



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA MÉDICAS

IVAN GUERRA DE ARAÚJO FREITAS

**ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DO EFEITO DO TRATAMENTO COM
PRESSÃO POSITIVA DA VIA AÉREA SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR
EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA RESISTENTE**

FORTALEZA

2017

IVAN GUERRA DE ARAÚJO FREITAS

ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DO EFEITO DO TRATAMENTO COM
PRESSÃO POSITIVA DA VIA AÉREA SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL
SISTÊMICA RESISTENTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe
Carvalho de Bruin

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F936e Freitas, Ivan Guerra de Araújo.

Estudo prospectivo randomizado do efeito do tratamento com pressão positiva da via aérea sobre a função cardiovascular em pacientes com apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica resistente / Ivan Guerra de Araújo Freitas. – 2017.

57 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Hipertensão arterial resistente. 3. Ecocardiograma 2 D com Doppler. 4. Remodelamento Ventricular Cardíaco. 5. Circulação Pulmonar. I. Título.

CDD 610

IVAN GUERRA DE ARAÚJO FREITAS

ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DO EFEITO DO TRATAMENTO COM
PRESSÃO POSITIVA DA VIA AÉREA SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL
SISTÊMICA RESISTENTE

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas. Área de
concentração: Medicina

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Marcelo Jorge Jacó Rocha
Faculdade Christus

Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin
Universidade Federal do Ceará

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição frequente, particularmente em pacientes com hipertensão resistente (HR) e o tratamento com pressão positiva contínua da via aérea (CPAP) pode diminuir os níveis tensionais nesses pacientes. Complicações cardiovasculares são comuns nos pacientes com AOS e podem ser reduzidas pelo uso de CPAP. Entretanto, não está claro como a AOS influencia as alterações cardíacas em pacientes com HR. Com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento da AOS sobre o desempenho cardíaco, 69 pacientes com HR e AOS, confirmada polissonograficamente (36 homens; idade média \pm DP = 57.7 \pm 12.2 anos) foram aleatoriamente alocados para tratamento com CPAP (n=37) ou para grupo controle (sem CPAP). Todos os participantes foram submetidos a ecocardiogramas transtorácicos antes e após três meses de tratamento. O tratamento medicamentoso da HR foi mantido em todos os casos. Os pacientes tratados com CPAP evoluíram com aumento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (65,5 \pm 5,0% vs 67,3 \pm 4,6%), redução da pressão sistólica de artéria pulmonar (31,7 \pm 5,5 mmHg vs 28,3 \pm 2,6 mmHg) e redução do diâmetro de ventrículo direito (19,4 \pm 3,7 mm vs 17,8 \pm 3,3 mm), ao contrário dos indivíduos que não utilizaram o CPAP. Em conclusão, o uso do CPAP por três meses em pacientes hipertensos resistentes e AOS moderada e grave promove melhora do desempenho cardíaco. Novos estudos incluindo um número maior de pacientes são necessários para confirmar a redução do risco cardiovascular com o tratamento da AOS em pacientes com HR.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Hipertensão arterial resistente. Ecocardiograma 2 D com Doppler. Remodelamento Ventricular Cardíaco. Circulação Pulmonar. Ventrículo direito.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent condition, particularly in patients with resistant hypertension (RH). The use of continuous positive airway pressure (CPAP) can reduce blood pressure in these patients. Cardiovascular complications are common in patients with OSA and can be lowered by CPAP. However, it is not clear how OSA influences cardiac changes in patients with RH. For the purpose of evaluating effects of treatment of OSA on cardiac performance, 69 patients with RH and OSA confirmed by polysomnography (36 men; age \pm SD = 57.7 ± 12.2 yr.) were randomly separated into two groups: patients treated only with antihypertensive drugs (n = 32) and patients with antihypertensive drugs and CPAP. The drug treatment was maintained in all cases. The two groups underwent echocardiographic assessment at baseline and after three months. Left ventricular ejection fraction increased ($65.5 \pm 5.0\%$ vs $67.3 \pm 4.6\%$), systolic pulmonary artery pressure (31.7 ± 5.5 mmHg vs 28.3 ± 2.6 mmHg) and right ventricle diameter (19.4 ± 3.7 mm vs 17.8 ± 3.3 mm) reduced in patients treated with CPAP, but not in non-CPAP group. In conclusion, the study shows that the use of CPAP in patients with moderate to severe OSA and RH improves cardiac performance evaluated by Transthoracic Echocardiogram. New studies including a larger number of patients are needed to confirm the reduction in cardiovascular risk with treatment of OSA in patients with RH.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea. Resistant Hypertension. 2-D-Doppler Echocardiography. Ventricular Cardiac Remodeling. Pulmonary Circulation. Right Ventricle.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma das vias que levam ao risco cardiovascular na AOS	11
Figura 2 -	Fluxograma de avaliação dos pacientes	32

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características gerais e antropométricas, grau de sonolência diurna, uso de medicamentos e parâmetros derivados da polissonografia em 69 pacientes, conforme alocação para tratamento ou não com CPAP 34
- Tabela 2 - Valores pressóricos basais de todos os pacientes e valores basais e finais por grupos 35
- Tabela 3 - Comparações entre medidas ecocardiográficas basais e após três meses em pacientes com hipertensão arterial resistente e apneia obstrutiva do sono tratados ou não com pressão positiva da via aérea 36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
BNP	Peptídeo natriurético cerebral (BrainNatriureticPeptide)
CPAP	Pressão positiva contínua da Via Aérea (Continuous positive airwaypressure)
CVF	Capacidade vital forçada
ECG	Eletrocardiograma
EOG	Eletrooculograma
ESE	Escala de sonolência de Epworth
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FiO2	Fração inspirada de oxigênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HR	Hipertensão arterial resistente
IMC	Índice de massa corpórea
IAH	Índice de apneia ehipopneia
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do pró-hormônio BNP
PA	Pressão arterial
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PSG	Polissonografia
PaCO2	Pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial
PaO2	Pressão parcial do Oxigênio no sangue arterial
SED	Sonolência excessiva diurna
SpO2	Saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso
VE	Ventrículo esquerdo
VD	Ventrículo direito
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.	10
1.1	Apneia Obstrutiva do Sono.	10
1.2	Hipertensão Arterial Sistêmica.	15
1.3	Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial Sistêmica. .	18
1.4	Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial Resistente. .	21
1.4.1	<i>Hipertensão Arterial Resistente.</i>	21
1.4.2	<i>Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Hipertensão Arterial Resistente.</i>	24
2	JUSTIFICATIVA.	27
3	OBJETIVOS.	28
4	METODOLOGIA.	29
4.1	População e local de estudo.	29
4.2	Instrumentos e Medidas.	29
4.2.1	<i>Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.</i>	29
4.2.2	<i>Ecocardiografia.</i>	30
4.2.3	<i>Polissonografia.</i>	30
4.3	Protocolo clínico.	31
4.4	Análise estatística.	32
4.5	Aspectos éticos.	32
5	RESULTADOS.	34
6	DISCUSSÃO.	37
7	CONCLUSÃO.	47
	REFERÊNCIAS.	48

