a que estes eram administrados (12).

O Dipping noturno é complexo por diversos motivos. Em primeiro lugar, pode ser avaliado em 4 categorias diferentes, como acima mencionado, ou em status dipping e não dipping. Em segundo lugar, as pressões sistólicas e diastólicas contradizem frequentemente o status. Em terceiro lugar, o dipping noturno é usualmente definido por diferenças relativas. Por fim, em MAPAs consecutivos a categorização é muito varivável (1).

Muitos estudos, alguns com mais de 43000 pacientes, corroboram a hipótese de que o decréscimo da queda de pressão arterial noturna aumenta com o avançar da idade e, portanto, o estado não dipping tem maior prevalência nos idosos (20). A prevalência do padrão não dipping atinge mais de 40% dos indivíduos com mais de 70 anos e aparentemente não existe diferença entre sexos no que diz respeito à prevalência do não dipping (2).

Hipertensão Arterial Noturna

A queda atenuada da pressão arterial durante a noite é mais comum entre etnias ou raças minoritárias, particularmente indivíduos de raça negra e indivíduos com estatuto socioeconómico baixo (20). O baixo estatuto socioeconómico e a discriminação aumentam o stress da vida diária, o que parece contribuir para as diferenças entre os diferentes grupos étnicos (21).

Perfis circadianos anormais de pressão arterial são mais frequentemente observados em pacientes com formas secundárias de hipertensão, mas também em pacientes com perfil metabólico anormal. Hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria, remodelação vascular e lesões ateroscleróticas são mais frequentemente encontradas em não dippers que em dippers (8). A descoberta de uma diminuição da queda da pressão arterial durante o sono (não dipping), representa um aumento do risco do paciente, sendo necessário investigar a presença de uma causa secundária, tal como a apneia do sono, bem como modificar o tempo da administração dos anti-hipertensivos (13).

Num estudo transversal desenvolvido por Verdecchia, comparando hipertensivos não-dippers com dippers, há evidência de que existe aumento da massa do ventrículo esquerdo, lesões cerebrovasculares e maior a frequência de AVC. Existe também aumento de morbidade nos não dippers, mesmo após ajuste de outras variáveis como idade, DM, hipertrofia do ventrículo esquerdo, eventos cardiovasculares prévios e pressão de pulso clínico (10).

No estudo baseado na população japonesa de Ohasama, por cada redução de 5% da diminuição da pressão arterial noturna além do normal dipping, está associado até 20% maior risco de mortalidade cardiovascular, independentemente da pressão arterial das 24 horas (16).

O estado não dipping é mais comum em condições clínicas como a HTA, DM, intolerância à glicose, DRC, distúrbios autonómicos e distúrbios do sono (ex. SAOS). A ingestão de elevado conteúdo de sódio e baixo potássio está também associado a um favorecimento do padrão não dipping, particularmente em indivíduos sensíveis ao sal. Os efeitos hipertensinogénicos do baixo potássio na dieta foram atribuídos parcialmente à retenção renal de sódio (2).

Os padrões extremos da variação da pressão arterial diurna-noturna são o padrão reverse dipping, onde existe um aumento em vez de uma diminuição da pressão arterial noturna e o extreme dipping, no qual ocorre uma queda acima dos 20 % da pressão arterial diurna para a pressão arterial noturna. O padrão reverse dipping foi implicado no prognóstico de pacientes doentes renais crónicos hemodialisados, alterações da função e estrutura cardíaca, défices neurológicos no AVC isquémico agudo e elevada incidência e mortalidade de eventos cardiovasculares (22). Por sua vez os Extreme dippers apresentam em alguns, mas não todos os estudos, um risco cardiovascular e mortalidade superiores, provavelmente

Hipertensão Arterial Noturna

relacionado com a hipoperfusão noturna miocárdica, cerebral e renal e /ou exagerada subida matinal da pressão arterial associada a lesões de órgão-alvo (2).

A reprodutibilidade do fenómeno dipping, como é melhor definido, a fisiologia hemodinâmica, a sua relação com a atividade diurna e a qualidade do sono, bem como com outros aspetos como a rigidez arterial, continuam a ser objetos de intensa pesquisa. No entanto, os dois tópicos de maior interesse na prática clínica, relativamente ao fenómeno dipping, são o eventual uso como marcador de prognóstico e implicações terapêuticas resultantes do controlo da pressão arterial das 24 horas (12). Fármacos anti-hipertensivos e tempo de administração podem influenciar o estado dipping, no entanto, não existe nenhuma norma ou recomendação de que o estado não-dipping deve ser convertido em dipping. Guias clínicas recomendam, porém, o uso da MAPA para o diagnóstico e controlo de hipertensão ao longo das 24 horas. O tratamento da hipertensão noturna isolada, baseado na elevação dos valores absolutos da pressão arterial, parece fazer mais sentido e ser mais aplicável do que o tratamento do status dipping, que pode sofrer variações devido às limitações da reprodutibilidade da MAPA (1).

2. Fisiopatologia da Hipertensão Noturna

A hipertensão noturna (HTAN) é uma realidade que está associada a diversas doenças, bem como a um aumento de mortalidade por todas as causas. Torna-se crucial perceber esta patologia e acima de tudo entender a sua fisiopatologia, origem e associações, de modo a otimizar o seu tratamento.

O aumento da PA noturna surge como o oposto ao ritmo fisiológico circadiano da PA, no qual existe um decréscimo durante a noite. A PA noturna representa a pressão sanguínea mínima ao longo da noite, para uma adequada perfusão dos órgãos em sujeitos saudáveis. A manutenção de valores elevados de pressão sanguínea sobrecarrega o sistema cardiovascular, tendo consequências negativas nas estruturas vasculares e cardíacas (18). Diversos estudos evidenciaram a associação entre a pressão arterial noturna e a lesão de órgão alvo, refletindo o potencial efeito prejudicial da sobrecarga de pressão persistente (10).

Com base na literatura revista, verificou-se a existência de diversos mecanismos associados à origem da hipertensão noturna, nomeadamente, alterações do metabolismo do sódio renal, disfunção autonómica noturna, inflamação vascular e sistémica, bem como disfunção endotelial. Entre estes, os dois primeiros revelam principal protagonismo, sendo que a disfunção autonómica é considerada um fator patogénico líder (23).

2.1. Alterações do Metabolismo do Sódio

O ritmo circadiano da pressão sanguínea costuma seguir o dipping noturno, porém pode ocorrer a elevação da pressão sanguínea nas horas de sono, devido ao metabolismo anormal do sódio. Assim, a hipertensão noturna pode surgir tanto pelo aumento da ingestão de sódio na dieta, como também pela diminuição da sua excreção urinária (1).

Existe uma relação, comprovada por estudos, entre o metabolismo anormal do sódio e a hipertensão noturna ou padrão não dipping durante o sono. Um estudo com uma grande amostra de pacientes africanos revelou que, sujeitos com baixa excreção diurna e noturna de sódio, têm um aumento significativo de pressão arterial sistólica durante a noite, bem como menor queda na pressão arterial sistólica noturna. Em outro estudo com pacientes hipertensos japoneses, os participantes não dippers com dietas ricas em sódio apresentavam maiores valores de pressão arterial média e pressão arterial sistólica noturna, quando comparados com os dippers. Além disso, a excreção urinária noturna de sódio era significativamente maior em sujeitos não dippers do que dippers. Porém, quando os indivíduos não dippers foram postos numa dieta pobre em sódio, houve uma queda significativa na média da pressão sistólica, deixando de se verificar significativas na excreção renal de sódio. O aumento da antinatriurese durante o dia em participantes não dippers e elevados valores de pressão arterial noturna podem contribuir para o aumento da proporção

de excreção de sódio durante a noite, bem como para a manutenção do equilíbrio do sódio total no corpo (2).

No estudo do Jackson Heart, hipertensão noturna isolada pode justificar as elevadas taxas de excreção de sódio urinário notadas nesta população, um método de adaptação para a natriurese de pressão (16). Nalguns pacientes hipertensos, a excreção do sódio pode alterar-se do dia para a noite, quando os mecanismos neuronais e hormonais de retenção de sódio são menos ativos e a pressão sanguínea pode contribuir para a excreção de sódio. Tal está de acordo com a relação positiva entre o sódio urinário:ratio creatinina e a pressão sistólica à noite (17).

O aumento da sensibilidade da pressão arterial ao sódio encontra-se frequentemente em não dippers, sendo indicado em alguns estudos como mediador da hipertensão noturna. A sensibilidade ao sal é definida como uma diferença da pressão arterial de 5mmHg entre dietas com elevado teor de sal e dietas com baixo valor de sal. Por sua vez, a resistência ao sal é definida como uma diferença inferior a 10% da pressão arterial, entre dietas com elevado teor de sal e dietas com baixo valor de sal. Um estudo no Japão revelou que a queda na pressão arterial do dia para a noite era apenas significativa nos hipertensivos resistentes ao sal, quando comparados com os hipertensivos sensíveis ao sal (2).

A sensibilidade ou resistência ao sal com diferentes respostas pressóricas podem ser atribuídas às respostas antinatriuréticas consequentes a mudanças posturais. As questões posturais são relevantes dado que a excreção urinária de sódio é inferior em ortostatismo, quando comparada com a posição de decúbito, tanto em dippers como em não dippers. No entanto, os não dippers apresentam uma diferença mais acentuada entre estas duas posições. Este efeito antinatriurético devido a alterações posturais pode contribuir para a elevada prevalência de hipertensão noturna em supino em pacientes com disfunção autonómica. Tal pode dever-se ao aumento da sensibilidade às alterações no volume plasmático, com a reentrada na circulação do fluido intersticial periférico acumulado durante o dia (2).

Ainda assim, os mecanismos reguladores de sódio renal que aumentam a hipertensão noturna e o padrão não dipping continuam por esclarecer. Em pacientes com Doença Renal Crónica, a redução da capacidade de filtração pode contribuir para a diminuição da queda da pressão arterial, com reforço da natriurese durante a noite. Contudo, indivíduos com excreção renal de sódio anormal podem apresentar filtração glomerular normal, mas ter um aumento na reabsorção de sódio. Ambos os casos devem contribuir para a génese da elevação da pressão arterial noturna e anormalidades natriuréticas. Na hipertensão com sensibilidade ao sal, que ocorre no aldosteronismo primário, DM ou síndrome metabólico, existem evidências de que o aumento da reabsorção tubular de sódio contribui para o padrão não dipping. Existem ainda evidências que suportam o papel da reabsorção renal tubular de sódio em pacientes com hipertensão arterial essencial, uma vez que a hidroclorotiazida, que inibe o transporte de sódio no nefrónio distal, esteve associada à queda da pressão arterial noturna

em pacientes não dippers, comparando com pacientes dippers. De igual forma, a terapia diurética restabeleceu o padrão dipping em sujeitos não dipping, mas não teve qualquer efeito ou alteração nos dippers (2).

2.2. Distúrbios Autonómicos, excesso de atividade simpática e inibição da atividade parassimpática

O distúrbio autonómico é um preditor de vários fatores de risco cardiovascular, como a DM e a insuficiência cardíaca crónica, constituindo, provavelmente, o mecanismo subjacente à variação anormal da pressão arterial ao longo do dia. O sistema nervoso simpático tem um papel major na regulação da pressão arterial, e é considerado um fator importante na variação da magnitude da pressão arterial noturna (24). A disfunção autonómica é influenciada pelo stress, doenças do sono e alterações do sistema endócrino (23).

Ao contrário do ciclo normal de sono-vigília, em que existe uma inibição simpática durante o sono particularmente durante o sono REM, o excesso de excitação simpática noturna é sugerido como mediador da hipertensão noturna e padrão não dipping. Tal hipótese vai ao encontro dos resultados obtidos numa amostra com sujeitos hipertensos e normotensos, entre os quais os não dippers apresentaram uma redução noturna dos níveis de catecolaminas urinárias (aumento das aminas séricas noturnas), acentuada resposta dos recetores alfa 1 adrenérgicos e à fenilefrina, ao contrário dos dippers (2).

Um estudo recente mostrou uma relação inversa entre o grau de ativação simpática, medida pela atividade nervosa simpática muscular durante o dia, e a magnitude da queda da pressão arterial durante a noite. A atividade simpática era maior em sujeitos que demonstravam aumento na pressão arterial noturna (risers). Outro estudo, além de evidenciar elevados níveis de norepinefrina plasmática em risers, observou uma maior redução na pressão arterial, após a administração do bloqueador alfa adrenérgico, Doxazosin. Além do aumento da atividade simpática, alguns estudos defendem que uma diminuição da atividade parassimpática contribui para o padrão não dipper na hipertensão essencial. O mecanismo causal de aumento sustentado da atividade simpática noturna está ainda por esclarecer, mas pode incluir um estado de resistência da insulina (2).

O défice autonómico primário é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela hipotensão ortostática incapacitante, resultante de perdas profundas de atividade simpática e ausência de reflexos barorreceptores. Pelo menos metade destes pacientes sofrem de hipertensão na posição de decúbito, atingindo valores de sistólicas graves (>200 mmHg.) A posição de supino aumenta também a natriurese, pelo que promove a depleção de volume e piora a tolerância ortostática matinal. Complica e limita também o uso diurno de medicamentos no tratamento da hipotensão ortostática. A hipertensão em decúbito aumenta

o risco de eventos cardiovasculares e o desenvolvimento de lesão de órgão alvo, incluindo a insuficiência renal e hipertrofia ventricular esquerda (25).

Um estudo científico recente mostrou que em pacientes com distúrbio autonómico e hipertensão em supino, os valores de angiotensina II circulante eram paradoxalmente elevados e o uso de bloqueador do recetor AT1 (ex. Losartan), ao contrário do IECA (captopril), diminuiu eficazmente a pressão arterial noturna e aumentou a natriurese. Nem o Losartan nem o Captopril pioraram a fraca tolerância matinal ao ortostismo. Estes resultados sugerem que existem mecanismos independentes da atividade da renina e da enzima convertora de angiotensinogénio envolvidos na formação de angiotensina II, no distúrbio autonómico com hipertensão em supino. As conclusões do estudo apontam ainda para o uso de bloqueadores do recetor de angiotensina no tratamento do défice autonómico (25).

O tratamento ideal para a disautonomia não consiste apenas no controlo da hipertensão ao longo da noite, mas também na redução da natriurese para promover a tolerância matinal à hipotensão ortostática. Medidas não farmacológicas são úteis, mas insuficientes, sendo necessário recorrer ao tratamento. Diversas medicações diminuem a hipertensão em supino na disautonomia, como os patches de nitroglicerina, sildenafil e clonidina. Contudo, nenhum permite reduzir a natriurese de pressão noturna ou melhorar a hipotensão ortostática. Num estudo, o Losartan diminuiu eficazmente a pressão arterial noturna e a excreção urinária de sódio, assim este e outros BRA devem ser considerados no tratamento destes pacientes. Apesar do distúrbio do sistema nervoso autónomo ser raro, estes pacientes conferem uma oportunidade única para o estudo da regulação da pressão arterial e etiologia da hipertensão (25).

Alterações autonómicas e endócrinas podem ter papel fundamental na origem do ritmo circadiano de ausência de dipping noturno. Cerca de 50% dos pacientes com disautonomia periférica desenvolvem hipertensão em supino, constituindo um grupo de interesse para avaliar se o ritmo circadiano se encontra mais associado ao défice autonómico ou à excreção renal noturna de sódio propriamente dita. Neste sentido, foram avaliados 41 pacientes com falha autonómica periférica e hipertensão em supino. Apenas cerca de 34% tinham padrão noturno normal dipping, sendo que 66% apresentavam padrão não dipping. A pressão arterial em supino era superior nos não dippers, mas frequência cardíaca era inferior. Este estudo mostrou que pacientes com défice autonómico periférico têm elevada prevalência de padrão não dipping, embora tenham baixa atividade simpática basal, sugerindo que o aumento do tónus simpático não é essencial na patogénese do fenómeno não dipping. Da mesma forma, o dipping não estava relacionado com a própria severidade do défice autonómico. Apesar de se acreditar que pacientes com défice autonómico têm maior excreção de urina durante a noite que durante o dia (padrão inverso ao normal) e que a própria hipertensão em posição supina contribui para a natriurese, grupos dipping e não dipping não apresentaram alterações relativamente à excreção urinária de sódio ou volume de excreção urinário (26).

Hipertensão Arterial Noturna

Pacientes com déficit autonómico apresentam um prognóstico relativamente bom, contudo, a presença de hipertensão em supino está associada a maior lesão de órgão alvo como a hipertrofia ventricular, logo, é importante controlar a pressão arterial. Um patch de nitroglicerina aplicado ao deitar e removido ao acordar pode ser um agente de controlo da pressão arterial noturna elevada, porém a nitroglicerina não diminui a diurese noturna e, portanto, não melhora a intolerância ortostática durante a manhã. Além disso, o tratamento da hipertensão em posição de supino pode agravar a hipotensão ortostática e aumentar o número de quedas dos pacientes. Portanto, o tratamento da hipertensão em posição de supino só é aconselhado em determinados pacientes com déficit autonómico (26).

O padrão não dipping é observado em pacientes com hipertensão essencial, diversas formas secundárias de hipertensão e doenças do sistema nervoso autonómico. A pressão sanguínea flutua com um certo padrão de ritmo circadiano, com pico nas primeiras horas da manhã, seguindo-se uma queda durante o sono. É possível que a libertação de hormonas vasoativas, que seguem um ritmo circadiano, possa explicar o dipping noturno. O ritmo circadiano é ditado pelo núcleo supraquiasmático, localizado no hipotálamo anterior. O mecanismo através do qual o ritmo hipotalâmico é transposto para as alterações da pressão sanguínea não é totalmente compreendido, mas pensa-se que o sistema nervoso autónomo tenha influência. Além disso, a própria atividade simpática é modulada pelos centros hipotalâmicos. O sistema nervoso autónomo é considerado o principal responsável pela mediação da variação intrínseca circadiana da pressão sanguínea, o que está de acordo com o facto de os não dippers reportarem mais frequentemente défices autonómicos. Apesar do mecanismo subjacente ainda não estar completamente esclarecido, pensa-se que o mesmo se deve a alterações de regulação circadiana da natriurese e diurese. Sabe-se ainda que os sujeitos não dippers têm uma atividade simpática aumentada e existe uma falha na sua diminuição durante a noite (26).

A pressão arterial varia em função das atividades desenvolvidas ao longo do dia. Fatores como a posição ortostática e a alimentação têm um efeito hipotensivo intenso, enquanto que a ingestão de água produz um aumento substancial da pressão sanguínea. Assim, a pressão arterial diurna é extremamente variável, devido a fatores externos de difícil controlo. Desta forma é importante monitorizar, aquando a MAPA, períodos de descanso em posição de supino, controlo das atividades físicas, refeições, ingestão de água e outros fatores confusionais, como a toma de medicação, de modo a validar a definição de “dipping” e “hipertensão noturna” (26).

