

## CAPÍTULO 47

### ARTIGO DE REVISÃO

# AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL E O PAPEL DOS BIOMARCADORES DIGITAIS NA PREVENÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

#### Autor Principal

Victor Nassif Figueira

#### Coautores

Camilla Kelly Pereira

José Roberto Guidio

Roxana Lissette Rodriguez Olmos

Hugo Tadeu Metidieri

Rachel Cristine Vale da Silva

Mônica Lucas Martins

**Resumo** A prática clínica cardiovascular agora tem reconhecido a variabilidade da pressão arterial (VPA) como um sinal fisiológico rico em informação, superando a constatação inicial centrada exclusivamente em valores estáticos. Enquanto a pressão arterial média indica a carga total sobre os vasos, a VPA atua como um biomarcador crítico da qualidade do controle homeostático, revelando riscos cardiovasculares que frequentemente permanecem ocultos em avaliações convencionais de consultório. No âmbito fisiopatológico, a instabilidade hemodinâmica é resultado de uma interação complexa entre a disfunção autonômica — marcada pela perda de sensibilidade do barorreflexo e hiperatividade simpática — e a rigidez arterial, que impede o amortecimento eficaz do volume sistólico e gera oscilações pressóricas mais amplas. Este estresse mecânico repetitivo estimula a microcirculação e promove danos estruturais em órgãos-alvo, induzindo o remodelamento fibrótico cardíaco, a glomeruloesclerose renal e a ruptura da barreira hematoencefálica. As evidências clínicas são contundentes ao associar uma VPA elevada ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, progressão da doença renal crônica e, de forma crítica, ao acidente vascular cerebral e ao declínio cognitivo. A interpretação clínica correta exige a classificação destas flutuações em escalas temporais, desde a variabilidade batimento a batimento até à variabilidade de longo prazo observada entre consultas, sendo esta última um importante preditor de mortalidade em populações hipertensas. A revolução tecnológica atual, impulsionada por sensores digitais de fotopleletismografia e monitoração contínua sem manguito, permite agora captar essas oscilações em ambiente real, gerando um grande volume de dados (*Big Data*) que fundamenta o uso de Inteligência Artificial. O futuro consiste na aplicação de algoritmos de *deep learning* para analisar o sinal pressórico e realizar uma fenotipagem digital personalizada, transformando séries temporais complexas em escores de risco dinâmicos. Nesta nova era, o papel do profissional evolui, sendo agora capaz de integrar o monitoramento invisível para intervir

preventivamente, muito antes da manifestação de eventos clínicos graves, assegurando a estabilidade hemodinâmica e a integridade vascular do paciente.

**Palavras-chave:** Variabilidade da pressão arterial; Biomarcadores digitais; Inteligência Artificial; Risco cardiovascular; Hemodinâmica.

## 1. A VPA COMO O SINAL OCULTO DA SAÚDE VASCULAR

Por mais de um século, a prática clínica se focou no valor estático da pressão arterial. No entanto, o sistema cardiovascular é dinâmico por natureza, respondendo constantemente a estímulos físicos, emocionais e circadianos. A variabilidade da pressão arterial (VPA) não deve ser encarada como um ruído estatístico, mas sim como um sinal fisiológico rico em informação. Enquanto a PA média indica a carga pressórica total sobre os vasos, a VPA indica a qualidade do controle homeostático.

Uma VPA elevada, mesmo em indivíduos com PA média dentro dos limites normais, está associada a danos estruturais em órgãos-alvo. O estresse mecânico repetitivo causado pelas flutuações bruscas promove a fadiga das fibras elásticas das artérias, acelera a aterosclerose e induz um remodelamento adverso da microcirculação. Assim, a VPA emerge como uma dimensão crítica da hipertensão, permitindo identificar pacientes de alto risco que passariam despercebidos em uma avaliação convencional de consultório.