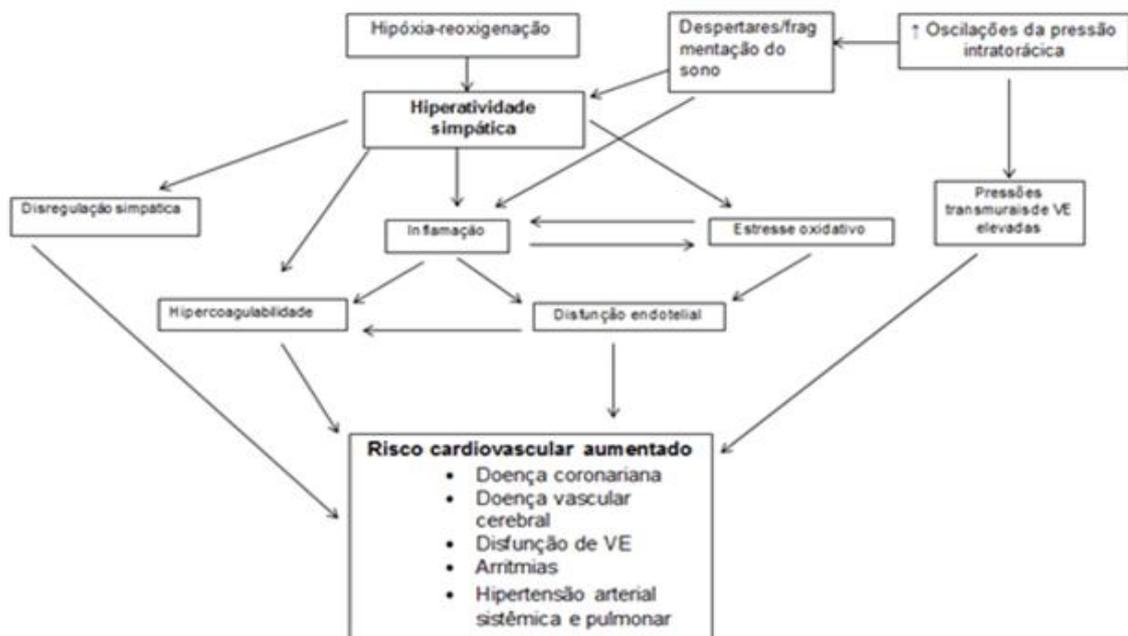
1 INTRODUÇÃO

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma condição clínica caracterizada por pausas respiratórias que se repetem durante o sono, decorrentes de obstrução parcial ou completa da via aérea superior. Estas pausas levam a redução transitória da saturação da oxihemoglobina e despertares breves, que por sua vez prejudicam a arquitetura do sono. Má qualidade do sono, episódios de hipóxia e reoxigenação, hiperatividade simpática e grandes oscilações da pressão pleural são apontados como responsáveis pelas múltiplas consequências clínicas da AOS(1). A AOS está ligada também a dislipidemia, inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo, os quais desempenham um papel na progressão da aterosclerose(2). Os episódios de hipoxemia noturna secundários à AOS podem resultar em fornecimento insuficiente de oxigênio para o miocárdio, levando a arritmias e angina noturna. Hipoxemia seguida de reoxigenação, como observado na AOS, assemelha-se ao fenômeno de isquemia-reperfusão, com produção adicional de radicais livres, aumentando o estresse oxidativo(3). A hipóxia também ativa os fatores de transcrição com propriedades inflamatórias e vasoconstritoras e inibe a produção de óxido nítrico, um vasodilatador com características antimitogênicas. O nível de óxido nítrico é reduzido em pacientes com AOS e pode ser normalizado pelo tratamento dessa condição (4). O aumento da atividade da via ciclo-oxigenase também contribui para a disfunção endotelial na AOS. O fator nuclear kappa B aumenta a expressão de vários genes pró-inflamatórios e moléculas de adesão, que mediam o recrutamento de plaquetas e células inflamatórias, levando a mais insulto endotelial. A hipóxia crônica intermitente aumenta a atividade do fator nuclear kappa B no tecido cardiovascular de camundongos. Hipóxia também aumenta a expressão do fator induzível por hipóxia-1, que tem propriedades aterogênicas e angiogênicas(5). Além disso, hipóxia intermitente e despertares na AOS estão relacionados com surtos de atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática, aumentando a pressão arterial e frequência cardíaca e reduzindo a variabilidade da frequência cardíaca, um preditor de mortalidade (6). A desregulação metabólica acontece como resultado da hiperatividade simpática e hipóxia intermitente. Além disso, a AOS é caracterizada por grandes oscilações na pressão intratorácica devido ao esforço

respiratório repetitivo na presença de uma via aérea superior obstruída. Tais oscilações aumentam a pressão transmural dos ventrículos e grandes vasos, levando a um aumento da tensão da parede ventricular, da pós-carga do ventrículo esquerdo e do consumo de oxigênio do miocárdio. Outras consequências da pressão intratorácica negativa são aumento do retorno venoso para o ventrículo direito, deslocamento para esquerda do septo interventricular, resultando em enchimento ventricular esquerdo reduzido e diminuição de débito cardíaco(7). Esses eventos estão apresentados de forma sumariada na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma das vias que levam ao risco cardiovascular na AOS



Fonte: Freitas (2015)

As abordagens terapêuticas atuais da AOS, em sua maioria, objetivam garantir a permeabilidade da via aérea durante o sono. O padrão-ouro do tratamento da AOS é a administração de pressão positiva em vias aéreas (PAP; *positive airway pressure*) Trata-se de um método de aplicação de ar pressurizado através de uma interface nasal ou oronasal que cria um coxim pneumático capaz de impedir o colapso da via aérea superior durante o sono.

Sabe-se que o risco cardiovascular encontra-se aumentado nos portadores de AOS(8). Estudos mostram que a AOS pode estar relacionada a um aumento na incidência de arritmias (9), insuficiência cardíaca(10), doença vascular cerebral(11), doença coronariana (12) e morte súbita por causas cardíacas durante o

sono(13). Dentre os desfechos cardiovasculares, a mais clara associação é com a HAS. Cerca de 50% dos indivíduos com AOS são hipertensos e cerca de 30% dos hipertensos têm AOS(14). Em um estudo prospectivo envolvendo 709 participantes, que analisou distúrbios respiratórios do sono através de polissonografia e pressão arterial no início do estudo e após quatro anos, observou-se uma associação dose-resposta entre gravidade do distúrbio respiratório do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial(15). Outro estudo prospectivo com participantes sem hipertensão arterial encaminhados para polissonografia obteve resultados semelhantes. Esses indivíduos foram acompanhados por uma média de 12,2 anos. De um total de 1889 sujeitos acompanhados pelo estudo, 1579 tiveram o diagnóstico de AOS. Entre esses, 462 não tinham indicação de tratamento de acordo com as diretrizes nacionais (tinham IAH até 29,9 mas não tinham sonolência excessiva diurna), 195 tinham indicação de tratamento mas recusaram o CPAP, 98 tinham indicação e iniciaram o tratamento mas não mantiveram uma adesão aceitável e 824 aderiram adequadamente ao CPAP. Entre todos os indivíduos acompanhados, 37,3% desenvolveram hipertensão. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, o risco de desenvolver hipertensão foi maior no grupo de pacientes com AOS que não foi tratado (sem indicação de tratamento, aqueles que recusaram o CPAP ou que não aderiram). Os pacientes com AOS que aderiram ao tratamento com CPAP tiveram risco de desenvolver hipertensão similar aos controles (indivíduos que não tinham AOS). Os resultados sugerem que a AOS seja um fator de risco modificável para desenvolvimento de hipertensão (16).Embora a AOS esteja bem estabelecida com fator causal na HAS, e de modo particular na HR, os efeitos do tratamento da apneia sobre o controle dos níveis pressóricos permanece controverso. Um estudo de metanálise conduzido por Haentjens e colaboradores (2007) observou que o tratamento com CPAP resultou em um pequeno porém significativo decréscimo da pressão arterial média (- 1,69 mmHg). Foram incluídos 572 pacientes de 12 estudos controlados e randomizados que confrontaram CPAP e placebo no controle da pressão arterial avaliada pela MAPA. A redução dos níveis pressóricos foi mais evidente nos indivíduos com AOS mais grave e que usaram mais o CPAP(17). Em metanálise mais recente, Fava e colaboradores (2014) confirmam esse efeito benéfico do CPAP. Foram analisados 29 estudos controlados e randomizados que compararam o efeito do CPAP com intervenções passivas (sham-CPAP, comprimidos de placebo, medidas conservadoras). Foi observado um efeito

favorável ao CPAP na redução da pressão arterial, também mais acentuada nos indivíduos com AOS mais grave(18). Por outro lado, metanálise realizada por Alajmi e colaboradores (2007), incluindo dez estudos, dos quais, dois com pacientes com insuficiência cardíaca, perfazendo um total de 587 pacientes, mostrou uma tendência a pequena redução dos níveis pressóricos com uso do CPAP, embora sem atingir significância estatística. Uma tendência para redução da pressão arterial sistólica foi associada a uma maior adesão ao CPAP (19).

Indivíduos com AOS também são suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP), definida como aumento da pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25 mm Hg medida por método invasivo (20). Entretanto, de modo geral, os estudos que mostram essa associação utilizam como referência para elevação da pressão arterial pulmonar média o valor de 20 mmHg. Um estudo avaliou 46 pacientes com diagnóstico de AOS através de cateterismo cardíaco direito, espirometria e gasometria. Em 20% dos pacientes detectou-se hipertensão pulmonar em repouso. Entre os 37 pacientes restantes, 14 tinham hipertensão pulmonar durante o exercício, definida como pressão arterial pulmonar média acima de 30 mmHg. Observou-se uma boa correlação entre pressão de artéria pulmonar e pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO₂) e pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) diurnas e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), embora não se tenha notado relação com a gravidade da AOS. É sugerido, então, que o aumento de pressão de artéria pulmonar detectado nesses pacientes seja devido à presença de doença pulmonar obstrutiva crônica ou à hipoventilação da obesidade e não à AOS (21). Porém, um estudo conduzido na Austrália mostrou que só a hipoxemia diurna não explicaria a associação da AOS com HP. Foram avaliados 100 pacientes portadores de AOS. Vinte e seis por cento tinham limitação crônica ao fluxo aéreo e 42% tinham pressão de artéria pulmonar elevada. Não se observou diferença no índice de distúrbios respiratórios entre os pacientes com e sem HP. Apesar de se observar correlação entre PaO₂, PaCO₂ e VEF₁ e níveis de pressão de artéria pulmonar, seis pacientes tinham HP sem hipoxemia diurna, sugerindo que a própria AOS seja um dos fatores responsáveis pela elevação diurna da pressão de artéria pulmonar (22). Outro estudo envolvendo 220 indivíduos com AOS encontrou uma prevalência menor de HP (17%). Desta vez, entretanto, foi observado um índice de apneia e hipneia mais elevado nos pacientes com HP em comparação com pacientes sem HP, assim como uma menor

