

## **RESSALVA**

**Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 24/06/2027.**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Lívia Beatriz Santos Limonta Vitali**

**Ponto de corte da variabilidade da pressão  
arterial na predição de eventos cardiovasculares  
fatais na doença renal crônica não dialítica**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Câmpus de Botucatu, para obtenção  
do título de Doutora em Fisiopatologia  
em Clínica Médica.

**Orientador: Prof. Associado Luis Cuadrado Martin**

**Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Associada Silméia Garcia Zanati Bazan**

**Botucatu**

# **Lívia Beatriz Santos Limonta Vitali**

Ponto de corte da variabilidade da pressão arterial na predição de eventos cardiovasculares fatais na doença renal crônica não dialítica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Luis Cuadrado Martin

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Associada Silméia Garcia Zanati  
Bazan

**Botucatu**

**2025**

Vitali, Livia Beatriz Santos Limonta

V836p

Ponto de corte da variabilidade da pressão arterial na predição de eventos cardiovasculares fatais na doença renal crônica não dialítica / Livia Beatriz Santos Limonta Vitali. -- Botucatu, 2025

67 f. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Luis Cuadrado Martin

Coorientadora: Silméia Garcia Zanati Bazan

1. hipertensão arterial. 2. doença renal crônica. 3. monitorização ambulatorial da pressão arterial. 4. variabilidade de pressão arterial. 5. pressão arterial. I.

## **Registro do impacto esperado na sociedade da tese**

Esse trabalho busca identificar a partir de qual valor da variabilidade da pressão arterial há aumento da incidência de eventos cardiovasculares fatais, como óbito por infarto agudo do miocárdio, óbito por acidente vascular cerebral e morte súbita cardíaca, dentre os pacientes com doença renal crônica não dialítica e, assim, com controle adequado deste parâmetro, tentar evitar tais desfechos.

This work aims to identify from which value of blood pressure variability there is an increase in the incidence of fatal cardiovascular events, such as death from acute myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death, among patients with non-dialytic chronic kidney disease, and thus, with adequate control of this parameter, to try to avoid such outcomes.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LÍVIA BEATRIZ SANTOS LIMONTA VITALI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 24 dias do mês de junho do ano de 2025, às 8h, no(a) Sala de Reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LÍVIA BEATRIZ SANTOS LIMONTA VITALI, intitulada **Ponto de corte da variabilidade da pressão arterial na predição de eventos cardiovasculares fatais na doença renal crônica não dialítica**, sob orientação do Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ANDREA PIO DE ABREU (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / HC-FM/São Paulo - Usp, Prof. Dr. EMERSON DE ALBUQUERQUE SEIXAS (Participação Virtual) do(a) FCMS/Sorocaba - PUC. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN

## **Dedicatória**

À minha família por ser abrigo e pelo  
apoio incondicional.

Aos meus pais, Regina e Roberto, que não mediram esforços para que  
eu percorresse meu estudos com tranquilidade.

Aos meus irmãos, Ricardo e Luis Fernando, sempre presentes e  
torcendo por mim.

Aos meus tios, Jorge e Cristina, pela presença constante na minha vida e por  
serem minha rede de apoio quando eu preciso.

Ao meu marido, Ezequiel, por ser meu companheiro, minha segurança, por  
compreender minha rotina e, inúmeras vezes, assumir todas as tarefas para que eu possa  
me dedicar aos estudos e ao trabalho.

À minha filha, Estela, minha estrela, por iluminar a minha vida, entender minhas  
ausências e deixar bilhetinhos embaixo da porta do escritório com desenhos de corações e  
abraços para me aquecer.

À minha filha Luna, minha lua, que chegou durante este processo,  
ajudou-me a passar todas as nossas fases e me ensinou sobre paciência e resiliência.

## Agradecimento Especial

Ao meu professor e orientador, Dr. Luis Cuadrado Martin, pela paciência, disponibilidade e comprometimento em me auxiliar a conduzir esta pesquisa. Nestes anos de trabalho juntos, aprendi muito sobre medicina, mas também sobre cuidado e respeito ao paciente e esses são valores que sigo como exemplo e trago para minha trajetória.

