

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**Padrão Non-dipper da Hipertensão
Arterial e Risco Cardiovascular**
Papel do Sistema Nervoso Autónomo

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina
Clínica Universitária de Medicina I

Catarina Marques Duarte
Orientador: Dr. Diogo Cruz

Lisboa, Abril de 2016

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução/ Revisão teórica	4
Material e Métodos	11
Amostra	11
Avaliação de perfil circadiano noturno da pressão arterial	13
Método de avaliação do SNA: Variabilidade da frequência cardíaca	13
Tipo de estudo	14
Resultados	15
Discussão	17
Limitações do estudo	20
Conclusão	22
Agradecimentos	23
Referências Bibliográficas	24
Anexos	30

Resumo

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, sendo a hipertensão arterial (HTA) o principal factor de risco. ¹⁻⁴

Durante o período de sono, os valores da pressão arterial tendem a diminuir entre 10% a 20% em relação aos valores diurno, definindo o padrão dipper. Quando essa redução é inferior a 10% denomina-se como padrão non-dipper. ⁵⁻⁹

A relação entre o padrão non-dipper e o aumento do risco cardiovascular está, actualmente, bem estabelecida. Contudo, não está demonstrado nem o mecanismo subjacente à origem destes diferentes padrões, nem o que o torna um factor preditivo de maior risco cardiovascular. ¹⁰⁻²⁰

Neste trabalho pretendeu-se avaliar o papel do sistema nervoso autónomo (SNA) na formação destes diferentes perfis de pressão arterial e consequente risco cardiovascular.

Desta forma, foi comparada a variação qualitativa da frequência cardíaca durante o período REM do sono, entre hipertensos dippers e non-dippers, utilizando-se o algoritmo *Fast Fourier Transform*.

Verificou-se que, em oposição ao grupo dipper, no grupo non-dipper ocorria um predomínio de acção do sistema nervoso simpático.

Estes resultados parecem apoiar a importância do SNA como mecanismo subjacente aos diferentes padrões da pressão arterial nocturna, o que poderá justificar o aumento do risco cardiovascular associado ao padrão non-dipper.

Abreviaturas	
SNA: Sistema Nervoso Autónomo	MAPA: Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
SNS: Sistema Nervoso Simpático	AVC: Acidente vascular cerebral
SNP: Sistema Nervoso Parassimpático	VFC: Variabilidade da frequência cardíaca
REM: Rapid Eye Movement	HF: Alta frequência
HTA: Hipertensão arterial	LF: Baixa frequência
PAS: Pressão arterial sistólica	LF/HF: Razão entre baixa frequência e alta frequência
PAD: Pressão arterial diastólica	MSNA: Muscle sympathetic nervous system activity

TABELA 1: ABREVIATURAS

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide, where the high blood pressure is the principal risk factor.¹⁻⁴

During the sleep period, the blood pressure values trend to decrease between 10% to 20% compared to daytime values, setting the standard dipper. When this reduction is less than 10% it is called non-dipper.⁵⁻⁹

The relationship between non-dipper and increased cardiovascular risk is now well established. However, little is known about the mechanism underlying the origin of these different patterns and what makes it a higher predictive cardiovascular risk factor.¹⁰⁻²⁰

This work aims to evaluate the role of the autonomic nervous system (ANS) in the formation of these different profiles of blood pressure and consequent cardiovascular risk. In this way, was compared the qualitative variation of heart rate, during REM sleep period, between hypertensive dippers and non-dippers, using the Fast Fourier Transform algorithm.

It was found that as opposed to the dipper group, non-dippers had a predominante action of the sympathetic nervous system.

These results highlight the importance of the SNA as the underlying mechanism to different patterns of nocturnal blood pressure, justifying the association of cardiovascular risk increase to the non-dipper pattern.

Introdução/ Revisão teórica

A Hipertensão arterial, reconhecida pela primeira vez em 1836 por Richard Bright, define-se por pressão arterial sistólica superior ou igual a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior ou igual a 90mmHg.¹

Em Portugal, segundo o estudo *Portuguese Hypertension and Salt* (estudo PHYSA) realizado com uma amostra representativa da população adulta de Portugal continental em 2012, existem 42,2% de Hipertensos, dos quais 74.9% tem instituição de terapêutica anti-hipertensiva, mas apenas 42,6% tem doença controlada (PA <140/90 mmHg).²

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, sendo em Portugal responsável por 32% do total de óbitos. Mais especificamente, em 2006, a mortalidade proporcional por doenças cerebrovasculares foi de 14%, por doença cardíaca isquémica 8% e por outras doenças do aparelho circulatório 11%.³

São vários os factores de risco responsáveis pelas DCV, nomeadamente, dislipidémia, tabagismo, sedentarismo, excesso de peso e obesidade, no entanto, a hipertensão arterial continua a ser o principal factor responsável pela mortalidade global, provocando 9,4 milhões de mortes por ano, atribuídas fundamentalmente a acidente vascular cerebral (AVC) e doença isquémica cardíaca.^{1,4}

Entre 2000 e 2025, prevê-se um aumento global do número de hipertensos, na ordem dos 10%, refletindo o envelhecimento da população e o aumento do número de países desenvolvidos, com maior exposição a determinantes da pressão arterial, como ingestão de sal, aumento da ingestão calórica e consumo de álcool.¹

O organismo humano é regulado por um ritmo circadiano, gerado a nível central, no núcleo supraquiasmático, de acordo com estímulos luminosos que definem o ciclo dia/noite. Posteriormente, via nervosa ou vascular, essa informação é enviada para núcleos periféricos existentes em vários órgãos como o fígado, coração, vasos sanguíneos e pele, permitindo uma resposta do organismo adequada a cada fase do dia.

A pressão arterial também sofre a acção deste ciclo, apresentando variações diárias nos valores tensionais, os quais são tipicamente mais elevados durante o período diurno do que nocturno.⁵

A maioria da população apresenta uma descida da pressão arterial durante o período noturno, entre 10% a 20% em relação aos valores diurnos, sendo este padrão denominado de dipper.⁶

Este fenómeno foi descrito pela primeira vez em 1988 por Eoin O'Brien, após um estudo *cohort* com 123 doentes submetidos a medição ambulatória da pressão arterial. Verificou que 83% dos doentes tinham padrão dipper, ou seja, uma diferença da pressão arterial superior a 10 mmHg entre dia e noite.⁷

Ao longo dos anos, através da monitorização ambulatória da pressão arterial, foram surgindo novas categorias, de acordo com o padrão de valores tensionais apresentado no período noturno. Assim, quando a redução da pressão arterial noturna é inferior a 10% em relação aos valores diurnos, chama-se non-dipper e se essa redução for superior a 20%, denomina-se extreme dipper. Por outro lado, se os valores tensionais se mantiverem ou elevarem durante o período noturno, inclui-se na categoria dos reverse dippers.^{8,9}

O risco cardiovascular associado a cada um destes padrões parece ser diferente.