relação VEF1/CVF, uma maior PaCO₂ e uma menor PaO₂ diurnas além de um maior IMC (23). Embora esse estudo não tenha sido competente para excluir HP associada à doença pulmonar obstrutiva crônica ou à síndrome de obesidade/hipoventilação, já se visualiza a AOS como causa de HP devido à presença de um IAH maior e uma média de saturação de oxihemoglobina menor nos pacientes com HP em comparação aos pacientes sem HP. Contudo, o autor conclui que a importância da AOS como fator gerador de HP seja pouco significativa. Outro estudo que excluiu doença pulmonar clinicamente significativa avaliou 92 pacientes com AOS. Foi encontrada uma prevalência de HP de 20%. Durante a realização do cateterismo para medida da pressão da artéria pulmonar foi mensurada a pressão capilar pulmonar de encunhamento e observado que entre os pacientes com HP, 44% tinham níveis elevados dessa medida. Além da pressão capilar pulmonar de encunhamento, a porcentagem de tempo no sono com saturação da oxihemoglobina menor que 90% se associou independentemente à pressão de artéria pulmonar (24). Esse estudo reforça a idéia de que a AOS, por si só, seja uma causa de elevação diurna da pressão de artéria pulmonar, pois pneumopatas foram excluídos dessa amostra. O estudo também apresenta um novo mecanismo de HP associada à AOS: a disfunção ventricular esquerda, já que quase metade dos pacientes com HP tinha elevação da pressão capilar pulmonar de encunhamento. Nesse estudo, a disfunção ventricular esquerda esteve associada à hipertensão arterial sistêmica, que pode ser uma consequência da AOS (25). Outro estudo também avaliou pressão de artéria pulmonar em 44 sujeitos com AOS. Foram excluídos indivíduos com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de inibidores de apetite ou história prévia de doença tromboembólica venosa, condições sabidamente associadas à HP. Indivíduos com pressão capilar pulmonar de encunhamento maior que 15 mmHg também foram excluídos. A presença de HP pré-capilar foi detectada em 27% desses pacientes. Os pacientes com HP tinham menor PaO₂ e maior PaCO₂ diurnas, maior porcentagem de tempo com hipoxemia noturna e maior IMC. A pressão de artéria pulmonar média entre os indivíduos com HP foi de 28,5 mmHg(26). Outras causas frequentes de HP foram excluídas nesse estudo, inclusive causas pós-capilares, mas o autor atribui essa frequência de HP à hipoxemia associada à obesidade.

1.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida pela presença de níveis pressóricos sistólicos maiores ou iguais a 140 mmHg e/ou níveis pressóricos diastólicos maiores ou iguais a 90 mmHg (27, 28). Estima-se que a prevalência da HAS nos países europeus seja por volta de 24%(29). A prevalência da HAS nos Estados Unidos da América é estimada em 33.5% em adultos acima de 20 anos (28). Estudos de base populacional estimam uma prevalência de 20% de HAS entre adultos no Brasil (29). Em 2000, foi estimado que 972 milhões de adultos ao redor do mundo tinham HAS. Somente nos Estados Unidos da América, 65.123 mortes foram atribuídas à HAS, em 2011. Nesse mesmo ano, estimativas do custo direto e indireto relacionado à HAS foram de 46,4 bilhões de dólares. Projeções para 2030 estimam um custo de 274 bilhões de dólares (30).

Acredita-se que vários mecanismos sejam responsáveis pelo aumento da pressão arterial, tais como, desregulação do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, atividade anormal do sistema renina-angiotensina, estimulação simpática exagerada, disfunção endotelial, alteração de substâncias vasoativas (bradicinina, endotelina, peptídeos natriuréticos, óxido nítrico, entre outras), fatores genéticos e intrauterinos(31). O desenvolvimento de hipertensão essencial associa-se à incapacidade dos rins em excretar a quantidade de sódio ingerido, resultando em aumento da pressão arterial(32).Do ponto de vista evolutivo, a humanidade aumentou o consumo de sódio ao longo do tempo. A utilização de sal durante séculos para conservar alimentos e recentemente, o elevado teor de sódio dos alimentos processados retratam um hábito na qual a ingestão supera a capacidade de excreção de sódio (33). A ativação simpática também deve ser considerada entre os mecanismos que propiciam o desenvolvimento da hipertensão essencial, podendo ser o fator inicial em até 50% dos casos. A estimulação simpática renal promove ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com consequente reabsorção tubular de sódio (34). Acredita-se que a elevada ingestão de sódio, através de mecanismos neuromodulatórios hipotalâmicos, possa por si só ativar o sistema simpático(32).

As consequências da HAS não controlada a longo prazo se devem aos efeitos sobre o coração, rim, cérebro e vasos sanguíneos arteriais, os chamados órgãos-alvo da HAS. É bem conhecida a relação entre a HAS e morbi/mortalidade

por doenças cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana além de insuficiência renal(35). Tem sido relatada uma tendência para maior conscientização da população e dos profissionais de saúde acerca do problema, assim com maiores taxas de tratamento e controle da HAS e uma redução na mortalidade ajustada para a idade para acidente vascular cerebral e doença coronariana. Entretanto, observa-se uma tendência a aumento da incidência de insuficiência renal crônica terminal por HAS e redução do declínio nas taxas de mortes associadas à doença coronariana e acidente vascular cerebral. Além disso, as taxas de prevalência e hospitalização devido à insuficiência cardíaca continuam a aumentar(36).

Em alguns indivíduos hipertensos, pode-se identificar uma causa potencialmente curável de hipertensão. Um estudo conduzido no Japão que avaliou 1020 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de HAS pesquisou causas secundárias de hipertensão, porém sem avaliação sobre distúrbios respiratórios do sono. Foi encontrada uma prevalência de 9,1% de hipertensão secundária (6,0% de hiperaldosteronismo primário, 1,0% de síndrome de Cushing, 1,0% de síndrome de Cushing pré-clínica, 0,6% de feocromocitoma e 0,5% de hipertensão renovascular)(37). Outro estudo, que incluiu 4429 pacientes, também pesquisou causas secundárias de hipertensão em pacientes hipertensos encaminhados para um centro de referência. A prevalência de hipertensão secundária foi de 10,2%, sendo 3,1% de hipertensão renovascular; 3,0% de hipotireoidismo primário; 1,8% devido à alteração da função renal (creatinina sérica >2,0 mg/dl); 1,4% por hiperaldosteronismo primário; 0,5% por síndrome de Cushing e 0,3% por feocromocitoma(38).

A HAS é um dos fatores que influenciam o risco cardiovascular total assim como a idade, o tabagismo, a dislipidemia, os níveis glicêmicos, a obesidade e a história familiar. A presença de lesão subclínica de órgãos-alvo (hipertrofia ventricular esquerda, espessamento médio-intimal da carótida, microalbuminúria, retinopatia, infartos lacunares cerebrais, entre outros) já confere um risco cardíaco adicional(27). O aumento do risco cardiovascular é mais bem previsto pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) do que pela medida no consultório. Em um estudo que avaliou 808 pacientes acima de 60 anos com hipertensão sistólica, um aumento de pressão arterial média de 24h de 10 mmHg verificado pela MAPA associou-se a um aumento do risco de mortalidade total e

aumento de mortalidade cardiovascular, diferente do aumento da pressão arterial medida em consultório. Nesse estudo, a pressão sistólica noturna foi melhor preditora do que a pressão diurna para vários desfechos cardiovasculares(39). A pressão arterial segue uma variação circadiana. Em indivíduos saudáveis acontece um descenso noturno fisiológico da pressão arterial da ordem de 10 a 20%. O comportamento anormal da pressão arterial noturna se correlaciona com lesão de órgão-alvo ou HAS secundária. Em um estudo que avaliou 63 pacientes hipertensos, a excreção de albumina urinária foi maior em indivíduos sem descenso noturno da pressão arterial em comparação com indivíduos com descenso noturno e uma significativa correlação foi observada entre a pressão arterial noturna sistólica e diastólica e a microalbuminúria(40). Observa-se também uma associação entre pressão arterial noturna e anormalidades cardíacas. Pacientes com hipertensão diagnosticada recentemente, que nunca foram tratados (n=56), foram avaliados com MAPA e ecocardiograma. Desses pacientes, os que não apresentaram descenso noturno da pressão arterial manifestaram aumento de átrio esquerdo, de índice de diâmetro diastólico final de VE e de fração de enchimento atrial em comparação com controles normotensos(41). Na verdade, o comportamento noturno anormal da pressão arterial está associado a vários desfechos cardiovasculares e lesão de órgãos-alvo. A identificação de descenso noturno inadequado da pressão arterial está associada à hipertrofia ventricular esquerda, aumento da massa de ventrículo esquerdo e do índice de massa de ventrículo esquerdo, aumento de átrio esquerdo, aumento de peptídeos natriuréticos cardíacos, redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, aumento do intervalo QT corrigido, atenuação da redução da pressão de pulso noturna, maior prevalência de espessamento da íntima-média da artéria carótida comum, da artéria carótida interna e da bifurcação da carótida, aumento de risco de acidente vascular cerebral e infarto cerebral silencioso, aumento de alterações cognitivas e presença de microalbuminúria(42). A presença de descenso noturno invertido (pressão arterial sistólica e/ou diastólica noturna maior que a pressão arterial sistólica e/ou diastólica diurna) também está associada à lesão de órgão-alvo, sobretudo hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral fatal(43). A variabilidade da pressão arterial avaliada pelo coeficiente de variação da pressão arterial sistólica de 24 horas também se associou ao aumento do risco cardiovascular (44). Outra característica do comportamento da pressão arterial associada a um risco cardiovascular aumentado é a pressão de pulso

(pressão sistólica menos pressão diastólica). Elevação da pressão de pulso é um forte preditor de desfechos cardiovasculares em indivíduos com mais de 55 anos (27). A hipertrofia ventricular esquerda também tem valor preditivo de eventos cardiovasculares em indivíduos hipertensos. Duzentos e oitenta pacientes hipertensos sem doença cardíaca prévia realizaram ecocardiograma e foram reavaliados por entrevista após uma média de 10,2 anos. A presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo esteve associada a uma maior proporção de eventos cardiovasculares, mortalidade de causa cardiovascular e por todas as causas(45). O aumento de átrio esquerdo é considerado um sinal precoce da doença cardíaca hipertensiva e também um preditor de desfechos cardiovasculares, tais como, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e morte cardiovascular. Entre os determinantes de remodelamento e do tamanho do átrio esquerdo estão influências demográficas e antropométricas, sobrecarga de pressão associada à doença valvar mitral e adaptação a pressões de enchimento ventricular esquerdo elevadas(46).