# **Agradecimentos**

A Deus, por ter me guiado e me protegido no meu caminho.

Aos meus professores, do ensino fundamental até a residência médica pela paciência, pela presença e por me direcionarem com sabedoria na minha vida acadêmica.

Aos meus colegas de rotina do Hospital do Coração de Franca por me auxiliarem nos dias em que precisei estar ausente para cumprir meus compromissos finais da pós-graduação.

Aos pacientes que me ensinam todos os dias sobre resiliência e amor.

## Resumo

## **Ponto de corte da variabilidade da pressão arterial na predição de eventos cardiovasculares fatais em doentes renais crônicos não dialíticos**

Introdução: A pressão arterial (PA) é um processo fisiológico cuja variabilidade é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, doença renal crônica (DRC), demência e acidente vascular cerebral (AVC). A aferição dos componentes da sua variabilidade pode ser realizada por diferentes métodos, dentre eles a monitorização a curto prazo (em 24 horas) por intermédio da monitorização ambulatorial da PA (MAPA). A DRC é um importante fator de aumento de risco cardiovascular e renal, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) o fator de risco tratável mais relevante para prevenir eventos cardiovasculares e a progressão da insuficiência renal nos pacientes com DRC. Objetivo: Investigar a partir de qual valor da variabilidade de PA está relacionado ao aumento de eventos cardiovasculares fatais em pacientes com DRC não dialítica. Métodos: Estudo de coorte retrospectiva que avaliou os exames de MAPA realizados em pacientes com DRC não dialítica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. Foram registradas as seguintes variáveis da MAPA: valores máximos, mínimos, médias e respectivos desvios-padrão (DP) de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em 24 horas, vigília e sono. Foi calculado, para cada exame, o coeficiente de variação (CV) da PA que constitui o quociente entre desvio padrão (DP) e média de PA separadamente para a PAS e para a PAD. O desfecho primário foi óbito por todas as causas e o secundário foi óbito por doença cardiovascular.

Resultados: Foram realizados 1308 MAPAs entre as datas 27/01/2004 a 16/02/2012. Deste total, foram excluídos 552 exames e a coorte final com exames de MAPA incluídos foi de 756 pacientes. O tempo de seguimento foi de 106 meses, com mediana de 119 meses, com ocorrência de 103 eventos fatais na amostra total, dos quais 30 por causas cardiovasculares e 77 óbitos no grupo DRC, sendo 24 por causas cardiovasculares. Apenas o DP da PAS em vigília na amostra total se correlacionou com mortalidade por todas as causas. Discussão: o coeficiente de variação da PAS em vigília na amostra total se associou a mortalidade por todas as causas ( $p < 0,001$ ) mesmo após ajuste para PAS 24h ( $p < 0,001$ ). Não houve associação com mortalidade por eventos cardiovasculares. O melhor ponto de corte do coeficiente de variação da PAS foi de 8,8%, com sensibilidade de 73% e especificidade de 49%. Conclusão: O coeficiente de variação da PAS em vigília se associou a mortalidade por todas as causas na coorte total, mesmo após ajuste para a média da PAS 24h. Nos pacientes com DRC não foi evidenciada esta relação.

Palavras-chave: hipertensão arterial, cardiovascular, pressão arterial, variabilidade de pressão arterial, doença renal crônica, monitorização ambulatorial da pressão arterial

# Abstract

## **Blood pressure variability cut-off point for predicting fatal cardiovascular events in non-dialyzed chronic kidney disease patients**

