



## ARTIGO DE REVISÃO

# Custo-efetividade da monitorização ambulatória da pressão arterial na abordagem da hipertensão arterial



Diogo Costa<sup>a,\*</sup>, Ricardo Peixoto Lima<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Saúde Familiar Santa Clara, Agrupamento de Centros de Saúde Grande Porto IV, Vila do Conde, Portugal

<sup>b</sup> Unidade de Saúde Familiar das Ondas, Agrupamento de Centros de Saúde Grande Porto IV, Póvoa de Varzim, Portugal

Recebido a 28 de abril de 2016; aceite a 2 de setembro de 2016

Disponível na Internet a 1 de fevereiro de 2017

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão;  
Monitorização  
ambulatória  
da pressão arterial;  
Análise  
custo-efetividade

### Resumo

**Introdução e objetivos:** A prevalência da hipertensão arterial em Portugal situa-se entre 29,1 e 42,2%. Estudos internacionais revelam que 13% são mascaradas e 13% dos diagnósticos baseados na pressão arterial medida no consultório são hipertensão bata-branca. Métodos de medição da pressão arterial mais sensíveis e específicos podem evitar custos associados a erros de diagnóstico. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre a relação custo-efetividade da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) comparativamente a outros métodos na abordagem da hipertensão arterial.

**Métodos:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *CMA Infobase*, *Guidelines Finder*, *NGC*, *Bandolier*, *Clinical Evidence*, *Cochrane Library*, *DARE*, *Medline*, *Trip Database*, *SumSearch* e *Índex das Revistas Médicas Portuguesas*. Pesquisaram-se artigos publicados entre janeiro de 2005 e agosto de 2015 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando os termos MeSH «Hypertension», «Blood Pressure Monitoring, Ambulatory» e «Cost-Benefit Analysis» e os DeCS «Hipertensão», «Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial» e «Análise Custo-Benefício». Atribuíram-se níveis de evidência e força de recomendação segundo a escala da *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

**Resultados:** Foram identificados 525 artigos. Incluíram-se cinco estudos originais e uma norma de orientação clínica. Todos relatam que a MAPA é a mais custo-efetiva. Dois associam-na a melhor controlo da pressão arterial. Um estudo português mostrou uma economização de 23%.

**Conclusões:** A evidência revela que a MAPA é custo-efetiva, evitando iatrogenia e gastos com tratamento (força de recomendação B). Os estudos incluídos constituem uma base sólida, mas impõe-se a reprodutibilidade em estudos não fundamentados maioritariamente em modelos analíticos.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [dpcostajjadi@gmail.com](mailto:dpcostajjadi@gmail.com) (D. Costa).

**KEYWORDS**

Hypertension;  
Blood pressure  
monitoring,  
ambulatory;  
Cost-benefit analysis

**Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension****Abstract**

**Introduction and Objectives:** The prevalence of hypertension in Portugal is between 29.1% and 42.2%. International studies show that 13% of individuals have masked hypertension and 13% of diagnoses based on office blood pressure measurements are in fact white coat hypertension. More sensitive and specific blood pressure measuring methods could avoid costs associated with misdiagnosis. The aim of this study was to review the cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) compared to other methods in the management of hypertension.

**Methods:** We performed a literature search in CMA Infobase, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Bandolier, BMJ Clinical Evidence, the Cochrane Library, DARE, Medline, the Trip Database, SUMSearch and Índice das Revistas Médicas Portuguesas. We researched articles published between January 2005 and August 2015 in Portuguese, English and Spanish, using the MeSH terms "Hypertension", "Blood Pressure Monitoring, Ambulatory" and "Cost-Benefit Analysis" and the Portuguese search terms "Hipertensão", "Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial" and "Análise Custo-Benefício". Levels of evidence and grades of recommendation were attributed according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine scale.

**Results:** Five hundred and twenty-five articles were identified. We included five original studies and one clinical practice guideline. All of them state that ABPM is the most cost-effective method. Two report better blood pressure control, and a Portuguese study revealed a saving of 23%.

**Conclusions:** The evidence shows that ABPM is cost-effective, avoiding iatrogenic effects and reducing expenditure on treatment (grade of recommendation B). The included studies provide a solid basis, but further evidence of reproducibility is needed in research that is not based mainly on analytical models.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Abreviaturas**

AMPA	Automonitorização da pressão arterial
AVC	Acidente vascular cerebral
CSP	Cuidados de saúde primários
CMA	Canadian Medical Association
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DeCS	Descritores em ciências da saúde
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Hipertensão arterial
HTABB	Hipertensão arterial de bata branca
MAPA	Monitorização ambulatória da pressão arterial
NE	Nível de evidência
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PA	Pressão arterial
PAMC	Pressão arterial medida no consultório
QALY	Quality-adjusted life years
RCV	Risco cardiovascular

**Introdução**

A hipertensão arterial (HTA) constitui um fator de risco cardiovascular (RCV) *major*, aumentando duas a três vezes

o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica<sup>1</sup>. Contudo, estudos aleatorizados demonstraram que a diminuição da pressão arterial (PA) diminui consideravelmente o risco de doença vascular<sup>2</sup>.

A HTA apresenta uma prevalência aproximada na população europeia entre 30-45%, sendo superior em grupos etários envelhecidos<sup>3</sup>. Em Portugal, o estudo *PHYSA*, levado a cabo pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão em 2011-2012, revelou uma prevalência global de HTA de 42,2% na população adulta<sup>4</sup>. Num estudo realizado em 2013 no âmbito dos cuidados de saúde primários (CSP) foi identificada uma prevalência de HTA de 29,1%<sup>5</sup>.