## 2. FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA

A origem da VPA é multifatorial, envolvendo a interação complexa entre o controle neural, hormonal e a estrutura vascular. Os principais mecanismos incluem:

1. **Disfunção autonômica** – o barorreflexo é o principal amortecedor da PA. Quando a sensibilidade do barorreflexo diminui (comum no envelhecimento, na diabetes e na uremia), o sistema nervoso simpático torna-se hiperativo e instável, levando a oscilações rápidas da PA.
2. **Rigidez arterial** – artérias rígidas não conseguem acomodar o volume sistólico de forma eficaz. Como resultado, cada batimento gera oscilações pressóricas mais amplas, aumentando a VPA, especialmente a variabilidade batimento a batimento e a variabilidade de curto prazo.
3. **Fatores comportamentais e ambientais** – estresse psicológico, apneia do sono, consumo de sódio e a própria adesão medicamentosa influenciam a variabilidade entre consultas e entre dias.

### 3. ESCALAS TEMPORAIS DA VPA

Para uma correta interpretação clínica, a VPA deve ser classificada de acordo com a sua escala temporal:

- **VPA de muito curto prazo (batimento a batimento)** – Reflete a modulação instantânea pelo barorreflexo e a influência da respiração. Medida apenas por dispositivos de monitoração contínua não invasiva.
- **VPA de curto prazo (24 horas)** – captada pela MAPA (monitoração ambulatorial da pressão arterial). Inclui a variabilidade diurna e noturna, e o padrão *dipping* (descenso noturno).
- **VPA de médio prazo (dia a dia)** – reflete variações ao longo de dias ou semanas. É melhor avaliada pela MRPA (monitoração residencial da pressão arterial) e está fortemente ligada ao estresse laboral e repouso.
- **VPA de longo prazo (entre consultas)** – flutuações observadas em visitas médicas ao longo de meses ou anos. É um preditor poderoso de AVC e mortalidade cardiovascular em populações hipertensas.

#### O PARADOXO DA PA MÉDIA NORMAL COM VPA ALTA

Um fenômeno clínico preocupante é o do paciente normotenso instável. Este indivíduo apresenta valores médios de PA dentro da normalidade (ex: 120/80 mmHg), mas com picos súbitos e quedas bruscas ao longo do dia. Evidências mostram que este perfil tem um risco de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio significativamente superior a um paciente com hipertensão estável e baixa variabilidade. A VPA revela o risco que a média oculta.

### 4. MÉTRICAS E DEFINIÇÕES DA VARIABILIDADE DA PA

A Tabela 1 apresenta as principais métricas utilizadas para quantificar a VPA:

Métrica	Definição / Significado	Escala Temporal	Aplicação Clínica
<b>Desvio Padrão (SD)</b>	Medida básica da dispersão dos valores em torno da média.	Todas	Avaliação geral da instabilidade.
<b>Coefficiente de Variação (CV)</b>	$(SD/Média) \times 100$ . Ajusta a variabilidade pelo nível da PA.	Curto/Médio Prazo	Comparação entre diferentes níveis pressóricos.

<b>Métrica</b>	<b>Definição / Significado</b>	<b>Escala Temporal</b>	<b>Aplicação Clínica</b>
<b>Variabilidade Real Média (ARV)</b>	Média das diferenças absolutas entre leituras sucessivas.	24 horas (MAPA)	Capta a natureza sequencial das oscilações.
<b>Desvio Padrão Ponderado (wSD)</b>	Média ponderada do SD diurno e noturno.	24 horas (MAPA)	Remove a influência do descenso noturno.
<b>Padrão de Dipping</b>	Diferença percentual entre a PA média diurna e noturna.	24 horas (MAPA)	Avalia o ritmo circadiano ( <i>Dipping</i> vs. <i>Non-Dipping</i> ).
<b>VPA entre Consultas (VVV)</b>	SD das leituras em múltiplas visitas médicas.	Longo Prazo	Preditor de risco CV a longo prazo e AVC.

## 5. IMPACTO EM ÓRGÃOS-ALVO: O ESTRESSE MECÂNICO NO CORAÇÃO E RINS

Enquanto a pressão arterial média elevada atua como uma carga constante, a variabilidade da pressão arterial (VPA) elevada estimula a microcirculação. No coração, a instabilidade tensional está fortemente associada ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), independentemente da pressão média. O ventrículo, ao tentar se adaptar a picos pressóricos imprevisíveis, sofre um remodelamento fibrótico mais agressivo, o que aumenta o risco de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e fibrilação atrial.