Introduction: Blood pressure (BP) is a physiological process whose variability is an important risk factor for cardiovascular disease, chronic kidney disease (CKD), dementia and stroke. The components of its variability can be measured using different methods, including short-term monitoring (within 24 hours) using ambulatory BP monitoring (ABPM). CKD is an important factor in increasing cardiovascular and renal risk, with arterial hypertension (AH) being the most relevant treatable risk factor for preventing cardiovascular events and also the progression of renal failure in patients with CKD. Objective: Investigate what value of blood pressure variability is related to an increase in fatal cardiovascular events in patients with non-dialysis chronic kidney disease. Methods: A retrospective cohort study evaluating ABPMs performed on patients with non-dialysis chronic kidney disease at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. The following ABPM variables were recorded: maximum, minimum, mean and standard deviation values for systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP) and heart rate over 24 hours, wakefulness and sleep. The BP coefficient of variation (CV) was calculated for each test, which is the ratio between the standard deviation (SD) and the mean BP for SBP and DBP separately. The primary outcome was death from all causes and the secondary outcome was death from cardiovascular disease. Results: 1308 ABPMs were performed between 01/27/2004 and 02/16/2012. Of this total, 552 exams were excluded and the final cohort with ABPM exams included in this study was 756 patients. Follow-up time was 106 months, with a median of 119 months, with 103 fatal events in the total sample, 30 of which were due to cardiovascular causes, and 77 deaths in the CKD group, 24 of which were due to cardiovascular causes. Only the SD of SBP at wakefulness in the total sample was correlated with all-cause mortality.

Discussion: The coefficient of variation of SBP at wakefulness in the total sample was associated with all-cause mortality ( $p < 0.001$ ) even after adjusting for 24-hour SBP ( $p < 0.001$ ). There was no association with mortality from cardiovascular events. The best cut-off point for the SBP coefficient of variation was 8.8%, with a sensitivity of 73% and specificity of 49%. Conclusion: The waking SBP coefficient of variation was associated with all-cause mortality in the total cohort, even after adjusting for the mean 24-hour SBP. In patients with CKD, there was no evidence of this relationship.

Keywords: hypertension, cardiovascular, blood pressure, blood pressure variability, chronic kidney disease, ambulatory blood pressure monitoring

## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma de inclusão de pacientes .....                                                                                                   | 40 |
| <b>Figura 2.</b> Características epidemiológicas da coorte total e da amostra de pacientes com DRC avaliados pela MAPA de 27/01/2004 a 16/02/2012.....       | 43 |
| <b>Figura 3.</b> Curva ROC para definição de valor de variabilidade de PAS em vigília a associada a mortalidade por todas as causas na casuística total..... | 45 |

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 42 relação à variabilidade da PAS em 24h em 756 pacientes que realizaram MAPA

**Tabela 2.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 43 relação à variabilidade da PAS em 24h em 375 hipertensos portadores de DRC que realizaram MAPA

**Tabela 3.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 44 relação à variabilidade da PAS em vigília em 756 pacientes que realizaram MAPA

**Tabela 4.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 46 relação à variabilidade da PAS em vigília em 375 hipertensos portadores de DRC que realizaram MAPA

**Tabela 5.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 47 relação à variabilidade da PAS em período de sono em 756 pacientes que realizaram MAPA

**Tabela 6.** Mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular com 48 relação à variabilidade da PAS em sono em 375 hipertensos portadores de DRC que realizaram MAPA

## **Lista de abreviaturas**

|              |                                                |
|--------------|------------------------------------------------|
| <b>AVC</b>   | Acidente vascular cerebral                     |
| <b>CEP</b>   | Comitê de Ética Pesquisa                       |
| <b>CV</b>    | Coeficiente de variação                        |
| <b>DM</b>    | Diabetes Mellitus                              |
| <b>DP</b>    | Desvio padrão                                  |
| <b>DRC</b>   | Doença renal crônica                           |
| <b>FC</b>    | Frequência cardíaca                            |
| <b>HAS</b>   | Hipertensão arterial sistêmica                 |
| <b>HDL</b>   | Lipoproteína de alta densidade                 |
| <b>IMC</b>   | Índice de massa corpórea                       |
| <b>KDIGO</b> | Kidney Disease: Improving Global Outcomes      |
| <b>LDL</b>   | Lipoproteína de baixa densidade                |
| <b>MAPA</b>  | Monitorização ambulatorial da pressão arterial |
| <b>PA</b>    | Pressão arterial                               |
| <b>PAS</b>   | Pressão arterial sistólica                     |
| <b>PAD</b>   | Pressão arterial diastólica                    |
| <b>PAM</b>   | Pressão arterial média                         |
| <b>ON</b>    | Óxido nítrico                                  |
| <b>SRAA</b>  | Sistema renina angiotensina aldosterona        |
| <b>TOTG</b>  | Teste de tolerância oral a glicose             |
| <b>TG</b>    | Triglicérides                                  |