O estudo Ohasama, realizado numa população Japonesa, foi o primeiro estudo a demonstrar que o padrão non-dipper se associava a maior risco de mortalidade cardiovascular, revelando que por cada diminuição de 5% do declínio da pressão arterial noturna, ocorria um aumento de 20% desse mesmo risco.¹⁰

Em doentes hipertensos assintomáticos, sem outras doenças cardiovasculares, o subgrupo non-dipper associa-se a maior risco de lesões de órgãos-alvo, secundárias à hipertensão, quando comparado com o padrão dipper.¹¹

A nível cardíaco, a avaliação ecocardiográfica, permitiu evidenciar que os indivíduos non-dippers apresentavam hipertrofia ventricular esquerda (HVE) mais proeminente.¹² Assim, o padrão non-dipper é considerado determinante do *remodelling* e hipertrofia cardíaca, independentemente dos valores diurnos da pressão arterial.¹³ Além disso, a HVE ao impedir a funcionalidade das fibras cardíacas vagais, provoca um prolongamento do intervalo QT, potenciando o desenvolvimento de arritmias ventriculares.^{5, 14}

Segundo o estudo de *Karion et al.*, corroborado mais tarde por outras investigações, lesões cerebrovasculares como hemorragias intracranianas, acidentes vasculares cerebrais fatais ou silenciosos são igualmente mais frequentes e extensas no padrão non-dipper^{15, 11}

Quanto às consequências renais, os estudos ainda são controversos, mas em doentes diabéticos, o padrão non-dipper associa-se a uma evolução precoce da microalbuminúria,

independentemente do controlo metabólico.^{16, 11}. Nos doentes não diabéticos, a ausência de declínio da pressão arterial nocturna, parece provocar um agravamento da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo assim, um possível factor preditivo de Doença Renal Crónica.¹⁷

O padrão non-dipper também pode ser responsável por espessamento da túnica média vascular, aumento do número de plaquetas circulantes¹¹ e alterações hemodinâmicas na posição supina, condicionando um aumento do trabalho e *remodelling* cardíaco.¹⁸

Por outro lado, o padrão reverse dipper também parece estar associado a um aumento de eventos cardiovasculares. *Kario et al*, mostrou que este padrão apresentava, aproximadamente, um risco duas vezes superior de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) comparativamente com o padrão dipper, sendo os AVC hemorrágicos relativamente mais frequentes.¹⁹ Segundo o mesmo autor e corroborado em estudos posteriores, a mortalidade cardiovascular também parece estar aumentada neste grupo de hipertensos.²⁰

Desta forma, os padrões non-dipper e reverse dipper, com valores de pressão arterial elevados de forma persistente durante o período nocturno, têm um risco aumentado, bem demonstrado, de lesão de órgãos-alvo e de eventos cardiovasculares. No entanto, não se conhecem os mecanismos subjacentes à existência dos diferentes padrões e respectivo risco cardiovascular, nem quais os potenciais mecanismos que tornam especificamente o padrão non-dipper como um factor preditivo de maior risco cardiovascular.⁵

Vários estudos têm vindo a avaliar o papel do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) na regulação da função cardiovascular e no controlo dos valores tensionais. A hipótese de que a disfunção do SNA é responsável pelo desenvolvimento e complicações clínicas da HTA essencial tem sido provada por vários autores. *Masuo et al*. analisou os níveis plasmáticos de catecolaminas em 433 jovens saudáveis e verificou que a elevação dos níveis séricos de noradrenalina é factor preditivo para o desenvolvimento de HTA essencial ao fim de 5 anos.²¹ Em doentes hipertensos, foi demonstrado um aumento de catecolaminas circulantes, principalmente em determinados territórios vasculares (coronário, renal, cerebral, muscular), evidenciando um aumento da actividade simpática em hipertensos.^{22,23} A actividade nervosa simpática a nível muscular (MSNA), avaliada por microneurografia no nervo peroneal, encontra-se aumentada em hipertensos, em comparação aos normotensos, sendo o aumento da MSNA proporcional à gravidade da HTA.^{23, 24, 25}

A variabilidade da frequência cardíaca, ferramenta usada para estudo do SNA, encontra-se reduzida em doentes hipertensos. O Framingham Heart Study ²⁶ é um dos maiores estudos que relaciona a redução da variabilidade da frequência cardíaca com o aumento da actividade simpática e o desenvolvimento de HTA essencial. ^{25, 27}

Há, portanto, evidência de disfunção autonómica em grupos de hipertensos, mas o grau de hiperactividade simpática é variável neste grupo populacional.

As consequências clínicas da HTA parecem resultar tanto de factores hemodinâmicos, como do nível de actividade simpática. Assim, os hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda têm actividade simpática superior comparativamente àqueles sem esta lesão, já que as catecolaminas provocam hipertrofia dos miócitos cardíacos. A nível vascular, a hiperactividade simpática reduz a compliance e aumenta a espessura da parede vascular, sendo responsável pelo aumento do risco aterosclerótico. A nível renal, promove a reabsorção de sódio e conseqüentemente um aumento da pressão arterial. Há, ainda evidência do efeito metabólico da hiperactividade simpática, promovendo resistência à insulina, hormona com efeito excitatório central, sendo, por isso difícil de perceber se o hiperinsulinismo é causa ou consequência da hiperactividade simpática. ^{22, 23} Desta forma, torna-se evidente a associação entre o grau de actividade simpática e o desenvolvimento de complicações da HTA. A actividade nervosa simpática pode, assim, ser considerada factor preditivo da morbidade e mortalidade cardiovascular. ²⁴

Sabendo que os doentes hipertensos com padrão non-dipper e reverse dipper apresentam maior risco cardiovascular quando comparado com os dippers, poderá a disfunção autonómica justificar a presença destes diferentes padrões e conseqüentes complicações?

11

A variação circadiana da pressão arterial depende do grau de actividade diária, nível de stress e mudanças posturais nas 24h, bem como da influência endógena do sistema endócrino e nervoso autónomo. Este último parece ter um papel relevante na variação circadiana intrínseca da pressão arterial, tendo sido reportados casos non-dippers em doentes com falência autonómica. ²⁸

Se existir lesão da actividade nervosa simpática, na posição ortostática irá ocorrer acumulação excessiva de sangue nos vasos dos membros inferiores, por perda da capacidade vasoconstritora. Adicionalmente, a retenção de fluidos durante o dia será favorecida devido à diminuição da pressão de perfusão renal. Assim, durante o sono, em posição de decúbito, irá ocorrer redistribuição dos fluidos extracelulares, provocando

aumento do volume sistólico e, conseqüentemente da pressão arterial, a qual não será reajustada pelo barorreflexo, já que apresenta disfunção autonómica.