1.3 Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial Sistêmica

Os possíveis mecanismos que ligam a AOS à HAS são vários. Os episódios de apneia aumentam a atividade simpática. A hipóxia intermitente induz inflamação e estresse oxidativo além de aumentar os níveis do vasoconstritor endotelina-1. A AOS promove disfunção endotelial e redução do vasodilatador óxido nítrico. Por fim, a própria inflamação sistêmica e o estresse oxidativo gerados pela AOS contribuem com a elevação da pressão arterial (47).

Por estar associada à elevação da pressão arterial e por ser um evento noturno, espera-se que a AOS esteja relacionada a alterações no comportamento fisiológico de descenso noturno da pressão arterial e possivelmente seja esse o mecanismo que explique a associação da AOS com desfechos cardiovasculares, visto que a atenuação do descenso noturno está associada a um maior risco cardiovascular. Entre 44 indivíduos portadores de AOS leve a acentuada não tratada, observou-se que 84% não apresentavam descenso noturno fisiológico (48). Uma explicação alternativa seria que o próprio distúrbio respiratório do sono seja o responsável pela atenuação do descenso noturno da pressão arterial e todas as consequências relacionadas. Em um estudo prospectivo, 328 indivíduos fizeram

polissonografia no início e MAPA no início e no seguimento durante um período médio de 7,2 anos. Foram excluídos indivíduos que estavam usando medicação anti-hipertensiva ou já apresentavam alteração do comportamento noturno da PA na MAPA basal. Durante o acompanhamento, 18% desenvolveram padrão de descenso noturno atenuado da pressão arterial sistólica e 11% desenvolveram padrão de descenso noturno atenuado da pressão arterial diastólica. A gravidade da AOS, diagnosticada no início do estudo, esteve significativamente associada com o desenvolvimento do padrão de descenso noturno atenuado da pressão arterial sistólica(49).

Em um estudo, foi observada redução da pressão arterial diurna e noturna em homens hipertensos portadores de AOS que foram tratados com CPAP por três semanas (50). A presença de hipertensão mascarada também é frequente na AOS. Em um estudo que avaliou 130 indivíduos com AOS recém-diagnosticada, foi realizada a MAPA. Desses pacientes, 31,5% eram normotensos, 35,4% eram hipertensos, 3,1% tinham hipertensão do jaleco-branco e 30,0% apresentaram hipertensão mascarada (pressão arterial normal no consultório, porém elevada na MAPA). O autor conclui que a hipertensão mascarada é frequentemente subestimada na AOS (51).

Existem evidências de que outra manifestação de risco cardiovascular aumentado na HAS, a hipertrofia ventricular esquerda, esteja associada à AOS. Em um estudo conduzido em ratos no qual hipertensão foi induzida pela colocação de um clip na artéria renal esquerda, analisou-se o comportamento da pressão arterial em diferentes doses e vias de administração de captopril, além do tamanho cardíaco. O melhor preditor de hipertrofia cardíaca foi a pressão arterial durante o sono dos ratos. O autor sugere que o ambiente hormonal durante o sono propicie o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (52). Como já citado, a AOS aumenta a pressão arterial durante o sono. Em crianças, é clara a associação de AOS e hipertrofia ventricular esquerda. Foi feito ecocardiograma de 28 crianças com AOS e 19 crianças com ronco primário. O índice de massa de ventrículo esquerdo e espessura relativa da parede de ventrículo esquerdo foram maiores no grupo com AOS em comparação com o grupo com ronco primário. Um índice de apneia-hipopneia maior que 10 esteve associado a dimensões de ventrículo direito e índice de massa de ventrículo esquerdo acima do percentil 95. Anormalidade da geometria de ventrículo esquerdo foi observada em 15% de crianças com ronco primário e 39%

de crianças com AOS. Esse estudo não mostrou associação entre aumento da massa de ventrículo esquerdo, geometria de ventrículo esquerdo alterada e elevação da pressão arterial. Possíveis mediadores da hipertrofia de ventrículo esquerdo seriam a hipóxia episódica e liberação de citocinas, conforme demonstrado em estudos animais (53). A AOS também está associada à hipertrofia ventricular esquerda em adultos. Foram avaliados com ecocardiografia 61 homens com diagnóstico de AOS leve a acentuada e 61 controles também do sexo masculino sem AOS ou hipertensão. A massa de ventrículo esquerdo e o índice de massa de ventrículo esquerdo foram maiores no grupo com AOS. Entre os pacientes com AOS, 30 eram normotensos sem história de cardiopatia e, mesmo assim, o índice de massa de ventrículo esquerdo desses indivíduos era 15% maior do que o do grupo controle (54). A hipertrofia ventricular esquerda pode ser reversível com o tratamento do distúrbio respiratório do sono. Vinte e cinco pacientes com AOS grave realizaram ecocardiograma previamente ao tratamento com CPAP e reavaliaram com 1 e 6 meses. No início do estudo, 88% dos pacientes tinham hipertrofia ventricular esquerda e 64% tinham aumento de átrio esquerdo. Após seis meses de tratamento, observou-se uma significativa redução na hipertrofia ventricular esquerda(55). Como já visto, o aumento de átrio esquerdo é também um preditor do risco cardíaco em pacientes hipertensos, por mecanismos já discutidos. Variações da pressão transmural, assim como ocorre na AOS devido a esforços respiratórios contra uma via aérea obstruída, também influenciam nas dimensões do átrio esquerdo (56). Um estudo que avaliou o volume e a função do átrio esquerdo de pacientes obesos com e sem AOS encontrou que o remodelamento estrutural e funcional do átrio esquerdo correlacionou-se com a gravidade da AOS e pressão de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo (57). O tratamento da AOS previne o remodelamento atrial. Um estudo avaliou retrospectivamente 47 pacientes com AOS em tratamento com CPAP. O volume de átrio esquerdo reduziu-se nos aderentes ao CPAP, porém sem significância estatística. Os pacientes que não aderiram ao CPAP tiveram aumento do volume de átrio esquerdo (58).

Entre os hipertensos resistentes, a prevalência de AOS é marcante. Em um estudo transversal conduzido em um serviço de hipertensão universitário no Canadá, 41 pacientes com HR foram avaliados com polissonografia. Foi encontrada uma prevalência de 83% de AOS, definida por IAH maior ou igual a 10 (59). Outro estudo, realizado na Espanha, que investigou 49 pacientes com hipertensão de

difícil controle encontrou uma prevalência de AOS de 71,4%(60). Em estudo realizado no Brasil, foi encontrada uma prevalência de AOS de 71% em população de 63 pacientes com HR em comparação com prevalência de 38% em uma população de 63 pacientes hipertensos controlados (61).

1.4 Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial Resistente

1.4.1 Hipertensão Arterial Resistente

A hipertensão arterial sistêmica resistente (HR) é definida como a presença de níveis pressóricos elevados apesar do uso de doses adequadas de três medicamentos anti-hipertensivos sendo um deles um diurético. A necessidade de uso de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos também define HR, independente da elevação dos níveis pressóricos. Estima-se que 20 a 30% dos hipertensos possuam HR(62). Entre os pacientes com hipertensão incidente nos quais o tratamento foi iniciado verificou-se que 1,9% desses pacientes desenvolve HR dentro de 1,5 anos do início do tratamento (63). Alguns casos tidos como HR podem, efetivamente, ser considerados como pseudo-resistência. Essa denominação compreende os casos de pressão arterial superestimada devido técnica de medida inapropriada e o efeito do jaleco-branco (pressão arterial elevada no consultório com níveis normais em casa ou na MAPA). Entretanto, a causa mais frequente de pseudo-resistência é a não aderência ao tratamento anti-hipertensivo(64). A presença de HR está associada a uma alta prevalência de lesão de órgão-alvo e maior risco cardiovascular do que a HAS controlada (65). Algumas características estão associadas à dificuldade de controle da pressão arterial: idade elevada, alta pressão arterial basal, obesidade, excesso de sal na dieta, insuficiência renal crônica, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda, raça negra e sexo feminino (66). Um estudo espanhol que utilizou o registro nacional de dados obtidos através de MAPA também analisou características de hipertensos resistentes. Foram distribuídos mais de 1000 aparelhos de MAPA para uso de rotina por médicos de atenção primária e de centros especializados. Esses registros eram baixados para uma plataforma na rede mundial de computadores. Em 2009, essa plataforma possuía 65045 registros de MAPA de pacientes hipertensos tratados, juntamente com informações clínicas desses pacientes. Desses registros, 12,2% foram