# Sumário

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| Resumo.....                                                | ix   |
| Abstract.....                                              | xi   |
| Lista de figuras.....                                      | xv   |
| Lista de tabelas .....                                     | xvii |
| Lista de Abreviaturas .....                                | xix  |
| 1. Introdução .....                                        | 24   |
| 2. Objetivos .....                                         | 30   |
| 3. Casuística e Métodos.....                               | 32   |
| 3.1 Delineamento .....                                     | 33   |
| 3.2 Critérios de Inclusão .....                            | 33   |
| 3.3 Critérios de Exclusão .....                            | 34   |
| 3.4 MAPA em 24 horas .....                                 | 34   |
| 3.4.1 <i>Variáveis da MAPA que foram registradas</i> ..... | 35   |
| 3.5 Outras Variáveis.....                                  | 35   |
| 3.6 Definição de Doença renal crônica.....                 | 36   |
| 3.7 Definição de Diabetes Mellitus .....                   | 36   |
| 3.8 Aspectos éticos .....                                  | 37   |
| 3.9 Análise estatística.....                               | 37   |
| 4. Resultados .....                                        | 39   |
| 5. Discussão .....                                         | 49   |
| 6. Conclusão .....                                         | 58   |
| 7. Referências .....                                       | 60   |

# 1.Introdução

A HAS é uma das doenças mais prevalentes no mundo, afetando cerca de 1.28 bilhões de adultos entre 30 e 79 anos e um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana, AVC e insuficiência renal. O controle da PA é decorrente da interação entre múltiplos fatores genéticos, ambientais e comportamentais, dentre eles, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, ingestão de sódio, consumo de álcool e apnéia obstrutiva do sono. <sup>(1)</sup>

A PA é um processo fisiológico variável e se modifica em resposta a diferentes fatores, como atividade física, estado mental, alterações de frequência cardíaca e ritmo cardíaco, postura, distúrbios de sono e estímulos autonômicos, humorais, mecânicos e ambientais. <sup>(2)</sup> Sendo assim, a aferição de diferentes componentes da variabilidade da PA pode ser realizada por diferentes métodos, incluindo: monitorização a muito curto prazo (batimento a batimento cardíaco), a curto prazo (em 24 horas) por intermédio da MAPA, a médio prazo (medida diária por 7 dias) e a longo prazo por aferições padronizadas em consultório (por semanas ou meses).

Nos últimos anos, alguns estudos mostraram que a variabilidade da PA é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, DRC, demência e AVC <sup>(3)</sup>, associando-se ao desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, devido ao aumento da rigidez arterial, remodelamento vascular da microcirculação, ativação de cascata inflamatória, ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona. <sup>(4)</sup>

Admite-se que oscilações da variabilidade da PA podem causar estresse sobre o sistema cardiovascular e, assim, aumentar eventos cardiovasculares, independentemente dos valores médios de PA.<sup>(5)</sup> Na avaliação deste mecanismo, o método a curto prazo poderia refletir a modulação autonômica através das alterações da PA durante o dia e noite e o método a longo prazo resultaria da interação entre a adesão adequada ao tratamento anti-hipertensivo, mudanças de estilo de vida, alterações renais, hiperatividade do sistema simpático, entre outros.