A HTA é maioritariamente prevenida, diagnosticada e tratada no âmbito dos CSP, visto que a maioria das pessoas é vigiada a este nível de cuidados de saúde<sup>6</sup>. Dada a elevada prevalência, morbidade e mortalidade associadas, requer grande investimento por parte do profissional de saúde. Necessita de monitorização periódica e uma abordagem terapêutica não farmacológica e/ou farmacológica, consumindo muitos recursos dos sistemas de saúde, pelo que exige um diagnóstico tão preciso quanto possível. O método mais utilizado para diagnóstico baseia-se na pressão arterial medida no consultório (PAMC), mas apresenta limitações. Estudos de base populacional mostraram que a prevalência de HTA mascarada na população corresponde a cerca de 13%. A hipertensão arterial de bata branca (HTABB) apresenta, em média, uma prevalência semelhante e corresponde a 32% dos diagnósticos de HTA<sup>7</sup>, o que revela a baixa sensibilidade

e especificidade do método habitualmente utilizado. O efeito de bata branca corresponde a uma elevação da PAMC  $\geq 20/10$  mmHg comparativamente com aquela medida em ambulatório<sup>8</sup>. Os doentes com HTABB, com PAMC acima do ponto de corte para HTA<sup>3</sup>, incorrem em custos económicos e sociais desnecessários, enquanto aqueles com HTA mascarada estão desprotegidos na sua doença.

A PA do ambulatório apresenta maior reprodutibilidade do que aquela medida em consultório e correlaciona-se melhor com o desenvolvimento de lesão de órgãos-alvo<sup>9,10</sup>. A monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) é atualmente utilizada em casos de incerteza no diagnóstico, resistência ao tratamento, irregularidade tensional ou suspeita de HTABB<sup>11</sup>. Permite realizar várias medições da PA em 24 horas, característica determinante atendendo a que o valor médio foi associado a uma melhor predição de risco<sup>3</sup>. Identifica também perfis tensionais que conferem maior risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente queda da PA noturna inferior a 10%<sup>12</sup> e HTA mascarada. A MAPA é considerada o melhor exame para o diagnóstico de HTA e superior na predição de risco de patologia cardiovascular e lesão de órgão-alvo, em várias subpopulações, comparativamente às estratégias baseadas em PAMC<sup>12-17</sup>.

A necessidade de qualificação técnica e os custos associados são limitações à implementação da MAPA<sup>18</sup>. Apesar do maior custo que representa face à PAMC, começam a surgir indicações para o seu uso em normas de orientação clínica. Em 2001, o *Center for Medicare and Medicaid Services*, nos Estados Unidos da América, aprovou a MAPA para identificação da HTABB<sup>19</sup>. Desde 2011 que o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a realização da MAPA a todos os utentes com valores de PA superiores a 140/90 mmHg como método custo-efetivo no diagnóstico de HTA<sup>8</sup>.

O objetivo deste trabalho consiste na realização de uma revisão sobre a relação custo-efetividade da MAPA comparativamente a outros métodos na abordagem da HTA.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Canadian Medical Association Infobase*, *Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *Bandolier*, *Clinical Evidence*, *Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Medline*, *Trip Database*, *SumSearch* e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*. Filtraram-se artigos publicados entre janeiro de 2005 e agosto de 2015 redigidos nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola. A pesquisa foi realizada de modo independente por cada autor durante o mês de setembro de 2015, com posterior cruzamento de dados e replicação da mesma. Antes da submissão do trabalho para publicação, foi atualizada a pesquisa até 29 de fevereiro de 2016.

Foram pesquisadas meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e normas de orientação clínica.

Foram utilizados os termos MeSH «*Hypertension*», «*Blood Pressure Monitoring, Ambulatory*» e «*Cost-Benefit Analysis*» e, no *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*, os termos Descritores em Ciências da Saúde «*Hipertensão*», «*Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial*» e «*Análise*

*Custo-Benefício*». Dado que o uso de uma *query* combinando simultaneamente estas palavras-chave poderia limitar consideravelmente o número de artigos encontrados, realizaram-se várias pesquisas usando combinações dos diferentes termos entre si. Selecionaram-se também outras publicações referenciadas nos artigos selecionados e consideradas relevantes.

Os critérios de inclusão utilizados na presente revisão foram os seguintes:

População: indivíduos com idade  $\geq 18$  anos.

Intervenção: utilização da MAPA de 24 horas.

Comparação: outros métodos de medição da PA, nomeadamente automonitorização da pressão arterial (AMPA) e/ou PAMC.

Resultados: custo-efetividade no diagnóstico e/ou seguimento da HTA.

Os critérios de exclusão foram: estudos em mulheres grávidas, doentes internados ou imunodeprimidos; doença aguda em curso; RCV muito alto; HTA secundária; relatos de caso, opiniões de consenso ou outros artigos de rigor metodológico duvidoso.

O processo de seleção envolveu sequencialmente as seguintes etapas: identificação do número total inicial de artigos; exclusão dos repetidos; leitura de títulos e resumos e exclusão baseada na presença de critérios de exclusão ou ausência de critérios de inclusão; leitura integral dos restantes artigos e seleção baseada no mesmo método; identificação dos artigos incluídos e nova leitura integral. Posteriormente, foram classificados e divididos segundo o desenho de estudo. Para avaliar os níveis de evidência (NE) e atribuir forças de recomendação utilizou-se a escala da *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*<sup>20,21</sup>. Definiu-se que seriam respeitadas as forças de recomendação atribuídas pelos estudos, independentemente das escalas de evidência utilizadas, especificando o significado das mesmas, quando aplicável.

## Resultados

Foram encontrados inicialmente 525 artigos. Destes, foram excluídos 43 por serem repetidos e 443 após leitura de títulos e resumos por não cumprirem os critérios de inclusão ou preencherem pelo menos um de exclusão. Dos restantes 39 artigos lidos integralmente, foram excluídos 33 por não se enquadrarem nos objetivos deste trabalho ou se desajustarem aos critérios suprarreferidos, sendo que na sua maioria não existia uma análise robusta de custo-efetividade. Obtiveram-se seis artigos, entre os quais cinco estudos originais e uma norma de orientação clínica. Não foi adicionada nenhuma publicação referenciada nos artigos incluídos.

Pela relativa heterogeneidade dos artigos, estes são apresentados e discutidos individualmente. Um resumo dos estudos originais pode ser consultado na [Tabela 1](#).