analisados por preencherem os critérios para HR com pressão arterial elevada no consultório. Entre os registros analisados, 62,5% eram hipertensos resistentes verdadeiros e 37,5% tinham HR do “jaleco branco” (pressão arterial elevada no consultório com MAPA normal). Em comparação com pacientes com HR do “jaleco branco”, o grupo com HR verdadeira tinha proporção maior de tabagistas, diabéticos, portadores de hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria e doença cardiovascular prévia. Também eram mais jovens e tinham uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino. Entre os pacientes com HR, observou-se também uma maior proporção de registros com elevação da pressão arterial noturna(67). Entre os hipertensos resistentes, devem ser realizados esforços na pesquisa de causas secundárias de hipertensão visto que são mais frequentes nessa população do que em hipertensos controlados e algumas dessas causas são reversíveis com o tratamento adequado, o que poderia ajudar no controle da pressão arterial. Uma investigação sistemática da frequência relativa de causas de hipertensão resistente em 125 pacientes mostrou que a principal causa foi a AOS, presente em 64% dessa população. Seguiram-se hiperaldosteronismo primário (5,6%), estenose de artéria renal (2,4%), uso de contraceptivos orais (1,6%), doença parenquimatosa renal (1,6%) e doença tireoidiana (0,8%). Não foi encontrada nenhuma causa secundária em 34,4% dos pacientes. Em comparação com pacientes sem AOS, os pacientes com AOS tinham idade mais elevada, IMC maior e uma porcentagem maior de indivíduos do sexo masculino. Curiosamente, a sonolência excessiva diurna não foi um bom preditor da presença de AOS nessa população (68). Assim como nos hipertensos controlados, a pressão arterial noturna tem valor prognóstico na HR. Em estudo de 556 pacientes com HR, acompanhados por uma média de 4,8 anos, empregando MAPA, observou-se uma composição de eventos cardiovasculares fatais e não fatais ou morte por qualquer causa em 19,6% dos indivíduos. O padrão de atenuação do descenso noturno foi observado em 65% dos pacientes, no início do estudo. Após ajuste para idade, sexo, IMC, diabetes, tabagismo, inatividade física, dislipidemia, doença cardiovascular prévia, número de medicamentos anti-hipertensivos, pressão arterial de 24 horas e pressão arterial no consultório, o padrão de atenuação de descenso noturno foi um preditor independente do desfecho composto e de mortalidade cardiovascular. Os padrões de atenuação de descenso noturno e de elevação da pressão arterial noturna foram preditivos de eventos cardiovasculares totais (69).

Uma das maneiras de estimar o risco cardiovascular de pacientes com HR é através da avaliação do coração, considerado um órgão-alvo capaz de fornecer informações prognósticas. A hipertensão arterial sistêmica aumenta o risco de hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e doença coronariana. Intervenções que revertam alterações cardíacas funcionais e/ou anatômicas secundárias à hipertensão arterial sistêmica reduzem o risco cardiovascular. Um estudo prospectivo, randomizado que seguiu 941 pacientes hipertensos observou que a redução de massa de ventrículo esquerdo associou-se a diminuição da taxa de morte cardiovascular, infarto do miocárdio fatal ou não-fatal e acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal (70). Apesar de controlar a pressão arterial, a melhora nos parâmetros cardíacos anatômicos e funcionais é variável com o tratamento medicamentoso(71). Novas alternativas são necessárias para o manejo de pacientes com HR, com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular desses pacientes. A denervação simpática renal consiste de um procedimento percutâneo utilizando um cateter que faz ablações por radiofrequência da inervação renal simpática aferente e eferente com o intuito de reduzir a pressão arterial de pacientes com HR (72). Melhora da função cardíaca já foi demonstrada com esse procedimento. Sessenta e quatro pacientes com HR foram divididos em dois grupos: 46 indivíduos realizaram denervação simpática renal e 18 indivíduos formaram um grupo controle. Foram avaliados com ecocardiograma com Doppler tecidual ao início do estudo, após um mês e após seis meses. Além da redução da pressão arterial e da frequência cardíaca, os pacientes submetidos à denervação simpática renal mostraram regressão da hipertrofia de ventrículo esquerdo, melhora da função sistólica com aumento da FEVE e melhora da função diastólica de ventrículo esquerdo, ao passo que o grupo controle não mostrou nenhuma melhora. Mesmo no subgrupo de indivíduos submetidos à denervação simpática renal que reduziram menos que 10 mmHg da pressão arterial (não respondedores), observou-se redução do índice de massa de ventrículo esquerdo e melhora da função diastólica (73). Outra intervenção que pode melhorar as alterações anatômicas cardíacas em pacientes com HR é o uso da espirolactona, um bloqueador do receptor mineralocorticoide. Foram avaliados 108 pacientes com HR através de ressonância magnética cardíaca e exames de sangue e urina. Pacientes com níveis plasmáticos elevados de aldosterona foram comparados com pacientes com níveis normais de aldosterona. Os pacientes com níveis elevados de aldosterona tinham sobrecarga volêmica

demonstrada por níveis maiores de BNP e maiores índices de volume diastólico final de ventrículo esquerdo e ventrículo direito em comparação com pacientes com níveis normais de aldosterona. Trinta e quatro indivíduos (19 com aldosterona elevada e 15 com aldosterona normal) foram seguidos por seis meses, após iniciar uso de espironolactona. O índice de massa de ventrículo esquerdo reduziu-se nos dois grupos. Os índices de volume diastólico final de ventrículo direito e ventrículo esquerdo assim como o índice de volume atrial esquerdo e os níveis de BNP reduziram-se no grupo com níveis elevados de aldosterona, o que não foi observado no grupo com níveis normais de aldosterona. O autor considera que o efeito diurético da espironolactona não seja a única explicação para essa melhora visto que pacientes com níveis normais de aldosterona e sem sobrecarga de volume reduziram o índice de massa de ventrículo esquerdo. O autor sugere que isso se deva a um efeito vasodilatador da espironolactona ou por bloqueio do efeito da aldosterona nos cardiomiócitos(74). A presença de AOS na população com HR é elevada (59). Já foi demonstrado que a AOS está associada a alterações cardíacas estruturais e funcionais (75). A reversão dessas alterações cardíacas com o tratamento da AOS em pacientes com HR pode representar uma nova estratégia para redução do já elevado risco cardiovascular nesses pacientes.

1.4.2 Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Hipertensão Arterial Resistente

É possível que a AOS não tratada contribua para a elevação da pressão arterial na HR. Um estudo avaliou retrospectivamente os níveis pressóricos de 98 pacientes com diagnóstico de AOS sendo 42 hipertensos resistentes e 56 hipertensos controlados. Esses indivíduos foram tratados com CPAP e o grupo de hipertensos resistentes evoluiu com redução de seus valores de pressão arterial média em seis meses de tratamento com significativa tendência de redução aos 12 meses enquanto os hipertensos controlados não mostraram alteração nesses valores. A terapia com CPAP ainda permitiu a retirada de medicamentos anti-hipertensivos nos pacientes hipertensos resistentes. Tratamento com diurético e gravidade da HAS ao início do estudo foram preditores de redução da pressão arterial(PA) média. Esses resultados sugerem que os níveis de pressão arterial dos hipertensos resistentes sejam mais suscetíveis ao tratamento da AOS que dos

hipertensos controlados (76). Um estudo intervencional observou o efeito do tratamento da AOS em pacientes com HR tanto agudamente como cronicamente. Onze indivíduos portadores de AOS e HR foram estudados durante uma noite em que foram monitorizados sem CPAP e com CPAP. Observou-se redução no pico de PA sistólica, pico da PA de pulso (sistólica menos diastólica), na PA sistólica média e PA de pulso média na noite com CPAP. Esses mesmos pacientes foram reavaliados após dois meses de uso do CPAP quando foi verificado redução da PA sistólica e diastólica de 24 horas, com redução nos componentes noturnos e diurnos da PA sistólica e componente noturno da PA diastólica(77). Outro estudo prospectivo avaliou 33 pacientes portadores de AOS e HR. Após três meses de tratamento com CPAP, observou-se redução na pressão arterial sistólica de 24 horas, diurna e noturna, sem alterações significantes na pressão arterial diastólica. Além disso, o tratamento com CPAP aumentou a porcentagem de pacientes que recuperaram o padrão de descenso noturno analisados pela MAPA(78). Outro estudo também avaliou redução da PA em pacientes portadores de AOS e HR com o tratamento com CPAP, dessa vez utilizando um grupo controle. Foram avaliados 96 pacientes com hipertensão resistente que realizaram polissonografia e MAPA. Esses pacientes foram alocados ao acaso em dois grupos: uso do CPAP com tratamento convencional e tratamento convencional somente. Após três meses, os indivíduos que utilizaram o CPAP, ao contrário dos que não usaram, mostraram uma redução na PA diastólica de 24 horas e melhora da sonolência diurna avaliada pela escala de Epworth. Aqueles que usaram o CPAP mais que 5,8 horas (mediana de tempo de uso) ainda tiveram melhores resultados com a redução da PA diastólica diurna, PA diastólica de 24 horas e PA sistólica e 24 horas. O grupo alocado para uso do CPAP evoluiu com aumento de pacientes com padrão de descenso noturno na MAPA(79). Esses estudos sugerem que o tratamento da AOS em pacientes com HR reduz os níveis pressóricos desses pacientes. Até onde sabemos, não existem estudos que avaliam se a queda de níveis pressóricos nesses pacientes se acompanha de melhora do desempenho cardíaco.