Atualmente, acredita-se que a variação circadiana do tónus simpático é importante na gênese de padrão dipping de pressão arterial, contudo, os resultados de alguns estudos sugerem que esta não tem um carácter central, uma vez que este padrão é observado em pacientes com formas mais severas de falha autonómica. Assim, outros fatores ainda desconhecidos devem estar relacionados com o dipping fisiológico. Pacientes com déficit autonómico constituem um grupo privilegiado para explorar estes fatores, dado que os efeitos

hemodinâmicos são magnificados nestes pacientes, devido à sua extrema sensibilidade a qualquer estímulo pressor ou depressor. Além disso, salienta-se a importância e necessidade do tratamento individualizado, dado que muitos pacientes normalizaram a pressão arterial apesar de terem hipertensão em supino severa (26).

A noreadrenalina e adrenalina mostram variações diurnas e noturnas, sendo que durante o sono atingem níveis mínimos. Um estudo mostrou haver uma redução na excreção urinária de adrenalina e noradrenalina em não dippers comparativamente aos dippers, levantando a hipótese de que o estímulo adrenérgico é um fator para a regulação da pressão arterial noturna (24).

Dada a importância do Sistema Nervoso Simpático na regulação da variação da pressão arterial, variações genéticas com consequentes alterações da estrutura ou função dos recetores adrenérgicos podem estar associados ao aumento da pressão arterial noturna, ou ao estado não dipping. Descobriu-se que em indivíduos não hipertensivos o polimorfismo rs2400707 do recetor se associa ao padrão não dipping, sendo que pacientes com o alelo A para o Glu 27 tinham maiores rácios sistólicos e diastólicos de dipping e maior risco de status não dipping. Esta pequena alteração está associada à hipertensão e à resposta a certos anti-hipertensivos, bem como a síndrome coronária aguda ou síndrome metabólica. Não foram encontradas associações diferentes entre a variação do recetor Beta 1 adrenérgico com o estado não dipping ou rácios dipping. Tal sugere que a atividade do recetor beta 2 adrenérgico pode influenciar especialmente o dipping noturno e que o polimorfismo com consequente alteração da função e/ou estrutura do mesmo está associado a variações da pressão arterial noturna. A existência de uma predisposição genética com implicações no sistema nervoso simpático pode ter papel importante no desenvolvimento do padrão circadiano anormal de pressão arterial noturna (24).

Um estudo cruzado avaliou a relação entre o fator neurotrófico derivado do cérebro e os padrões de pressão noturna medidos por MAPA, com os valores relacionados com a monitorização cardíaca autónoma em 250 pacientes com fator de risco cardiovascular aumentado. O fator neurotrófico derivado do cérebro tem um papel fundamental na sobrevivência, crescimento, manutenção e morte de neurónios centrais e periféricos. Além disso, está envolvido na regulação do sistema nervoso autónomo e é essencial na regulação do sistema cardiovascular, uma vez que está envolvido no desenvolvimento e manutenção do sistema barorreceptor arterial e tem papel protetor contra a placa aterosclerótica instável e disfunção cardíaca. Os resultados após regressão múltipla demonstraram que o fator neurotrófico se associava de forma independente ao reverse dipper. Além disso, o fator neurotrófico estava relacionado com os valores da monitorização autónoma cardíaca tanto na frequência como no tempo, o que sugere que o fator se relaciona com a disfunção autónoma e, consequentemente, com o padrão circadiano anormal de pressão arterial. Aparentemente, a ativação simpática é um mecanismo responsável pelas alterações de pressão arterial diurnas-noturnas. Doenças como a diabetes, doenças cardíacas, doença renal

crônica e doenças do sono também estão mais associadas com disfunção autonômica e, como se sabe, existe um aumento da prevalência de hipertensão noturna nestas patologias (23).

2.3. Alterações devidas a inflamação sistêmica e vascular e disfunção endotelial e outros fatores

A elevação da pressão arterial durante o sono provoca um stress continuado nos vasos sanguíneos, que por sua vez leva a uma resposta prototípica dos músculos lisos vasculares: contração e subsequente hipertrofia adaptativa, que permite a homeostasia a longo prazo. Esta hipertrofia dos músculos dos vasos ocorre em todos os órgãos, porém é mais facilmente reconhecido na retina e rim em pacientes com hipertensão (5).

Como referido anteriormente, a hipertensão noturna está também relacionada com a inflamação sistêmica e vascular e com a disfunção endotelial. Num estudo com 165 pacientes hipertensos controlados, a hipertensão noturna isolada foi associada ao aumento da espessura da íntima-média da carótida, marcador comum da inflamação vascular (1).

Na população de Jing Ning, pacientes com hipertensão noturna isolada têm aumento da rigidez arterial e das ondas de reflexo. Há evidências de que a rigidez arterial se associa melhor com a pressão sanguínea noturna, que com a pressão sanguínea diurna (1).

Noutro estudo, o status não dipping foi consistentemente associado a eventos cardiovasculares e mortalidade. Em parte, tal pode refletir uma associação entre o padrão não dipping e elevados níveis de moléculas pro-coagulantes e pro-inflamatórias, relacionadas com disfunção endotelial e aterosclerose (20).

Existem outros fatores que parecem influenciar a pressão arterial noturna, tais como as variações da posição de dormir e atividade física diurna. Entre estes, o dipping da pressão arterial é mais influenciado por fatores que atuam durante a noite, do que pela atividade física diurna (2). Wuerzner e colaboradores sugerem que elevados níveis de atividade física se relacionam significativamente com a redução dos níveis de hipertensão noturna, mas na avaliação de treino específico como o treino aeróbico não verificaram qualquer benefício na maioria dos sujeitos, obtendo prejuízo em alguns casos. Tais resultados sublinham que a pressão arterial noturna não se relaciona de forma linear com atividade física e é um processo complexo (3).

A somar aos fatores de estilo de vida, diversos fatores de risco psicossocial como o stress, tensão no trabalho, hostilidade, inibição da raiva, depressão, ansiedade, discriminação e racismo estão relacionados com a variação da pressão arterial durante a noite. Um estudo de revisão sistemática sumarizou a associação entre o suporte social e o dipping noturno. Os resultados evidenciaram que indivíduos que reportam maior suporte funcional exibem maior dipping noturno, tendo sido também observados efeitos protetores do casamento e da frequência de contacto social (20).

Hipertensão Arterial Noturna

A medicação com anti-hipertensivos e o timing da sua administração também influenciam o próprio perfil circadiano da pressão arterial (2).

No estudo Jackson Heart, a hipertensão noturna isolada está ainda correlacionada com a pobre qualidade de sono, o que se pode dever tanto a elevada prevalência da severidade de SAOS nesta população, como a um elevado IMC. A obesidade contribui para a gravidade do SAOS, com subsequente má qualidade do sono e conseqüente aumento da pressão arterial noturna (16).

A aldosterona é uma hormona central no desenvolvimento e progressão da hipertensão arterial, que quando em excesso pode contribuir para a elevada pressão arterial sanguínea. Os mecanismos subjacentes devem-se sobretudo a alterações nas células musculares lisas da vasculatura e na homeostase dos fluidos, à sobreatividade simpática e ao aumento da atividade inflamatória e profibrótica, que se traduz num aumento de pressão arterial. A hipótese de uma relação direta entre a aldosterona e a hipertensão arterial é suportada pelo fato dos antagonistas do recetor mineralcorticoide e inibidores da síntese de aldosterona diminuírem significativamente a pressão arterial (27).

No estudo de hipertensão de Styrian foi estudada a relação entre o Rácio Aldosterona para a Renina Ativa (RARA), a quantidade em excesso de aldosterona e as pressões sanguíneas obtidas pelo MAPA. RARA e excesso de aldosterona foram associados de forma significativa com as pressões arteriais sistólica e diastólica noturnas, mesmo após o ajuste a variáveis confusionais. De igual forma, El-Gharbaway e seus colegas descreveram uma associação entre a concentração de aldosterona e renina plasmática com a pressão arterial noturna e a massa do ventrículo esquerdo. Existem evidências crescentes de que a aldosterona, através de diversos mecanismos (alterações nas células musculares lisas da vasculatura e na homeostase dos fluidos, sobreatividade simpática e aumento da atividade inflamatória e profibrótica) possa contribuir diretamente para a elevação da pressão arterial noturna. Além disso, existe a hipótese de a relação entre o RARA e as pressões arteriais noturnas estejam relacionadas com sintomas de doença respiratória do sono, como o SAOS (27).

Como discutido, existem inúmeros estudos que tratam diversos mecanismos patogénicos associados ao aumento da pressão arterial noturna e à inexistência da queda fisiológica da pressão arterial noturna. Verificou-se também que muitos dos mecanismos fisiopatológicos identificados estão presentes em patologias comumente associadas à Hipertensão Noturna e ao fenómeno não dipping, tais como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença renal crónica. Assim, serão revistas as principais investigações que estudam a relação entre a hipertensão noturna e as patologias mencionadas.

3. Hipertensão Noturna e Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares afetam o sistema circulatório, que tem como principais componentes o coração e os vasos sanguíneos, sejam eles artérias, veias ou vasos capilares. Existem vários tipos de doenças cardiovasculares, mas as mais preocupantes, por terem mais sequelas e mortalidade, são a doença das artérias coronárias e a doença das artérias cerebrais. A sua fisiopatologia tem por base o processo de aterosclerose, que consiste numa acumulação de placas de gordura e cálcio no interior das artérias, que vai diminuindo o lúmen. As placas coronárias são suscetíveis à rotura, sendo que, certas condições locais e sistémicas favorecem a trombogénese. Este é um processo complexo e está associado a múltiplos fatores de risco. Quando a aterosclerose ocorre nas artérias coronárias, que irrigam a musculatura cardíaca, pode originar angina torácica ou angor pectoris e provocar posteriormente um Enfarte do Miocárdio (EM). Por sua vez, um processo obstrutivo das artérias cerebrais durante alguns segundos pode originar tonturas e alterações da memória, devido a isquémia focal de tecido cerebral, que se recupera em cerca de 24 horas define um Acidente Isquémico Transitório. Quando o fluxo cessa durante alguns minutos ocorre morte ou enfarte cerebral, não ocorrendo recuperação das alterações sintomáticas durante as 24 horas posteriores, ocorrendo um Acidente Vascular Cerebral (AVC) (28).

Uma metanálise com 61 estudos prospetivos, nos quais foram realizadas medições de pressão arterial clínica em um milhão de adultos, mostrou-se que um aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica ou um aumento de 5 mmHg na pressão arterial diastólica, está associado ao aumento em 40% do risco de morte por AVC e um aumento de 30% na mortalidade por doença isquémica coronária ou outras causas vasculares (9).

No ano de 2013, em Portugal, faleceram cerca de 1773 pessoas com AVC hemorrágico e cerca de 6099 pacientes com AVC isquémico. No mesmo ano, faleceram cerca de 4292 portugueses devido a enfarte do miocárdio. Estas patologias apresentam elevada morbimortalidade em Portugal, no entanto, esta situação que pode ser alterada e prevenida através da adoção de um estilo de vida saudável e vigilância médica regular. Existem fatores de risco cardiovasculares que segundo a Carta Europeia para a Saúde do Coração podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis, formando quatro categorias: biológicos (pressão arterial, peso, lípidos, açúcar), associados aos estilos de vida (dieta, álcool, tabagismo e sedentarismo), outros fatores de risco modificáveis (educação, condições de vida e condições no trabalho) e fixos (idade, sexo, genética e etnia). A prevenção destas doenças passa sobretudo pela atuação sobre os fatores de risco modificáveis, tais como a elevada glicose sanguínea (diabetes), o elevado colesterol ou triglicéridos

Hipertensão Arterial Noturna

(hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia), a elevada pressão arterial (hipertensão arterial), o excesso de peso e obesidade, hábitos tabágicos, abuso do álcool e o sedentarismo (29).

O risco cardiovascular global é muito importante uma vez que considera todos os fatores de risco em simultâneo. Este, evidencia que os fatores de risco devem ser combatidos em conjunto e não individualmente, dado que os mesmos fatores ocorrem em simultâneo e potenciam-se reciprocamente. Em Portugal, um estudo desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge demonstrou que 55% dos portugueses entre os 18 e os 79 anos têm 2 ou mais fatores de risco cardiovascular: mais de metade tem excesso de peso ou obesidade, 40% têm hipertensão arterial, 30% apresenta colesterol muito elevado, 25% são fumadores e o número de diabéticos mantém-se muito elevado e com tendência a aumentar (29).

Atualmente os dados mostram que a pressão ambulatoria, quer auto-medida em casa quer pela MAPA, se aproxima mais dos valores reais da pessoa, quando comparada com a pressão medida no consultório/hospital. Tal como na hipertensão, o foco inicial na pressão ambulatoria está relacionado com a sua habilidade de prever a doença cardiovascular. Num estudo com uma amostra de 1542 japoneses, a pressão ambulatoria sistólica estava associada com a mortalidade cardiovascular, independentemente da pressão no consultório. Da mesma forma, numa população caucasiana de Londres, a pressão ambulatoria, ao contrário da pressão no consultório, era melhor preditora de morbilidade e mortalidade de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Múltiplos estudos abordaram a mesma questão e uma metanálise recente corroborou que a pressão ambulatoria prevê de forma mais acurada os eventos cardiovasculares do que a pressão medida no consultório. Neste sentido, a pressão arterial noturna mostrou poder ser a melhor pressão arterial para prever tanto a doença cardiovascular como a mortalidade associada à mesma (15).

A classificação dipper e não dipper noturno foi revelada pela primeira vez por O'Brien em 1988, quando os resultados de um estudo retrospectivo sugeriram que pacientes hipertensos não dipping tinham maior risco de AVC que a maioria dos pacientes dipping. Desde então muitos estudos avaliaram a morbilidade e o estatus dipping, e embora exista algum desacordo na literatura, a maioria dos estudos prospetivos suportam a hipótese de que a diminuição do declínio da pressão arterial noturna se associa a pior prognóstico (9). Na análise da base de dados espanhola de MAPAs verificou-se uma associação entre o padrão não dipping e o risco cardiovascular basal, doenças prévias e lesão de órgão alvo. Foi também observado que algumas circunstâncias como o envelhecimento ou o avançar da doença eram responsáveis pela diminuição do declínio da pressão arterial noturna (30).

Torun e seus colegas analisaram indivíduos hipertensos com níveis pressóricos semelhantes durante aferição ambulatoria, que nunca receberam tratamento. Os autores observaram que os indivíduos sem queda da pressão arterial noturna apresentavam maiores médias pressóricas sistólica e diastólica em 24 horas, maiores valores de PAS em vigília e de

PAS e PAD durante o sono, quando comparados aos que tinham queda na pressão sanguínea noturna (11).

Em estudos longitudinais conduzidos com pacientes com hipertensão, a diminuição do declínio na pressão arterial noturna foi o melhor preditor dos eventos cardiovasculares (9). O primeiro estudo prospectivo a demonstrar que a diminuição do declínio fisiológico na pressão arterial noturna é um fator de risco para a mortalidade cardiovascular, independentemente da pressão arterial total média das 24h foi realizado no Japão. Ohkubo e colegas estudaram 1500 indivíduos da população de Ohasama e encontraram uma relação linear entre redução da queda de pressão arterial durante a noite e mortalidade. A cada 5% de redução na queda da PAS e PAD, o risco de mortalidade cardiovascular aumentava em 20%, mesmo na presença de níveis pressóricos médios de 24 horas normais, a atenuação da descida da pressão arterial noturna esteve associada a um aumento no risco de morte cardiovascular (11).

Num estudo transversal retrospectivo, foram avaliados 361 pacientes através de MAPA, ecocardiograma e análises laboratoriais, concluiu-se que o dipping noturno, além da idade, do IMC e da pressão média sistólica das 24h, é um fator independente no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão essencial. Além disso, a obesidade parece ter um papel major na indução de inapropriada ou excessiva massa ventricular esquerda, devido ao aumento proporcional da pressão de enchimento. Evidências mostram ainda que o próprio padrão dipping tem um papel intrínseco ou não hemodinâmico na hipertrofia ventricular esquerda, e é independente da pressão arterial das 24h (31).

Verdecchia e os seus colegas descobriram que a hipertrofia ventricular esquerda estava mais associada a pressão sanguínea ambulatória do que a pressão no consultório. Mais ainda, a não descida de pressão arterial durante a noite (padrão não dipping ou reverse dipping) estava relacionada com a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Cuspidi e colaboradores reforçaram esta ideia quando os resultados da sua investigação revelaram que o padrão não dipping persistente (ao longo de diversas monitorizações) estava mais associado com a hipertrofia ventricular esquerda (5).

Foi realizado um estudo com 163 hipertensos, divididos em dippers e não dippers após a realização da MAPA. Indivíduos não dippers tinham um aumento significativo de IMC, pressão arterial diastólica das 24h, média de pressão arterial noturna e pressão de pulso, quando comparados com os dippers, não havendo diferenças significativas nas outras variáveis. A ausência de queda da pressão arterial noturna apresentou correlação independente com a presença de lesões em órgãos alvo (como a HVE e a microalbuminúria) e com história de AVC ou EM. A pressão de pulso mostrou ser um marcador independente da mortalidade cardiovascular, especialmente em indivíduos acima dos 50 anos com antecedentes de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. A rigidez arterial e a reflexão da onda de pulso são os maiores determinantes da elevação da pressão de pulso com o envelhecimento. O aumento rigidez arterial pode elevar o risco de evento coronário, por

rápido retorno da onda de pulso refletida no final da sístole, bem como o risco de evento cerebrovascular, por modificação na parede das artérias e desenvolvimento de placas ateroscleróticas. O grupo não dipper apresentou valores de pressão de pulso noturna superior, o que indica maior risco de mortalidade cardiovascular (11).

O timing de ocorrência dos eventos cardiovasculares está fortemente correlacionado com o ritmo circadiano de pressão arterial. A ausência de queda de pressão arterial do dia para a noite parece ser preditiva de insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, AVC e morte cardíaca súbita (24).

Numa metanálise de estudos prospectivos da Europa, Ásia e América do Sul, o padrão não dipping mostrou ser um preditor independente da mortalidade e eventos cardiovasculares, quando comparado com o padrão normal dipping. Da mesma forma, numa metanálise com estudos prospectivos Europeus, o rácio noite-dia da pressão arterial tratada como uma variável contínua foi um preditor da mortalidade por todas as causas, independentemente da pressão arterial das 24h e de outras variáveis (2).

Uma revisão sistemática feita por Hansen, com cerca de 25856 hipertensivos e cerca de 9641 sujeitos normotensos da população geral, revelou que o estado não dipping e o aumento do rácio da pressão arterial noite-dia estava associado a um aumento de todas as causas de mortalidade e de eventos cardiovasculares, mas o seu valor prognóstico era marginalmente superior ao da pressão arterial das 24h (32).