O estudo de Rodriguez-Roca et al. teve como objetivo avaliar a relação custo-efetividade da MAPA comparativamente à PAMC no seguimento dos doentes com HTA<sup>22</sup>. Tratou-se de um estudo observacional com uma amostra de conveniência de 241 indivíduos de uma zona rural

Tabela 1 Estudos observacionais incluídos

Estudo	Método(s) avaliado(s)	Amostra	Metodologia	Follow-up (anos)	Resultado	NE
Rodriguez-Roca, 2006 Espanha <sup>22</sup>	PAMC, MAPA	n = 241, CSP • 93♂, 148♀; • 64,7 ± 12,7 A • 27% diabetes • 79% dislipidemia • 47% obesidade	Objetivo: MAPA <i>versus</i> PAMC no seguimento Todos, após diagnóstico por PAMC: H1 - PAMC 3/3 M H2 - PAMC e MAPA, depois PAMC 3/3 M ACE: custo do seguimento por PAMC e MAPA por doente controlado Δ (taxa desconto) = 2-10%	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % controlo: MAPA 55,6 (IC95% 49,3-61,9), PAMC 8,3 (IC95% 4,8-11,8)</li> <li>• N° casos controlados/€ gasto: 0,001064 (PAMC) <i>versus</i> 0,004195 (MAPA)</li> <li>• ↓ custos diretos (-74,7%). Custos adicionais da MAPA cobertos ao fim de 1 A</li> <li>• Limitações: amostra de conveniência; μ = 65 anos; &gt; mulheres; prevalência de fatores de RCV; critérios de diagnóstico; ∅ custos indiretos</li> </ul>	2
Krakoff, 2006 EUA <sup>23</sup>	PAMC, MAPA	n = 1000/grupo	Objetivo: poupança com MAPA no diagnóstico Após diagnóstico por PAMC: G1 - PAMC anual G2 - MAPA para confirmar e depois MAPA anual até diagnóstico Custos: MAPA (diagnóstico e seguimento anual) e anti-HTA (diuréticos) Cálculos para prevalências de HTABB de 15-25%, incidências anuais de HTA de 5-20% e perdas de 5%/A	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G2: ↓ 3-14% custos do seguimento e 10-23% dias de tx, em 5 A</li> <li>• +\$ 156/doente no G1 para efetividade sobreponível à do G2</li> <li>• Limitações: ∅ outros comparativos; «amostra ideal»; incerteza quanto à fonte das prevalências de HTABB e % perdas anuais; ∅ aplicação de taxas de desconto; ∅ custos indiretos</li> </ul>	2
Lovibond, 2011 Reino Unido <sup>24</sup>	PAMC, MAPA, AMPA	≥ 40 A, CSP, PAMC ≥ 140/90 mmHg (n = ?)	Objetivo: PAMC, AMPA e MAPA no diagnóstico Coortes: ♂ e ♀ de 40, 50, 60, 70 e 75 A ACE: diagnóstico de HTA com PAMC 3 M (mensal) <i>versus</i> AMPA durante a semana <i>versus</i> MAPA 24 horas QALY ao longo da vida e custos, taxa anual de desconto de 3,5% Análise determinística multissensível: Δ custos, taxas de falência, Ss/Ee dos testes, RCV e impacto do tx na qualidade de vida	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAPA mais barato <i>versus</i> PAMC a longo prazo: -£ 56 (IC95% -105; -10) em ♂ 75 A a -£ 323<sup>a</sup> (IC95% -389; -222) em ♀ 40 A</li> <li>• +QALY com MAPA (exceto coorte de 40 A e ♀ 50 A): +0,006 (IC95% 0-0,015) em ♀ 60 A a +0,022 (IC95% 0,012-0,035) em ♂ 70 A</li> <li>• MAPA mais CE em todas as idades e ambos os sexos para diferentes níveis de análise determinística</li> <li>• Limitações: dimensão imprecisa da amostra; frequência de medições de AMPA não especificada; Ss/Ee 100% para MAPA (não adaptado ao estágio ou idade); ∅ custos indiretos</li> </ul>	2

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	Método(s) avaliado(s)	Amostra	Metodologia	Follow-up (anos)	Resultado	NE
Ontario Health Technology Assessment Centre, 2012 Canadá <sup>27</sup>	MAPA, PAMC	≥ 45 A PAMC ≥ 140/90 mmHg (n = ?)	Objetivo: MAPA versus PAMC no diagnóstico Coortes: 45-64 A e ≥ 65 A ACE: diagnóstico de HTA com MAPA 24 horas versus PAMC QALY ao longo da vida e custos, taxa anual de desconto de 5% Análise determinística multissensível: Δ controlo da PA, eventos CV e tx	> 5?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- \$ 51,80/doente em avaliações médicas, no primeiro ano, com MAPA</li> <li>• 13,04 QALY com MAPA (+0,135 versus PAMC), custando +\$ 30/QALY (se MAPA só quando aumento da PA) e +\$4160/QALY (se MAPA anual)</li> <li>• MAPA CE, em qualquer das opções, para 97% dos casos simulados em análise determinística</li> </ul> Limitações: período de seguimento impreciso; ∅ custos para atos de enfermagem no seguimento; ∅ tipo de anti-HTA considerado; aplicabilidade das equações de Framingham; ∅ custos indiretos	2
Pessanha, 2013 Portugal <sup>6</sup>	MAPA	n = 336, CSP, HTA não tratada • 51 ± 14 A • IMC 26,5 ± 4 • 45% dislipidemia • 20% fumadores	Objetivo: MAPA no diagnóstico e seguimento Todos MAPA após PAMC alta (16 M) Custos: MAPA versus PAMC exclusiva, em 2 A Cálculo de prevalência de HTABB na avaliação inicial por MAPA Cálculos segundo custo unitário da MAPA (€ 65), anti-HTA (€ 0,65/dia), análises de rotina (€ 14,42), consultas médicas de vigilância (€ 41) Avaliação de poupança estimada em 2 A	1,3 (+2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Com MAPA, 61,3% HTA e 38,7% HTABB</li> </ul> Nos doentes com HTA, ↑ PAMC, PA e FC nas 24 horas, PA diurna, noturna e ao acordar, <i>dipping</i> , TG e n.º fatores de RCV (p < 0,05) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ 23% custos com MAPA (€ 157 500/1000 doentes acompanhados durante 2 A)</li> </ul> Limitações: ∅ custos de consultas de enfermagem; viés de classificação por PAMC; ∅ custos indiretos	2