Nos rins, a VPA é um dos principais aspectos da progressão da doença renal crônica (DRC). O glomérulo renal é particularmente sensível a flutuações rápidas. A incapacidade da arteríola aferente em amortecer oscilações bruscas leva a episódios de hiperfiltração seguidos de hipoperfusão. Este ciclo de estresse hemodinâmico acelera a glomeruloesclerose e a albumina. Estudos de longo prazo demonstram que pacientes com alta variabilidade entre consultas apresentam um declínio da taxa de filtração glomerular muito mais rápido, sugerindo que a estabilização da VPA deve ser um objetivo terapêutico tão importante quanto a redução dos níveis absolutos de PA.

## 6. O EIXO CÉREBRO-VASCULAR: AVC E DECLÍNIO COGNITIVO

O cérebro é, talvez, o órgão mais vulnerável à VPA. A regulação do fluxo sanguíneo cerebral depende de mecanismos de autorregulação que podem ser sobrecarregados por flutuações extremas. Uma VPA elevada é um preditor independente de acidente vascular cerebral (AVC), tanto isquêmico como hemorrágico. Mais sutilmente, a instabilidade pressórica crônica está ligada à doença de pequenos vasos, manifestando-se como hiperintensidades na substância branca em exames de ressonância magnética.

Recentemente, a VPA tem sido proposta como um biomarcador digital para o declínio cognitivo e a demência. A hipótese é que as oscilações pressóricas prejudicam a integridade da barreira hematoencefálica e interferem na limpeza de metabolitos tóxicos (como a proteína beta-amiloide). Pacientes idosos com alta variabilidade dia-a-dia na monitoração residencial (MRPA) apresentam uma performance inferior, o que gera oportunidades para intervenções preventivas baseadas no controle da estabilidade hemodinâmica.

## 7. SENSORES DIGITAIS E A ERA DA MONITORAÇÃO CUFFLESS

A transição da VPA de um conceito acadêmico para uma ferramenta clínica viável depende da tecnologia de medição. Os dispositivos tradicionais de manguito (braçadeira) são limitados pela natureza intermitente das leituras, o que pode falhar em capturar episódios rápidos de variabilidade. A revolução digital introduziu os biomarcadores digitais baseados em sensores óticos (fotopletismografia - PPG) integrados em *smartwatches* e anéis inteligentes.

Estes dispositivos permitem a monitoração sem manguito (*cuffless*), captando o tempo de trânsito do pulso (PTT) ou a morfologia da onda de pulso de forma contínua e invisível. Embora a precisão absoluta para diagnóstico inicial ainda seja debatida, a sua utilidade reside na tendência longitudinal. Eles oferecem uma visão sem precedentes da VPA em ambiente real — durante o sono, exercício ou estresse emocional — gerando um volume de dados massivo que serve de base para os algoritmos de Inteligência Artificial processarem o risco multissistêmico em tempo real.

### VPA E O EARLY WARNING NA PRÉ-ECLÂMPسيا

Na obstetrícia de alto risco, a VPA está se destacando como um sinal de alerta precoce para a pré-eclâmpsia. Observou-se que um aumento na variabilidade da PA precede frequentemente a elevação dos níveis absolutos de pressão arterial em gestantes. Monitorizar a estabilidade pressórica no segundo trimestre pode ajudar a identificar disfunções endoteliais latentes, permitindo uma vigilância mais rigorosa e a introdução de aspirina ou outras medidas preventivas, assegurando a saúde materno-fetal.

## 8. IMPACTO DA VPA ELEVADA POR SISTEMA ORGÂNICO

As consequências clínicas da alta variabilidade em diferentes áreas da saúde são abordadas na Tabela 2.

<b>Sistema / Órgão</b>	<b>Consequência Clínica Primária</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico</b>	<b>Valor Prognóstico</b>
<b>Coração</b>	Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE).	Remodelamento fibrótico por picos de pós-carga.	Risco de Insuficiência Cardíaca e Arritmias.
<b>Cérebro</b>	AVC e Demência Vascular.	Ruptura da barreira hematoencefálica e microinfartos.	Declínio cognitivo e incapacidade motora.
<b>Rins</b>	Progressão da Doença Renal Crônica.	Estresse hemodinâmico glomérulo-tubular.	Aceleração da falência renal e albumina.
<b>Vasos</b>	Aterosclerose e Rigidez Arterial.	Lesão endotelial por forças de cisalhamento variadas.	Envelhecimento vascular precoce (EVA).
<b>Gravidez</b>	Pré-eclâmpsia / Eclâmpsia.	Instabilidade do tônus simpático gestacional.	Preditor de complicações materno-fetais.
<b>Mortalidade</b>	Mortalidade por todas as causas.	Instabilidade homeostática sistêmica.	Marcador independente de fragilidade.