A pressão sanguínea decresce durante a noite devido à diminuição da atividade do sistema nervoso simpático e da ação do sistema renina angiotensina. Se a pessoa acordar durante a noite, por exemplo para urinar, como acontece mais frequentemente em pessoas idosas (que frequentemente têm mais hipertensão e hipertrofia do ventrículo esquerdo), existe uma quebra do padrão normal de sono e conseqüentemente uma elevação da pressão arterial noturna. Assim, com os mesmos valores de pressão arterial diurna, somando a subida dos valores de pressão arterial noturna, existe uma subida na média de pressão arterial das 24h. Da mesma forma, pessoas que fazem sesta diurnas e se levantam durante a noite serão caracterizados como sendo não dippers, apesar de terem a capacidade inalterada de diminuir a pressão arterial durante o sono. O ritmo circadiano de pressão arterial pode ser alterado por atividade física vigorosa durante a monitorização ambulatorial, hipotensão ortostática, dieta hipersalínica e obesidade. Estes fatores podem ainda ser influenciados pelo tratamento anti-hipertensivos, cuja ação não cobre 24 horas (5).

Existe uma crítica adicional no que concerne a definição do período de dia e de noite. A classificação de dipper e não dipper tem limitada reprodutibilidade a curto e a longo prazo. A magnitude da queda da pressão noturna é afetada por fatores como o grau de atividade física diurna, sesta diurna, micções noturnas e atividade noturna. Mais importante ainda é o fato de mesmo mantendo a queda da pressão arterial fisiológica em sujeitos hipertensivos, os

Hipertensão Arterial Noturna

valores absolutos da pressão arterial noturna podem não atingir os valores considerados normais e o paciente ter hipertensão noturna, independentemente do estado dipping (32).

Embora o estado não dipping tenha sido mais associado a lesões de órgão-alvo, DM, síndrome metabólica, SAOS, HTA resistente e aumento da morbimortalidade cardiovascular, este assunto continua a ser alvo de discussão. A redução da queda da pressão arterial noturna pode ter efeitos desfavoráveis na estrutura cardíaca, mas a evidência de lesão cardíaca subclínica em dippers e não dippers permanece inconclusiva. Até agora, resultados de cerca de 26 estudos publicados nos últimos 12 anos mostram que, em 17 dos estudos, incluindo cerca de 2479 dos 3877 sujeitos, existe uma associação entre o estado não dipping e a hipertrofia ventricular esquerda, enquanto que nos restantes 9 estudos não se observou essa relação (32).

Na maioria dos estudos prospetivos observacionais a pressão arterial noturna é melhor preditora de pior prognóstico, quando comparada com a pressão arterial das 24 h ou a pressão arterial diurna. Tal deve-se ao facto de a medição da pressão arterial durante a noite ser feita em repouso na posição de supino e com poucas variações e, portanto, representa a melhor pressão arterial basal do paciente. Numa análise follow-up de pacientes de alto risco, valores absolutos de pressão arterial noturna foram melhores preditores de eventos cardiovasculares, após ajuste de fatores de risco basais e parâmetros derivados do MAPA (30).

Um estudo prospetivo recente apontou a pressão arterial sistólica noturna como o melhor marcador de prognóstico de morbilidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular (33). Ingelsson reportou que em homens suecos idosos, a cada aumento de 9mmHg na pressão diastólica noturna existe um aumento de 26% do risco de insuficiência cardíaca congestiva (17).

Num estudo com uma amostra de 182 pacientes hipertensos não tratados, após a realização da MAPA, foi dividida e comparada entre dois grupos (normotensivos noturnos e hipertensivos noturnos). Os resultados revelaram que os grupos não diferiram nos fatores de risco cardiovascular clássicos. Pacientes com hipertensão noturna tinham excesso de resposta ionotrópica durante o exercício, o que é indicativo da existência de um mecanismo patológico do sistema nervoso autónomo. Nestes casos existe uma elevação persistente da pressão arterial ao longo das 24 horas e uma incapacidade de modular a resistência vascular periférica durante o exercício. Os pacientes com HTAN apresentaram níveis aumentados de ácido úrico, que estão associados a alterações na função endotelial, no metabolismo de espécies reativas de oxigénio e no mecanismo de coagulação, especialmente, na adesão de plaquetas. A Hiperuricemia é um fator de risco independente para a doença cardiovascular e renal. Hipertensos com hiperuricemia têm risco aumentado cerca de 3 a 5 vezes de desenvolver doença arterial coronária ou AVC. No grupo de hipertensos noturnos havia um aumento da rigidez arterial, dado que estes apresentavam valores elevados da onda de pulso carótida-femural e aumento da espessura da intima-média da carótida (marcadores de lesão

de órgão-alvo). De realçar ainda, que nos homens houve correlação positiva entre o rácio de albumina:creatinina (LOA renal precoce) e a pressão arterial sistólica noturna. Por sua vez, o estudo de Framingham mostrou existir uma correlação entre níveis elevados de pressão arterial sistólica e pressão de pulso e as dimensões da aurícula esquerda. Porém, este estudo evidenciou que a pressão arterial sistólica noturna, ao contrário da diurna, estava fortemente correlacionada com o índice de volume auricular esquerdo. Assim, conclui-se que a presença de HTAN, pelas lesões subclínicas associadas, está associada a distúrbios morfológicos e funcionais do aparelho cardiovascular e a MAPA surge como ferramenta essencial para revelar este subgrupo de pacientes com risco cardiovascular aumentado (13).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é um fenótipo reportado como um poderoso preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade em todas as causas, na população generalizada ou em pacientes com hipertensão. A severidade da pressão de enchimento em combinação com variáveis não hemodinâmicas como a genética, etnia e fatores humorais têm papel crucial no desenvolvimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo. Numerosos estudos relacionam a hipertrofia de ventrículo esquerdo com a variação da pressão arterial circadiana, obtida através da MAPA. A maioria dos estudos recentes aponta a pressão arterial noturna e a queda da pressão arterial durante a noite como fortemente relacionadas com a hipertrofia ventricular esquerda (32).

Mais recentemente, num estudo com 223 pacientes que realizaram MAPA, a hipertensão noturna, ao contrário do não dipping, foi associada ecograficamente à hipertrofia ventricular esquerda, independentemente da existência ou não de terapia anti-hipertensiva (1). A hipertrofia ventricular esquerda não é apenas importante no tratamento clínico da hipertensão, mas é na associação com prognóstico adverso. Regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo é atualmente aceite como forma de melhorar o prognóstico, além do controlo da pressão arterial (5).

O aumento da incidência e prevalência da obesidade está a tornar-se numa epidemia mundial. Mais de 35% dos adultos tem sobrepeso ou obesidade e este número continua a crescer. Estima-se que cerca de 75% de casos de Hipertensão essencial sejam dependentes de fenótipos com sobrepeso ou até mesmo obesidade. Os mecanismos envolvidos que levam do excesso da adiposidade à hipertensão incluem o excesso de ingestão de sal, a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, excesso de sobreatividade do sistema nervoso simpático, a falta de péptidos cardíacos natriuréticos e outros, que conduzem ao aumento da pressão arterial e conseqüente dano cardíaco (34). A obesidade é um importante fator preditor, independentemente da pressão arterial e de hipertrofia ventricular esquerda. Obesos e pacientes com síndrome metabólico são frequentemente não dippers e têm pressão sanguínea sensível ao sal. Dada a relação intrínseca entre a obesidade e hipertensão, que muitas vezes são síncronas, torna-se difícil distinguir o verdadeiro desencadeante da hipertrofia ventricular. De qualquer forma, estas variáveis influenciam-se mutuamente, e em associação

com a síndrome da apneia do sono e o estado de sensibilidade ao sal, contribuem para a hipertrofia ventricular esquerda (5).

Um estudo envolvendo 1841 pacientes avaliou a associação entre o IMC e principais parâmetros do MAPA. Observou-se uma associação entre o IMC e a pressão de pulso das 24 horas, em pacientes hipertensos não tratados. Verificou-se em pacientes com IMC adequado, uma relação negativa entre IMC e PAD e uma relação positiva entre o o IMC e pressão de pulso. Por sua vez, pacientes com sobrepeso ou obesidade tinham um aumento da PAS com o aumento do IMC e, apesar de motivos diferentes, também tinham relação com a pressão de pulso. Isto pode dever-se a sobrecarga de volume que é causada pelo efeito retensivo do sódio, vasodilatação periférica e a diminuição da pressão arterial diastólica. Esta associação entre o IMC e a pressão de pulso em pacientes hipertensos não tratados, contribui para o aumento da sobrecarga cardíaca e o desenvolvimento clínico ou subclínico de remodelação de órgão cardíaco. No caso dos pacientes hipertensos medicados não houve relação entre o IMC e a pressão de pulso diurna e das 24h, dado que os anti-hipertensores baixam principalmente a pressão arterial sistólica. No entanto, existiu uma correlação entre o IMC de pacientes hipertensos com excesso de peso ou obesos e a pressão sanguínea noturna, associando também uma maior prevalência de padrão não dipping. Podemos justificar esta relação tendo em consideração que a toma dos anti-hipertensores foi maioritariamente de manhã (não cobrindo as 24h e assim prejudicando os valores noturnos) e a elevada adiposidade que associada a um aumento do volume extracelular aumenta a resistência relativa à terapia. Considerando a importante relação entre o IMC e a pressão noturna, apenas detetada através da MAPA, é recomendada a monitorização de pressão arterial durante as 24h em sujeitos com IMC >25, mesmo naqueles com aparente controlo de pressão arterial diurna (34).

Uma investigação na população de Pamela procurou avaliar a relação a variação da pressão arterial e os danos cardíacos subclínicos. Para tal, realizaram a MAPA e Ecocardiograma duas vezes, com um intervalo de tempo de 10 anos em 1682 sujeitos. Houve uma incidência de novos casos de hipertrofia do ventrículo esquerdo em cerca de 243 sujeitos dos 978 que inicialmente tinha massa ventricular esquerda normal. Os resultados obtidos evidenciaram que: 1) os valores da pressão arterial sistólica noturna (média, valor mínimo e a queda da pressão) se relacionam significativamente com a massa ventricular esquerda; 2) tanto a média como a mínima pressão arterial sistólica noturna, são significativamente superiores nos sujeitos que desenvolveram hipertrofia ventricular esquerda, e pelo contrário, não houve qualquer relação com a queda da pressão arterial noturna; 3) através da regressão de poisson, tanto a média da pressão noturna como a mínima sistólica noturna, revelaram ser fortes preditores de novos casos de hipertrofia ventricular esquerda; 4) após o ajuste de variáveis, o aumento de cerca de 10 mmHg na pressão arterial noturna média e valores muito baixos de mínimas de sistólicas noturnas, conferiam um aumento de 10% e 15% no risco de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda. Os autores concluíram que na sua amostra, o valor da pressão arterial noturna constitui um melhor preditor do desenvolvimento de

hipertrofia ventricular esquerda, quando comparado com a percentagem de declínio da pressão arterial durante a noite. Estas conclusões têm importantes implicações para a otimização da prevenção cardiovascular na população generalizada (32).

Num sub estudo da investigação Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), um aumento de cerca de 10 mmHg na pressão arterial sistólica noturna era melhor preditora da todas as causas de morte, principalmente de mortes cardiovasculares, e de eventos cardiovasculares, quando comparado com o mesmo aumento na pressão arterial sistólica diurna. Importa realçar que o padrão Reverse Dipping, ou seja, uma pressão arterial noturna superior a uma pressão arterial diurna, revelou ser um bom preditor da mortalidade total e dos eventos cardiovasculares em modelos ajustados. Na mesma investigação, o padrão não dipping ou o rácio de pressão arterial noite-dia eram menos consistentes que a pressão arterial noturna, na previsão da mortalidade cardiovascular e de eventos cardiovasculares não fatais. A HTAN usando valores absolutos de pressão arterial noturna é melhor preditora da HVE do que o padrão de pressão arterial não dipping. A somar a isso, a HTAN expressa quer em forma de categórica ou forma contínua, está fortemente associada com a mortalidade e/ou ocorrência de eventos cardíacos. Estas conclusões, em conjunto com resultados semelhantes de outros estudos, contribuem para a ideia de que a pressão arterial durante a noite, independentemente da pressão diurna, pode ser um melhor preditor da mortalidade e/ou ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, do que a pressão arterial diurna. Assim, na prática clínica, deve ser dada mais ênfase aos valores absolutos da pressão arterial noturna, isto é, à Hipertensão noturna, do que propriamente à queda ou não da pressão arterial noturna (2).

A MAPA fornece-nos valores da pressão arterial ao longo de 24 horas, sendo que, tanto os valores de pressão arterial durante a noite, como o dipping noturno, foram reportados como importantes preditores do risco cardiovascular e do prognóstico. Contudo, tanto a hipertensão noturna como o não dipping se apresentam frequentemente em conjunto, e a sua associação pode confundir o risco e o prognóstico individual. Tendo por base o registo de MAPAs espanhol foram estudados cerca de 99884 pacientes, 37096 não tratados e 62788 tratados com anti-hipertensivos, sendo divididos em 4 grupos: grupo 1 (pressão arterial noturna normal e perfil dipping normal), grupo 2 (pressão arterial noturna normal e perfil não dipping), grupo 3 (pressão arterial noturna elevada e perfil normal dipping) e grupo 4 (pressão arterial noturna elevada e padrão não dipping). O grupo com pressão arterial noturna elevada e padrão não dipping mostrou ser o que tinha maior proporção de doentes cardiovasculares e com elevados riscos cardiovasculares. O grupo que apresentava apenas o padrão não dipping como anormalidade foi mais associado ao sexo feminino, a redução da função renal e a eventos cardiovasculares prévios, o que sugere que doenças renais ou cardiovasculares contribuem mais para a diminuição da queda fisiológica da pressão arterial noturna, possivelmente devido a distúrbios da função do sistema nervoso simpático. Por sua vez, o grupo que tinha apenas a hipertensão noturna estava mais associado com o sexo masculino,

tabagismo e aumento da excreção da albumina urinária. Tal sugere que a elevação da pressão noturna (valor de pressão arterial mais próxima da pressão arterial basal) traduz diretamente lesão no órgão, como ocorre no caso da lesão renal, que provoca albuminúria. Assim, concluiu-se que o padrão não dipping está mais relacionado com doenças mais avançadas (função renal reduzida e evidência clínica de doença cardiovascular), enquanto a hipertensão noturna está mais associada a albuminúria, ou seja, ao início das lesões do órgão alvo e a patologia inicial subclínica. No entanto, o pior perfil cardiovascular, marcado por fatores de risco como a idade, IMC, duração da hipertensão, diabetes tipo 2, lesão de órgão alvo (hipertrofia do ventrículo esquerdo, microalbuminúria e diminuição da função renal) e história de doença cardiovascular prévia, foi encontrada em pacientes com hipertensão noturna e perfil não dipping. Nos pacientes tratados com anti-hipertensivos a hipertensão noturna estava também ela associada com a diabetes, ao contrário do padrão não dipping (30).

Relativamente ao mesmo estudo, pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares têm mais hipertensão noturna e padrão não dipping, quando comparado com pacientes sem eventos cardiovasculares. As variáveis não são claramente independentes, uma vez que pacientes com hipertensão noturna são mais suscetíveis a terem um padrão não dipping e sujeitos com padrão não dipping apresentam valores de pressão arterial noturna superiores. O registo de MAPAs espanhol evidenciou que pessoas com padrão não dipping têm média de pressão arterial noturna 10-15mmHg superior a pessoas com padrão dipping. Quando estes dois parâmetros derivados da MAPA foram analisados na regressão multivariada, o valor absoluto de pressão arterial noturna foi preditor da mortalidade de eventos cardiovasculares, no entanto, o padrão não dipping perdeu um pouco do seu valor preditivo, especialmente nos eventos não fatais. Na mesma linha, Hansen e seus colegas num estudo de revisão recente, demonstram que tanto a pressão arterial noturna como o padrão não dipping se associam a mortalidade por todas as causas e a eventos cardiovasculares, embora o primeiro seja um melhor preditor. Uma investigação recente acrescenta uma informação relevante, pois descobriu que em pacientes com HTAN dippers e não dippers, não existem diferenças na massa ventricular esquerda, espessura da íntima-média da carótida e excreção de albuminúria. Tal conclusão levanta questões acerca da validade prognóstica do status não dipping (30).

3.1. Hipertensão Noturna e AVC

O Acidente Ascular Cerebral (AVC) é uma condição que ameaça a vida e ocorre quando parte do suprimento sanguíneo do cérebro é cortado. Trata-se de uma emergência médica, sendo que quanto mais rápido for o tratamento, menores são as sequelas para o paciente. Os sintomas podem ser identificados pelo famoso FAST (Face, Arms, Speech, Time) ou seja, perante a observação de queda da comissura labial, fraqueza ou imobilidade de um

dos membros superiores e discurso lentificado ou impercetível, devem ser ativados os recursos necessários para o tratamento do paciente (28).

Tal como todos os órgãos, o cérebro precisa de oxigénio e nutrientes obtidos através da circulação sanguínea. No caso de o suprimento sanguíneo estar restrito ou bloqueado, os neurónios e outras células cerebrais começam a morrer e ocorre dano cerebral. O AVC pode ser classificado em AVC isquémico, quando o suprimento sanguíneo é obstruído por um coágulo, ou AVC hemorrágico que ocorre quando os vasos sanguíneos que abastecem as células cerebrais rebentam, causando hemorragia cerebral (28).

Em Portugal, as doenças vasculares, como o AVC e doença isquémica cardíaca são as que mais contribuem para a mortalidade total no aparelho circulatório. Além disso, o AVC constitui uma das principais causas de morbimortalidade em Portugal. Contrariamente à maioria dos países europeus, a taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares é superior à de doenças isquémicas do coração (incluindo o enfarte agudo do miocárdio). O risco de AVC em Portugal é muito elevado e as estatísticas comprovam que é das doenças que causam maior mortalidade e comorbilidade. Contudo, tem havido um decréscimo ao longo dos últimos anos na mortalidade por doenças cerebrovasculares, sendo que em 2013 registaram-se em Portugal 11751 mortes. A recente introdução dos novos fármacos anti-trombóticos orais não cumarínicos contribui para esta redução, no entanto, é exigida uma monitorização cuidadosa, pois pode aumentar a incidência de AVC hemorrágico (29).

Routledge e seus colegas reportaram que um decréscimo na queda da pressão arterial noturna contribui para as lesões de órgão alvo e especialmente para as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Uma variação anormal da pressão arterial noturna mostrou estar associada com a hipertrofia ventricular esquerda, défices cognitivos, enfarte cerebral silencioso, microalbuminúria e aumento da espessura da íntima-média da carótida. Além disso, a pressão arterial noturna mostrou ser um preditor independente de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos (22).