A lesão renal crónica, hiperaldosteronismo e hipercortisolismo são frequentemente associadas ao padrão non-dipper, salientando a importância da acumulação excessiva de líquido extracelular na patogénese deste perfil de pressão arterial nocturna.²⁹ Os doentes com feocromocitomas são frequentemente non-dippers, suportando o papel das catecolaminas e conseqüentemente do sistema nervoso simpático na patogénese deste padrão.²⁹ O mesmo ocorre no Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), no qual está bem demonstrado o aumento da actividade nervosa simpática, aquando dos repetitivos episódios de apneia nocturnos. Cerca de 50% dos doentes com SAOS são hipertensos, os quais têm maior probabilidade de ter atenuação do declínio nocturno da pressão arterial, devido ao aumento da actividade simpática.^{30, 31, 32} O padrão non-dipper está igualmente relacionado com outras patologias, com envolvimento conhecido do sistema nervoso autónomo, nomeadamente a falência autonómica pura, polineuropatia amiloidótica familiar e neuropatia diabética.^{29, 33}

Dauphinot V. et al, estudou uma população de idosos hipertensos e verificou que 26,2% dos doentes inicialmente identificados como dippers tornaram-se non-dippers, ao longo dos dois anos de seguimento do estudo. A acção do SNA foi estudada através da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual se encontrava diminuída naqueles que se tornaram non-dippers, corroborando a hipótese do SNA ter papel relevante na fisiopatologia destas alterações circadianas da pressão arterial.³⁴

Um estudo recente mostrou que, um factor neurotrófico derivado de células cerebrais (FNDC) tem um papel fundamental na regulação do sistema nervoso simpático, possivelmente através da regulação da libertação de neurotransmissores simpáticos. Os níveis plasmáticos do FNDC encontraram-se mais elevados nos indivíduos em estudo com padrão dipper, reduzidos nos reverse dippers e com valores intermédios nos non-dipper, ou seja, valores séricos elevados de FNDC são indicativos de maior declínio da pressão arterial nocturna. Desta forma, parece haver uma correlação entre os níveis plasmáticos de FNDC e a regulação da actividade do sistema nervoso autónomo, o qual parece desempenhar um papel fundamental na criação de um padrão non-dipper e reverse dipper.³⁵

Quanto ao processo do sono, este é caracterizado pela ativação de numerosos circuitos neuronais corticais, subcorticais e medulares, que cooperam para regular o sono de acordo

com influências hormonais, variações circadianas e outros factores ainda desconhecidos. É constituído por duas fases fisiologicamente distintas, sono REM (*rapid eyes movements*) e NREM (*non rapid eyes movements*), o qual se subdivide em sono superficial (N1 e N2) e sono profundo (N3). O período REM caracteriza-se pela presença de movimentos oculares rápidos e diminuição do tónus muscular, em oposição ao sono NREM que apresenta tónus muscular mantido e ausência de movimentos oculares rápidos.

O SNA tem um papel fundamental na fisiologia do sono, regulando as funções cardiovasculares durante as suas diferentes fases. No período NREM, de N1 para N3, observa-se uma diminuição significativa dos valores da frequência cardíaca, pressão arterial e MSNA (*muscle sympathetic nervous system activity*), sendo esta a fase de maior sincronismo neuronal. Em oposição, a passagem do sono NREM para REM caracteriza-se por um aumento significativo da frequência cardíaca, pressão arterial e MSNA.

Assim, verificou-se que na transição do período de vigília para o NREM ocorre um aumento do drive parassimpático e diminuição simpática, enquanto que na passagem de NREM para REM, ocorre uma alteração do balanço simpático-vagal, com predomínio simpático.³⁶

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta não invasiva que permite avaliar a acção do SNA no controlo cardiovascular, durante o período de sono. Através da utilização de formas não-lineares de avaliação da VFC, verificou-se que a complexidade do controlo cardiovascular é menor durante o período REM do que NREM, tendo por isso, a fase REM maior risco cardiovascular.³⁷

Neste trabalho de investigação pretende-se avaliar a acção do sistema nervoso autónomo em doentes hipertensos, durante a fase REM do período nocturno, comparando doentes hipertensos com padrão dipper da pressão arterial nocturna (diminuição da pressão arterial nocturna entre 10 a 20% em relação aos valores diurnos) com aqueles em que essa descida da pressão arterial nocturna não é tão evidente, ou seja, non-dippers (descida da pressão arterial nocturna inferior a 10% em comparação aos valores diurnos) e reverse dippers (ausência de descida da pressão arterial no período nocturno).

O principal objectivo é esclarecer se a disfunção autonómica é responsável pela ocorrência destes diferentes padrões e consequentemente do respectivo risco cardiovascular. É expectável que aqueles que não apresentem padrão dipper (non-dipper e reverse dipper) tenham hiperactividade simpática e atenuação parassimpática, permitindo assim justificar a ocorrência dos diversos padrões de variação nocturna da

pressão arterial, bem como, o aumento do risco cardiovascular que lhes tem sido associado.

Material e Métodos

Amostra

A amostra populacional do estudo foi selecionada a partir da base de dados referente aos doentes submetidos a estudo polissonográfico do sono, no período de 2013 a 2014, existente no serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria (HSM).

Foram selecionados 10 doentes com hipertensão essencial, com idade inferior aos 65 anos, três do género masculino e sete do género feminino.

A hipertensão arterial essencial foi definida como uma elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS) superior ou igual a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) superior ou igual a 90 mmHg, sendo esta informação obtida pela consulta do processo clínico do doente.

Neste estudo, foram excluídos doentes com hipertensão secundária, disfunção autonómica primárias ou secundárias conhecidas (traumatismo medular, doenças auto-imunes, infeções do sistema nervoso, alcoolismo, disautonomias familiares),³⁸ síndrome de apneia obstrutiva do sono e doença cardíaca, nomeadamente EAM, já que pode influenciar o mecanismo de regulação autonómica cardíaca e, assim, alterar a variabilidade da frequência cardíaca.

Foram igualmente excluídos doentes medicados com β -bloqueantes e bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem) porque, ambas as classes, impedem uma resposta adequada mediada pelo SNA a estímulos detetados nos barorreceptores.

Esta informação foi recolhida através da análise dos processos clínicos dos doentes em estudo, no sistema informático do HSM.

Nome	Género	Idade (anos)	Comorbilidades	Medicação habitual	Padrão TA nocturno
PF	M	36	HTA essencial Rinite alérgica Asma	Salmeterol+propionato de fluticasona Furoato de mometasona Montelucaste	Dipper
AF	M	26	HTA essencial	Sem medicação	Dipper
ACF	F	45	HTA essencial	Sem medicação	Dipper
LC	F	39	HTA essencial	Sem medicação	Dipper
EF	F	56	HTA essencial DM tipo 2	Sitagliptina+Metformina	Dipper
AC	M	59	HTA essencial DM tipo 2	Metformina Enalapril+Lercanidipina Saxagliptina Triflusal	Non-Dipper
LL	F	43	HTA essencial Dislipidémia Rinite alérgica	Indapamida Lisinopril Sinvastatina Desloratadima	Non-Dipper
CM	F	47	HTA essencial	Sem medicação	Non-Dipper
SR	F	43	HTA essencial	Sem medicação	Non-Dipper
APC	F	44	HTA essencial DM tipo 2	Metformina Lisinopril Hidroclorotiazida	Non-Dipper

TABELA 2: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL (M: GÉNERO MASCULINO, F: GÉNERO FEMININO, HTA: HIPERTENSÃO ARTERIAL, DM: DIABETES MELLITUS)

Avaliação de perfil circadiano noturno da pressão arterial

A classificação do perfil noturno da pressão arterial foi realizado recorrendo à monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA), que avalia de forma contínua os valores tensionais, durante um período de 24h, incluindo o período de sono.