A avaliação cardíaca em pacientes com HR e AOS é ainda pouco estudada. Um estudo envolvendo 204 pacientes com HR investigou a presença de hiperaldosteronismo primário e AOS, além de ecocardiograma nesses pacientes. A presença de hiperaldosteronismo primário associou-se mais à hipertrofia excêntrica de ventrículo esquerdo enquanto que a AOS esteve mais associada à hipertrofia

concêntrica de ventrículo esquerdo. A tensão longitudinal global foi maior nos pacientes com AOS. A tensão longitudinal global é uma medida de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, obtida pela técnica de rastreamento de pontos através do ecocardiograma bidimensional (80). Em outro estudo, 155 pacientes (92 do sexo masculino e 63 do sexo feminino) com HR foram analisados com ecocardiografia, polissonografia, avaliações bioquímicas e MAPA. Quatro tipos de geometria de VE foram identificados com base no índice de massa de VE e espessura relativa da parede: normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia excêntrica e hipertrofia concêntrica. Hipertrofia concêntrica foi o tipo mais comum em pacientes com HR. Pressão arterial sistólica noturna e presença de AOS moderada e grave estavam associados a hipertrofia concêntrica independentemente (81). Nessa mesma população, também foi observado que disfunção sistólica estava independentemente associada à presença de AOS moderada e grave e pressão arterial diastólica noturna (82), enquanto a presença de síndrome metabólica e obesidade abdominal estavam independentemente associadas à disfunção diastólica (83).

2 JUSTIFICATIVA

A AOS frequentemente acomete indivíduos hipertensos e é considerada causa secundária de HAS. A AOS é ainda mais prevalente em indivíduos portadores de HR chegando a estar presente em cerca de 80% dessa população e também é uma condição que aumenta o risco cardiovascular. O uso do CPAP é considerado a principal modalidade de tratamento em pacientes com AOS. Além de mudanças de estilo de vida e o tratamento medicamentoso, poucas intervenções são efetivas em reduzir o risco cardiovascular de portadores de HR. A alta prevalência de AOS em portadores de HR torna fundamental a investigação dessa condição visto que o seu tratamento com CPAP pode reduzir o risco cardiovascular dos pacientes com HR. A disfunção cardíaca é um dos efeitos deletérios da pressão arterial elevada sobre o organismo e um marcador de risco cardiovascular. O ecocardiograma é um método confiável para avaliação da função cardíaca e acompanhamento de risco. Considerando a alta prevalência de AOS na população com HR e o alto risco cardiovascular desses indivíduos, é importante saber se o tratamento da AOS com CPAP reduz o risco cardiovascular desses pacientes analisado pelo ecocardiograma.

3 OBJETIVOS

- 1- Analisar os dados ecocardiográficos basais dos indivíduos com AOS e hipertensão arterial resistente (HR)
- 2- Avaliar os efeitos do tratamento da AOS moderada a grave em indivíduos com HR sobre os parâmetros ecocardiográficos

4 METODOLOGIA

4.1 População e local de estudo

Foram considerados inicialmente para tomar parte no estudo, pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica resistente (HR) em acompanhamento ambulatorial regular no Centro de Diabetes e Hipertensão, uma unidade de referência de Fortaleza, Brasil, que compareceram para consulta previamente agendada no período de outubro de 2011 a abril de 2013. O diagnóstico de HR foi confirmado por um dos pesquisadores através de entrevista com avaliação da medicação anti-hipertensiva em uso e adesão ao tratamento. O diagnóstico de HR era feito quando o paciente utilizava regularmente três medicações anti-hipertensivas, sendo uma delas um diurético e a medida da pressão arterial durante a consulta médica era igual ou superior a 140/90 mmHg e ainda nos pacientes em uso de quatro ou mais medicações anti-hipertensivas, independente do nível da pressão arterial durante a consulta ambulatorial. Em seguida, todos os pacientes foram submetidos à polissonografia completa, de noite inteira, no laboratório de sono do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), da Universidade Federal do Ceará, Brasil, e aqueles que foram diagnosticados com AOS, de grau moderado a grave (IAH ≥ 15) foram incluídos no estudo. Foram excluídos do estudo casos com história de insuficiência cardíaca grave, nefropatia ou pneumopatia crônica graves e de déficit cognitivo.

4.2 Instrumentos e Medidas

4.2.1 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - 24 horas

Os estudos de MAPA (Marquette, Tonoport V; GE Medical Systems IT Inc., Milwaukee, WI, USA) foram feitos com um aparelho de medida da pressão arterial adaptado à circunferência do braço do paciente. As medidas foram realizadas em intervalos de 20 minutos durante o dia e de 30 minutos durante a noite. Os parâmetros analisados foram a pressão arterial (PA) sistólica diurna e noturna média, PA diastólica diurna e noturna média e frequência cardíaca. Os pacientes foram

instruídos a registrar o horário em que dormiam e acordavam e esses dados foram usados para determinar os períodos diurno e noturno nos estudos de MAPA.

4.2.2 Ecocardiograma

Os exames foram realizados no intervalo entre 8:00 e 10:00 h da manhã, usando aparelhos Philips iE33 e GE S6 com sondas 2.0 – 4.0 MHz (Hewlett Packard Sonos 5500, Andover, MA). Os parâmetros foram medidos por pelo menos três ciclos cardíacos. Todos os ecocardiogramas foram realizados por somente dois examinadores, que não tinham conhecimento do grupo do paciente em cada visita. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo foi estimada pelo método Teicholz. Estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) pelo método Doppler foi realizada. Velocidade de pico do jato tricúspide regurgitante (V) foi determinada pelo Doppler para calcular a pressão sistólica de artéria pulmonar, usando a equação de Bernoulli simplificada (pressão sistólica ventricular direita = $4V^2$ + pressão atrial direita). Pressão atrial direita foi assumida de 10 mmHg. Para este estudo, hipertensão pulmonar foi definida como uma pressão sistólica de artéria pulmonar estimada de mais de 30 mmHg. Dados de função sistólica de VE e estrutura e dimensão diastólica final atrial esquerda também foram obtidas. Função diastólica de VE foi avaliada com ecocardiografia bidimensional e Doppler.

4.2.3 Polissonografia

O estudo do sono consistiu de uma polissonografia (PSG) completa de noite inteira, laboratorial assistida. A instalação dos exames foi realizada sempre pelo mesmo técnico, com habilitação e experiência na área, conforme recomendações internacionais anteriormente publicadas (95). Resumidamente, foi realizado monitoramento contínuo de eletroencefalograma (EEG; C4/A1, C3/A2), eletromiografia (EMG) de queixo e eletrooculograma (EOG) para estadiamento do sono. A saturação de oxihemoglobina (SpO₂) foi mensurada continuamente com um sensor de oximetria no dedo da mão. Esforços torácico e abdominal foram monitorados por cintas com sensor piezoelétrico. O fluxo de ar foi avaliado através da pressão da via aérea medido por cânula nasal e termistor. O ronco foi registrado através de um microfone colado à pele sobre a laringe. A análise dos registros foi realizada pelo pesquisador conforme recomendação internacional. (84). Apneias

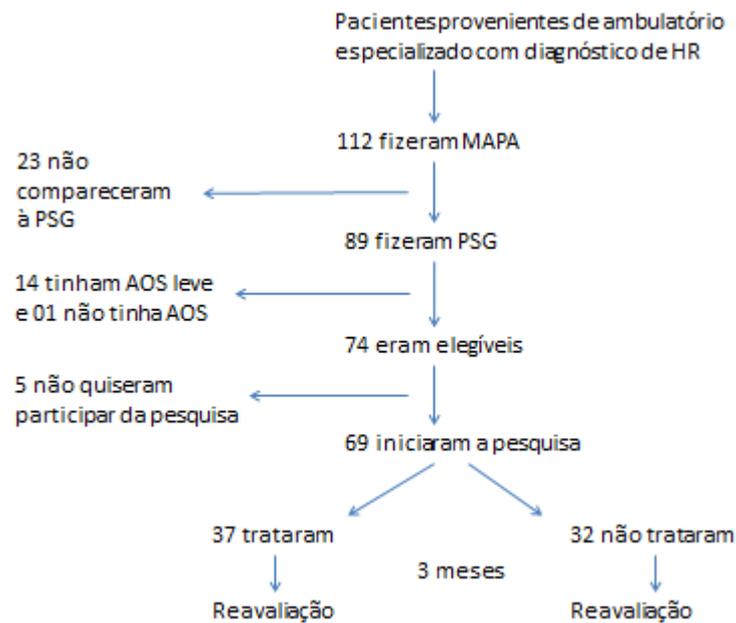
foram definidas como cessação de fluxo de ar, durando 10 s ou mais. Foram classificadas como centrais quando movimento toracoabdominal estava ausente; obstrutivas quando houve persistência dos movimentos toracoabdominal, ou mistas quando iniciam como apneias centrais e terminam como obstrutivas. Hipopneias foram definidas como uma redução do fluxo de ar discernível com movimento toracoabdominal durando 10 s ou mais associados com um microdespertar e/ou uma queda de SpO₂ de 3% ou mais. IAH foi definido como a soma do número de apneias e hipopneias por hora de sono. A titulação de CPAP foi realizada durante uma segunda PSG laboratorial de noite inteira, de acordo com recomendações publicadas anteriormente (96) e uma máscara nasal ou oronasal, acompanhada por um técnico treinado.