Os eventos cardiovasculares ocorrem mais frequentemente nas primeiras horas da manhã, porque acompanham também a elevação fisiológica matinal da pressão arterial. Foram estudados cerca de 519 idosos hipertensos quanto ao risco de desenvolver AVC, tendo-se confirmado que elevação da pressão arterial matinal está relacionada de forma independente com o risco de AVC. Sabe-se ainda a elevação da pressão arterial matinal está frequentemente associada com o padrão extreme-dipper. Um estudo anterior, também em pacientes idosos hipertensos, indica que pacientes extreme dippers, além de maior risco de AVC, apresentam também pior prognóstico. Ao avaliar os padrões noturnos e a ocorrência ou não de elevação da pressão arterial matinal, concluiu-se que o padrão em si é menos importante, comparativamente à existência de elevação da pressão arterial matinal para o risco de AVC. O maior risco de AVC nos extreme dippers pode dever-se ao aumento da pressão arterial matinal ser maior nestes casos, ou então, devido a períodos de hipoperfusão por

Hipertensão Arterial Noturna

diminuição da pressão arterial noturna. A elevação da pressão arterial matinal pode ser um fator desencadeante para o AVC, através de um mecanismo hemodinâmico que provoca um aumento de forças de cisalhamento sobre as placas arterioscleróticas, ou através de outros fatores como o aumento da atividade simpática, hiperatividade plaquetária, hipercoagulabilidade, hipofibrinólise, aumento da viscosidade sanguínea e aumento dos espasmos vasculares. A elevação da pressão arterial matinal está também associada ao aumento da lesão de órgão alvo. O controle da elevação da pressão arterial matinal pode ser conseguido através de anti-hipertensores, o que reduz o risco de desenvolvimento de AVC e melhora o prognóstico associado (35).

Kario e colegas acompanharam uma amostra japonesa composta por 575 indivíduos com idade ≥ 50 anos, dividindo-os em grupos conforme, o decréscimo noturno da PAS. Após 41 meses, observaram que a incidência de AVC foi de 12% nos indivíduos extreme dipper, 6,1% nos indivíduos dipper, 7,6% nos indivíduos não dipper e 22% nos reverse dipper. Com dois anos de seguimento, a incidência de AVC é superior em indivíduos com padrões anormais de ciclo circadiano da pressão arterial, sendo principalmente significativo nos padrões mais extremos, uma vez que chega a ser duas vezes superior nos extreme dippers e mais de três vezes superior nos reverse dippers (11).

O mecanismo exato do reverse dipping está ainda aberto a validação. Diversas explicações com a ativação persistente do sistema nervoso autonómico simpático e atividade alfa 1 adrenérgica durante a noite podem contribuir para tal. A tensão de cisalhamento nas placas ateroscleróticas das paredes dos vasos cerebrais durante a noite, o aumento da atividade adrenérgica e plaquetária e a viscosidade sanguínea no início da manhã podem induzir um estado de hipercoagulabilidade e aumentar a vulnerabilidade ao AVC. Lesões locais podem ser fatores que contribuem para este fenómeno. Além disso, pacientes lesões lacunares tendem a apersentar um padrão reverse dipper e níveis aumentados de noradrenalina (36).

Nakamura e colegas acompanharam indivíduos com história prévia de AVC e observaram que a taxa de recorrência de evento isquémico era superior em indivíduos com queda acentuada de pressão arterial noturna e em tratamento anti-hipertensivo. Embora o controle dos níveis pressóricos seja uma medida eficaz para a prevenção de novos eventos, uma agressiva terapia anti-hipertensiva pode colaborar para uma hipoperfusão cerebral e, conseqüentemente, agravar o processo isquémico, contribuindo para o desenvolvimento de déficit cognitivo. Assim, a Isquémia cerebral e possível enfarte dessa região pode resultar da interação entre excessiva queda da pressão arterial durante o sono, aliada ao efeito dos anti-hipertensivos (11).

Um estudo realizado com 80 idosos com e sem AVC mostrou que uma diminuição do dipping noturno da pressão arterial sistólica e pressão de pulso, mais do que a própria elevação da pressão arterial diurna ou das 24h, está associada a maior atrofia cerebral. Esta

atrofia ocorre maioritariamente na região fronto-parietal e é independente do AVC. Tanto o dipping noturno como a atrofia cerebral estão associados às funções cognitivas e físicas. Os resultados do estudo revelam que o dipping noturno está mais relacionado com a atrofia cerebral e as funções físicas (maior lentidão da marcha, pior desempenho nas atividades instrumentais da vida diária e pior prognóstico funcional após AVC), enquanto que a elevação da pressão arterial se relaciona com a perfusão e a função executiva. Os mecanismos subjacentes são desconhecidos, porém pensa-se que a falta de dipping noturno leve a alterações patológicas da vasculatura, que podem conduzir a morte neuronal e contribuem para a atrofia da matéria branca cerebral. Também é possível que indivíduos com AVC tenham uma predisposição hormonal ou estrutural acrescida para submeter a substância branca a padrões não dipping, ou seja, de maior atrofia. O estudo demonstrou ainda que o dipping, mais do que a elevação da pressão arterial, deve ser tido em consideração na avaliação clínica de pacientes com alto risco de limitações físicas e cognitivas (37).

No estudo de Ohasama, no Japão, foram seguidos 1430 sujeitos ao longo de 10 anos, tendo sido estudada a incidência de AVC e a sua relação com outras variáveis. Não se verificou uma associação significativa entre o risco de AVC e o declínio da pressão arterial noturna ou o pico matinal de pressão arterial. Porém, o risco de enfarte cerebral era superior nos indivíduos com quedas de pressão arterial inferiores a 10%, quando comparados com indivíduos com quedas de pressão arterial noturna superiores a 10%. Observou-se ainda que, apesar de não se associar ao risco de enfarte cerebral, um pico matinal de pressão arterial maior está associado a um maior risco de hemorragia cerebral. De igual forma, hemorragia cerebral ocorreu mais frequentemente em indivíduos com padrões extreme dipper, do que em não dippers. Assim, os autores concluíram que um distúrbio do declínio da pressão arterial noturna se encontra associado ao enfarte cerebral, enquanto que o pico matinal da pressão arterial e um declínio extremo da pressão arterial noturna (extreme dipper), se encontram mais associados a hemorragia cerebral (38).

Cerca de 371 pacientes chineses hipertensivos de Shanghai foram estudados quanto às características demográficas, informações clínicas, pressão arterial noturna e medicação, com o objetivo de avaliar a relação entre a pressão arterial noturna e o AVC hemorrágico. Os resultados obtidos revelaram que o padrão reverse dipping está associado a um maior risco de hemorragia intracerebral espontânea, mas não há relação com o volume do hematoma ou o uso de 3 anti-hipertensivos. Este estudo sugere ainda que a cronoterapia pode ser efetiva na normalização do ritmo anormal da variação circadiana da pressão arterial nestes pacientes (22).

Tsivgoulis e seus colegas demonstraram que uma diminuição na queda da pressão arterial está também relacionada com o risco de ocorrência de hemorragia cerebral espontânea, mas não se relaciona com o local da hemorragia cerebral. Pelo contrário, os estudos feitos por Yamamoto e seus colaboradores apontam para uma relação entre o

Hipertensão Arterial Noturna

decréscimo da queda da pressão arterial e o local da hemorragia, sendo mais propício ocorrer no tálamo e ponte cerebral (22).

Ohwaki e seus colaboradores concluíram que no caso de hemorragia cerebral espontânea, uma elevação da pressão arterial noturna está associada de forma significativa a um aumento do volume do hematoma (22).

Micro hemorragias cerebrais são acumulações focais de macrófagos, contendo hemossiderina no espaço perivascular de pequenos vasos no cérebro, o que resulta no extravasamento de sangue, devido a alterações da estrutura da microvasculatura causada pelos elevados níveis de pressão arterial. A relação entre pacientes com AVC isquêmico com padrão reverse dipping e micro hemorragias cerebrais foi demonstrada num estudo, no qual esta relação permaneceu significativa após ajuste de variáveis como fatores de risco cardiovascular e pressões arteriais sistólicas e diastólicas das 24 horas. Tal tem implicações clínicas importantes, dado que a hipertensão sustentada está associada a pequenas hemorragias cerebrais e frequentemente os padrões noturnos são desvalorizados pelos médicos e desconhecidos pelos pacientes. Nesta linha Deve promover-se a educação do paciente para esta nova realidade e aplicar MAPAs para conseguir prever melhor as doenças cerebrovasculares associadas a microhemorragias. Para tal, é necessário realizar mais estudos que permitam confirmar esta generalização (36).

4. Hipertensão Noturna e Diabetes Mellitus

Estima-se que em 2013 existissem aproximadamente 382 milhões de pessoas com diabetes, sendo que, 46% não estariam diagnosticadas. Estimativas apontam para um aumento de cerca de 55% até 2035, atingindo 592 milhões de pessoas. No entanto, este aumento ocorre sobretudo nos países em desenvolvimento, já que em países europeus se estima apenas um aumento de 22.4%. Posto isto, é possível afirmar convictamente que a Diabetes representa uma pandemia em crescimento, com enormes custos para a sociedade (39).

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica que ocorre quando o corpo não consegue produzir insulina, ou não produz insulina eficientemente. A insulina é uma hormona produzida no pâncreas, que permite a glicose passar do sangue para as células, onde é convertida em energia que é posteriormente usada na função tecidual e muscular. A não absorção de glicose pelas células leva a uma hiperglicemia, que ao longo do tempo provoca danos nos tecidos e graves complicações. Classicamente, a diabetes classicamente pode ser dividida em 3 tipos: Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2 e a Diabetes Gestacional (39). Relativamente à hipertensão arterial noturna, interessa analisar as duas primeiras, dada a sua prevalência e importância.

Pessoas que sofrem de diabetes estão em risco de desenvolver um elevado número de problemas incapacitantes, que podem ameaçar a sua vida. Elevados níveis de glicémia provocam doenças que afetam o coração, os vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. Diabéticos estão mais suscetíveis a desenvolver infeções, doenças cardiovasculares (angina, enfarte do miocárdio, AVC, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva), doença renal (nefropatia diabética, doença renal crónica), retinopatia com perda de visão focal ou até mesmo total (cegueira), neuropatia, que leva a disfunção digestiva, urinária, erétil, entre outras. A neuropatia periférica provoca dor, parestesias e perda da propriocepção com lesões e ulcerações não sentidas (doença do pé diabético). Em última instância, pode levar a amputação dos membros inferiores. Pacientes com diabetes têm risco de amputação 25 vezes superiores a pacientes não diabéticos. A DM complica cerca de 40% dos pacientes com SAOS, além disso, surge muitas vezes associada a gengivites, havendo maior probabilidade de perder dentes e aumentar o risco cardiovascular (miocardites associadas a gengivites) (39).

A hipertensão noturna é mais frequente em diabéticos quando comparados com não diabéticos, em parte devido à disfunção autonómica. Muitos estudos demonstraram o valor preditor de eventos cardiovasculares da pressão sanguínea noturna em pacientes com diabetes mellitus (40).

No estudo Jackson Heart, a elevada prevalência de hipertensão noturna isolada pode ser um reflexo dos elevados valores de glicose, comparativamente a uma coorte chinesa, uma

vez que há evidência que pacientes com diabetes têm elevados níveis de hipertensão noturna e menos dipping, quando comparados com pacientes não diabéticos (16).

4.1. Hipertensão Noturna na Diabetes tipo 1

DM tipo 1 é causado por uma reação autoimune em que as próprias defesas do organismo atacam as células beta do pâncreas, produtoras de insulina. Ao fim de algum tempo, o corpo deixa de produzir a quantidade de insulina necessária, o que leva ao descontrole dos valores de glicose sanguínea. Esta patologia pode afetar pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente em crianças e jovens adultos. Alguns sintomas frequentes são sede excessiva, boca seca, micções frequentes, cansaço e falta de energia, perda de peso súbita, infecções recorrentes e visão obnubilada. O tratamento inclui a realização de injeções de insulina todos os dias. Com insulino terapia e controle adequado de glicémias, dietas saudáveis e exercício regular estas pessoas podem ter uma vida normal (39).

Diabetes Mellitus tipo 1 é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Pacientes diabéticos têm 2 a 10 vezes maior risco de desenvolver lesões ateroscleróticas, quando comparados com população saudável. Lesões ateroscleróticas a nível endotelial começam na infância e evoluem rapidamente na presença de fatores de risco como a hipertensão. A prevalência hipertensão em adolescentes é de 8%, porém a prevalência de hipertensão em adolescentes com diabetes tipo 1 de 22%, e em adolescentes com diabetes tipo 2 é de 73%, logo, justifica-se a realização de MAPA em todos os adolescentes com DM (41).

A hipertensão é um fator de risco altamente prevalente para a doença cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 1(42). Num estudo com 82 crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1, a hipertensão noturna, definida como a pressão ambulatorial durante a noite >95% do percentil para a norma pediátrica, encontrava-se significativamente associada a um aumento da espessura da íntima-média da artéria carótida (1). A espessura da íntima-média da carótida é usada como marcador do dano vascular em hipertensos, encontrando-se aumentada em crianças com doenças com risco cardiovascular aumentado, como diabetes e hipercolesterolemia familiar. Outro estudo demonstrou maior espessura da íntima-média da carótida em pacientes com diabetes, quando comparado com sujeitos normais, sendo espessura ainda maior em diabéticos do tipo 1 com complicações como a hipertensão noturna ou nefropatia. Tal sugere que a hipertensão noturna influencia o desenvolvimento e progressão da aterosclerose em pacientes pediátricos com diabetes tipo 1, e demonstra que a hipertensão noturna é um fator fortemente relacionado com lesões do órgão alvo. Os autores descartaram a interferência da dislipidemia no valor da espessura da íntima-média da carótida. Portanto, pode concluir-se que este estudo evidenciou uma relação entre pressão sanguínea noturna e a espessura da íntima-média da carótida. As conclusões do estudo sugerem ainda que a hipertensão noturna pode ser um preditor indireto

do grau de aterosclerose em pacientes pediátricos com diabetes tipo 1, o que reforça a importância da realização da MAPA em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 (41).

Oliveras e colaboradores realizaram um estudo envolvendo cerca de 40 crianças e adolescentes com DM tipo 1 entre os 8 e os 17 anos procurou-se detectar anormalidades da pressão sanguínea usando MAPA, bem como determinar a sua relação com a microalbuminúria e outros parâmetros diabéticos. Os resultados encontrados corroboram estudos anteriores, verificando-se que as crianças diabéticas apresentaram perfis circadianos anormais de pressão arterial tanto sistólica como diastólica, com elevada percentagem de falha na queda da pressão arterial noturna (padrão não dipping). Na mesma linha, os resultados obtidos por Markuszeusk evidenciam um aumento de prevalência de não dippers em diabéticos. O padrão não dipping e o aumento da pressão noturna estão associados a alterações estruturais das artérias e ao aumento do seu tônus vascular. Estas alterações determinam lesões de órgão alvo, como a microalbuminúria e a HVE e aumentam o risco cardiovascular (42). Em pacientes diabéticos tipo 1 foi demonstrado que a pressão noturna sistólica precedia o desenvolvimento de microalbuminúria e, portanto, era um marcador ainda mais precoce de lesão de órgão alvo (33).

A elevação da pressão sanguínea promove o desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares, tais como a nefropatia e retinopatia. Sabe-se que ao longo do tempo cerca de pelo menos 1/3 dos pacientes com DM1 vão sofrer danos renais após o início da doença. A nefropatia diabética começa com o desenvolvimento de microalbuminúria, assim, tanto a hipertensão como a microalbuminúria são fatores de risco major em pacientes jovens com DM1. Muitos estudos revelaram que o controlo restrito de níveis de glicose e de pressão sanguínea reduz significativamente a incidência e progressão da doença renal nos diabéticos. Muitos estudos mostraram que crianças diabéticas tendem a apresentar dano renal (presença de microalbuminúria) devido ao mau controlo da diabetes, como também devido ao comprometimento da queda da pressão noturna. No estudo de Oliveras e colaboradores, os valores da microalbuminúria eram mais frequentemente associados aos não dippers do que aos dippers no grupo dos diabéticos. É espèculavel que pacientes diabéticos tenham o tônus do sistema nervoso simpático aumentado, inclusive nos vasos renais. A vasoconstrição renal resulta numa diminuição da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de sódio, causando albuminúria e dano renal progressivo. Assim, a nefropatia diabética pode estar relacionada com valores de pressão arterial noturna aumentada e padrões anormais como o não dipping (42).

Neste estudo foi encontrada uma correlação positiva entre a pressão sanguínea sistólica noturna e o IMC. A necessidade de insulina em sujeitos obesos é maior devido à resistência à insulina, que ocorre frequentemente em sujeitos com IMC aumentado. A condição de diabetes não controlada ao longo do tempo vai causar distúrbios vasculares e dano endotelial, que provoca alterações da pressão arterial e grandes dificuldades no seu controlo. Estes pressupostos vão ao encontro dos resultados que sugerem que pior controlo

glicémico, ou seja, valores elevados de Hemoglobina Glicada, se associam significativamente a valores elevados de pressão sanguínea sistólica e diastólica, tanto diurna como noturna (42).

Considerando os resultados previamente apresentados, surgem algumas recomendações para a prática clínica. Especificamente, realça-se a importância do diagnóstico precoce e apropriado de hipertensão nos jovens diabéticos, usando a MAPA e a AMPA, bem como o seguimento a longo prazo destes pacientes. Importa que os mesmos concretizem alterações no seu estilo de vida, principalmente no padrão alimentar, por forma a prevenir hiperglicémias e diminuir o risco de desenvolver complicações crónicas (42).

4.2. Hipertensão Noturna na Diabetes tipo 2

No que diz respeito ao Diabetes Mellitus tipo 2, esta é a forma mais comum da diabetes. Ocorre usualmente nos adultos e idosos, mas está a aumentar a sua prevalência em adolescentes e crianças. Neste tipo de diabetes o corpo consegue produzir insulina, mas não é suficiente ou o corpo é incapaz de responder aos seus efeitos, pois pode ter desenvolvido resistência à insulina. Muitas pessoas podem ter a doença, mas esta não estar diagnosticada, pois os sintomas podem levar anos a aparecer ou ser reconhecidos. Durante o tempo de atraso no diagnóstico, o excesso de glicose provoca danos no organismo. Fatores de risco que levam ao desenvolvimento de DM2 são a obesidade, dietas pobres, inatividade física, idade avançada, história familiar de diabetes e elevados valores de glicose durante a gravidez, que afetam o feto. Ao contrário da diabetes tipo 1, nem sempre necessitam de insulino-terapia e, exceto casos graves, conseguem fazer controlo através da dieta, exercício físico e anti-diabéticos orais. Este tipo de diabetes está a crescer rapidamente em todo o mundo, sobretudo devido ao desenvolvimento económico, envelhecimento das populações, alterações dietéticas, reduções da atividade física e outras alterações do estilo de vida (39).

Existem estudos que demonstram que a queda de pressão arterial noturna é menor nos diabéticos de tipo 2, quando comparado com hipertensos essenciais, o que se relaciona com a hipertrofia ventricular esquerda e nefropatia diabética. Dada a relação entre hipertensão e dano renal em diabéticos, um estudo seguiu 70 pacientes hipertensos com DM tipo 2, comparando pacientes que desenvolveram nefropatia diabética ao longo de dois anos de seguimento, com os que não desenvolveram. Os sujeitos que desenvolveram nefropatia diabética e/ou eventos cardiovasculares tinham valores basais tanto de pressão sistólica como diastólica noturnas superiores e albuminúria anormal. Pacientes que desenvolveram micro ou macroalbuminúria ao longo de 2 anos tinham também aumento da pressão arterial noturna, bem como menor queda da pressão arterial noturna. Concluindo, o estudo sugere que a elevação da pressão sistólica noturna e a perda da queda da pressão arterial sanguínea precede o desenvolvimento de nefropatia diabética e de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos, com diabetes tipo 2 e normoalbuminúricos (43).