Stevens et al em 2016, em estudo de revisão sistemática que incluiu população em geral, inclusive grupos específicos (diabéticos) e excluiu doentes renais crônicos em hemodiálise, investigaram a relação entre os três tipos de avaliação de variabilidade de PA (24h, em casa e no consultório) e demonstraram que, em todos eles, houve um impacto importante no risco de eventos cardiovasculares e na mortalidade.<sup>(6)</sup> Outros estudos mostraram que a variabilidade da PAS está mais relacionada com desfechos, independentemente da PAM, principalmente em idosos, provavelmente devido à rigidez arterial. Quando considerada a monitorização em 24 horas, a variabilidade da PAD se associou de maneira mais estreita a eventos, principalmente em adultos jovens.<sup>(7,8)</sup>

Em estudo experimental com ratos, Krieger, em 1964, avaliou os efeitos da denervação sinoaórtica no reflexo simpático dos barorreceptores em normotensos e com doença renal crônica.

O estudo apontou que a denervação sinoaórtica isolada levava a hipertensão arterial transitória, com elevação tanto da PAS, quanto PAD. Ainda, as análises histopatológicas mostraram que os ratos que apresentaram hipertensão por mais tempo, apresentavam lesões de órgãos alvo importantes, com hipertrofia ventricular esquerda e alterações glomerulares renais.<sup>(9)</sup>

A DRC é reconhecida como um importante fator de aumento de risco cardiovascular e renal, sendo a HAS o fator de risco tratável mais relevante para prevenir eventos cardiovasculares e também a progressão da insuficiência renal nos pacientes com DRC <sup>(1)</sup>.

Nos pacientes com DRC, a análise da variabilidade da PA é importante por vários fatores: há alterações nos mecanismos renais de controle de volume de excreção de sódio e, conseqüentemente, controle menos efetivo das alterações de PA relacionadas a estas mudanças; há envelhecimento arterial e aumento da rigidez arterial com conseqüente diminuição da sensibilidade dos baroreceptores, aumentando a variabilidade da PA. Ainda, a DRC está associada a alterações de baroreflexos e aumento da atividade simpática e pacientes em diálise têm mudanças importantes na volemia. Além disso, sabe-se que, não só o aumento dos níveis de PA, mas também o aumento da variabilidade PA podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da DRC <sup>(10)</sup>.

A MAPA permite avaliar flutuações individuais de PA nas 24 horas de monitorização, permitindo a avaliação do perfil circadiano do paciente.

Aumento da sensibilidade ao sal, aumento da rigidez arterial e aumento da atividade do sistema nervoso simpático são determinantes bem conhecidos da variabilidade a curto prazo. Como esses fatores são altamente prevalentes nos pacientes com DRC, entende-se a importância da avaliação deste parâmetro <sup>(10)</sup>.

Sarafidis et al evidenciaram num estudo transversal a relação entre a variabilidade de PA e DRC num grande número de pacientes e mostraram que a presença de DRC estava associada a aumento da variabilidade da PA e a anormalidades no ritmo circadiano (atenuação ou ausência de descenso noturno da PA). Também estabeleceram que estas alterações aumentavam com a progressão da insuficiência renal. Ainda, foi observada que a associação do aumento das alterações com o avanço da DRC estava relacionada ao aumento da variabilidade da PAS, mas não da PAD. <sup>(11)</sup>

Borelli et al. avaliaram 465 pacientes e viram que, nos pacientes com DRC, a avaliação a curto prazo da variabilidade da PA foi associada ao aumento da PA e a maior risco cardiovascular, independentemente da taxa de filtração glomerular e da proteinúria. Assim, o aumento da variabilidade da PA nas 24 horas na monitorização a curto prazo foi preditor de desfechos renais adversos. <sup>(12)</sup>