Δ: variação; μ: média; ∅: ausência; A: anos; ACE: análise custo-efetividade; AMPA: automonitorização da pressão arterial; anti-HTA: anti-hipertensor; CE: custo-efetiva; CSP: Cuidados de saúde primários; CV: cardiovascular; FC: frequência cardíaca; G: grupo; H: hipótese; HTA: hipertensão arterial; HTABB: HTA de bata branca; M: meses; MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial; NE: nível de evidência; PA: pressão arterial; PAMC: pressão arterial medida no consultório; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCV: risco cardiovascular; Ss/Ee: sensibilidade/especificidade; TG: triglicerídeos; Tx: tratamento.

<sup>a</sup> O sinal “-” significa poupança (neste caso de 323 libras), ao invés do sinal “+” que significa gasto adicional.

espanhola, diagnosticados com HTA por PAMC e vigiados em CSP. A medida de efetividade usada foi a proporção de casos com PA controlada. Definiu-se bom controlo da HTA como a proporção de casos controlados com PAMC (PA < 140/90 mmHg ou < 130/85 mmHg se diabetes, doença cardiovascular ou lesão de órgão-alvo) e MAPA (PA média < 135/85 mmHg).

A análise de custo-efetividade focou-se no custo direto do seguimento em um ano por PAMC ou MAPA, por doente controlado. Os cálculos efetuados tiveram como base duas hipóteses: reavaliação trimestral por PAMC durante um ano ou PAMC e MAPA inicial seguida por PAMC trimestral durante um ano. Uma vez que ambos os métodos foram usados para medir a PA em todos os participantes (em tempos diferentes), não existiu grupo de intervenção nem placebo e ambos os ramos tiveram igual número de indivíduos, permitindo uma comparabilidade satisfatória. Todos completaram o estudo, sem perdas de seguimento. Os custos da estratégia com PAMC exclusiva incluíram esfigmomanómetro e acessórios, duas consultas médicas e quatro de enfermagem por ano e custos com medicação prescrita (dos três fármacos mais usados). Para o cálculo dos custos da estratégia com MAPA adicionou-se o custo do aparelho, duas consultas médicas e duas de enfermagem.

Este estudo revelou uma efetividade muito superior da MAPA relativamente à PAMC no controlo da PA, independentemente da terapêutica utilizada (55,60 *versus* 8,29%). A análise de custo foi também mais favorável para a estratégia com MAPA. Um doente avaliado com MAPA custou, em média, aproximadamente um quarto do valor necessário para controlar um doente avaliado com a PAMC (€ 238 *versus* € 940). A análise incremental mostrou um custo adicional associado ao controlo da doença de € 115/doente não controlado segundo a PAMC. Foi calculada também uma poupança de € 68 883 pela utilização da MAPA (desde o início) em todos os doentes do estudo, obtida pelo somatório da análise incremental aos custos associados a tratamentos desnecessários nos doentes aparentemente mal controlados com base exclusiva em leituras de PAMC (HTABB). O custo associado à utilização da MAPA como método de primeira linha na avaliação da PA por rotina compensou após o primeiro ano.

Embora a MAPA seja inicialmente um método diagnóstico mais caro, a longo prazo tem uma relação custo-efetividade mais favorável (NE 2).

O estudo de Krakoff pretendeu estimar a poupança obtida pela MAPA, com base num modelo analítico<sup>23</sup>. Comparou dois grupos homogêneos com 1000 doentes americanos cada, com diagnóstico recente de HTA por PAMC, aplicando num grupo PAMC anual e noutra MAPA inicial para confirmar diagnóstico seguido de MAPA anual, com um período de seguimento de cinco anos. Aqueles diagnosticados com HTA por MAPA durante esse período passariam a ser vigiados apenas com PAMC. Calculou-se o número de indivíduos com HTABB e HTA diagnosticada durante o seguimento, o número de anos e custos de tratamento e custos associados à estratégia com MAPA inicial e anual. O cálculo baseou-se em dados da literatura para a prevalência de HTABB (15-25%), custo da MAPA (\$75) e do tratamento (consultas médicas, exames e medicação), incidência anual de HTA durante o seguimento (5-20%) e estimativa das perdas anuais no seguimento e tratamento (assumida como 5%). Nos custos com

medicação considerou os menores (com diuréticos), pressupondo a prescrição de acordo com as normas de orientação clínica.

Este estudo calculou uma economia de 3-14% nos custos associados ao seguimento da HTA e uma redução de 10-23% nos dias de tratamento, em cinco anos, proporcionalmente à incidência de HTA, caso a MAPA seja aplicada aquando da constatação de PAMC elevada. A análise incremental mostrou um custo adicional de \$156/doente no grupo avaliado exclusivamente com PAMC. A estratégia com recurso a MAPA é custo-efetiva sempre que o custo anual de tratamento seja, no mínimo, de \$300, sendo a poupança no cenário mais favorável de \$153 019 por cada 1000 doentes.

Independentemente da estimativa da incidência anual de HTA, verificaram-se custos inferiores com o tratamento e maiores poupanças globais com aplicação da MAPA (NE 2). O seu uso para diagnóstico definitivo de HTA e despiste de HTABB no seguimento daqueles com PAMC elevada pode reduzir os custos associados à doença, sendo tanto mais expressivo quanto maior a prevalência de HTABB e quanto menor a incidência de HTA.

O estudo de Lovibond et al. foi o primeiro a comparar simultaneamente a custo-efetividade dos três métodos mais usados no diagnóstico de HTA (PAMC, AMPA e MAPA)<sup>24</sup>. Teve como objetivo desenvolver um modelo analítico que avaliasse a relação custo-efetividade da determinação da PA, após leitura de PAMC > 140/90 mmHg, por: PAMC mensal em três meses; AMPA ao longo de uma semana; e MAPA de 24 horas. Realizou-se análise incremental comparando os três métodos. Os cálculos aplicaram-se a uma hipotética população vigiada em CSP, com mais de 40 anos e perfil de risco equivalente à da população britânica.