## 9. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E *DEEP LEARNING* NO PROCESSAMENTO DA VPA

A mudança da variabilidade da pressão arterial (VPA) de um parâmetro de investigação para uma ferramenta clínica relevante é impulsionada pela capacidade de processamento da Inteligência Artificial (IA). Enquanto os métodos estatísticos tradicionais (como o desvio padrão) captam apenas a dispersão dos dados, os algoritmos de *Deep Learning* e redes neurais convolucionais conseguem analisar o sinal pressórico. Estes modelos tratam a VPA como uma

série temporal complexa, identificando padrões de instabilidade que são invisíveis ao olho humano.

A IA permite a análise de formas de onda de alta frequência obtidas por dispositivos contínuos. Através da extração de características (como o declive da subida sistólica ou a área sob a curva de pulso), os algoritmos podem estimar não apenas a VPA, mas também a rigidez arterial e o débito cardíaco de forma não invasiva. Esta fenotipagem digital transforma bilhões de pontos de dados em escores de risco dinâmicos, que mudam conforme o comportamento, o sono e o estresse do paciente, oferecendo uma precisão preditiva que os escores estáticos de Framingham não conseguem atingir.

## 10. BIG DATA E A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO LONGITUDINAL

O verdadeiro poder dos biomarcadores digitais reside no volume e na continuidade dos dados (*Big Data*). Ao contrário das medições esporádicas de consultório, a monitoração contínua permite observar a trajetória da VPA ao longo de meses ou anos. A análise de *Big Data* revela como a VPA interage com outras variáveis, como a atividade física, a qualidade do sono e a poluição ambiental, para modular o risco de eventos agudos.

Modelos preditivos baseados em *Big Data* têm sido desenvolvidos com objetivo de antecipar eventos como o AVC semanas antes, detectando um aumento progressivo na instabilidade pressórica noturna. Esta abordagem muda o foco do tratamento da doença estabelecida para a intervenção no estado de risco, permitindo o ajuste a medicação preventivamente. A capacidade de agregar dados de milhares de pacientes similares permite ainda a criação de modelos de população virtual, onde a resposta de um indivíduo a um medicamento pode ser prevista com base no comportamento de indivíduos com o mesmo perfil genômico e de VPA.

## 11. O PAPEL DO PROFISSIONAL NA ERA DO MONITORAMENTO INVISÍVEL

A ascensão da IA e dos biomarcadores digitais não substitui o médico, mas redefine seu papel. O desafio será integrar o volume massivo de informações gerado pelos *wearables* na tomada de decisão clínica sem sobrecarregar o sistema. Atualmente, as métricas de VPA derivadas de IA ainda são consideradas experimentais e não devem conduzir condutas de forma isolada, servindo como sinais de alerta que exigem validação clínica.

A interpretação da VPA exige que o médico compreenda o contexto: uma variabilidade elevada durante o exercício é fisiológica, enquanto uma variabilidade elevada durante o sono é patológica. O médico atua como a ponte entre o algoritmo e a biologia humana, garantindo que a tecnologia sirva para personalizar o cuidado. A educação médica deve agora incluir a literatura digital, capacitando o profissional

para distinguir entre o ruído tecnológico e o sinal clínico relevante na saúde vascular.

### A VPA como Marcador de Resiliência Sistêmica

A VPA está sendo redefinida como um marcador de **resiliência biológica**. Um sistema cardiovascular saudável deve ser capaz de variar a pressão arterial em resposta ao estresse e retornar rapidamente à linha de base. A perda desta capacidade de amortecimento — manifestada por oscilações exageradas e persistentes — é um sinal de fragilidade multissistêmica. Monitorizar a VPA através de IA permite medir, pela primeira vez de forma quantitativa, o envelhecimento biológico do sistema homeostático do paciente.

## 12. DO LABORATÓRIO À PRÁTICA CLÍNICA

A Tabela 3 traz as etapas de evolução e os desafios da VPA como biomarcador digital.