A variabilidade da PA aferida a longo prazo não era considerada um fator de implicação clínica, sendo atribuída a flutuações normais da PA. Entretanto, Rothwell et al demonstraram que uma elevada variabilidade nessas aferições e episódios de elevação da PA aumentaram o risco cardiovascular, apesar da PAM controlada <sup>(13)</sup>. Mallamaci et al avaliaram a relação entre a aferição a longo prazo, morte e risco cardiovascular em

pacientes com DRC estadios 3 e 4 e concluíram que o aumento da variabilidade da PAS leva ao aumento do risco de morte e de eventos cardiovasculares não fatais, independente de outros fatores de risco, incluindo PAM e PA máxima, fatores de risco clássicos e fatores de risco relacionados à DRC (baixa taxa de filtração glomerular, proteinúria, anemia e valores de albumina sérica). Além disso, concluíram que o aumento da rigidez arterial, associado à idade avançada e ao aumento de onda de pulso, foi fortemente associado à elevação da variabilidade da PAS. Ainda, pacientes com diagnóstico recente e não tratados de HAS, apresentam sinais de inflamação crônica que também é um marcador de aumento da variabilidade da PAS.<sup>(14)</sup>

Apesar de haver razoável concordância na literatura a respeito da associação entre a variabilidade da PA e eventos cardiovasculares, as evidências de qual valor da variabilidade que se associa a estes eventos são obscuras.

Sendo assim, o objetivo deste estudo é investigar a partir de qual o valor a variabilidade de PA está relacionada ao aumento de eventos cardiovasculares fatais em paciente com DRC não dialítica.

## 7.Referências

1. Barroso, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p.516–658 2021 Tradução Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>. Acesso em: 18 maio 2025.
2. Sheikh AB, Sobotka PA, Garg I, Dunn JP, Minhas AMK, Shandhi MMH, Molinger J, McDonnell BJ, Fudim M. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. J Am Heart Assoc. 2023 May 2;12(9):e029297. doi: 10.1161/JAHA.122.029297. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37119077; PMCID: PMC10227216.
3. Li C, Liu R, Wang J, Yang J. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21:54515455. doi:10.26355/eurev\_201712\_13934
4. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, Stergiou GS, Mancia G, Asayama K, Asmar R, Avolio A, Caiani EG, De La Sierra A, Dolan E, Grillo A, Guzik P, Hoshida S, Head GA, Imai Y, Juhanova E, Kahan T, Kario K, Kotsis V, Kreutz R, Kyriakoulis KG, Li Y, Manios E, Mihailidou AS, Modesti PA, Omboni S, Palatini P, Persu A, Protogerou AD, Saladini F, Salvi P, Sarafidis P, Torlasco C, Veglio F, Vlachopoulos C, Zhang Y. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper\*. J hypertens. 2023 Apr 1;41(4):527-544. doi: 10.1097/HJH.0000000000003363. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36723481.
5. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24h blood pressure mean and variability to severity target-organ damage in hypertension. J of Hypertension 1987;5:93–98
6. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4098.
7. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability 24 hours in 8938 subjects from populations. Hypertension. 2010;55:1049–1057.
8. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension.

2007;49:1265–1270

9. Krieger, EM. Neurogenic hypertension in rats. *Circulation Research*, Vol. XV. December 1964
10. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:1175–1180
11. Sarafidis PA, Ruilope IM, Loutradis C, Gorostidi M, de la Sierra A, de LaCruz JJ et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J Hypertension* 2018;36:1076–1085
12. Borrelli S, Garofalo C, Mallaci F, Tripepi G, Stanzione G, Grovenzano M, Conte G, de Nicola L, Zocalli C, Minutolo R. Short-term blood pressure variability in non dialysis chronic kidney disease patients correlates and
13. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938–948
14. F. Mallamaci et al.: Long-term BP variability and CV risk in CKD; *Kidney International* (2013) 84, 381–389
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
16. Melanie Rodacki, Roberta A. Cobas, Lenita Zajdenverg, Wellington Santana da Silva Júnior, Luciano Giacaglia, Luis Eduardo Calliari, Renata Maria Noronha, Cynthia Valerio, Joaquim Custódio, Mauro Scharf, Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos, Maithe Pimentel Tomarchio, Maria Elizabeth Rossi da Silva, Rosa Ferreira dos Santos, Bianca de Almeida-Pitito, Carlos Antonio Negrato, Monica Gabbay, Marcello Bertoluci | Diagnóstico de diabetes mellitus. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2024). DOI: 10.29327/5412848.2024-1, ISBN: 978-65-272-0704-7.
17. Melgarejo JD, Patil D, Mena LJ, Vatcheva KP, Garcia JA, Satizabal CL, Chavez