O estudo teve por base um modelo de Markov e considerou três estádios de saúde (HTA suspeita, HTA diagnosticada e evento cardiovascular) e as possíveis transições entre si. Foi usado um ciclo de três meses (para corresponder ao tempo necessário para o diagnóstico por PAMC) e calcularam-se os resultados para um seguimento de 60 anos (tempo médio necessário até ao fim de vida da maioria dos participantes).

A avaliação do risco de doença coronária e acidente vascular cerebral (AVC) foi determinada por equações de risco de Framingham e a redução esperada pela adição de anti-hipertensor foi baseada em dados de uma meta-análise<sup>25</sup>. Considerou-se a probabilidade dos verdadeiros normotensos se tornarem doentes ao longo do seguimento, atendendo a uma periodicidade de reavaliação da PA de 5 anos. Assumiu-se ainda que a terapêutica era inofensiva se aplicada a indivíduos normotensos.

Os resultados foram expressos em anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALY), custos totais e custos adicionais por QALY ganho, aplicando uma taxa de desconto anual padrão de 3,5%. Calculou-se o tempo despendido em cada estágio e, atribuindo-se pesos distintos aos custos e qualidade de vida, estimaram-se os custos totais e os QALY para cada estratégia diagnóstica. Para o cálculo da efetividade (expressa em QALY) consideraram-se ainda constantes associadas aos eventos cardiovasculares (e transições entre estádios) extraídas de uma revisão sistemática. A sensibilidade e especificidade de cada teste basearam-se nos dados de uma meta-análise<sup>26</sup>.

Avaliaram-se custos de diagnóstico por método utilizado (englobando o custo e manutenção dos dispositivos e consumíveis), custos assistenciais (consultas médicas e de enfermagem e custo anual da HTA [considerando o preço do genérico mais usado em cada classe e reavaliações]) e custos iniciais e subsequentes inerentes aos eventos cardiovasculares.

Para minimizar a incerteza, executaram-se 1000 simulações, registrando a média dos custos e QALY obtidos. Para atestar robustez, realizaram-se análises determinísticas (de sensibilidade), testando diferentes valores para algumas variáveis.

A MAPA é mais custo-efetiva para homens e mulheres de todas as idades avaliadas, constatando-se valores de QALY mais favoráveis para homens e mulheres com mais de 50 anos (NE 2). Em termos de custos, a MAPA foi semelhante à PAMC enquanto a MAPA permitiu maior poupança. Nos grupos mais jovens, a MAPA teve maiores poupanças, mas associou-se a uma pequena redução de QALY. Apesar disso, foi a mais custo-efetiva comparativamente à PAMC exclusiva. Modificando os valores de algumas variáveis, a MAPA continuou a ser a mais custo-efetiva na maioria dos casos, incluindo aqueles em que se variou o preço, a taxa de falência, o nível de RCV e a prevalência de HTA. Deixou de ser custo-efetiva quando o intervalo de reavaliação foi reduzido para um em vez de cinco anos.

O estudo observacional do *Ontario Health Technology Assessment Centre* pretendeu comparar a custo-efetividade da MAPA de 24 horas com a da PAMC no diagnóstico de HTA após PAMC > 140/90 mmHg. Secundariamente, pretendeu consolidar a evidência disponível para fomentar a participação da MAPA<sup>27</sup>. Tal como em Portugal, não é um exame participado e tem um custo semelhante (\$70). Foi analisada uma amostra de indivíduos com mais de 45 anos, RCV médio equivalente ao da população em geral e prevalência de HTA de 22,7%.

Os critérios e estratégias diagnósticas são sobreponíveis aos restantes estudos. Os resultados foram expressos em termos de custos, QALY e custos incrementais por QALY ganho, tendo por base um modelo de Markov e aplicando uma taxa de desconto anual padrão de 5%. Este modelo considerou quatro estádios de saúde (monitorização da PA, doença coronária [morte coronária, enfarte agudo do miocárdio e angina], doença cerebrovascular (AVC isquémico e hemorrágico e acidente isquémico transitório) e morte) e as possíveis transições entre si. Foi usado um ciclo mensal e calculados os resultados para o seguimento ao longo da vida.

A avaliação do RCV e as estimativas de risco relativo foram executadas de forma similar à do estudo de Lovibond. Os custos incluíram as consultas médicas, despesas hospitalares, encargos com os aparelhos de medição (preço unitário, acessórios e manutenção) e os fármacos prescritos.

Assumiu-se uma necessidade média de cinco consultas nos primeiros seis meses para o diagnóstico de HTA de acordo com a PAMC, reduzidas para três no caso da MAPA. Com base nos valores nacionais, obteve-se uma poupança de \$51,80 por doente, no primeiro ano, utilizando a MAPA. Porém, corroborado pela revisão da literatura realizada (classificada em termos de qualidade de evidência segundo o sistema do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working group* [GRADE]), constatou-se que não existe benefício da MAPA quando é aplicado um período

de seguimento inferior a um ano, relativamente a eventos cardiovasculares não fatais (qualidade de evidência muito baixa). Por sua vez, o controlo da PA é melhor com a MAPA mesmo com um ano de seguimento (qualidade de evidência moderada) e a probabilidade de parar terapêutica anti-hipertensiva é superior (qualidade de evidência baixa). Com tempo médio de seguimento de cinco anos, a estratégia com MAPA é melhor na redução dos eventos cardiovasculares totais (qualidade de evidência moderada).

A MAPA foi mais custo-efetiva quer aquando da elevação da PAMC quer anualmente na monitorização da PA de todos os indivíduos (NE 2). Estimou-se uma poupança de \$19 milhões/ano, num prazo de cinco anos (entre 2011-2015), pela aplicação da MAPA apenas aquando de PAMC elevada, salvaguardando a aplicabilidade exclusiva à população de Ontário.