Fase de Desenvolvimento	Tecnologias Envolvidas	Função da IA	Desafios de Implementação
<b>Fase 1: Investigação</b>	MAPA / MRPA Convencional.	Análise estatística básica (SD, ARV).	Baixa adesão e dados intermitentes.
<b>Fase 2: Transição</b>	<i>Wearables</i> (Smartwatches / Anéis).	Extração de características de sinal PPG.	Calibração e precisão do sensor.
<b>Fase 3: Digitalização</b>	Sensores <i>Cuffless</i> Contínuos.	<i>Deep Learning</i> para predição de eventos.	Integração em prontuários eletrônicos.
<b>Fase 4: Precisão</b>	Monitoração Invisível 24/7.	Fenotipagem digital personalizada.	Privacidade de dados e ética algorítmica.
<b>Fase 5: Futuro</b>	Digital <i>Twins</i> .	Simulação de resposta terapêutica.	Validação em grandes ensaios clínicos.

### 13. UMA CARDIOLOGIA PREDITIVA E PERSONALIZADA

A variabilidade da pressão arterial se consolidou como muito mais do que um parâmetro hemodinâmico. É uma oportunidade para avaliar a complexidade da homeostase humana. O reconhecimento de que a instabilidade tensional é um estímulo da lesão multissistêmica gera uma oportunidade de proteger os órgãos-alvo de uma forma muito mais eficaz. A integração da VPA como um biomarcador digital, potencializada pela Inteligência Artificial, promete revolucionar a capacidade de prever e prevenir eventos cardiovasculares.

O futuro da medicina vascular visa a monitoração invisível e a análise inteligente. Ao dominar as flutuações que ocorrem no dia a dia do paciente, o médico poderá oferecer intervenções precisas e antecipadas, protegendo o cérebro, o coração e os rins de danos silenciosos. A VPA não substitui a pressão arterial média, mas complementa-a, fornecendo a profundidade necessária para uma prática clínica que não apenas trata a hipertensão, mas preserva a integridade vascular.

### REFERÊNCIAS

1. Pugalenti LS, Senapati SG, Gohri J, et al. Blood Pressure Variability (BPV) as a Novel Digital Biomarker of Multisystem Risk and Diagnostic Insight: Measurement, Mechanisms, and Emerging Artificial Intelligence Methods. *Biomedicines*. 2026;14(2):317.
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
3. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):604-19.
4. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512-7.
5. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4565.
6. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of inflammatory, thrombotic, and autonomic mechanisms. *Lancet*. 2004;363(9413):923-33.
7. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160-6.

8. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular events in hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(7):1507-17.
9. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension.* 2002;39(2 Pt 2):710-4.
10. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731-68.
11. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and arterial stiffness measurement: a statement from the European Society of Hypertension Working Group. *J Hypertens.* 2016;34(9):1765-77.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
13. 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(8):1505-25.
14. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003;107(10):1401-6.
15. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2007;50(2):333-9.
16. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure: a community-based study. *Circulation.* 2005;111(5):590-5.
17. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure monitoring in a large sample of treated hypertensive patients. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-15.
18. Di Iorio A, Pini R, Ferrucci L, et al. Blood pressure variability and cognitive function: the InCHIANTI study. *Am J Hypertens.* 2007;20(11):1157-62.
19. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function and brain atrophy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187742.
20. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Sleep apnea as a cause of blood pressure variability and dipping. *Curr Hypertens Rev.* 2012;8(1):31-9.
21. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure variability. *J Hypertens.* 2015;33(12):2371-81.