Indivíduos que demonstravam apenas centrais durante a titulação eram excluídos do estudo devido à conhecida menor aderência ao tratamento nessa população.

4.3 Protocolo Clínico

Pacientes com diagnóstico de HR e AOS moderada a grave foram submetidos a exame físico sumário, que incluiu determinação do peso e estatura para cálculo do índice de massa corporal [IMC = Peso (kg)/ Estatura² (m)], bem como, do perímetro cervical e foi realizada avaliação objetiva da função cardiovascular por ecocardiograma, conforme descrito anteriormente. Os estudos de MAPA foram realizados no início do estudo. Em seguida, os participantes foram alocados aleatoriamente, utilizando envelopes selados e opacos, em dois grupos: grupo de tratamento com CPAP (grupo T) e grupo sem intervenção (grupo C). Os pacientes alocados para tratamento com CPAP recebiam o aparelho (RespironicsREMstar®, Plus M Series w/C-flex™ Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA) para uso domiciliar com pressão fixa ajustada conforme o maior valor atingido durante 95% do tempo de uso na noite da titulação. Após três meses, todos os participantes foram reavaliados com ecocardiograma e MAPA (figura 2). A adesão ao CPAP foi avaliada pela média horária de uso diário durante todos os dias, dado adquirido pela leitura do cartão de memória dos aparelhos. O tratamento medicamentoso da HR foi mantido inalterado, em todos os casos, durante o período do estudo.

Figura 2 – Fluxograma de avaliação dos pacientes



Fonte: da pesquisa. Definição das abreviaturas: HR, hipertensão resistente; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial; PSG, polissonografia; AOS apneia obstrutiva do sono

4.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS versão 22.0. Os resultados foram descritos na forma de média + desvio padrão ou frequências (valores absolutos ou percentuais), quando apropriado. Foram usados o teste de Levene para examinar a igualdade de variâncias e o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade da amostra. O teste exato de Fisher, o teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas e o teste t de Student para dados de distribuição normal com variâncias iguais foram utilizados para comparar entre pares de grupos. As diferenças intragrupo do início ao final do estudo foram avaliadas com um teste t pareado. O nível de significância foi fixado em $P < 0,05$.

4.5 Aspectos Éticos

O protocolo clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (Protocolo No. 035.04.11). O estudo seguiu as

normas estabelecidas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

Todos os pacientes com diagnóstico de HR, acompanhados no ambulatório de HAS do Centro de Diabetes e Hipertensão foram chamados para avaliação no ambulatório de Medicina do Sono do Hospital Universitário Walter Cantídio. Cento e doze pacientes realizaram a MAPA. Oitenta e nove pacientes compareceram para estudo polissonográfico. Destes, um não tinha AOS ($IAH < 5$) e 14 tinham AOS leve ($5 \leq IAH < 15$). Dos 74 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, cinco retiraram seu consentimento para participar da pesquisa. Os pacientes restantes foram aleatoriamente alocados da seguinte forma: 37 indivíduos iniciaram tratamento com CPAP além do tratamento anti-hipertensivo (T) e 32 mantiveram apenas o tratamento anti-hipertensivo (C) (figura 2).

Na tabela 1, estão sumarizadas as características clínicas e polissonográficas dos pacientes incluídos no estudo. Não foi observada diferença entre os grupos, com exceção do perímetro cervical que, em média, foi maior nos indivíduos alocados para tratamento com CPAP.

Tabela 1 - Características gerais e antropométricas, grau de sonolência diurna, uso de medicamentos e parâmetros derivados da polissonografia em 69 pacientes, conforme alocação para tratamento ou não com CPAP

	Todos os pacientes N=69	Grupo controle N=32	Grupo CPAP N=37	P *
Gênero M/F	36/33	14/18	22/15	0.23
Idade, anos	57.7±12.2	59±11.9	55.8±12.3	0.17
IMC, kg/ m²	34.0±6.0	33.5±6.4	34.9±5.8	0.36
Perímetro cervical, cm	39.9±4.1	38.9±3.6	40.8±4.3	0.05
No. de drogas anti-hipertensivas	3.4±0.6	3.5±0.76	3.4±0.50	0.45
Eventos cardiovasculares prévios,	14 (20.2%)	7 (10.1%)	7 (10.1%)	1.0
Índice de microdespertar, eventos/h	30.4±19.0	27.1±11.7	33.6±23.8	0.17
IAH, eventos/h	41.8±23.1	37.0±17.9	46.7±27.7	0.15
IAH≥30.	45 (65.2%)	20 (62.5%)	23 (62.1%)	0.60
SpO₂ min, %	77.9±14.5	80.5±13.5	75.4±15.2	0.12
SpO₂<90%, min	20.0±34.2	15.0±39.3	24.6±28.6	0.26

Fonte: da pesquisa. Definição das abreviaturas: CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*; IMC, índice de massa corporal; SED, sonolência excessiva diurna; ESE, escala de sonolência de Epworth; IAH, índice de apneia/hipopneia; SpO₂, saturação da oxihemoglobina por oxímetro de pulso

*Valor de p referente a comparação entre grupos com e sem CPAP

Também não há diferença entre os grupos controle e tratado com CPAP com relação aos valores pressóricos basais (tabela 2). Não houve mudança no tratamento anti-hipertensivo durante o estudo. Observa-se que a pressão sistólica noturna média e a pressão diastólica noturna média estão acima dos valores considerados normais, que são 120 mmHg e 70 mmHg, respectivamente. Não se percebe o descenso noturno fisiológico da PA. Não se identifica redução da pressão arterial no grupo tratado com CPAP, após os três meses do estudo.

Tabela 2 - Valores pressóricos basais de todos os pacientes e valores basais e finais por grupos

	Valores basais (os 2 grupos)	Grupo T, basal	Grupo T, final	Grupo C, basal	Grupo C, final	p*
Pressão sistólica média em 24h, mm Hg	125 (16)	127 (14)	128 (17)	124 (20)	126 (21)	0.83
Pressão diastólica média em 24h, mm Hg	78 (11)	80 (10)	81 (12)	76 (12)	76 (11)	0.33
PAS média diurna	125 (17)	126 (15)	126 (14)	124 (20)	127 (20)	0.25
PAS média noturna	125 (17)	127 (14)	136 (16)	124 (21)	126 (25)	0.28
PAD média diurna	78 (11)	81 (11)	80 (12)	77 (13)	78 (13)	0.70
PAD média noturna	76 (11)	79 (11)	81 (12)	75 (11)	73 (13)	0.13

Fonte: da pesquisa. Definição das abreviaturas: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica

*Valor de p referente a comparação entre os grupos T e C, no momento basal

Não foi identificada diferença entre os grupos na avaliação basal (pré-intervenção) em nenhum dos parâmetros ecocardiográficos examinados. Para o conjunto dos participantes, os valores médios obtidos se revelaram dentro da faixa de referência, com exceção, apenas no sexo feminino, do valor médio de massa de VE, que foi de 176,66 g (valores de referência: 73 a 164 g) e do índice de massa de VE, com valor médio de 98,33 g/m² (valores de referência: 48 a 96 g/m²). Esses parâmetros permaneceram dentro da faixa de referência para o sexo masculino (respectivamente, 214,21 g, e 110,48 g/m²).

Após três meses, a função cardíaca dos pacientes foi reavaliada e o grupo T mostrou redução da PSAP e do diâmetro de VD e aumento da FEVE, em relação aos valores basais. Essas variações não foram observadas no grupo C (tabela 3). A média de uso diário do CPAP foi de 2:13.

Tabela 3 - Comparações entre medidas ecocardiográficas basais e após três meses em pacientes com hipertensão arterial resistente e apneia obstrutiva do sono tratados ou não com pressão positiva da via aérea

Variáveis	Controle			Tratamento		
	Basal	Sem CPAP (3 meses)	p	Basal	CPAP (3 meses)	p
DiâmetroAE (mm)	36.6±3.8	37.4±5.2	0.41	35.7±6.1	36.6±4.9	0.20
Diâmetro de VD (mm)	18.2±2.8	19.0±3.0	0.33	19.4±3.7	17.8±3.3	0.01*
Diâmetro diastólico final de VE (mm)	50.0±4.8	48.4±4.0	0.05	50.4±5.5	51.1±6.2	0.48
Espessura diastólica do septo (mm)	10.2±2.0	10.4±2.0	0.11	10.6±1.8	10.5±1.5	0.77
Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm)	9.9±2.0	10.1±2.0	0.06	10.5±1.9	10.2±1.6	0.31
Massa de VE (g)	192.5±75.3	183.8±51.4	0.22	204.5±53.8	205.5±58.8	0.92
Índice de massa de VE (g/m²)	104.7±32.8	101.1±22.2	0.18	108.0±28.7	106.6±25.9	0.79
FEVE (%)	67.5±4.0	69.0±3.8	0.23	65.5±5.0	67.3±4.6	0.03*
PSAP (mmHg)	29.1±5.0	29.8±5.5	0.31	31.7±5.5	28.3±2.6	0.02*

Fonte: da pesquisa. Definição das abreviaturas: AE – átrio esquerdo; FEVE - fração de ejeção de ventrículo esquerdo; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo; CPAP – *Continuous Positive AirwayPressure*
 Teste pareado amostrado de Student

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicam que indivíduos com AOS e HR apresentam melhora no desempenho cardíaco, caracterizado por aumento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, redução da pressão sistólica da artéria pulmonar e do diâmetro de ventrículo direito, após três meses de tratamento com CPAP.