Foram considerados dippers aqueles que apresentavam uma descida dos valores da pressão arterial noturna superior a 10% em comparação aos valores diurnos e non-dippers quando essa diminuição noturna estava ausente ou inferior a 10%.

Nos doentes que, por indisponibilidade, não realizaram MAPA, a classificação do padrão noturno da PA foi obtida comparando os valores médios da PAS e PAD nos períodos de vigília com os períodos de sono. Estes valores foram obtidos durante a realização da polissonografia.

Método de avaliação do SNA: Variabilidade da frequência cardíaca

O SNA tem papel essencial no controlo da homeostasia cardiovascular, regulando o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo arterial. O débito cardíaco é modulado pelos dois componentes do SNA, sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP). Por outro lado, o fluxo sanguíneo arterial é essencialmente controlado pelo barorreflexo e dependente da acção do SNS.

Assim, para se estudar a acção do SNA na regulação cardiovascular, poderá realizar-se uma análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial.

Neste estudo, irá recorrer-se à VFC, que corresponde às mudanças no intervalo ou distância entre cada batimento cardíaco.

Os doentes seleccionados realizaram um estudo polissonográfico do sono, sendo analisados os valores da frequência cardíaca durante os períodos de sono REM.

Com estes valores, foi feita uma avaliação qualitativa da VFC, recorrendo a métodos não paramétricos, através de uma análise espectral clássica com uma técnica derivada da transformada de Fourier – Fast Fourier Transform (FFT).

Desta forma, obtém-se um registo indirecto do fluxo simpático e parassimpático.

A VFC pode ser analisada no domínio de tempo ou no domínio da frequência.

O domínio do tempo deriva da avaliação dos intervalos entre duas ondas R do electrocardiograma sucessivos e apresenta vários componentes SDNN, NN50, Mean RR.³⁹

No domínio da frequência são avaliados essencialmente dois componentes:

- 1) Alta frequência (HF) (0,15 a 0,4 Hz): modulado pelo SNP, associado às variações da frequência respiratória e pressão arterial.

- 2) Baixa frequência (LF) (0,04 a 0,15 Hz): modulado pelo SNS e SNP, estando também associado à actividade do barorreflexo.

A razão LF/HF reflete a interação entre os dois tipos de modulação autonómica, permitindo inferir sobre a acção qualitativa do SNA nos dois grupos de doentes, dippers e non-dippers. Quando a razão LF/HF se encontrar inferior a 1 significa que está a ocorrer um predomínio do sistema nervoso parassimpático, mas se o valor for superior a 1, já sugere um predomínio do sistema nervoso simpático.⁴⁰

Tipo de estudo

Estudo retrospectivo observacional

Resultados

Foram avaliados dez doentes hipertensos, dos quais cinco apresentaram padrão dipper e os restantes cinco foram classificados como non-dipper.

Através da realização da polissonografia foi possível monitorizar a frequência cardíaca ao longo do período REM do sono. A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada no domínio de tempo e de frequência. A função do SNA foi estudada tendo em conta os valores do rácio LF/HF que permitem uma análise qualitativa da acção do sistema nervoso simpático e parassimpático (tabela 3).

LF/HF < 1	Predomínio do sistema nervoso parassimpático
LF/HF > 1	Predomínio do sistema nervoso simpático

TABELA 3: SIGNIFICADO DA RAZÃO LF/HF

Tendo em conta esta razão LF/HF, verificou-se que o grupo de hipertensos dipper apresentou valores de LF/HF inferiores a 1, sugerindo um predomínio de acção do sistema nervoso parassimpático. Em contrapartida, os hipertensos non-dipper apresentaram valores LF/HF superiores a 1, afirmando um predomínio de atuação do sistema nervoso simpático (tabela 4).

Nome	Género	R	Duração (h,min,seg)	Time			Frequency			class
				MeanRR (ms)	SDNN (ms)	NN50	LF(s ²)	HF(s ²)	LF/HF	
AF	M	R1	25,160	1071,600	198,720	1059	7392,800	11295,000	0,655	D
EF	F	R1	15	748,820	47,618	49	1520,500	1977,600	0,769	D
LC	F	R1	12,57	786,730	31,848	80	393,330	477,970	0,823	D
ACF	F	R1	1,00,56	717,530	59,423	84	3236,200	5521,500	0,586	D
PF	M	R1	2,29,16	894,550	38,142	746	697,360	782,480	0,891	D
APC	F	R1	7,000	660,160	19,387	10	145,580	120,030	1,213	ND
AC		R1	3,000	760,990	78,777	21	2004,080	613,670	3,266	ND
AC	M	R2	16,310	794,980	69,663	139	2005,600	995,960	2,014	ND
AC		R3	2,540	889,160	45,063	28	618,300	232,260	2,662	ND
AC		R4	2,540	848,100	71,869	35	1990,700	321,590	6,190	ND
AC		R5	3,530	860,520	74,085	35	6247,700	537,220	11,630	ND
LL	F	R1	20,01	804,330	24,947	65	358,320	108,880	3,291	ND
LL		R2	27,58	877,330	37,797	300	727,740	272,560	2,670	ND
SR	F	R1	1,34,21	700,970	113,270	962	21716,000	21115,000	1,028	ND
CM	CM	R1	11,01	877,220	28,669	25	453,610	265,740	1,707	ND

TABELA 4: AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DE TEMPO E NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA.

(**M**: GÉNERO MASCULINO, **F**: GÉNERO FEMININO, **R1-R5** CORRESPONDE AOS VÁRIOS PERÍODOS REM QUE CRONOLOGICAMENTE SURTIRAM DURANTE O SONO, **D**: PADRÃO DIPPER, **ND**: PADRÃO NON-DIPPER, **RR**: WHERE R IS A POINT CORRESPONDING TO THE PEAK OF THE QRS COMPLEX OF THE ECG WAVE AND RR IS THE INTERVAL BETWEEN SUCCESSIVE R, **SSDNN**: STANDARD DEVIATION OF NORMAL-TO-NORMAL R-R INTERVALS, **NN50**: THE NUMBER OF PAIRS OF SUCCESSIVE NNS=NORMAL RR THAT DIFFER BY MORE THAN 50 MS. **LF**: LOW FREQUENCY, **HF**: HIGH FREQUENCY)

Para a obtenção destes resultados foi realizada uma análise espectral para cada doente em estudo, recorrendo, para isso, ao intervalo RR e ao espectro de frequências. Com estes dados foram construídos gráficos representativos dos valores presentes na tabela 4. (Anexos: gráficos 2-5)

Para além destes resultados, alguns doentes non-dipper apresentaram valores mais elevados da razão LF/HF nos períodos REM que decorreram nas últimas horas da noite. Este achado traduz uma maior actividade do sistema nervoso simpático neste período (gráfico 1 e tabela 5).