- CA, Pirela RV, Silva E, Calmon G, Lee JH, Terwilliger JD, Seshadri S, Maestre GE. Association of Variability and Hypertensive Loads in 24-h Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Risk. *Am J Hypertens*. 2024 Apr 15;37(5):323–333. doi: 10.1093/ajh/hpae011. PMID: 38294177; PMCID: PMC110168333
18. Xunjie Cheng, Chao Song, Feiyun Ouyang, Tianqi Ma, Lingfang He, Fang Fang, Guogang Zhang, Jiaqi Huang, Yongping Bai, Systolic blood pressure variability: risk of cardiovascular events, chronic kidney disease, dementia, and death, *European Heart Journal*, 2025; ehaf256,
  19. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Journal of Hypertension* 2023, 41:1874–2071 – Volume 41 Number 12 December 2023
  20. Tomiyama H. Vascular function: a key player in hypertension. *Hypertens Res*. 2023;46:2145–58
  21. Kulkarni et al, Blood pressure variability: a review – *Journal of hypertension* 2025, 43:000–000 DOI: 10.1097/HJH.0000000000003994
  22. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1992 Mar;5(3):180–6. doi: 10.1093/ajh/5.3.180. Erratum in: *Am J Hypertens* 1993 Feb;6(2):177. PMID: 1575945
  23. Narita K, Hoshida S, Kario K. Short- to long-term blood pressure variability: Current evidence and new evaluations. *Hypertens Res*. 2023 Apr;46(4):950– 958. doi: 10.1038/s41440-023-01199-w. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36759660.
  24. Schwartz BD, Shivgulam ME, Petterson JL, Wu Y, Frayne RJ, Kimmerly DS, O'Brien MW. More moderate-intensity physical activity and less prolonged sedentary time are associated with better very short-term systolic blood pressure variability in healthy adults. *J Hum Hypertens*. 2023 Nov;37(11):1015–1020. doi: 10.1038/s41371-023-00832-y. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37185597
  25. Wang G, Ma K, Ma Z, Guo X, Wang Y, Ma L, Qi C, Li Y, Zhou X. Short-term blood pressure variability and outcomes in non-dialysis chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 27;9:911205. doi: 10.3389/fmed.2022.911205. PMID: 36237550; PMCID: PMC9550867

26. Nagahama AM, Silva VDS, Banin VB, Franco RJDS, Barretti P, Bazan SGZ, Martin LC. Associationbetweenchronickidneydiseasestagesandchanges in ambulatorybloodpressuremonitoringparameters. J BrasNefrol. 2024 Oct-Dec;46(4):e20220128rp. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0128rpen. PMID: 39494994; PMCID: PMC11533900.
27. Wang Q, Wang Y, Wang J, Zhang L, Zhao MH; C-STRIDE (Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease)\* †. Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Kidney Disease Progression in Patients With Chronic Kidney Disease: Results From C-STRIDE. J Am Heart Assoc. 2020 Jun 16;9(12):e015359. doi: 10.1161/JAHA.120.015359. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32508195; PMCID: PMC7429039.
28. Rodrigues, C.I.S et al – I Brazilian guideline on hypertension in dialysis of the Brazilian Society of Nephrology BrazilianSociety of Nephrology • Braz. J. Nephrol. 47 (1) • Jan-Mar 2025<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0033en>
29. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006 Apr;69(7):1175-80. doi: 10.1038/sj.ki.5000247. PMID 16