Hipertensão Arterial Noturna

Palmas e seus colegas reportaram que elevação da pressão arterial noturna prediz de forma independente a progressão da albuminúria em idosos de com diabetes tipo 2. Uma inversão do perfil de pressão arterial dia-noite mostrou estar relacionada com dano renal em diabéticos e revelou ser mais causa do que consequência de nefropatia diabética (43).

Recentemente, foi descrito que pacientes diabéticos com pressão sistólica noturna superior a 140 mmHg têm um grande aumento na prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (43). Bouhanick e colaboradores mostraram que o aumento da pressão noturna sistólica de cerca de 10 mmHg aumentava a ocorrência de eventos cardiovasculares em cerca de 35% em indivíduos diabéticos e hipertensos (41).

A inexistência da queda fisiológica noturna da pressão arterial (não dipping) ocorre em pacientes com diabetes tipo 2 complicados com neuropatia, disfunção do sistema nervoso autônomo e apneia obstrutiva do sono (8). Neuropatia autonômica pode ser uma via através da qual a hiperglicemia irá elevar a pressão sistólica noturna, uma vez que se relaciona quer com o aumento da massa ventricular esquerda, quer com o decréscimo da queda da pressão sanguínea noturna. Outras condições como SAOS e insuficiência renal com retenção de fluidos podem também estar envolvidos (43). A disautonomia em pacientes com diabetes mellitus afeta a sua qualidade de vida e piora o seu prognóstico. A hipotensão ortostática é frequente e está associada a hipertensão arterial em supino ou elevação da pressão arterial conhecido como fenômeno Hip-Hop. A administração de anti-hipertensivos durante o dia pode causar ou piorar a inversão do ritmo circadiano da pressão sanguínea e causar elevações da pressão sanguínea durante a noite, o que aumenta o risco cardiovascular e piora a lesão do órgão-alvo (44).

Redução eficiente na pressão noturna por métodos como dose de anti-hipertensivo ao deitar, determinado por MAPA, mostrou reduzir o risco cardiovascular em casos de hipertensão resistente ou hipertensão complicada por DM (45).

Foi realizado um estudo aleatório transversal, com o objetivo de estudar o efeito da alteração do tempo da administração do anti-hipertensor (manhã ou deitar) na população com DM2 e hipertensão noturna. O estudo incluía 41 pacientes com DM2 e hipertensão noturna. Os pacientes tomaram anti-hipertensores ao acordar ou ao deitar durante 8 semanas, seguido de 8 semanas no regime inverso. A administração de anti hipertensores ao deitar reduziu significativamente a pressão sistólica noturna e das 24 horas. Não houve diferenças da elevação da pressão ao amanhecer entre os diferentes regimes. Os níveis de proteína C reativa e de fibrinogênio são marcadores de risco de doenças cardiovasculares e ambos foram associados a não dipping. Apenas os níveis de proteína C foram significativamente menores no regime de administração de anti hipertensor ao deitar, o que indica um efeito de baixo grau na inflamação. O tratamento anti-hipertensivo, principalmente o uso de IECAs, é conhecido por reduzir a excreção urinária de albumina. A administração de anti-hipertensor ao deitar aumentou o rácio sódio urinário/creatinina e reduziu a

Hipertensão Arterial Noturna

osmolaridade urinária, ou seja, aumentou a natriurese noturna. Isso em combinação com a redução da pressão noturna sanguínea nas primeiras horas da noite pode ser explicado pelo aumento da renina. Tais resultados podem dever-se tanto ao efeito da administração ao deitar (cronoterapia) como também ao próprio mecanismo de ação dos fármacos que aumentam a renina, sejam eles tiazidas ou IECAs. Assim, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com hipertensão noturna, pode ser favorável a administração de anti-hipertensores ao deitar. O aumento noturno da natriurese poderá refletir o aumento do efeito da administração ao deitar de tiazidas e IECAs, sugerindo potencial da cronoterapia com efeito na pressão sanguínea (40).

Outros estudos estão de acordo com os resultados acima mencionados. Tofé Povedano conduziu um estudo cruzado com cerca de 40 pacientes com DM2 e hipertensão, e foi aleatorizada a toma de olmesartan durante 8 semanas ao deitar e ao acordar, seguido de troca de toma por mais 8 semanas. Concluí-se que a administração ao deitar diminuiu significativamente a pressão sanguínea sistólica noturna. Da mesma forma, num subgrupo do estudo da Monitorización Ambulatoria para Prediccion de Eventos Cardiovasculares (MAPEC) a administração de pelo menos um anti-hipertensor à noite reduziu o risco cardiovascular e melhorou o controlo da pressão sanguínea, principalmente a noturna, em 448 pacientes hipertensivos com DM2. Consequentemente, a Associação de Diabetes Americana recomenda atualmente a administração de pelo menos um anti hipertensor ao deitar (40).

De acordo com Parati e associados, testes não invasivos e poderosos como a MAPA de 24 horas são úteis em todos os diabéticos. Porém, dado o acesso limitado a este exame por parte dos diabéticos, o autor sugere que a programação de MAPA deve ser baseada caso a caso. Devem ser avaliados fatores de risco e fatores chave como eventos clínicos prévios como AVC ou enfarte do miocárdio e a presença de perda de função renal. Na opinião do autor, pacientes com diabetes e hipertensão têm indicação para a realização de MAPA (43). Outros aspetos a ter em consideração são os próprios limites de pressão sanguínea associados aos diabéticos. Talvez seja necessário definir novos valores de limites de pressão arterial tanto no consultório como em ambulatório. Após a eventual mudança para toma de anti-hipertensivo à noite é aconselhada a realização de novo MAPA, para avaliar a normotensão noturna e diurna e observar se atingem valores demasiado baixos de pressão noturna (hipotensão noturna). Caso ocorra aumento da MPAD com a mudança de anti-hipertensores para a noite, talvez seja melhor testar a distribuição de doses entre manhã e noite, potenciando a cronoterapia e avaliando o risco-benefício desta medida (40).

5. Hipertensão Noturna e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), também conhecida como síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono, categoriza-se como um distúrbio respiratório no sono. Durante o sono o paciente exibe apneias ou hipopneias recorrentes devido à estenose completa ou parcial da via aérea superior. O número de recorrências por noite é superior a 30 ou o índice de apneia-hipopneia (IAH) é ≥ 5 vezes por hora e os pacientes queixam-se muito de sintomas clínicos como sonolência diurna ou letargia (46).

Os sintomas típicos de SAOS podem ser subtis, tais como fadiga, problemas de memória ou problemas de concentração. Existem outras características clínicas indicadoras, tais como cefaleias, excesso de sono diurno, apneia e períodos de asfixia durante o sono (47).

O diagnóstico da SAOS passa essencialmente pela história da doença, sinais e sintomas clínicos e resultados da polissonografia. Os critérios de diagnóstico clínico incluem o rousonar durante a noite associado a períodos de apneia, sono durante o dia (score de sono epworth ≥ 9 pontos) e IAH ≥ 5 (46). Enquanto muitos destes sinais podem ser pistas, o diagnóstico definitivo requer uma polissonografia noturna, que permite também classificar o grau de severidade da doença (47). O IAH pode classificar a SAOS numa escala de severidade. A SAOS é ligeira se compreender IAH de 5-15; moderada de 15-30; e grave se >30 . A prevalência em norte americanos e chineses é de 24% e 18.8% em IAH >5 e de 9% e 5.3% em IAH > 15 , respetivamente (46).

Estima-se que a prevalência desta patologia respiratória varie entre 5 e 10% na população global, independentemente de raças ou etnias (48). Ademais, a SAOS representa uma doença pública emergente, devido ao aumento da sua prevalência e ao aumento do risco de hipertensão, depressão, acidente em veículos motorizados, eventos cardiovasculares e mortalidade. Estudos apontam que pacientes com SAOS apresentem um risco seis vezes superior de mortalidade por todas as causas, independentemente dos fatores de risco cardiovascular (47).

A relação entre o SAOS e a Hipertensão, um dos fatores de risco cardiovascular mais prevalentes e estudados, está comprovada cientificamente. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes com HTA possam ter SAOS moderada a grave, enquanto que cerca de 45 a 68% dos pacientes com SAOS têm HTA (6). A coexistência de HTA e SAOS além de frequente, aumenta muito a severidade da lesão dos órgãos alvo (46).

Em Portugal não existem números absolutos relativamente a esta patologia, sendo a sua magnitude desconhecida. A Direção Geral da Saúde, com o apoio da rede de médicos-sentinela, desenvolveu um estudo que visou estimar a prevalência de SAOS na população,

bem como avaliar os fatores mais associados a esta patologia. Este estudo revelou uma prevalência de SAOS na população com mais de 25 anos de apenas 0.89%, sendo superior nos homens (1.47%), no grupo etário entre os 65 e os 74 anos (2.35%) e quase metade (48.4%) era classificada como SAOS grave. As comorbilidades mais frequentemente associadas foram a obesidade (84.6%), a hipertensão arterial (74.8%) e a diabetes mellitus (38.7%). A SAOS grave estava principalmente associada ao sexo masculino (OR 2.6) e à obesidade (OR 4.0). Analisando estes resultados, é muito provável que exista um subdiagnóstico nesta amostra, bem como na população portuguesa em geral. Além do mais, quando comparados com a prevalência de casos graves a nível global, Portugal apresenta uma prevalência extremamente elevada de casos graves. Considerando o subdiagnóstico de SAOS ligeira e moderada, especula-se que a prevalência de SAOS seja de 2.2% e a prevalência de casos graves seja de 20%. Estes números são mais verosímeis, dado que se aproximam dos valores de prevalência dos espanhóis. Notavelmente, cerca de 89.6% dos pacientes com SAOS realiza tratamento, sendo que este valor pode justificar-se tanto pelo fato de quase metade serem casos graves como também pelo facto da prescrição do CPAP ser feita por um médico do serviço nacional de saúde, para usufruir da comparticipação. Seria útil submeter mais portugueses, principalmente jovens com sintomatologia compatível, ao estudo do sono/polissonografia, de modo a diagnosticar e tratar atempadamente mais casos, contribuindo para a redução de complicações e melhoria da qualidade de vida destes pacientes (49).

A SAOS causa microdespertares noturnos e hipóxia intermitente durante o sono, o que provoca lesões em múltiplos órgãos. Os mecanismos subjacentes podem ser a hiper-reatividade simpática, o aumento da excitabilidade dos quimiorreceptores e da pressão negativa intratorácica, a activação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a inflamação e disfunção endotelial e ainda a resistência à insulina (46).

Os mecanismos que correlacionam o SAOS e a hipertensão (resistente ou não) não estão completamente elucidados. Tanto o SAOS como a HTA são doenças poligénicas complexas e a identificação da etiologia genética torna-se difícil quando consideradas isoladamente, e ainda mais difícil quando consideradas em conjunto (50).

A coexistência de SAOS e hipertensão é alta, sendo que a maioria dos pacientes com SAOS é obesa, apresenta resistência a insulina, dislipidemia e outros fenómenos. A hipóxia intermitente provocada pelo SAOS pode estimular o aumento da atividade simpática, com consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, gerando efeitos vasoconstritores poderosos. Os efeitos de vasoconstrição nas artérias glomerulares renais eferentes são maiores que nas artérias glomerulares renais aferentes, assim, a pressão intra-renal aumenta e ocorre sobrecarga do glomérulo, que consequentemente leva a perda de proteínas pela urina e um aumento anormal da filtração da cisteína C. A recorrente apneia e dispneia nos pacientes com SAOS resulta num aumento da pressão intra-torácica, por sua vez, o coração aumenta a libertação do péptido natriuretico arterial, que faz também com que as artérias glomerulares aferentes relaxem e as eferentes contraíam, resultando num aumento

anormal de TFG e causando proteinúria. O rim é um órgão extremamente sensível, pelo que a hipóxia pode levar à inibição do metabolismo renal, produção de radicais livres, causar danos nas células e no citoesqueleto, assim como apoptose. Existe então dano na função e estrutura renal que leva ao aumento da filtração de proteínas (proteinúria). Pacientes com SAOS apresentam frequentemente síndromes metabólicas (obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia), que causam ou agravam o dano renal, o que dificulta a avaliação da relação direta e independente entre a lesão renal e a SAOS. A SAOS pode ser deduzida como fator de risco para o dano renal precoce independentemente da idade, género, IMC, PA e açúcar sanguíneo (46).

Os possíveis mecanismos para o desenvolvimento de HTA na SAOS são o aumento da actividade nervosa do sistema simpático, inflamação, stress oxidativo, disfunção endotelial, espessura vascular, hiperaldosteronismo e expansão de volume (47).

Existem evidências substanciais que demonstram uma associação entre o SAOS e o Hiperaldosteronismo em pacientes com hipertensão resistente. Pensa-se que o excesso de aldosterona, além de aumentar a pressão arterial, promove a acumulação de fluidos no pescoço, o que contribui para aumentar a resistência da via aérea superior e agravar a severidade do SAOS (50).

Os mecanismos supracitados são mediados ou até mesmo potenciados pela obesidade. A obesidade tem papel essencial no desenvolvimento da SAOS, estimando-se que 60 a 90% dos pacientes com SAOS sejam obesos. Recentemente foi proposto que a hipóxia do tecido adiposo possa ser o desencadeador de inflamação na obesidade (48).

Os eventos respiratórios com hipóxia nos pacientes com SAOS e as alterações da pressão intratorácica ativam o limiar de mecanismos intermediários de disfunção cardiometabólica, como a inflamação ou o stress oxidativo. Por fim, faz com que existam alterações agudas na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco, o que propicia o desenvolvimento da doença cardiovascular (48). No paciente com SAOS, especialmente devido a hipóxia intermitente, hipercapnia, ausência da insuflação, microdespertares, ativação excessiva simpática e libertação de fatores vasoativos, existe uma diminuição do normal dipping noturno, desenvolvimento de hipertensão noturna e aumento da pressão sanguínea matinal (51).

Pacientes com SAOS ligeira a moderada tem têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver hipertensão, quando comparados com os que têm IAH de 0. Contudo, o efeito da SAOS na pressão sanguínea é relativamente pequeno e dependente sempre do grau de severidade. Existe uma relação entre a gravidade SAOS e a prevalência e grau de hipertensão (47).

Um estudo coorte proveniente da database da Apneia do Sono Europeia, mostrou recentemente que tanto o IAH como o índice de desaturação estão independentemente

Hipertensão Arterial Noturna

relacionados com a prevalência de HTA. Após uma análise multivariável (tabaco, obesidade, dislipidemia, diabetes), apenas o índice de desaturação se associava de modo independente. Foi relatado que a saturação de O₂ diurna, a saturação média durante eventos respiratórios, a saturação mínima durante o sono e a saturação média durante o REM foram melhores preditores para o desenvolvimento de HTA na SAOS (48).

A SAOS é considerada a causa secundária mais comum da HTA. Apesar do tratamento médico, mais de 50% dos hipertensivos não atinge as pressões arteriais alvo. Apenas 10% tem controle de pressão arterial inadequado, apesar de terapêutica com mais de 3 medicamentos (um dos quais diurético) em doses otimizadas. A este fenômeno dá-se o nome de hipertensão resistente e está associado a uma maior incidência de episódios cardiovasculares e complicações. Estudos mostram elevada taxa de SAOS (>70%) em pacientes com Hipertensão resistente (6). A hipertensão resistente está associada a um risco cardiovascular muito maior e a um mau prognóstico. Assim, é necessário fazer um esforço para a detecção e tratamento da SAOS, de modo a melhorar o seu prognóstico (50).

Foram realizadas MAPAs em pessoas com SAOS e verificou-se que existe uma maior prevalência na ausência da queda fisiológica da pressão noturna, ou seja, padrões circadianos anormais como o não dipper e reverse dipper (47).

A obstrução recorrente da via aérea superior está associada ao surgimento de picos de pressão arterial que ocorrem durante o sono, o que aumenta a probabilidade de hipertensão noturna e padrão não dipping (19).

Síndrome da Apneia obstrutiva do sono é provavelmente uma causa comum de hipertensão noturna isolada. Muitos estudos, mas não todos, demonstram que a SAOS é uma causa major de não dipping (1).

A SAOS está relacionada com múltiplas doenças cardiovasculares, tais como doenças das arteriais coronárias, HTA, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca, AVC e fibrilhação auricular (50). Com o aumento progressivo da gravidade da SAOS existe um risco aumentado de complicações sérias, como doença cardíaca, doença pulmonar, hipertensão, arritmias e AVC (46). Distúrbios respiratórios relacionados com o sono, tal como a SAOS, estão associados tanto a arritmias supra ventriculares como ventriculares, o que explica o risco aumentado de morte súbita observado nestes pacientes (47).

Na SAOS existe ainda um aumento da prevalência de ciclos anormais de pressão arterial com padrões não dipping e até reverse dipping. A elevação da pressão arterial noturna e a atenuação da descida de pressão arterial noturna pode persistir da noite para as primeiras horas da manhã, causando picos de hipertensão arterial durante a manhã. O tratamento com CPAP vai restaurar os padrões normais de sono e prevenir o pico matinal de pressão arterial (51).

Hipertensão Arterial Noturna

A severidade da SAOS está diretamente associada ao grau de elevação de pressão sanguínea, o que sugere que o tratamento do SAOS pode contribuir para a melhoria do controle da pressão arterial. Contudo, o efeito benéfico da pressão positiva contínua da via aérea (CPAP) na pressão sanguínea nos pacientes com SAOS e hipertensão resistente é inconsistente (50). Daskalopoulou reportou que o tratamento com CPAP reduzia a excreção de albumina urinária durante o sono (46).

Numa metanálise foi avaliada a eficácia do CPAP em pacientes com SAOS e HTA resistente. Os autores concluíram que o CPAP reduzia em cerca de 4.78 mmHg na pressão sanguínea sistólica das 24h e cerca de 2.95mmHg na pressão sanguínea diastólica das 24h. No entanto, a redução da pressão sistólica e diastólica noturna não eram significativas, com valores de 1.53 e 1.89 mmHg. Porém, como a diminuição da pressão diastólica em cerca de 2 mmHg diminuía a prevalência de hipertensão em 17%, o risco de doença coronária em cerca de 6% e o risco de AVC ou ataque isquêmico transitório em 15% é aconselhável que, além de fármacos anti-hipertensivos, os pacientes com SAOS e HTA resistente realizem tratamento com CPAP (50).