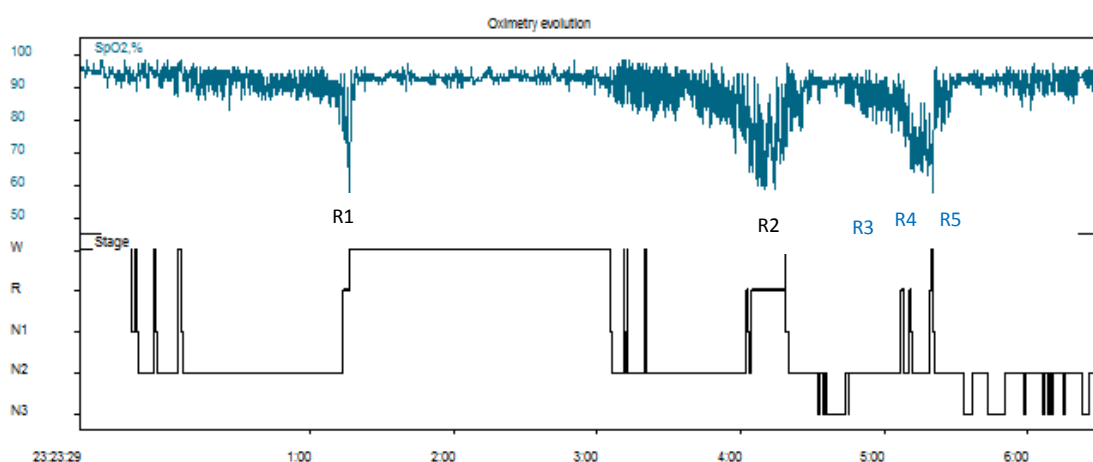


GRÁFICO 1: GRÁFICO REPRESENTATIVO DAS FAZES DO SONO DO DOENTE AC, CLASSIFICADO COMO NON-DIPPER. PRESENTE NO RELATÓRIO DA POLISSONOGRAFIA.

PERÍODOS DE SONO REM	RAZÃO LF/HF
R1	3,266
R2	2,014
R3	2,662
R4	6,19
R5	11,63

TABELA 5: RAZÃO LF/HF NOS DIFERENTES PERÍODOS DE SONO REM DO DOENTE AC, PERTENCENTE AO GRUPO NON-DIPPER.

Discussão

O aumento do risco cardiovascular e de lesões de órgão alvo associadas ao padrão non-dipper da pressão arterial nocturna está bem estabelecido em inúmeros ensaios clínicos realizados. Contudo, o mecanismo subjacente a este padrão e responsável pelas suas consequências cardiovasculares ainda permanece por esclarecer.¹⁰⁻²⁰

O papel do SNA na formação do padrão non-dipper da pressão arterial tem vindo a ser alvo de alguns ensaios mais recentes, embora ainda sem consenso.²¹⁻²⁷

Esta lacuna no conhecimento científico tem implicações na prática clínica, condicionando a abordagem terapêutica numa patologia tão frequente como a hipertensão arterial. Este foi, assim, o principal motivo que levou ao desenvolvimento deste estudo.

Desta forma, foi avaliada a acção do SNA através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, permitindo comparar doentes hipertensos classificados como dippers com non-dippers.

A razão LF/HF traduz o balanço simpaticovagal, permitindo uma avaliação qualitativa dos componentes do SNA. Neste estudo, a análise do domínio de frequência, mostrou que nos doentes non-dippers a razão LF/HF se encontrava superior ao valor numérico um. Isto significa que, nestes doentes, durante o período REM do sono, há um predomínio de acção do SNS. Por outro lado, no grupo de doentes com padrão dippers da pressão arterial nocturna, a razão LF/HF apresentou um valor inferior a um, indicando predomínio do SNP.

Estes resultados parecem salientar o papel fundamental do SNA na criação destes dois padrões de hipertensão arterial. Em non-dippers, a resposta cardiovascular ao maior fluxo nervoso simpático promove vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca e aumento do volume sistólico, condicionando assim uma redução da pressão arterial nocturna inferior a 10%. Em contrapartida, no grupo de hipertensos dippers, o aumento do estímulo vagal promove vasodilatação, diminuição da frequência cardíaca e efeito inotrópico negativo, determinando diminuição da pressão arterial durante o período de sono.⁴¹

Os resultados deste estudo são concordantes com alguns estudos realizados com o objectivo de compreender o fenómeno non-dipper da hipertensão essencial. Um ensaio clínico com 52 doentes hipertensos também mostrou um aumento do HF e da razão LF/HF em non-dippers comparativamente com o grupo dipper. Assim, concluíram que aqueles apresentam um aumento de actividade simpática e atenuação vagal durante o

período nocturno.⁴² Outro estudo recente, publicado em 2013, realizado com 1011 doentes hipertensos, salientou a disfunção do SNA como mecanismo subjacente ao desenvolvimento de HTA. Mostrou que a redução da sensibilidade do barorreflexo se associa a maior risco de desenvolvimento de HTA. Contudo, quando analisaram a acção do SNA através da VFC, os resultados não foram conclusivos. Isto demonstra que este tema ainda permanece controverso e que é necessário realizar mais investigações para corroborar os dados actualmente disponíveis.⁴³

Na análise dos resultados obtidos neste estudo, verificou-se que os pacientes non-dippers, nos períodos REM correspondentes às últimas horas de sono, apresentam valores mais elevados de LF/HF. Os valores de VFC são proporcionais ao grau de actividade simpática, sugerindo um aumento de actividade simpaticomimética nas primeiras horas da manhã. Esta informação é concordante com alguns estudos que têm demonstrado o aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular em doentes com valores mais elevados de pressão arterial neste período do sono.⁴⁴

Os resultados obtidos nesta investigação colocam em discussão várias abordagens realizadas na prática clínica:

1. VANTAGENS DA REALIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO AMBULATORIA DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

A importância da realização de MAPA no diagnóstico, monitorização e prognóstico dos doentes com hipertensão arterial está bem definido na literatura.

Nos últimos anos, têm vindo a ser reconhecidas muitas limitações na técnica de medição convencional da pressão arterial em consultório, embora esta ainda seja a técnica mais utilizada para o diagnóstico de hipertensão nos cuidados primários.