O estudo de Pessanha et al. pretendeu avaliar a precisão diagnóstica e a relação custo-efetividade da MAPA numa população vigiada em CSP, recém-diagnosticada com HTA e não tratada previamente<sup>6</sup>. Os critérios de diagnóstico são sobreponíveis aos estudos anteriores e a amostra foi caracterizada detalhadamente (PAMC, dados da MAPA, género, idade, índice de massa corporal, hábitos tabágicos, dislipidemia, diabetes *mellitus* e história familiar de doença cardiovascular).

O estudo baseou-se numa amostra de 336 participantes selecionados ao longo de 16 meses. A PA foi avaliada inicialmente no braço esquerdo com esfigmomanómetro oscilométrico validado, após repouso de 10 minutos, com repetição após 8-15 dias. Previu-se um possível viés de classificação associado a uma falsa suspeita de HTA ao considerar, por lapso, apenas um valor isolado da PA. Este viés foi minimizado pelo registo da média de três determinações da PAMC, repetida após uma a duas semanas. A MAPA foi aplicada em caso de manutenção de valores elevados, com leituras realizadas no braço não dominante, durante 24 horas.

Para o cálculo da custo-efetividade, comparou-se o custo assistencial (tratamento farmacológico, consultas médicas e exames laboratoriais) associado ao diagnóstico de HTA por PAMC e MAPA. Realizaram-se testes paramétricos, aplicando-se modelos de análise estatística para estimar os resultados num total de 1000 doentes diagnosticados com HTA, de acordo com a PAMC, e vigiados durante dois anos com e sem informação de MAPA.

Com o recurso à MAPA, constatou-se que 206 (61,3%) tinham HTA (PA diurna  $\geq$  135/85 mmHg) e 130 (38,7%) HTABB (PA diurna < 135/85 mmHg). Nestes, os valores da PA foram inferiores comparativamente aos indivíduos com HTA, quer na MAPA quer na PAMC, comprovando um RCV inferior. Os custos evitáveis em casos de HTABB compreendem uma redução do número anual de consultas, exames laboratoriais e fármacos prescritos, atenuando a iatrogenia e os custos diretos e indiretos, embora esteja preconizada uma avaliação anual por MAPA nos doentes com HTABB<sup>3,6,28</sup>.

Estimou-se uma redução de custos de 23%, equivalente a €157 000 por 1000 doentes seguidos por dois anos em CSP. Embora a MAPA tenha um custo superior (inerente ao procedimento), verificou-se uma poupança significativa dos recursos e custos com tratamento, reduzindo-se o número de exames laboratoriais para metade (NE 2).

A norma de orientação clínica incluída nesta revisão baseia-se nos resultados do estudo posteriormente publicado por Lovibond et al. (discutido acima), mas que à data da realização da norma não estava concluído<sup>8</sup>. Foi estabelecida uma parceria entre o grupo de desenvolvimento da norma e o grupo de trabalho desse estudo. A substituição da estratégia tradicional com PAMC pela MAPA ou AMPA para confirmação diagnóstica de HTA foi, em 2011, uma prioridade para o NICE pela influência na economia e na saúde que representava esta mudança de paradigma. Os resultados apresentados foram extraídos de uma análise de custo-efetividade tendo por base um modelo de Markov com análise determinística multissensível e realização de 1000 simulações, considerando-se no final a média dos resultados obtidos. Todas as variáveis e inferências encontram-se devidamente fundamentadas, alicerçando-se numa revisão exaustiva de revisões sistemáticas, meta-análises e dados da unidade de custos da Grã-Bretanha. Os resultados foram expressos em QALY, custos para o serviço nacional de saúde britânico e custos adicionais por QALY ganho.

Segundo o NICE, a MAPA está recomendada como primeira linha aquando da deteção de PAMC  $\geq 140/90$  mmHg, reservando-se a AMPA para os casos de intolerância ou recusa por parte do doente. O grupo do NICE não definiu nenhuma força de recomendação. Tendo em conta que se baseou maioritariamente nos resultados do estudo em que colaborou<sup>24</sup>, os autores desta revisão decidiram também não atribuir nenhuma. Nesta norma é referido que a AMPA ou a MAPA devem ser consideradas adjuvantes à PAMC no diagnóstico diferencial de casos suspeitos de HTABB. A MAPA apresenta-se como um método custo-efetivo e, na maioria dos casos, associada a uma poupança significativa e com benefício claro para os doentes pela superior precisão diagnóstica.

## Discussão

Os três principais métodos de diagnóstico de HTA são a PAMC, MAPA e a AMPA. Destes, a PAMC representa um custo inicial inferior e a AMPA um custo intermédio. Todavia, os resultados da AMPA são mais reprodutíveis e relacionam-se melhor com lesão de órgão-alvo do que os da PAMC<sup>29</sup>. Os seus valores correlacionam-se bem com a PA média em doentes normotensos, mas não em hipertensos<sup>15</sup>. Uma meta-análise de 20 estudos e 5683 doentes concluiu que a PAMC e a AMPA são desaconselháveis como método diagnóstico único dada a sensibilidade e a especificidade insuficientes<sup>26</sup>. A AMPA pode ser uma alternativa para o diagnóstico apenas quando a MAPA não está disponível em tempo útil ou por desconforto do doente<sup>8,24</sup>. Estas recomendações são defendidas pelo NICE, mas não replicadas nas europeias<sup>3</sup> nem nas americanas<sup>30</sup>. Devido ao seu custo, em muitos países, incluindo Portugal, a MAPA tem sido utilizada apenas quando há dúvida no diagnóstico, suspeita de HTABB ou resistência ao tratamento<sup>11</sup>. É também essencial, como garantia de qualidade, a validação e manutenção dos equipamentos de medição<sup>31</sup>.

A MAPA minimiza o viés de observação e registo inerente à PAMC e à AMPA, obtendo-se um perfil tensional mais reprodutível e próximo do real. É superior no diagnóstico

diferencial entre HTA e HTABB, porém não é um método perfeito e a PAMC deverá continuar a ser usada para o cálculo do RCV<sup>8</sup>. A HTABB confere um RCV aumentado, mas inferior ao da HTA sustentada<sup>32,33</sup>. Não existem estudos até ao momento que preconizem a instituição de tratamento farmacológico nos doentes com HTABB, embora estejam recomendadas alterações de estilo de vida e reavaliação regular<sup>3,6</sup>. A deteção de HTABB pela MAPA permite adiar tratamentos e preservar a qualidade de vida dos indivíduos que não necessitam deles<sup>34</sup>.