A metanálise mostrou ainda que o tratamento CPAP em pacientes com SAOS e HTA resistente, apesar de diminuir a pressão diastólica noturna, não diminuiu a pressão arterial diastólica diurna. Estudos anteriores comprovaram que níveis de pressão noturna são melhores preditores de risco cardiovascular, como tal, é importante reduzir e controlar a pressão arterial noturna para diminuir o risco cardiovascular. São necessários mais estudos com elevado número de participantes e maior período de follow-up para avaliar a magnitude do efeito benéfico do CPAP na pressão arterial e na incidência de eventos cardiovasculares, mortalidade, e outros eventos adversos em pacientes com SAOS e HTA resistente (50).

O CPAP é uma estratégia eficiente em pacientes com SAOS. Para pacientes com hipertensão secundária ou complicada pela SAOS, o controle da pressão sanguínea pode ser melhorado se a apneia for eficazmente tratada pelo CPAP. O CPAP pode regular o controle da pressão sanguínea por diversos mecanismos, incluindo a atenuação da hiper-reatividade do sistema nervoso simpático (52). O CPAP é uma terapia que reverte o mecanismo patofisiológico responsável pela hipertensão, e além de reduzir o IAH, consegue reduzir a pressão sanguínea de 24h em 10.5 e 5.7 mmHg na pressão sistólica e diastólica, respetivamente, na ausência de alteração da medicação ou perda de peso (47).

Uma terapia eficaz de CPAP e farmacoterapia anti-hipertensiva são recomendadas no controle da pressão arterial de pacientes com HTA associada à SAOS, uma vez que foi mostrado o efeito sinérgico destas duas terapias. O CPAP previne o colapso da via aérea e previne momentos de hipóxia, equilibrando a atividade do sistema nervoso autónomo e regulando a pressão sanguínea durante a noite. Este é um método eficaz para a diminuição da pressão arterial, principalmente a pressão arterial noturna. (52)

Hipertensão Arterial Noturna

Existe uma melhoria imediata da pressão arterial noturna pelo efeito direto do CPAP, porém, a regulação da pressão arterial diurna é influenciada por mais fatores, envolvendo atividade física, stress emocional, hábitos diários, consumo de álcool ou hábitos tabágicos. Por extensão, o efeito regulador da pressão arterial noturna pelo CPAP pode ter um impacto indireto na pressão arterial diurna aumentada. Os melhores preditores para a redução da pressão arterial diurna pelo CPAP são: uma maior adaptação e eficácia do CPAP, a idade, a severidade da SAOS, duração do tratamento e valores elevados de pressão arterial sistólica (52).

Modificações do estilo de vida, incluindo a restrição dietética de sal, perda de peso, exercício aeróbio e limitação da ingestão de álcool, devem ser recomendadas em todos os pacientes hipertensos com SAOS. Os diuréticos parecem ser a escolha lógica dentro das diferentes classes de anti-hipertensores, pois permitem a redistribuição de fluídos durante o sono (47).

Numa metanálise de 2012 com cerca de 28 estudos, foi demonstrada uma melhoria na pressão arterial com o uso do CPAP, apesar de não ser universal. Os investigadores reportaram uma melhoria significativa da pressão arterial com o CPAP, com reduções superiores na pressão arterial noturna, com cerca de 4.09/1.85 mmHg, em comparação com a pressão arterial diurna com cerca de 2.58/2.01 mmHg.(47)

Em resumo, a redução da pressão arterial com o uso do CPAP é modesta, necessitando de medicação anti-hipertensiva adjuvante. A severidade de SAOS, o valor de pressão arterial basal e a duração do CPAP são fatores a ter em conta para a eficácia da terapia. Dado que a maioria dos estudos apenas têm em consideração o uso de CPAP em 4-5h por noite, e que um indivíduo adulto necessita de 7-8h de sono normal, acredita-se que o CPAP pode ter um papel importante, e não considerado até agora, na redução da pressão arterial e outras complicações da SAOS. Mais importante ainda foi o facto que o tratamento da SAOS demonstrar a redução do risco cardiovascular em diversos estudos (47).

Além de todos os efeitos benéficos à saúde, o CPAP contribui também para uma melhoria da qualidade de vida do paciente. Apesar de por vezes ser difícil a adaptação ao aparelho, existem cada vez mais máquinas e diferentes máscaras que podem ser adaptadas às necessidades individuais e especificidades de cada paciente (47).

O objetivo da deteção precoce de hipertensão e o controlo apropriado com medicação é útil para prevenir complicações cardiovasculares e reduzir custos dos cuidados de saúde. O CPAP em pacientes com SAOS e hipertensão arterial sistólica mal controlada fornece um melhor controlo da sistólica e leva a uma recuperação do padrão noturno dipping, o que resulta numa melhoria do prognóstico (6).

6. Hipertensão Noturna e Doença Renal Crónica

A Doença Renal Crónica (DRC) compreende um espectro de processos fisiopatológicos associados a uma função renal anormal e a um declínio da taxa de filtração glomerular (28). Atualmente, a Doença Renal Crónica é classificada em estadios pela taxa de filtração glomerular (TFG) e pelo grau de albuminúria, como podemos observar na tabela 6.

Tabela 6 - Prognóstico da DRC pela categorização por Taxa de Filtração Glomerular e Albuminúria, KDIGO 2012, (Verde - Risco Baixo, Amarelo-Risco moderadamente elevado, Laranja- Risco Alto, Vermelho- Risco muito elevado)

				Descrição e Categorização da Albuminúria		
				Persistente		
				A1 normal ou ligeiramente aumentada	A2 Moderadamente aumentada	A3 Severamente aumentada
				<30 mg/g ou <3mg/mmol	30-300 mg/g ou 3-30 mg/mmol	≥300mg/g ou ≥30mg/mmol
Descrição e Categorização da Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal ou Alta	≥90			
	G2	Ligeiramente diminuída	60-89			
	G3a	Ligeira a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderada a Severamente diminuída	30-44			
	G4	Severamente diminuída	15-29			
	G5	Falha Renal	<15			

A Doença Renal ou Insuficiência Renal Terminal é definida com taxa de filtração glomerular <15 ml/min/1.73 m² e compatível com classificação de estadio 5 da Doença Renal Crónica. Neste estadio existe uma acumulação de toxinas, líquidos e electrólitos, mais conhecida como Síndrome Urémica, e caso não seja realizado um tratamento substitutivo pode levar à morte do paciente. As técnicas de terapêutica substitutiva da função renal são: Hemodiálise, Diálise Peritoneal ou Transplante renal (28). A DRC é um problema de saúde global e apesar das intervenções para atrasar a progressão da mesma, o estadio terminal ocorre em percentagem significativa nos países industrializados (18).

Hipertensão Arterial Noturna

Portugal, em 2010, apresentava uma tendência de crescimento anual DRC de estadio terminal superior à média dos países da OCDE, apresentando a maior prevalência da Europa. Existem diversos fatores que podem justificar estes resultados, tais como o aumento da esperança média de vida, o aumento das opções e centro terapêuticos de substituição renal, o aumento da prevalência de doenças como a hipertensão e diabetes e o aumento de sobrevida em doenças cardiovasculares e neoplásicas (53).

Em hipertensos com DRC, o ritmo circadiano de pressão arterial exibe uma diminuição na queda da pressão arterial noturna, associada a neuropatia autonómica. Por outro lado, a perda da queda de pressão arterial noturna contribui para a nefropatia, sendo considerada um fator de risco para a progressão desta patologia. Adicionalmente, tem ainda valor prognóstico no que diz respeito à LOA e morbidade cardiovascular em doentes renais crónicos (45).

A ativação do sistema renina-angiotensina tem um papel na patogénese da DRC e nas suas complicações cardiovasculares, através da geração de angiotensina II, um regulador chave da homeostase cardiovascular. O receptor da angiotensina (Ang) II tipo 1 é o grande responsável pela maioria dos efeitos patofisiológicos da angiotensina II. Os Inibidores da Enzima Conversora Angiotensina (IECAs) e os Bloqueadores/Antagonistas específicos do Receptor do tipo 1 da Ang II (BRA ou ARA) mostraram ter vários efeitos protetores contra a progressão da insuficiência renal crónica e complicações cardiovasculares, tais como a redução da excreção de proteínas urinárias, nomeadamente a albumina (45).

A prevalência de hipertensão é significativamente superior em pacientes com DRC, quando comparando com a população geral, o que escala também o declínio da função renal. A hipertensão causa lesões nos vasos sanguíneos do rim, devido ao excesso de stress mecânico e oxidativo, e originando complicações como insuficiência renal. Assim, a hipertensão é um importante fator de risco modificável, sendo que a regulação da pressão sanguínea pode reduzir substancialmente estes eventos adversos (18). Estima-se que a hipertensão esteja presente em 36-84.1% dos pacientes com doença renal crónica e contribua para a progressão para doença renal crónica terminal (54).

Estudos anteriores reportaram que doentes renais crónicos hipertensos têm maior prevalência de padrões de pressão sanguínea anormais, não dipper e reverse dipper, o que sugere um aumento da prevalência da hipertensão noturna (18). Alguns estudos mostraram que o padrão reverse dipping é um fator, de risco independente de lesões de órgão alvo, em doentes renais crónicos (55). Pacientes com insuficiência renal crónica têm apresentam frequentemente hipertensão e hipertensão noturna. Tal associa-se a um pior prognóstico, dado que a hipertensão provoca um declínio da função renal por lesão renal vascular e a própria DRC leva ao défice de regulação da pressão arterial pelo rim (18).

Num estudo realizado com 1282 chineses com DRC, a prevalência de HTANI foi de 20.44% e encontrava-se correlacionada com LOA, como a diminuição da TFG e aumento da

massa ventricular esquerda e espessura da intima-média da carótida. Assim, observa-se que a HTANI tem um papel crucial na lesão de órgão alvo e deve ser identificada em pacientes com DRC. Um resultado interessante foi o facto de sujeitos com pior função renal terem prevalências altas de HTANI, porém, apresentavam ainda maior prevalência de hipertensão sustentada diurna-noturna, quando comparados com os que tinham melhor função renal. Dado que a retenção de volume e o desequilíbrio simpático-vagal são fatores cruciais na elevação da pressão sanguínea noturna e que o rim tem papel fundamental na regulação de fluidos, pacientes com pior função renal não teriam só hipertensão noturna, mas também hipertensão diurna, ou seja, hipertensão sustentada. É aconselhável ter especial atenção à HTANI em doentes renais crónicos, dada a sua elevada prevalência e correlação com parâmetros renais e cardiovasculares. Como a HTANI está associada à idade e TFG, a MAPA, que constitui o único meio de diagnóstico desta entidade, deve ser realizada em doentes com pior função renal e mais idosos (18).

No estudo transversal com 617 afro-americanos com hipertensão e DRC, verificou-se que 80.7% dos participantes tinham padrão noturno não dipping ou reverse dipping. Além disso, os resultados evidenciaram que a HTAN podia levar à falha de diagnóstico de HTA dado que cerca de 70% dos pacientes com controlo clínico de pressão arterial exibiam, através da MAPA, HTANI. Um estudo prospetivo multicêntrico observacional que incluiu 10271 pacientes mostrou uma prevalência de não dipping superior à de dipping. No mesmo estudo, entre os pacientes hipertensos não controlados com DRC, cerca de 90.7% tinham HTAN (55).

Um estudo transversal com 1322 pacientes com DRC, avaliou através da MAPA, padrões de pressão noturna e valores de hipertensão noturna. Posteriormente, os participantes foram divididos em quatro grupos, avaliados relativamente a lesões de órgão alvo. As lesões de órgão alvo foram avaliadas através da TFG, índice de massa ventricular cardíaca esquerda e índice da EIMC. A classificação em 4 grupos englobava: pacientes normotensos noturnos e padrão dipping normal (20%), pacientes hipertensão noturna e padrão dipping (20%), normotensos noturnos e padrão não dipping (10%) e, por último, pacientes com hipertensão noturna e padrão não dipping (50%). Descobriu-se que pacientes com hipertensão noturna sistólica tinham maior LOA, índice de HVE e índice de EIMC, bem como menor. Pacientes dipper e não dipper com valores similares de pressão sistólica noturna, tinham valores semelhantes de TFG, índices de HVE e de EIMC. A variação da pressão sistólica noturna era significativa para a variação de valores das lesões de órgão alvo, enquanto que o padrão dipper já não. Observa-se assim que a HTAN Sistólica, mais do que o padrão não dipping, é um fator de risco independente e está mais associada a LOA na DRC. O valor absoluto de pressão noturna tem maior associação com resultados clínicos, o que pode ser explicado pelo fato do valor da pressão noturna ser mais acurado, quando comparado com o padrão de variação de pressão noturna ao valor de pressão basal nos órgãos. Assim, se existir um aumento na pressão sanguínea noturna existe igualmente um aumento de pressão sanguínea nos órgãos, o que se traduz na lesão dos órgãos-alvo (55).

Hipertensão Arterial Noturna

Através do Registo Espanhol de MAPAs, observou-se que o padrão não dipping estava mais associado a doença avançada com reduzida função renal, bem como a maior evidência de doença cardiovascular. Por outro lado, a HTAN está mais associada a albuminúria e lesões mais precoces (55).

Lurbe e colaboradores realizaram um estudo longitudinal com 75 participante. No mesmo, foram realizadas MAPAs inicialmente e após dois anos de seguimento. Os autores observaram que os sujeitos que tinham desenvolvido microalbuminúria ao longo do seguimento, apresentavam pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas noturnas mais elevadas, do que os que não desenvolveram. Adicionalmente, o risco de microalbuminúria era 70% menor em pacientes dipper, comparativamente aos não dippers. Estudos recentes confirmam esta relação entre a proteinúria e a pressão sanguínea noturna. A título de exemplo, um estudo que avaliou apenas sujeitos dippers, evidenciou que os participantes que tinham maior valor de pressão noturna apresentavam também maior excreção de albumina na urina. Através de um modelo de regressão multivariado, apenas a TFG e a pressão sanguínea sistólica noturna se revelaram preditores independentes de microalbuminúria. No mesmo estudo, verificou-se que valores elevados de creatinina e baixos valores de TFG se encontravam associados a valores elvados de pressão sanguínea noturna e padrão não-dipping (15).

Num estudo hospitalar mostrou-se que a medição de pressão noturna elevada estava associada a um aumento do risco de eventos renais. Contudo, nem todos os estudos evidenciam uma relação entre a pressão noturna e os eventos renais (15).

A DRC está associada a um risco 2.9 vezes superior de desenvolver HTA resistente, que se define por pressão sanguínea descontrolada, apesar da toma de 3 agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético nas doses máximas toleradas. Nesta linha, a HTA resistente econtra-se associada a um maior risco cardiovascular. A patogénese da HTA resistente está associada a diversos fatores, como o aumento da atividade do sistema-renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, défice de óxido nítrico, stress oxidativo, estenose renal, hiperaldosteronimso, SAOS e medicação vasodilatadora (56). Um estudo com 356 pacientes com HTA resistente observou que a TFG apresentava uma relação inversa com a albuminúria. O resultado mais interessante foi que a pressão sistólica noturna se encontrava mais associada à microalbuminúria, do que qualquer outro valor obtido na MAPA, enquanto o valor de pressão sanguínea obtida no consultório não apresentava relações significativas com a microalbuminúria (33).

Um potencial risco dos pacientes com DRC é a falta de variação fisiológica da pressão sanguínea, uma vez cerca de 80% dos participantes no estudo AASK são não dippers ou reverse dippers. Outros estudos documentaram ainda que o padrão não dipper é um preditor independente para o estadio terminal da doença renal crónica. Ainda no estudo AASK, a

pressão noturna elevada encontrava-se associada à HVE (maior risco cardiovascular) e albuminúria (maior risco de progressão da doença renal crónica terminal) (57).

A literatura revista evidencia que a MAPA determina o ritmo circadiano de pressão sanguínea e diagnostica de forma mais acurada a HTA na DRC, constituindo também uma melhor medida de prognóstico, quando comparada à pressão no consultório. Vários estudos evidenciam que em pacientes com DRC e HTA, a elevação da pressão arterial noturna detetada na MAPA reflete a lesão de órgão alvo, sendo a melhor preditora de risco cardiorenal futuro. Uma metanálise recente demonstrou que a preservação da taxa de filtração glomerular e a redução da proteinúria e albuminúria são importantes na supressão da progressão da DRC e nas complicações cardiovasculares (45).

A medicação anti-hipertensiva é usada para baixar valores elevados de pressão arterial e assim diminuir o risco cardiovascular. Existem 6 classes de anti-hipertensivos usados mundialmente (IECA, Bloqueadores dos Canais de Cálcio, B-bloqueadores, Diuréticos, ARA e bloqueadora alfa). Estes fármacos são tradicionalmente administrados de manhã, dado que várias investigações em larga escala demonstraram que este regime permite diminuir o risco de doenças cardiovasculares (54).

A pressão sanguínea elevada é considerada uma causa e consequência de DRC e promove o risco de progressão da doença em estadio terminal. Estudos observacionais mostraram que certas classes de anti-hipertensivos, como os IECAs e ARAs, mostraram ser eficazes no tratamento da hipertensão na DRC, na redução da proteinúria, na diminuição da progressão da DRC e na redução da incidência de doença renal de fase terminal (15).

No entanto, sabe-se que o controlo da pressão arterial com a toma de anti-hipertensivos de manhã não abrange muitas vezes as 24 horas. Consequentemente, existe um aumento da pressão arterial noturna e possivelmente da HTAN e da HTANI. O valor de pressão noturna pode ser diminuído através da cronoterapia, o que poderá ajudar a reduzir riscos renais e cardiovasculares em pacientes com DRC. Um estudo piloto feito com um subgrupo de doentes renais crónicos não dipper, demonstrou vantagens da toma de valsartan ao deitar, uma vez que este mostrou ser efetivo na redução da pressão noturna, da albuminúria e da massa ventricular esquerda (18).

Dado que a hipertensão noturna está mais associada a lesão de órgãos alvo, quando comparada com padrões anormais pressóricos noturnos, é importante reduzir a pressão arterial noturna para diminuir as lesões de órgão alvo. A cronoterapia, baseada nas propriedades farmacocinéticas dos medicamentos, pode ser uma opção em doentes renais crónicos, uma vez que permite reduzir os níveis de pressão sanguínea noturna mais eficazmente, se pelo menos um anti-hipertensor for administrado à noite. Estudos anteriores mostraram que a toma de valsartan ao deitar, ao invés da administração matinal, é um tratamento custo-efetivo e simples para atingir uma adequada redução no valor da pressão sistólica noturna (55).

Hipertensão Arterial Noturna

Os benefícios da toma de antihipertensivos à noite em doentes renais crónicos foram demonstrados em dois estudos com amostras reduzidas. Um estudo transversal com 16 pacientes com DRC mostrou que a toma de isradapina à noite, quando comparada com a de dia, não alterava a pressão média das 24h, mas diminuía significativamente a pressão noturna. Da mesma forma, um outro estudo não controlado, com 32 pacientes não dipper e com DRC, mostrou que a toma de antihipertensivos à noite reduzia a pressão sistólica noturna e convertia para um padrão dipping 87.5% dos pacientes. Estes estudos parecem, no entanto, bastante limitados quanto ao número de participantes incluídos (15).