A MAPA permite obter múltiplas medições da pressão arterial durante 24h, sendo, por isso, mais representativo das variações diárias a que a pressão arterial está sujeita durante o período diurno. Para além disso, é o único método de avaliação da pressão arterial durante o período nocturno, permitindo classificar o doente em padrão dipper ou non-dipper. Sendo conhecido o maior risco cardiovascular e lesão de órgão-alvo associado ao padrão non-dipper, a avaliação da pressão arterial através da realização de MAPA tem mostrado muitas vantagens em comparação à medição da pressão arterial em consultório, nomeadamente, como indicador do risco de eventos

cardiovasculares fatais e não-fatais.^{45,46} Um estudo português realizado nos cuidados de saúde primários mostrou que a realização de MAPA apresenta um rácio benefício-custo favorável, permitindo otimizar a terapêutica e reduzir custos associados aos cuidados de saúde.⁴⁶

Desta forma, deveria ser incentivada a realização de MAPA na prática clínica, para maior acuidade na avaliação de doentes hipertensos e pelo aparente benefício na monitorização do risco cardiovascular. Contudo, são necessários mais estudos para corroborar esta ideia.

2. CRONOTERAPIA

A intervenção terapêutica da hipertensão arterial tem como principal objetivo, reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular, através do controlo da pressão arterial. Para optimização desse controlo opta-se, essencialmente, pelo aumento da dose terapêutica ou combinação de vários antihipertensores, no entanto, raramente se fazem ajustes no tempo de administração do fármaco.

A grande maioria dos doentes tratados medicamente têm indicação posológica para administração do fármaco anti-hipertensor em dose única ao pequeno-almoço. Contudo, esta abordagem terapêutica provavelmente não será eficaz em hipertensos com padrão non-dipper, por um lado porque não tem em consideração as variações circadianas da pressão arterial e por outro, pela incapacidade de manter o efeito do fármaco ao longo de 24h.⁴⁷

Desta forma, considerando os casos de hipertensos non-dippers, principalmente em idosos, diabéticos e de hipertensão arterial resistente, não será adequado utilizar a mesma estratégia terapêutica em todos os doentes hipertensos.⁴⁸

Nos últimos anos têm sido realizados vários estudos com o propósito de demonstrar a redução do risco cardiovascular e complicações a longo prazo com a reversão do padrão non-dipper.⁴⁹ No estudo Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE), a administração de ramipril à noite, em oposição à administração no início do dia, em doentes non-dipper, mostrou uma diminuição de 22% do risco relativo de mortalidade por eventos cardiovasculares, enfarte do miocárdio e AVC.⁵⁰

Outro estudo, comparou a administração de valsartan no período da manhã versus à noite, em doente non-dippers. Verificou-se que 75% dos doentes se tornaram dippers e tinham uma redução estatisticamente significativa da microalbuminúria quando a terapêutica era realizada à noite.⁵¹

Desta forma, a administração de terapêutica anti-hipertensiva à noite, em oposição ao período da manhã, parece ter um papel importante na reversão do padrão non-dipper e na redução das consequências cardiovasculares a longo prazo.

A cronoterapia no contexto da HTA é um conceito que tem vindo a emergir na abordagem terapêutica com aparentes benefícios a longo prazo.^{49, 52}

3. ESCOLHA TERAPÊUTICA

Actualmente, não existe nenhuma abordagem terapêutica específica para a hipertensão essencial em doentes identificados com disfunção autonómica. Alguns estudos têm sugerido que os antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) são mais benéficos do que os inibidores da angiotensina (iECA) ou beta-bloqueantes.²⁵ Contudo, estas afirmações carecem de mais investigação para serem validadas e aplicadas na prática clínica, não só nos doentes com disfunção autonómica mas também nos diferentes padrões de HTA que aparentam ter como mecanismo subjacente um predomínio de acção do sistema nervoso simpático ou parassimpático.

Limitações do estudo

1. O primeiro aspeto limitativo deste estudo prende-se com o reduzido tamanho da amostra, impossibilitando a comparação entre dois subgrupos com valor estatisticamente significativo.
2. Embora na escolha da amostra populacional, tenham sido excluídos doentes com disautonomias conhecidas, não foi possível excluir doentes com diabetes mellitus. Este diagnóstico pode contribuir como factor de confundimento na avaliação da actividade do SNA.
Na diabetes mellitus tipo 2 desenvolve-se resistência à insulina, podendo coexistir níveis plasmáticos elevados de insulina, sem se atingir controlo da glicémia.²⁴ A insulina actua em regiões do SNC, nomeadamente em receptores hipotalâmicos, levando a aumento do fluxo simpaticomimético.⁵³ Desta forma, o predomínio de actividade simpática poderá estar sobrevalorizado nestes doentes.

3. Vários estudos demonstraram que a activação simpática é proporcional à gravidade da HTA. Assim, nas formas mais graves de HTA, o fluxo simpaticomimético é mais proeminente e há redução do efeito vagal.²⁴ Neste estudo, o grau de hipertensão arterial difere entre os doentes da amostra, sendo um possível factor de confundimento.

Conclusão

A hipertensão arterial é o principal factor de risco para as doenças cardiovasculares, sendo uma importante causa modificável de morbilidade e mortalidade associada às doenças cerebrovascular, cardíaca isquémica e arterial periférica.

Em Portugal, afecta 42,2% da população adulta, da qual menos de metade tem hipertensão controlada.

O controlo desta patologia com medidas modificadoras de estilo de vida e farmacológicas nem sempre é alcançado. O desconhecimento de alguns mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento e padronização da terapêutica sem uma abordagem individualizada podem estar na origem deste insucesso.

Este trabalho de investigação pretende demonstrar o mecanismo subjacente à origem de um subgrupo de hipertensos, denominado non-dippers, cujos valores da pressão arterial sofrem diminuição menos acentuada no período nocturno comparativamente aos indivíduos com perfil dipper.

Da avaliação comparativa da frequência cardíaca durante o período de sono REM, directamente regulada pelo sistema nervoso autónomo, verificou-se que os hipertensos non-dippers apresentavam um predomínio de acção simpaticomimética, em oposição aos dippers com predomínio vagal. Desta forma, parece evidente o papel central do sistema nervoso autónomo na génese destes diferentes padrões de pressão arterial, justificando, ainda, o maior risco cardiovascular associado ao perfil non-dipper.

Com estes resultados pretende-se colmatar uma lacuna de conhecimento numa área até há data pouco desenvolvida e, possivelmente, de grande impacto clínico. Enfatizar a importância da determinação do padrão nocturno da pressão arterial e, com esse conhecimento, adaptar a abordagem terapêutica antihipertensiva de forma individualizada. Acima de tudo, pretende-se gerar interesse numa área com potencial impacto nas principais causas de morbi-mortalidade a nível mundial, promovendo o desenvolvimento de novos projectos de investigação e o desenvolvimento da ciência médica.

Agradecimentos

Para a elaboração deste trabalho foram muitos aqueles que directa ou indirectamente deram o seu contributo e sem as quais não seria possível a sua concretização.