A MAPA é útil também na deteção do quadro inverso, isto é, HTA mascarada. Estes doentes apresentam um RCV superior, pelo menos mais próximo daqueles com diagnóstico de HTA do que daqueles com HTABB, e poderão merecer intervenção e/ou acompanhamento regular<sup>35,36</sup>.

Os benefícios adicionais da MAPA, nem todos avaliados nesta revisão, poderão ser: maior especificidade do método diagnóstico, resultando em menor número de falsos positivos, menores custos relacionados com a prescrição de medicamentos (pelos doentes e pelo serviço nacional de saúde), melhor controlo da PA, avaliação do impacto da instituição e/ou alteração terapêutica e menor efeito de rotulação, limitando os efeitos psicológicos deletérios que o diagnóstico de HTA pode provocar. Face à maior sensibilidade, permite diagnosticar casos que a PAMC não detetaria, evitando assim que doentes com RCV aumentado fiquem desprotegidos na doença. Adicionalmente, minimiza o tempo necessário até ao estabelecimento do diagnóstico, reduzindo eventuais atrasos relacionados com o agendamento de consultas. Porém, não se encontraram artigos que mostrem a magnitude desse atraso e o respetivo impacto no curso da doença, nomeadamente em termos de morbimortalidade.

Os estudos incluídos nesta revisão concluem que a MAPA é custo-efetiva quando utilizada para confirmação diagnóstica inicial de HTA. Para Lovibond et al. é o método mais custo-efetivo, permitindo também melhores resultados em QALY para homens e mulheres com mais de 50 anos. O recurso à MAPA é especialmente vantajoso se a reavaliação dos indivíduos com HTABB ocorrer em períodos de 5 anos<sup>24</sup>. Segundo a análise do grupo de estudos de Ontário, a MAPA foi custo-efetiva também na monitorização anual da PA de todos os indivíduos, embora menos do que se só usada aquando do aumento da PAMC<sup>27</sup>. Para Rodriguez-Roca o custo de um doente bem controlado com MAPA é aproximadamente um quarto de outro controlado com PAMC e a efetividade do controlo da PA é cerca de sete vezes superior<sup>22</sup>. Para Krakoff é custo-efetiva com uma poupança entre 3-14%<sup>23</sup>. O estudo de Pessanha et al. revelou uma poupança de 23% em dois anos de seguimento<sup>6</sup>.

Os estudos incluídos apresentam algumas limitações. Nenhum incluiu nos cálculos os custos indiretos associados a um diagnóstico de HTA, como o absentismo laboral, impacto psicológico e social, deduzindo-se uma potencial subestimação da vantagem da MAPA.

O estudo de Rodriguez-Roca baseou-se numa amostra de conveniência com características específicas, limitando a extrapolação das conclusões apenas para populações idênticas. A prevalência elevada de fatores de RCV e a média de idades podem condicionar alteração do perfil tensional, favorecendo PAMC falsamente elevada e o benefício da MAPA em distinguir HTA real de HTABB. Não compara



QALY e não é clara a estimativa do custo total associado a cada estratégia, referindo apenas o custo anual do equipamento para PAMC e dos anti-hipertensores. A robustez dos resultados está comprometida pelo período de seguimento curto.

O estudo de Krakoff, baseado num modelo analítico, não inclui outros comparativos, nomeadamente QALY, controlo da PA e eventos cardiovasculares, e a composição amostral é incerta. A fonte das prevalências de HTABB e das perdas anuais para o seguimento também não é clara. Em termos de custos não foram consideradas taxas de desconto, monitorização do tratamento ou de doentes com HTA refratária, mas os custos parecem inferiores com a MAPA. Foi feita análise determinística a dois níveis de sensibilidade (prevalência de HTABB e incidência de HTA), conferindo robustez aos resultados. Assumindo que nem todos os doentes estão medicados com o anti-hipertensor mais barato, o benefício pode ser maior.

O estudo de Lovibond et al. é impreciso na caracterização da amostra, periodicidade das medições com AMPA, ferramentas de avaliação de RCV (não fundamentado em dados exclusivamente britânicos) e atribuição de sensibilidade e especificidade máximas à MAPA (não adaptada à idade ou estadio de saúde). Porém, apresenta análise multissensível das variáveis incluídas e resultados robustos. O benefício da MAPA foi subestimado dado que nem todos os doentes estão medicados com genéricos (ao contrário do assumido pelos investigadores) e não se valorizou o dano subsequente à terapêutica desnecessária.

No estudo de Ontário, a prevalência de patologia coronária e cerebrovascular e a composição etária da população assumidas pelos investigadores provêm de estudos nas populações britânica e americana, sendo questionável a sua equivalência à população canadiana. Não refere o tipo de anti-hipertensores considerados no cálculo nem explica o número de consultas necessárias durante o seguimento, porém deduz-se um efeito subestimado da MAPA.

O estudo de Pessanha et al. foi o único encontrado incidindo na população portuguesa e cujos resultados não decorrem maioritariamente de modelos matemáticos. Identifica 38,7% de HTABB que se coaduna com literatura díspar da mais atual podendo sobrestimar o benefício da MAPA. Porém, não quantifica os ganhos associados à menor iatrogenia e os custos relacionados com consultas de enfermagem desnecessárias, embora se presuma uma poupança adicional.

Não foram encontradas revisões sistemáticas nem meta-análises relativas ao estudo da relação custo-efetividade da MAPA, em consonância com o reduzido número de estudos originais nesta área. Embora exista evidência sólida da vantagem da MAPA no controlo da PA e identificação do RCV, em relação à custo-efetividade a evidência é diminuta. A análise custo-efetividade é exigente e tem sido aperfeiçoada por modelos estatísticos, porém são imperfeitos e não representativos do acaso nem de outras variáveis com impacto, o que pode justificar a escassez de estudos<sup>37,38</sup>.