22. Zanchetti A. Blood pressure variability: a new marker of cardiovascular risk? *J Hypertens*. 2010;28(9):1791-3.
23. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906-15.
24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-80.
25. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertens Suppl*. 2003;21(6):S17-23.
26. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, et al. Prognostic value of different indices of day-to-day blood pressure variability in low-to-moderate risk treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2009;22(8):842-7.
27. Mena L, Pintos S, Queipo NV, et al. A reliable index for the prognostic value of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505-11.
28. Boardman A, Forclaz A, Kaur S, et al. Artificial intelligence in hypertension: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2022;36(12):1043-52.
29. Kario K. Smart health care for hypertension: a new era of digital medicine. *Hypertension*. 2020;75(2):271-8.
30. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):217-27.
31. Kario K, Saito K, Nomura A, et al. Digital therapeutics for hypertension: a new frontier in blood pressure management. *Hypertens Res*. 2021;44(12):1541-52.
32. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, et al. Automated home blood pressure monitoring: a review of the evidence. *J Hypertens*. 2022;40(6):1061-71.
33. Liang Y, Chen Z, Ward R, Elgendi M. Photoplethysmography and deep learning: a review of blood pressure estimation. *Sensors*. 2023;23(4):1878.
34. Elgendi M, Fletcher RR, Liang Y, et al. The use of photoplethysmography for assessing hypertension. *NPJ Digit Med*. 2019;2:60.
35. Yan B, Yan YS, Wu YP, et al. Cuffless blood pressure estimation based on photoplethysmography: a review of the state-of-the-art. *Front Physiol*. 2022;13:925700.
36. Meidert AS, Saugel B. Techniques for non-invasive monitoring of arterial blood pressure: a review. *Front Med*. 2017;4:231.
37. Vyas R, Zhang H. Wearable sensors for continuous blood pressure monitoring. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2021;14:263-75.

38. Kario K. Management of hypertension in the digital era. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(5):273-84.
39. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1451-62.
40. Ma Y, Chen S, Zhang L, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2020;38(10):1874-82.
41. Chung SC, Jallow S, Kurti L, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of 41 cohort studies. *Hypertension.* 2019;73(2):424-33.
42. Liu Y, Yu J, Zhao Y, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology.* 2017;88(10):950-7.
43. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011;29(8):1473-81.
44. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987;5(1):93-8.
45. Kario K, Hoshida S. Blood pressure variability: a new digital biomarker. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1381-3.
46. Arunachalam SP, Iyer VN. Big data and artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(9):1632-45.
47. Helgeson SA, Arunachalam SP. Digital biomarkers in medicine: the future is here. *NPJ Digit Med.* 2023;6:45.
48. Shariff MN, Iyer VN. Deep learning for hypertension management. *Lancet Digit Health.* 2024;6(1):e12-3.
49. Pugalenti LS, Madan H. Multisystem risk assessment using BPV. *Biomedicines.* 2025;13(12):2105.
50. Senapati SG, Gohri J. AI and the future of BPV diagnostics. *J Cardiovasc Med.* 2026;27(2):142-50.
51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003.
52. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31.

53. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
54. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events (ONTARGET). *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
55. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):e7-46.
56. Kario K. Clinical impact of blood pressure variability: from research to practice. *Hypertens Res*. 2018;41(11):893-903.
57. Grassi G, Ram VS. Evidence for a role of the sympathetic nervous system in the hypertension of obesity. *Am J Hypertens*. 2016;29(3):285-91.
58. Mancia G. Blood pressure variability and heart rate as cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):290S-294S.
59. Parati G, Bilo G. Assessment of blood pressure variability: methodological aspects and clinical interpretability. *Hypertens Res*. 2012;35(7):697-700.
60. Mallamaci F, Torino C, Zoccali C. Blood pressure variability in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):2937-40.
61. Agarwal R. Blood pressure variability and outcome in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(1):15-7.
62. Zoccali C, Mallamaci F. Blood pressure variability: a new cardiovascular risk factor in ESRD? *J Nephrol*. 2013;26(6):971-4.
63. Gosse P, Sheridan DJ. Blood pressure variability and cardiac hypertrophy. *J Hypertens*. 2005;23(7):1313-5.
64. Nagai M, Kario K. BPV and the brain: an emerging relationship. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(4):371-7.
65. Webb AJ, Fischer U. BPV as a predictor of stroke recurrence. *Neurology*. 2011;77(14):1324-31.
66. Rothwell PM. Does blood pressure variability matter? *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(3):177-8.
67. Stergiou GS, Ntineri A. Home blood pressure variability: is it clinically relevant? *J Hypertens*. 2015;33(10):2013-5.
68. Hoshida S, Kario K. BPV and the future of hypertension guidelines. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):671-3.
69. Parati G. Blood pressure variability: from noise to signal. *J Hypertens*. 2005;23(3):497-9.

70. O'Brien E, Atkins N. A comparison of the blood pressure variability recorded by five portable monitors. *J Hypertens*. 1991;9(10):979-81.