Desta forma gostaria de mostrar a minha gratidão para com:

O Professor Doutor J. L. Ducla Soares a quem devo a escolha do tema e incentivo para optar por realizar a minha tese de mestrado nesta área de investigação.

O Dr. Diogo Cruz pela oportunidade de participar neste estudo e pelo imprescindível apoio na elaboração de todo o trabalho, compressão e disponibilidade.

O colega Rui Pinto pela indiscutível ajuda na avaliação estatística dos resultados obtidos.

O Professor Doutor Richard Staats pelo trabalho na obtenção da amostra populacional e motivação para a realização deste estudo.

As técnicas do serviço de pneumologia do Hospital de Santa Maria, Cláudia Pereira e a Dina Grencho pela disponibilização das polissonografias utilizadas na investigação.

A todos os amigos e familiares pelo apoio, incentivo, motivação e ajuda na elaboração do trabalho.

Referências Bibliográficas

- 1 Poulter, N. R., Prabhakaran D., Caulfield M. (2015) Hypertension. The Lancet. 386: 801-812
- 2 Polonia J., Martins L., Pinto F. Nazare J., Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. (2014) Journal of Hypertension. 32:1211–1221
- 3 Normas de Orientação Clínica de Hipertensão Arterial, Direcção Geral de Saúde, 2011, última actualização em 2013.
- 4 Olsen M.H., Spencer S. (2015) A global perspective on hypertension: a Lancet Commission. The Lancet. 386
- 5 Okutucu S., Karakulak U. N., Kabakçi G. (2011) Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: diferente aspects of same pathophysiology. Anadolu Kardiyol Derg. 1: 168-173
- 6 Okutucu S. et al (2010) Relationship between exercise heart rate recovery and circadian blood pressure pattern. The Journal of Clinical Hypertension. 12: 6
- 7 O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. (1988) Dippers and Non-Dippers. The Lancet. 332: 397
- 8 O'Brien E. (2009) Dipping Comes of Age. The importance of Nocturnal Blood Pressure. American Heart Association. Hypertension. 53: 446-447
- 9 O'Brien E. (2007) Sleepers Versus Nonsleepers, Another twist to the Dipper/NonDippers Concept. American Heart Association. Hypertension. 49: 769-770

- 10 Ohkubo T. et al. (2002) Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *Hypertension*. 22: 2183-2189
- 11 Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G., (2006) Abnormal blood pressure circadian rhythm: A target organ damage?. *International Journal of Cardiology*. 107: 343-349
- 12 Cesare C. et al. (2004) Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *Journal of Hypertension*. 22: 273-280
- 13 Hoshida S. et al. (2003) Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *American Journal of Hypertension*. 16 (6): 434-438
- 14 Passino C. et al (2003) Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *Journal of Hypertension*. 21 (2): 445-451
- 15 Kario K. et al. (1996) Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertension patients. *Hypertension*. 27 (1): 130-135.
- 16 Lurbe E. et al. (2002) Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 347 (11): 797-805
- 17 An H. et al. (2011) Non-Dipper Status and Left Ventricular Hypertrophy as Predictors of Incident Chronic Kidney Disease. *Journal of Korean Medical Science*. 26 (9): 1185-1190

- 18 Coleman CT., Stowasser M., Jenkins C., Marwick TH., Sharman JE. (2011) Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *The Journal of Clinical Hypertension*. 13 (8): 557-562
- 19 Kario K., Pickering T., Matsua T., Hoshide S., Schwartz J., Shimada K. (2001) Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives. *Hypertension*. 38: 852-857
- 20 Fagard R. (2009) Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Hypertension. *Expert Ver Cardiovasc Ther*. 7(6): 599- 605.
- 21 Masuo K. Kawaguchi H., Mikami H., Ogihar T., Tuck M. (2003) Serum uric acid and plasma norepinephine concentrations predict subsequeute weight gain and blood pressure elevations. *Hypertension*. 42(2): 474-80
- 22 Grassi G., Quarti-Treviso F., Dell'oro R., Mancia G. (2008) Essential hypertension and the symphathetic nervous system. *Neurol Sci*. 1: S33-6.
- 23 Grassi G. (2009) Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 54 (4): 690-7
- 24 Mancia G., Grassi G. (2014) The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circulation Research*. 114: 1804-1814.
- 25 Carthy E. (2014) Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Annals os Medicine and Surgery*. 3: 2-7.
- 26 Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. (1998) Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. *Hypertension*. 32:293-7
- 27 Schroeder E., Liao D., Chambless L., Prineas R., Evans G., Heiss G. (2003) Hypertension, Blood pressure and Heart rate variability. *American Heart Association*. 42:1106-1111.

- 28 Okamoto L., Gamboa A., Shibao C., e tal (2009) Nocturnal Blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 53 (part2): 363-369.
- 29 Birkenhager A. M., Meiracker A. H., (2007) Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *The Netherland Journal of Medicine*. 65: 4
- 30 Somers V., White D., Amin R., Abraham W. e tal (2008) Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 52(8): 686-717
- 31 Macey P., Kumar R., Woo M., Yn-Go F., Harper R., (2013) Heart Rate Responses to Autonomic Challenges in Obstructive Sleep Apnea. *Plos one*. 8 (10): e76631
- 32 Malhotra A., White D. (2002) Obstructive sleep apnoea. *The Lancet*. 360: 237-45
- 33 Stella P, Tabak AG, Zgibor JC, Orchard TJ. (2006) Late diabetes complications and non-dipping phenomenon in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 71: 14-20
- 34 Dauphinot V. e tal. (2010) Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertension Research*. 33, 1032-1037.
- 35 Kadoya M., e tal. (2014) Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Reverse Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in patients with cardiovascular risk factors. *Plos one*. 9(8): e 105977
- 36 Tobaldini E., Nobili L., Casali K., Braghiro A., Montano N. (2013) Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Frontiers in Physiology. Cardiac Electrophysiology*. 4:294
- 37 Viola A., Tobaldini E., Chellappa S., Casali K., Porta A., Montano N. (2011) Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as potential risk factor for cardiovascular system in aging. *Plos one*. 6(4): e 19002

38. J.L. Ducla-Soares, et al. Falência Autonómica Pura. (1993). Acta Médica Portuguesa. 6: 533-538
39. Zygmunt A. Stanczyk J. (2009) Methods of evaluation of autonomic nervous system function. Arch Med Sci 6 (1): 11-18
40. Anthony N., Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software. Chapter 25: A New Tool for Nonstationary and Nonlinear Signals: The Hilbert-Huang Transform in Biomedical Applications. By Rui Fonseca-Pinto. (2011). CCBY-NC-SA.
41. J. L. Ducla Soares Sistema Nervoso Autónomo. (2007). In: Semiologia médica – Princípios, Métodos e Interpretação. Ed. Lidel. 428-432
42. Nakano Y. et al (2001) Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 88: 181-186)
43. Dauphinot V. et al (2013) Impaired baroreflex sensibility and the risks of new-onset ambulatory hypertension, in an elderly population-based study. International Journal of Cardiology. 168: 4010-4014
44. William B. White (2010) The Risk of Waking Up Impact of the morning surge in blood pressure *Hypertension*. 55(4): 835–837.
45. O'Brien E. (2000) Use and interpretation of MAPA: recommendations of the British Hypertension Society. BMJ. 320: 1128-1134
46. Pessanha P., Viana M., Ferreira P., Bertoquini S., Polónia J. (2013) Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. BMC Cardiovascular Disorders. 13: 57