Os custos inerentes à adoção da MAPA como método preferencial de avaliação e controlo da PA são também influenciados pela periodicidade com que o exame é realizado. Alguns estudos salvaguardaram a necessidade de bom senso nesta decisão, referindo, a título de exemplo, que o recurso à MAPA anualmente deixa de ser custo-

-efetivo particularmente nos indivíduos mais jovens<sup>24,27</sup>. Assim, a recomendação para a implementação da MAPA como método mais custo-eficaz requer evidência que permita definir uma periodicidade adequada, acima da qual deixa de ser economicamente vantajoso recorrer à MAPA em detrimento dos métodos convencionais.

Uma das limitações desta revisão prende-se com a natureza deste tipo de análise, sujeita às características de cada população, à variabilidade temporal dos custos e políticas em saúde, enquadramento socioeconómico e variáveis e unidades utilizadas para exprimir o resultado. Portanto, a comparabilidade é dificultada, limitando a extrapolação de conclusões para populações diferentes daquelas estudadas, pelo que a análise de custo-efetividade da MAPA no diagnóstico e seguimento da HTA deve ser feita idealmente em cada país<sup>39</sup>.

Os estudos existentes apresentam seguimentos muito curtos, limitando a extração de conclusões a resultados a médio prazo. Esse tipo de estudo seria possível, porém improvável dado o tempo necessário até à sua finalização. É necessário consolidar a evidência em estudos na população portuguesa para que, no futuro, a MAPA seja uma ferramenta mais disponível e economicamente acessível em CSP.

## Conclusão

Pela maior acuidade diagnóstica comparativamente à PAMC e AMPA, a MAPA pode reduzir as reações adversas associadas à toma desnecessária de anti-hipertensores, o número de exames auxiliares de diagnóstico realizados, o número de consultas médicas e de enfermagem destinadas ao controlo da PA e, conseqüentemente, os custos. Foi demonstrado que os custos superiores associados à MAPA são suplantados pelas poupanças decorrentes da maior precisão diagnóstica e melhor controlo tensional, apresentando a melhor relação de custo-efetividade. Com base nos estudos avaliados, a realização de MAPA como método de primeira linha no diagnóstico de HTA tem uma *força de recomendação B*.

São necessários estudos que comparem os três métodos de diagnóstico com tempo de seguimento suficiente para inferir acerca da efetividade em termos de morbilidade e mortalidade, não fundamentados maioritariamente por estimativas ou modelos analíticos.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

À Dra. Benedita Graça Moura e à Dra. Carla Morna, médicas assistentes de Medicina Geral e Familiar e orientadoras de formação, pela revisão crítica do trabalho.

## Bibliografia

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275:1571–6.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood

- pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827–38.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
  4. Polónia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHISA study. *J Hypertens*. 2014;32:1211–21.
  5. Macedo M, Ferreira R. A hipertensão arterial nos cuidados de saúde primários, em Portugal: contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. *Revista Factores de Risco*. 2015;36:47–56.
  6. Pessanha P, Viana M, Ferreira P, et al. Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:57.
  7. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193–8.
  8. National Institute for Health, Clinical Excellence (NICE). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: NICE; 2011.
  9. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289–99.
  10. Mancia G, di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993;21:510–24.
  11. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983–92.
  12. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
  13. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539–46.
  14. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit*. 2008;13:325–32.
  15. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95:1464–70.
  16. Mule G, Caimi G, Cottone S, et al. Value of home blood pressures as predictor of target organ damage in mild arterial hypertension. *J Cardiovasc Risk*. 2002;9:123–9.
  17. Tsunoda S, Kawano Y, Horio T, et al. Relationship between home blood pressure and longitudinal changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2002;25:167–73.
  18. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505–26.
  19. Tunis SKP, Londner M, Whyte J. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare coverage policy decisions. ABPM monitoring (#CAG-00067N). 2001 [Acedido a 30.01.2016]. Disponível em: [http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=5&NcaName=Ambulatory+Blood+Pressure+Monitoring&ver=9&from=%252527lmpstate%252527&co ntractor=22&name=CIGNA+Government+Services+\(05535\)+Carrier&letter\\_range=4&bc=gCAAAAAAIAAA&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=5&NcaName=Ambulatory+Blood+Pressure+Monitoring&ver=9&from=%252527lmpstate%252527&co ntractor=22&name=CIGNA+Government+Services+(05535)+Carrier&letter_range=4&bc=gCAAAAAAIAAA&).
  20. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. Acedido a 20.10.2015. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
  21. OCEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Oxford Centre for Evidence-based Medicine; 2009. Acedido a 20.10.2015. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
  22. Rodriguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Garcia-Jimenez A, et al. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press*. 2006;15:27–36.
  23. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertension*. 2006;47:29–34.
  24. Lovibond K, Jowett S, Barton P, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378:1219–30.
  25. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
  26. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621.
  27. Health Quality Ontario. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertension: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1–65.
  28. Polonia JJ, Gama GM, Silva JA, et al. Sequential follow-up clinic and ambulatory blood pressure evaluation in a low risk population of white-coat hypertensive patients and in normotensives. *Blood Press Monit*. 2005;10:57–64.
  29. Staessen JA, Asmar R, de Buyzere M, et al. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit*. 2001;6:355–70.
  30. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20.
  31. Hodgkinson JA, Sheppard JP, Heneghan C, et al. Accuracy of ambulatory blood pressure monitors: a systematic review of validation studies. *J Hypertens*. 2013;31:239–50.
  32. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. 1999;4:249–56.
  33. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
  34. Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, et al. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. *J Hypertens*. 2003;21:1283–9.
  35. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508–15.
  36. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring

- in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24:52–8.
37. Weintraub WS, Cohen DJ. The limits of cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:55–8.
  38. Edejer T, Baltussen R, Adam T, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis; 2003 [Acedido 10 Jul 2016]. Disponível em: [http://www.who.int/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf?ua=1](http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf?ua=1)
  39. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension*. 2013;62:988–94.