Um elevado número de estudos mostrou que a toma de anti-hipertensivos à noite e a diminuição de pressão arterial noturna diminuía a excreção renal de proteínas. A cronoterapia pode ter um papel importante na diminuição da pressão noturna em pacientes com DRC, diminuindo a taxa de excreção de proteínas na urina. No entanto, não existe nenhum estudo de longo prazo que mostre o efeito da diminuição da pressão sanguínea na progressão da DRC em hipertensos. Neste sentido, são assim necessários mais estudos para comprovar esta relação (15).

Num estudo não controlado com a duração de 8 semanas, Minutolo e colegas mostraram que com administração de medicação à noite, o rácio da pressão arterial noite-dia diminuiu em 93.7% dos pacientes, restaurou o ritmo circadiano em 87.5% e diminuiu a proteinúria (57). A redução eficiente na pressão noturna, determinada por MAPA, através de métodos como a toma de anti-hipertensivo ao deitar, mostrou reduzir o risco cardiovascular em casos de hipertensão resistente ou hipertensão complicada com DRC (45). De igual forma, no estudo MAPEC o subgrupo de doentes renais crónicos teve resultados consistentes com a população geral, que mostrou que a administração de anti-hipertensivo à noite reduzia o risco cardiovascular (57).

Na investigação ORIENT, o tratamento com olmesartan diminuiu significativamente a pressão sanguínea e a proteinúria, quando comparado com outros tratamentos anti-hipertensivos (como o IECAs), e não houve aceleração da nefropatia em diabéticos tipo 2. Comparativamente com outros ARAs, o Olmesartan está associado à diminuição prolongada da pressão sanguínea mesmo quando administrado pela manhã, devido à sua estrutura com domínio em dupla cadeia. Como os pacientes com DRC e HTA têm retenção de sódio por diminuição da TFG e pelo défice na capacidade de excreção renal de sódio, a inibição da reabsorção renal de sódio pode ser o principal mecanismo pelo qual o olmesartan melhora o ritmo circadiano de pressão arterial e baixa a pressão arterial noturna (45).

Um estudo com 46 pacientes hipertensos e com DRC comparou o efeito da toma de olmesartan (ARA) no perfil ambulatorio da pressão arterial e na função renal, comparativamente a pacientes que tomavam outros anti-hipertensores que não atuavam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. A média da pressão arterial noturna e a média da pressão arterial das 24 h diminuíram, bem como a excreção urinária de proteínas, como a

Hipertensão Arterial Noturna

albumina. Estes resultados apoiam a hipótese de em pacientes com HTA e DRC, a terapia adicional com olmesartan reduz a pressão arterial noturna, melhora o perfil de pressão arterial das 24h e inibe a lesão renal (45).

Estudos demonstraram que a hemodiálise extensiva noturna melhora a pressão sanguínea noturna e diurna, através da remoção do fluido extracelular excessivo e de fatores neuronais, promovendo também a diminuição da resistência arterial periférica (56).

Num estudo realizado com afroamericanos com DRC, a toma de dois anti-hipertensivos à noite ou de manhã e à noite, resultou numa redução não significativa, da pressão arterial noturna, quando comparada com a toma de anti-hipertensivos apenas de manhã, como realizado habitualmente (57).

A cronoterapia é definida como uma abordagem ao tratamento, que tem em conta a eficácia e tolerância do fármaco, de forma a definir uma dose ótima para determinada altura do dia. Esta abordagem já é utilizada na HTA, porém, os estudos com DRC são poucos, limitados e controversos. São necessários mais estudos longitudinais aleatórios com seguimento no mínimo de 3 a 5 anos, de pacientes com DRC, que avaliem o tempo de administração de anti-hipertensivos na morbi-mortalidade cardiovascular, seus efeitos na diminuição da pressão arterial noturna e restauro do ritmo circadiano. A repartição da dose matinal por duas doses (uma matinal e outra noturna), poderá ser uma área de investigação relevante em pacientes com DRC e HTAN ou HTA resistente (57).

7. Tratamento da Hipertensão Noturna

A database internacional de MAPAs demonstrou em hipertensos medicados que a pressão arterial sanguínea durante o sono é, de forma independente e acurada, mais associada a eventos cardiovasculares do que a pressão arterial em vigília. Num estudo recente, a pressão arterial das 24 horas, medida através da MAPA, está mais associada com os valores plasmáticos de BNP do que a pressão arterial diurna. Pacientes com HTANI exibiram níveis de BNP e rácio de excreção abumina:creatinina urinária aumentados. Estes resultados sugerem que a pressão arterial durante o sono é um ponto cego na medicação anti-hipertensiva corrente. De forma a reduzir mais eficazmente a ocorrência de eventos cardiovasculares, é necessário ter em conta a pressão arterial ao longo das 24 horas, incluindo a pressão arterial noturna. Tal como recomendado nas guidelines recentes, é necessário incentivar a AMPA de manhã e ao fim da tarde, porém, estes valores não são suficientes para avaliar a pressão arterial noturna (1).

As medições da pressão sanguínea durante o sono são referidas nas guidelines, no entanto estas não são exequíveis sem a MAPA. A pressão arterial durante o sono interfere diretamente com a média da pressão arterial das 24 horas, tanto como a pressão arterial diurna. Além disso, apresenta-se como importante preditor de lesão de órgão alvo, de eventos cardiovasculares e da mortalidade. Assim, a pressão arterial noturna tem grande relevância em todos os pacientes, particularmente em pacientes com DM, DRC, SAOS, HTAN e HTANI (14).

A MAPA é considerada o método o gold standard para a avaliação da pressão arterial durante o sono, contudo, a sua utilização na prática clínica é inconveniente e dispendiosa. No futuro, após investigações clínicas com conclusões fidedignas e similares, será possível guiar uma terapia anti-hipertensiva com base não só na pressão arterial diurna, como ocorre atualmente, mas também com base na pressão arterial durante o sono (14).

Sabe-se que, tal como o sistema cardiovascular, a variação da pressão arterial e o timing de eventos cardiovasculares major, seguem ritmos circadianos (59). Existem fatores circadianos que influenciam a oscilação rítmica na atividade bioquímica, que modula as alterações corporais (fisiológicas e comportamentais). O timing circadiano é relevante no mecanismo que envolve a biotransformação das terapêuticas, influenciando a efectividade e toxicidade do medicamento, contudo, a sua aplicação clínica encontra-se ainda pouco explorada (58). Foram desenvolvidas nos últimos anos investigações que demonstram variação da toxicidade e eficácia dos medicamentos, com a variação do tempo do dia, existindo novos compostos farmacológicos que têm como alvo o mecanismo circadiano (59).

A cronobiologia é vulgarmente definida como o campo da biologia que se dedica ao estudo de fenómenos biológicos que exibem comportamentos cíclicos. Esta divide-se em subdisciplinas como a cronofisiologia e a cronopatologia. A primeira preocupa-se com a

organização temporal de processos bioquímicos e comportamentais que, embora específicos aos tecidos, necessitam de estar globalmente sincronizados para garantir a homeostase corporal. Pelo contrário, a segunda subdisciplina identifica alterações dos parâmetros que se desviam da normalidade ao longo do tempo, e servem de fatores prognósticos para o reconhecimento de condições pré-patológicas. Estes conceitos constituem a base de um campo mais específico, a cronoterapia, que consiste na aplicação terapêutica da cronofarmacologia (58).

A cronoterapia, tendo por base os conceitos de variação fisiológica do ritmo circadiano, estuda a melhor altura do dia para realizar o tratamento ou administrar a medicação, por forma a uniformizar e maximizar os seus efeitos ao longo das 24 horas. O uso da cronoterapia oferece vários benefícios, ao considerar o ritmo circadiano farmacológico do medicamento, especificamente a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco) e farmacodinâmica (afinidade e especificidade do recetor-alvo e sinais inibidores intracelulares). Adicionalmente, a cronoterapia tem em conta a fisiologia do paciente e a patofisiologia da doença (59). Por fim, considera também a cronotoxicidade, que tem em conta as respostas tóxicas e os efeitos adversos das substâncias ativas, ajudando a definir o tempo ótimo de administração, para fortalecer a eficácia e tolerância. Assim, o objetivo máximo da cronoterapia é garantir que a disponibilidade do fármaco corresponde ao ritmo da doença, maximizando os resultados terapêuticos e minimizando os efeitos adversos (58).

Existe variação circadiana nos parâmetros associados à interação entre o ligante e o recetor, bem como na sinalização. Foram descobertas variações diurnas na potência (relacionada com a ocupação do recetor), eficácia (relacionada com a resposta tecidual e sistémica dos sinais intracelulares), sensibilidade (relacionada com a ligação ao recetor) e nos níveis de atividade inibitória de compostos na interação ligante-recetor. Tal como esperado, muitos aspetos da farmacologia são dependentes da altura do dia, nomeadamente: a abundância e atividade das moléculas envolvidas na absorção e metabolismo do fármaco; a fisiologia do sistema que é alvo a terapêutica (cronodinâmica); as formulações de libertação controlada; e a eficácia da terapêutica (58). A cronoterapia tem uma importante aplicação no ritmo circadiano do sistema cardiovascular, especialmente no controlo da pressão arterial. Existem muitos estudos recentes que usam uma abordagem da cronoterapia no controlo da pressão arterial em hipertensos ao longo das 24 horas (59).

Existem diferentes padrões de pressão arterial noturna e embora alguns destes estejam associados a um prognóstico adverso, existem poucos estudos sobre os benefícios terapêuticos da modificação dos mesmos (7). Existem algumas diferenças entre os dippers e os não dippers, no que diz respeito ao perfil de risco cardiovascular, severidade da doença e complicações cardiovasculares a longo prazo. Torna-se importante identificar e tratar hipertensos não dippers, que beneficiam de um tratamento mais agressivo (60).

Hipertensão Arterial Noturna

Alguns estudos demonstraram que medidas não específicas, como a restrição de sal e o uso de diuréticos, permitem diminuir a pressão arterial noturna e converter não dippers em dippers. Em pacientes hipertensos não dippers a toma de uma anti-hipertensor (hidroclorotiazida) reduziu a pressão arterial noturna e reverteu para o padrão dipping. De forma semelhante, uma semana com restrição dietética do sal converteu não dippers em dippers. Uma intervenção combinada, com modificação do estilo de vida e um aumento da medicação anti-hipertensiva, foi associado a uma diminuição significativa da pressão arterial diurna e noturna. Estes estudos mostram assim que a pressão arterial noturna é modificável através de intervenções que não são específicas para diminuir a pressão arterial noturna (15).

Num estudo com 58 adolescentes negros, foi implementada uma dieta rica em potássio, que permitiu, em indivíduos sensíveis ao sal, reverter o padrão não dipping para dipping, o que não se verificou em indivíduos resistentes ao sal. De forma similar, a intensificação da ultrafiltração na hemodiálise, em pacientes inicialmente identificados como risers, levou a uma conversão para dippers (2). Medidas como melhoria da qualidade do sono, diminuição da ingestão de sódio, aumento de potássio na dieta e melhor controle pressórico são fundamentais para que o risco cardiovascular decorrente nos não dippers seja minimizado (11).

Não se chegou ainda a uma conclusão unânime relativamente ao tratamento farmacológico baseado no perfil de queda de pressão arterial noturna (11). As vantagens com doses de anti-hipertensivos noturnas foram observadas entre hipertensos com alto risco cardiovascular. Num estudo com não dippers, a administração ao deitar de valsartan restaurou em 75% dos sujeitos o status dipping, enquanto que a administração ao acordar apenas restaurou cerca de 23.6%. De forma semelhante, entre pacientes com HTA resistente, os sujeitos que iniciaram um novo anti-hipertensivo ao deitar tiveram menores pressões arteriais diurnas, noturnas e das 24 horas, quando comparados com os pacientes que iniciaram o novo anti-hipertensivo ao acordar (15). Isto poderá ser explicado através do controlo da pressão arterial ao longo das 24 horas, uma vez que este novo fármaco, ao ser dado ao deitar, controla a pressão arterial noturna, que não estava a ser controlada pelos três fármacos anti-hipertensivos já administrados.

Alguns estudos evidenciaram que o status não dipping pode ser relevante na ausência de tratamento que permitisse cobertura das 24 horas. Além disso, a cronoterapia deve ser empregada de acordo com o padrão de variação da pressão arterial, para evitar lesões de órgão alvo, especialmente em pacientes não dipper e reverse dipper (22). A dose de anti-hipertensivos noturna está também relacionada com a conversão do estado de não dipping ou riser para o estado dipping, tanto em hipertensos controlados como resistentes (2).

Em pacientes com doença renal terminal, o transplante renal está associado a uma diminuição da prevalência do estado não dipping de 73% para 27%, um ano após o transplante, independentemente da pressão arterial das 24 horas e alterações farmacológicas (2).

Hipertensão Arterial Noturna

A possibilidade de converter um não dipper em dipper usando telmisartan administrado à noite foi avaliado num estudo com 215 pacientes, aos quais foi aleatoriamente administrada 80 mg de telmisartan de manhã ou à noite. Após 12 semanas de tratamento, o controlo de pressão arterial foi semelhante, no entanto houve uma redução de 76% dos padrões não dipping, sem perder a eficácia das 24 horas (60).

Um estudo com 200 hipertensos comparou a toma de valsartan (160mg/dia) como monoterapia ao acordar ou ao deitar e verificou inalteração da pressão arterial total, enquanto que o rácio pressão arterial dia/noite e a albuminúria diminuíram no grupo que administrou valsartan à noite. Noutro estudo, foram obtidos resultados similares, sendo que cerca de 75% dos não dippers que tomaram valsartan à noite tornaram-se dippers e houve uma redução significativa da microalbuminúria (60).

Múltiplos estudos confirmam que é possível atingir um padrão não dipping através da administração de anti-hipertensivos à noite. A cronoterapia na hipertensão surge como uma nova opção terapêutica, cujos benefícios serão determinados de estudos de longo prazo (60).

O efeito da cronoterapia no controlo da pressão arterial foi avaliada com a combinação de valsartan e amlodipina. Num estudo com 203 hipertensos foram administradas aleatoriamente quatro combinações de toma de valsartan e amlodipina de manhã e/ou à noite. Quando ambos os anti-hipertensivos foram administrados de manhã houve uma diminuição de 17.4/13.4mmHg. Por outro lado, quando o valsartan foi administrado de manhã e a amlodipina à noite houve uma redução de 15.1/9.6 mmHg, enquanto que quando a amlodipina foi administrada de manhã e o valsartan à noite houve uma redução de 18.3/12.3 mmHg. Contudo, a redução mais acentuada verificou-se quando a administração de ambos os fármacos foi realizada ao deitar, com uma redução de 24.7/13.5 mmHg. Anti-hipertensivos administrados à noite melhoram o padrão dipping e o perfil metabólico. Contudo, reduções de eventos cardiovasculares e mortalidade ainda não foram evidenciados em estudos aleatórios, de longo prazo e com amostras significativas (60).

Dado que a HTAN está mais associada a lesão de órgãos alvo, quando comparada com padrões circadianos noturnos anormais, torna-se crucial reduzir a pressão arterial noturna para diminuir o risco cardiovascular (55). Pacientes com valores elevados de pressão arterial noturna poderão tomar anti-hipertensivos de longa ação para realizar uma cobertura de 24 horas e diminuir a pressão arterial durante o sono (22).

A cronoterapia baseada nas propriedades farmacocinéticas dos medicamentos pode ser uma opção na DRC e pode reduzir os níveis de pressão sanguínea noturna mais eficazmente, se forem também aplicados à noite, como referido anteriormente (55).

Os efeitos de anti-hipertensivos na diminuição da pressão arterial e na regressão de hipertrofia do ventrículo esquerdo foram bastante reportados. Ainda não é claro se existem diferenças na diminuição da pressão arterial noturna, na toma de diferentes classes

farmacológicas de anti-hipertensivos. Num estudo, a altura da administração do anti-hipertensivo teve influência na queda da pressão arterial noturna. Por outro lado, um estudo de larga escala baseado no registo espanhol de MAPAs, mostrou que sujeitos não dippers não apresentavam qualquer associação com a altura da toma de anti-hipertensivos. Não foi ainda comprovado que a toma de anti-hipertensivos a diferentes alturas do dia tenha influencia na relação entre a pressão arterial noturna e a lesão de órgãos alvo. Além disso, as consequências clínicas associadas ao tratamento da pressão arterial noturna não foram ainda completamente compreendidas e estudadas. É necessário o desenvolvimento de investigações com amostras significativas, que permitam identificar, de acordo com as classes anti-hipertensivos, os efeitos na pressão arterial noturna e nas LOA, como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (31).

A obesidade é um fator frequentemente presente nas DCV, DM, DRC e SAOS, patologias que se encontram associadas à não diminuição fisiológica da pressão arterial e principalmente à HTAN. Através de um programa multidisciplinar de perda de peso ao longo de um ano, conseguiu-se que mulheres normotensas diminuíssem a pressão arterial noturna. Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes hipertensos com obesidade mórbida (IMC>35), através da cirurgia bariátrica, uma vez que foi restaurado o ritmo circadiano normal em pacientes não dipping. Diminuir a taxa de sobrepeso e obesidade contribui para diminuir o risco cardiovascular e mortalidade em pacientes com pressão arterial noturna aumentada (2).

No que diz respeito à excitação do sistema nervoso simpático, apenas em pacientes hipertensos não dipping a administração de bloqueador alfa 1 adrenérgico ao deitar se revelou eficaz na diminuição da pressão arterial noturna. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os diversos anti-hipertensivos e o próprio tempo de administração (cronoterapia), podem ser fatores importantes na determinação dos efeitos anti-hipertensivos à noite. Nos pacientes idosos os bloqueadores de canais de cálcio e IECAS de longa ação tem efeitos semelhantes no controlo da pressão arterial diurna, porém, existe aparentemente uma diferença significativa no controlo da pressão arterial noturna (2).

Numa investigação transversal e aleatória, verificou-se uma associação entre a administração noturna de melatonina exógena e a redução significativa da pressão arterial noturna, especialmente em pacientes não dippers (2).

A estreita relação entre a pressão arterial noturna e os eventos cardiovasculares realça os efeitos benéficos da cronoterapia. Contudo, nenhum estudo testou esta hipótese até agora. A HTAN ocorre frequentemente em indivíduos com HTA, DM, SAOS e DRC, sendo que a avaliação dos benefícios do tempo de administração de anti-hipertensivos nestes pacientes, pode ser uma forma promissora de validar a hipótese da cronoterapia (61).

A MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Prediction of Cardiovascular) deu origem a duas investigações, nomeadamente, a Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) como a Systolic Hypertension in Europe (SystEur). Ambas evidenciam que a administração de

Hipertensão Arterial Noturna

pelo menos um anti-hipertensivo ao deitar melhora o controlo da pressão arterial e os resultados da doença cardiovascular em pacientes hipertensos com DM e DRC. Estes resultados são intrigantes e de magnitude significativa, uma vez que a MAPEC tem um seguimento ao longo de mais de 5 anos, inclui uma grande amostra e uma avaliação clínica rigorosa. Contudo, é necessária a replicação destes resultados num estudo multicêntrico, de forma a validar a aplicabilidade clínica da cronoterapia (61).