47. Hermida R., Ayala D., Portaluppi F. (2007) Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 59: 904-922
48. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al; (2009) Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 53(3):466–472
49. Mahabala C., Kamath P., Bhaskaran U., Pai N., Pai A. (2013) Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently?. *Vascular Health and Risk Management*. 9: 125-133
50. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. (2001) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet*. 358(9299):2130–2131
51. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. (2005) Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 23(10):1913–1922
52. Sbiczewski W. Wirtwein M., Gruchala M., Kocic I. (2014) Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacological Reports* 66: 448-452
53. Young, C.N., Deo, S.H., Chaudhary, K. *et al.* (2010) Insulin enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Journal of Physiology*, 588, 3593-3603

Anexos

Gráficos representativos da variabilidade da frequência cardíaca durante o período de sono REM, em doente dipper e non-dipper:

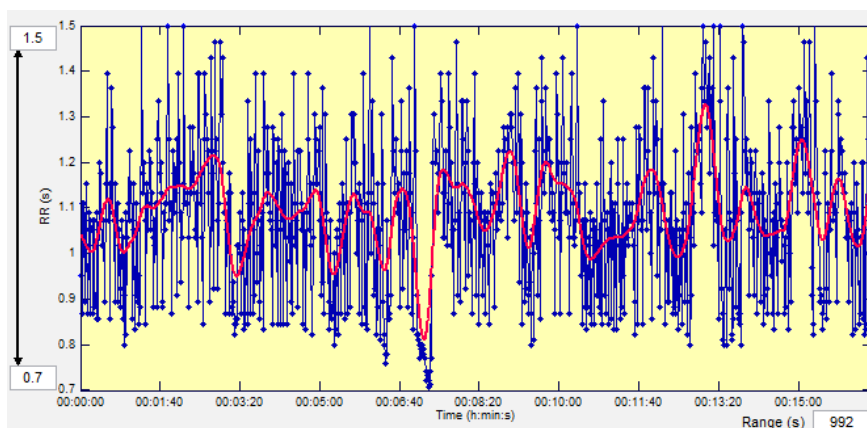


GRÁFICO 2: CURVA DE TENDÊNCIA DO INTERVALO RR AO LONGO DO PERÍODO REM DO SONO. DOENTE AF COM PADRÃO DIPPER DA PRESSÃO ARTERIAL NOCTURNA.

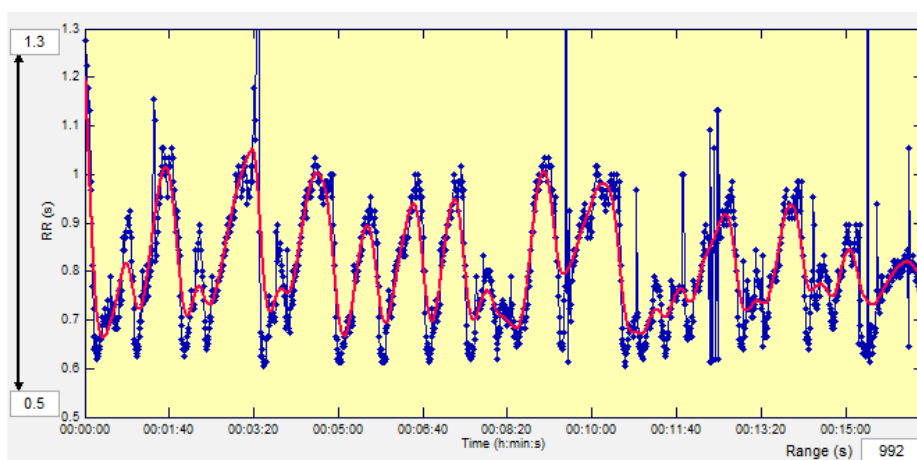


GRÁFICO 3: CURVA DE TENDÊNCIA DO INTERVALO RR AO LONGO DO PERÍODO REM DO SONO. DOENTE AC COM PADRÃO NON-DIPPER DA PRESSÃO ARTERIAL NOCTURNA

Gráficos representativos do espectro de frequências, usando a transformada de Fourier (FFT), durante o período de sono REM, em doente dipper e non-dipper. A área sob a curva permite calcular os valores presentes na tabela 4.

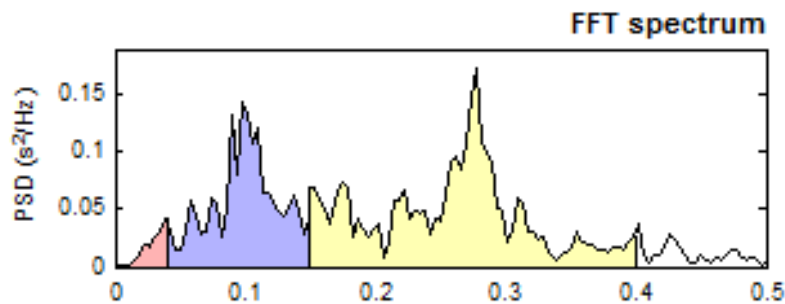


GRÁFICO 4: ESPECTRO DE FREQUÊNCIAS, DO DOENTE AF QUE APRESENTA PADRÃO DIPPER DA PRESSÃO ARTERIAL NOCTURNA.

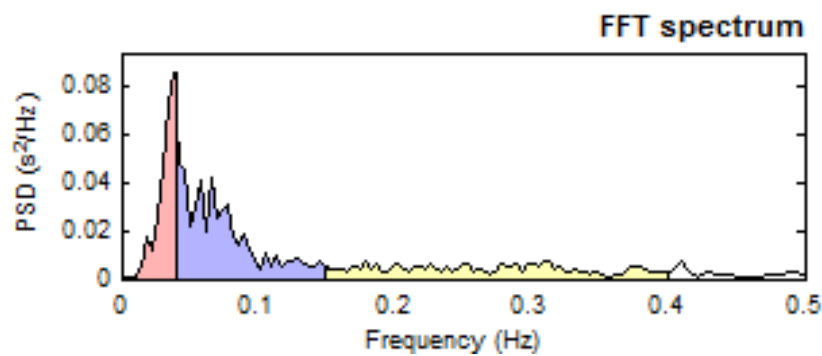


GRÁFICO 5: ESPECTRO DE FREQUÊNCIAS, DO DOENTE AC QUE APRESENTA PADRÃO NON-DIPPER DA PRESSÃO ARTERIAL NOCTURNA.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS:

- Interpolação da série de intervalos RR foi realizada a 4 HZ
- FFT calculada com um overlap de 50%