Numa investigação da MAPEC, 448 participantes com hipertensão e DM tipo 2 foram divididos em dois grupos aleatórios. O primeiro grupo procedia à toma de todos anti-hipertensores durante a manhã, enquanto o segundo grupo administrava pelo menos um dos anti-hipertensores à noite. O segundo grupo apresentou de forma significativa um melhor controlo da pressão arterial ao longo das 24h, uma redução de taxa de eventos cardiovasculares (EM, AVC e mortalidade) e uma redução de 70% para 49.5% de não dippers. Por cada diminuição de 5mmHg de pressão arterial noturna, verificou-se uma redução de 12% de eventos cardiovasculares. Os autores observaram ainda que o efeito cronotrópico é independente do número de anti-hipertensivos e da classe que é alterada (61).

Entre 2000 e 2007, 661 doentes renais crónicos hipertensos foram também divididos em dois grupos, sendo que um dos grupos tomava pelo menos um dos anti-hipertensivos ao deitar e outro tomava todos os anti-hipertensivos de manhã. Os pacientes que tomavam pelo menos um anti-hipertensivo ao deitar tiveram uma redução do risco de mortalidade cardiovascular, EM e AVC. Além disso, tiveram um melhor controlo da pressão arterial média noturna e consequentemente um melhor controlo na MAPA. Durante o seguimento, por cada diminuição de 5 mmHg na pressão arterial média sistólica noturna, foi observada uma diminuição de cerca de 14% do risco de eventos cardiovasculares. Os autores concluíram assim que em doentes renais crónicos hipertensos, a administração de pelo menos um anti-hipertensivo ao deitar melhora o controlo da pressão arterial e reduz o risco de eventos cardiovasculares (61).

Em 2012, a Associação Americana de Diabetes recomendou a administração de pelo menos um anti-hipertensivo ao deitar, se forem necessários vários medicamentos para controlar a pressão arterial no paciente hipertenso diabético. Além dos diabéticos, também os doentes renais crónicos demonstraram bons resultados cardiovasculares e pressóricos, com a alteração de um anti-hipertensivo para a noite (61). Estes resultados fazem com que a hipótese da cronoterapia deva ser testada no futuro e seja necessária uma investigação multicêntrica para validar a implementação da cronoterapia na prática clínica.

Conclusão

A pressão arterial sanguínea durante o sono é um valor representativo da pressão arterial basal do organismo, sendo que a melhor forma para a avaliar é através da MAPA. A Hipertensão Arterial Noturna ocorre quando a média da PAS noturna é superior a 120 mmHg de PAS e/ ou a média da PAD noturna é superior a 70 mmHg. Quando a Hipertensão Noturna se apresenta em comorbilidade com a Hipertensão Arterial Diurna é definida como Hipertensão Sustentada ou Persistente.

A Hipertensão Arterial Noturna Isolada é definida como presença de pressão arterial noturna acima de 120 e/ou 70 mmHg (sistólica e diastólica), e pressões arteriais diurnas normais, ou seja, inferiores a 140 e 90 (sistólicas e diastólicas). Esta foi identificada pela primeira vez na população de Jing Ning, na qual apresentava uma prevalência de 10.9%. Estes indivíduos tinham maior lesão de órgão alvo, maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares e maior risco de mortalidade por todas as causas. Posteriormente, muitos outros abordaram o mesmo tema e, apesar de alguns apresentarem conclusões díspares, a maioria vai ao encontro dos resultados obtidos no estudo de Li.

Através da MAPA é possível avaliar parâmetros como a média da pressão arterial noturna e o status dipping, que se associam a diferentes graus de lesão de órgão-alvo. O status dipping distingue os dippers dos não dippers, ou seja, aqueles em que ocorre ou não um decréscimo percentual acima de 10% da pressão arterial noturna, relativamente à diurna. De acordo com as medições obtidas através da MAPA podem obter-se um dos seguintes padrões: dippers, não dippers, extreme dippers e reverse dippers. Os fenómenos de variação da pressão arterial diurna e noturna são interdependentes, pelo que estão sujeitos a grande variação. Tal traduz-se na pouca reprodutibilidade da MAPA para as definições de status dipping e não dipping, o que põe em causa o valor prognóstico destes conceitos. Pelo contrário, existe grande reprodutibilidade para a definição de normotensão noturna ou hipertensão noturna, dado que as mesmas se definem por valores absolutos de pressão arterial, o que valida ainda mais o valor prognóstico da Hipertensão Noturna.

Existem diversos mecanismos que podem estar na origem da hipertensão noturna, nomeadamente, alterações do metabolismo do sódio (aumento da ingestão e diminuição da excreção), disfunção do sistema nervoso autónómico (hiperatividade do sistema nervoso simpático e diminuição da atividade do sistema nervoso parassimpático), disfunção endotelial e inflamação vascular ou sistémica. Estes mecanismos estão na base de patologias comumente associadas à hipertensão noturna, como as doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes mellitus, síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença renal crónica.

Hipertensão Arterial Noturna

Diferentes estudos apontam os valores absolutos da pressão arterial noturna como os melhores preditores de eventos cardiovasculares. Um estudo prospectivo recente refere que a pressão arterial sistólica noturna constitui o melhor marcador prognóstico de morbidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular.

A hipertensão noturna é mais frequente em diabéticos, comparativamente a não diabéticos. Nos diabéticos tipo 1, a hipertensão arterial noturna agrava a aterosclerose e lesões de órgão alvo, o que reforça a importância do diagnóstico atempado através da MAPA. Nos diabéticos tipo 2, a elevação da pressão arterial sistólica noturna precede e aumenta a progressão de nefropatia diabética e eventos cardiovasculares. A Associação Americana de Diabéticos sugere que, em alguns diabéticos, a toma de um anti-hipertensor ao deitar pode favorecer o controlo da pressão arterial e reduzir o risco cardiovascular. A aplicação do conceito da cronoterapia, com a distribuição das doses de anti-hipertensores de manhã e à noite, parece ser a melhor forma de controlar a pressão arterial ao longo das 24 horas.

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono está presente em 10% da população mundial e coexiste frequentemente com a Hipertensão. Esta relação aumenta a severidade das lesões de órgão-alvo e o risco cardiovascular. Os microdespertares, a hipóxia intermitente e a hipercapnia levam ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático. O excesso de libertação de fatores vasoativos promove o aumento da pressão arterial noturna, com consequente Hipertensão Arterial Noturna e padrões não dipping ou reverse dipping. A obesidade pode ter ainda um papel desencadeante e agravante da SAOS e da HTA, pelo que, o controlo do peso deve ser sempre aconselhado. O CPAP promove uma melhoria da sintomatologia clínica, diminui os níveis de pressão arterial noturna, reduz a incidência de comorbilidades como AVC e enfartes e ajuda no controlo hipertensão resistente. Em pacientes com SAOS torna-se importante avaliar as pressões arteriais ao longo das 24 horas com MAPA, diagnosticar e tratar a SAOS e a HTAN através do CPAP, e adotar medidas farmacológicas como o uso de anti-hipertensores e medidas não farmacológicas como o controlo do peso e restrição do conteúdo de sal ingerido.

Em indivíduos com Doença Renal Crónica existe um aumento de prevalência de hipertensão arterial noturna. Pressões noturnas elevadas potenciam os efeitos nefastos da hipertensão e aumentam o declínio da função renal por lesão renal vascular. Com o agravamento da DRC existe também um agravamento da HTA. HTANI foi diagnosticada em cerca de 20% de chineses com DRC e estava associada ao aumento das lesões de órgão alvo. Dado que a MAPA é a única forma de diagnosticar esta patologia é aconselhável ser realizada em indivíduos com pior função renal e mais idosos. Status não dipping também ocorre mais frequentemente na DRC, principalmente na doença mais avançada, porém, a HTAN Sistólica revelou ser um fator independente e um marcador precoce de lesão de órgão alvo na DRC. O uso de IECAS e ARAs mostrou ser eficiente no controlo da hipertensão na DRC, principalmente se as doses dos anti-hipertensores forem distribuídas pelas 24 horas, de forma a controlar a pressão arterial diurna e noturna.

Hipertensão Arterial Noturna

A pressão arterial noturna é modificável com medidas não farmacológicas, como redução e controlo do peso e restrição do consumo de sódio. Dado o mau prognóstico associado à Hipertensão Noturna, considera-se importante o seu tratamento. Neste sentido, a cronoterapia surge como modalidade terapêutica que permite o controlo da pressão arterial ao longo de 24 horas. Para tal, a cronoterapia adapta a farmacocinética e farmacodinâmica dos anti-hipertensores ao ritmo circadiano do paciente e das patologias subjacentes (DM, DRC, SAOS, entre outras). Existem algumas investigações que demonstram a utilidade e relevância da cronoterapia na prática clínica. Ainda assim, é necessário o desenvolvimento de mais investigações que permitam validar os benefícios e aplicação da mesma no tratamento da hipertensão noturna.

Bibliografia

1. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: A disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61(2):278-83.
2. Friedman O, Logan AG. Can nocturnal hypertension predict cardiovascular risk? *Dove Press Integr Blood Press Control*. 2009;2:25-37.
3. Ritvo P, Stefanyk LE, Azargive S, Stojanovic S, Stollon F, Habot J, et al. Functional capacity and heart rate response: associations with nocturnal hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:74-80.
4. Mancia G, Faggard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkiva R, Baker G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchho P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis A, Nilsson P, Ruilope L, Schmieder R, Siernes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc*. 2014;39:1-92.
5. Bursztyn M. Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension and Nocturnal Blood Pressure. *J Clin Hypertens*. 2015;17(12):914-5.
6. Gómez García MT, Troncoso Acevedo MF, Rodriguez Guzmán M, Alegre de Montaner R, Fernández Fernández B, del Río Camacho G, et al. Can Pulse Transit Time Be Useful for Detecting Hypertension in Patients in a Sleep Unit? *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2014;50(7):278-84.
7. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement what is the international consensus? *Hypertension*. 2013;62(6):988-994.
8. Salwa P, Gorczyca-Michta I, Kluk M, Dziubek K, Wozakowska-Kapłon B. Variability of circadian blood pressure profile during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Kardiol Pol*. 2014;72(5):432-437.
9. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-161.
10. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory Blood Pressure An Independent Predictor of prognosis in Essential Hypertension. *Med Interna (Bucur)*. 1994;24:793-801.
11. Vaz-de-Melo RO, Toledo JCY, Loureiro AAC, Cipullo JP, Moreno Júnior H, Martin JFV. Ausência de descenso noturno se associa a acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):79-85.
12. O'Brien E. Dipping comes of age: The importance of nocturnal blood pressure.

- Hypertension. 2009;53(3):446-447.
13. Chatzistamatiou EI, Moustakas GN, Veioglanis S, Papoutsis D, Memo G, Tsioufis C, et al. Nocturnal hypertension: Poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage. *Hell J Cardiol.* 2012;53(4):263-272.
 14. Kario K, Hoshida S, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, et al. Sleep blood pressure self-measured at home as a novel determinant of organ damage: Japan morning surge home blood pressure (J-HOP) study. *J Clin Hypertens.* 2015;17(5):340-348.
 15. Mehta R, Drawz PE. Is nocturnal blood pressure reduction the secret to reducing the rate of progression of hypertensive chronic kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(5):378-385.
 16. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, Chaplin W, Pastva A, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of african americans: The jackson heart study. *Am J Hypertens.* 2013;26(8):1011-1016.
 17. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension.* 2007;50(2):333-339.
 18. Wang C, Deng W-J, Gong W-Y, Zhang J, Tang H, Peng H, et al. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):1-11.
 19. Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol.* 2009;25(9):312-316.
 20. Fortmann AL, Gallo LC. Social support and nocturnal blood pressure dipping: A systematic review. *Am J Hypertens.* 2013;26(3):302-10.
 21. Gregoski MJ, Buxbaum SG, Kapuku G, Dong Y, Zhu H, Davis M, et al. Interactive influences of ethnicity, endothelin-1 gene, and everyday discrimination upon nocturnal ambulatory blood pressure. *Ann Behav Med.* 2013;45(3):377-386.
 22. Sun J, Yang W, Zhu Y, Liu X, Wei X, Wang B, et al. The relationship between nocturnal blood pressure and hemorrhagic stroke in Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2014;16(9):652-657.
 23. Kadoya M, Koyama H, Kanzaki A, Kurajoh M, Hatayama M, Namba M. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Reverse Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *PLoS One.* 2014;9(8):1-8.

Hipertensão Arterial Noturna

24. Vardney, O, Paul, M, Finn L, Faracom J, Mignot E, Mae K. B2 adrenergic receptor polymorphisms and nocturnal blood pressure dipping status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(2):114-122.
25. Arnold A, Okamoto L, Gamboa A, Shibao C, Raj S, Robertsnon D, Biaggioni I. CHBPR: Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension.* 2013;61(3):701-706.
26. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Black BK, Diedrich A, Raj SR, et al. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension.* 2009;53(2):363-369.
27. Grubler MR, Kienreich K, Gaksch M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Schmid J, et al. Aldosterone to active renin ratio is associated with nocturnal blood pressure in obese and treated hypertensive patients: The Styrian hypertension study. *J Clin Hypertens.* 2014;16(4):289-294.
28. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison, Principles of Intern Medicine.* 19th. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw Hill Education; 2015.
29. Ferreira R, Neves R, Nogueira P, Farinha C, Oliveira A, Soares A, Alves M, Martins M, Mendanha T, Rosa M, Silva C SL. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. Programa Nac para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares , Direção Geral da Saúde Saúde em Números. 2016;92.
30. De La Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, De La Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: Which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens.* 2014;27(5):680-687.
31. Kim BK, Lim YH, Lee HT, Lee JU, Kim KS, Kim SG, et al. Non-dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left ventricular mass in essential hypertensive patients. *Korean Circ J.* 2011;41(4):191-197.
32. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Negri F, Grassi G, et al. Nighttime blood pressure and new-onset left ventricular hypertrophy: Findings from the Pamela population. *Hypertension.* 2013;62(1):78-84.
33. Oliveras A, Armario P, Martell-Claras N, Ruilope LM, De La Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension.* 2011;57(2):556-560.
34. Fedecostante M, Spannella F, Giuliotti F, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. Associations Between Body Mass Index, Ambulatory Blood Pressure Findings, and

- Changes in Cardiac Structure: Relevance of Pulse and Nighttime Pressures. *J Clin Hypertens*. 2015;17(2):147-153.
35. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-1406.
 36. Kwon H-M, Lim J-S, Kim YS, Moon J, Park H, Kim HY, et al. Cerebral microbleeds are associated with nocturnal reverse dipping in hypertensive patients with ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2014;14(1):1-8.
 37. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Abduljalil A, Selim M, Novak P N V. Association of Blood pressure elevation and nocturnal dipping with brain atrophy, perfusion and functional measures in stroke and non-stroke Individuals. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):17-23.
 38. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: The Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149-154.
 39. Federation International Diabetes. IFD Diabetes Atlas. 6th Edition. Vol. 6. 2013.
 40. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, Hvas A-M, Ebbelhøj E, Poulsen PL, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(5):1080-1087.
 41. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2180-2185.
 42. Shalaby NM, Shalaby NM. Study of ambulatory blood pressure in diabetic children: Prediction of early renal insult. *Dovepress*. 2015;11:1531-1537.
 43. Felício JS, De Souza ACCB, Kohlmann N, Kohlmann O, Ribeiro AB, Zanella MT. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9(1):36-42.
 44. Berganzo K, Tijero B, Blanco E, Ciordia R, Zarranz JJ, Gómez-Esteban JC. Medication adjustment in a diabetic patient with orthostatic hypotension and nocturnal arterial hypertension. *Neurología*. 2011;26(5):311-312.
 45. Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Kobori H US. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013;16(3):387-393.
 46. Chen Y, Li Y, Jiang Q, Xu X, Zhang X, Simayi Z YH. Analysis of Early Kidney Injury-Related Factors in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Hypopnea

- Syndrome (OSAHS). Arch Iran Med. 2015;18(12):827-833.
47. Denker MG, Cohen DL. Use of continuous positive airway pressure for sleep apnea in the treatment of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23(5):462-467.
 48. Natsios G, Pastaka C, Vavougiou G, Zarogiannis SG, Tsolaki V, Dimoulis A, et al. Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea. J Clin Hypertens. 2015;1:1-7.
 49. Rodrigues AP, Pinto P, Nunes B, Bárbara C. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Um estudo da Rede Médicos-Sentinela. Programa Nac para as Doenças Respir DGS. 2014;1-26.
 50. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Hypertens. 2015;1:1-6.
 51. Quan-ying HE, Jing F, Xi-long Z, Zong-an L, Shao-guang H, Jian K, et al. Elevated nocturnal and morning blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chin Med J (Engl). 2012;125:1740-1746.
 52. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The Role of Continuous Positive Airway Pressure in Blood Pressure Control for Patients With Obstructive Sleep Apnea and Hypertension : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Hypertens. 2015;17(3):215-222.
 53. Direção-Geral da Saúde. Tratamento Conservador Médico da Insuficiência Renal Crónica Estádio 5. Norma da Direção-Geral da Saúde nº 017/2011 28/09/2011 (atualizado a 14/06/2012). 2012;1-35.
 54. Liu X, Liu X, Huang W, Leo S, Li Y, Liu M, et al. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. Kidney Blood Press Res. 2014;39(5):427-440.
 55. Wang C, Deng W, Gong W, Zhang J, Zhang Q. Nocturnal Hypertension Correlates Better With Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease than a Nondipping Pattern. J Clin Hypertens. 2015;17(10):792-801.
 56. Tang X, Hu X, Mei C, Yu S. Improvement of resistant hypertension by nocturnal hemodialysis in a patient with end-stage kidney disease. Case Rep Nephrol Dial. 2015;5(1):60-65.
 57. Rahman M, Greene T, Phillips R, Agodoa L, Bakris G, Charleston J, Conteras G, Gabbal F, Hiremath L, Jamerson K, Kendrick C, Kusek J, Lash J, Lea J, Miller E, Rostand S, Toto R, Wang X, Whright J AL. A trial of two strategies to reduce nocturnal blood pressure in african americans with chronic kidney disease. Hypertension.

Hipertensão Arterial Noturna

2014;61(1):82-88.

58. Tsimakouridze E V., Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6(1):1-10.
59. Selfridge JM, Gotoh T, Schiffhauer S, Liu JJ, Stauffer PE, Li A, et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded But Not Broadly Applied. *Drugs.* 2016;76(16):1507-1521.
60. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9(1):125-133.
61. Bloch MJ, Basile JN. Nighttime Administration of At Least One Antihypertensive Medication is Associated With Better Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes or Chronic Kidney Disease. *J Clin Hypertens.* 2011;13(6):455-457.