No tempo basal, observa-se que, apesar das medidas de pressão arterial (PA) sistólica e diastólica média nas 24 horas encontrarem-se dentro da faixa da normalidade, as medidas noturnas de PA estão acima dos valores de referência (85). Além disso, não se verifica o descenso noturno fisiológico da PA, caracterizado por uma redução de pelo menos 10% dos níveis pressóricos durante o sono (85). Indivíduos que não mostram redução da PA durante o sono estão mais propensos a hipertrofia de VE, aumento de eventos cardiovasculares e proteinúria(86).

Após o tratamento com CPAP, não se detectou redução dos níveis pressóricos avaliados pela MAPA. Apesar de estudos mostrarem que os indivíduos com AOS e HR são mais propensos à redução da PA com o tratamento com CPAP em comparação aos hipertensos não resistentes(87), nosso estudo não confirmou essa observação. Uma possível explicação para esse fato é que os valores de PA basais não são muito elevados. Já foi demonstrado que um dos preditores de redução da PA com o tratamento com CPAP em pacientes hipertensos é a gravidade da hipertensão no início do tratamento(88).

Na amostra estudada, o índice médio de massa de VE na avaliação basal encontrava-se elevado nas pacientes do sexo feminino, em comparação a controles históricos, enquanto no sexo masculino encontrava-se próximo ao limite superior normal. A hipertrofia do ventrículo esquerdo é definida pelo aumento do seu índice de massa(89). Em estudo prévio, observou-se que a massa de VE e o índice de massa de VE eram maiores nos pacientes com AOS que naqueles sem AOS e sem HAS. Até mesmo os indivíduos portadores de AOS sem HAS tinham hipertrofia de VE. O estudo só avaliou indivíduos do sexo masculino (54). Outro estudo, que avaliou ambos os sexos, também mostrou índice de massa de VE maior em pacientes com AOS em comparação com indivíduos sadios (90).

Observam-se peculiaridades sobre o desenvolvimento de hipertrofia de VE entre os gêneros, provavelmente, mediadas por hormônios sexuais (98). Mulheres desenvolvem hipertrofia de VE mais tardiamente que homens, entretanto,

com consequências mais deletérias (91). A massa de VE é um forte preditor de mortalidade no sexo feminino (92). Entre pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, as mulheres mais frequentemente tem a fração de ejeção preservada. Por outro lado, disfunção sistólica é mais frequente no sexo masculino(93).

Entre os dados antropométricos, foi observada uma tendência a um maior perímetro cervical no grupo de pacientes alocados para tratamento com CPAP. O perímetro cervical é uma característica que pode estar associada à gravidade da AOS(94, 95).

No presente estudo, encontrou-se uma elevação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) nos hipertensos resistentes com AOS com o tratamento com CPAP. A FEVE representa a fração de sangue bombeada por esta câmara durante uma sístole. Essa medida é reconhecidamente preditora de mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio (96) e em pacientes com insuficiência cardíaca(97). A relação entre AOS e insuficiência cardíaca está bem estabelecida, tanto em pacientes com FEVE reduzida quanto naqueles com FEVE preservada(98). Indivíduos com insuficiência cardíaca podem agravar a AOS, devido ao deslocamento rostral de fluidos durante a noite e aumento da circunferência cervical (99). Foi observada disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em 7,7% de 169 pacientes consecutivamente diagnosticados com AOS. Doença coronariana não foi detectada nesses indivíduos (100). Estudos prévios mostraram melhora da FEVE após tratamento da AOS. Em 29 pacientes com diagnóstico de AOS sem insuficiência cardíaca, a medida da FEVE através de angiocardiografia por radionuclídeos evidenciou um aumento significativo após cerca de um ano de uso de CPAP. Esse aumento foi mais expressivo nos pacientes com menor FEVE basal (101). Outro estudo de 29 pacientes com AOS comparados a 12 controles saudáveis pareados por idade, IMC e histórico de tabagismo, sem comorbidade cardíaca prévia, observou que os pacientes com AOS tinham uma FEVE média menor que indivíduos do grupo controle, além de uma pior função diastólica. Os indivíduos com AOS foram submetidos a seis meses de tratamento com CPAP e reavaliados, observando-se melhora tanto da FEVE quanto da disfunção diastólica ao final do tratamento(102). Em pacientes com FEVE reduzida também se observa melhora após o tratamento com CPAP. Vinte e quatro pacientes com insuficiência cardíaca estável com FEVE reduzida e AOS foram alocados aleatoriamente em dois grupos: pacientes que continuaram a receber tratamento

medicamentoso para insuficiência cardíaca (controles) e pacientes que receberam tratamento com CPAP, além do tratamento medicamentoso. Após um mês, o grupo tratado com CPAP, ao contrário do grupo controle, apresentou elevação da FEVE, medida pelo ecocardiograma, em todos os participantes e o aumento médio foi significativo. Isto sugere que a redução da pós-carga, como consequência do tratamento da AOS, seja um dos mecanismos responsáveis pelo aumento da FEVE nesses pacientes, uma vez que também foi notada redução da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca (103). Em 40 indivíduos com insuficiência cardíaca e AOS, dos quais 19 utilizaram CPAP e 21 não utilizaram (controles), observou-se um significativo aumento da FEVE e redução nos níveis urinários de norepinefrina, assim como, melhora da qualidade de vida no grupo tratado com CPAP. A queda nos níveis de norepinefrina urinária sugere que a redução da atividade simpática seja um dos mecanismos responsáveis pela melhora da FEVE nesses pacientes (104). Essa informação foi replicada por outro estudo que avaliou os efeitos agudos e crônicos do CPAP em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica estável. Doze pacientes iniciaram o estudo e foram divididos em dois grupos: com AOS (n = 7) e sem AOS (n = 5). Todos os pacientes realizaram um ecocardiograma bidimensional ao início do estudo. Os pacientes com AOS realizaram outro ecocardiograma 45 minutos após o início do tratamento com CPAP, ainda acordados, e utilizaram o CPAP por sete semanas, em média. O grupo sem AOS não utilizou CPAP. Os dois grupos repetiram o ecocardiograma ao final do estudo. Agudamente, observou-se redução da frequência cardíaca, mas a FEVE também diminuiu durante o tratamento com CPAP. A reavaliação ao final do estudo mostrou um aumento da FEVE, comparado ao valor inicial. O grupo sem AOS não mostrou modificações em seus parâmetros ecocardiográficos em relação à avaliação inicial. Os autores sugerem que alterações de pré- e pós-carga do ventrículo direito e pré-carga de ventrículo esquerdo possam justificar a redução da FEVE geradas pela pressão positiva em vias aéreas quando aplicada agudamente (105). A melhora da disfunção autonômica cardiovascular pode ser um importante mediador do aumento da FEVE decorrente do tratamento da AOS. Em 19 pacientes com AOS e insuficiência cardíaca, alocados para tratamento com CPAP e medicação para insuficiência cardíaca ou somente para medicação para insuficiência cardíaca (controles), houve um aumento da FEVE e da variabilidade da frequência cardíaca no grupo tratado com CPAP após um mês, ao contrário do grupo controle. A variabilidade da frequência cardíaca é uma medida da

intensidade da modulação parassimpática da frequência cardíaca e sua redução está associada a um aumento da mortalidade em pacientes com doença cardiovascular. (106). Um estudo multicêntrico também com pacientes com distúrbios respiratórios do sono e insuficiência cardíaca confirma a melhora da FEVE com o tratamento com CPAP. Ao final do estudo, foi observada melhora da FEVE, principalmente nos indivíduos com FEVE > 30%, no grupo tratado com CPAP. O estudo sugere que algum grau de reserva miocárdica contrátil seja necessária para alcançar uma melhora da função cardíaca com o CPAP (107). O uso do CPAP pode promover benefícios cardiovasculares em pacientes com AOS por períodos mais prolongados com melhora dos parâmetros diastólicos após cinco anos de tratamento (108).

Porém, nem todos os estudos evidenciam melhora da FEVE com o tratamento da AOS. (109, 110). Entretanto, uma meta-análise sobre o efeito do CPAP na FEVE em indivíduos com AOS foi publicada em 2013. Foram encontrados 10 estudos apropriados para análise. Esses estudos relacionaram um total de 259 pacientes. Quatro estudos avaliaram pacientes somente com AOS e seis estudos avaliaram pacientes com AOS e insuficiência cardíaca. Uma melhora significativa da FEVE foi observada com o tratamento, sendo maior nos pacientes com AOS e insuficiência cardíaca (111).

Uma redução da pressão sistólica de artéria associada ao uso de CPAP foi evidenciada nos participantes do presente estudo, embora os níveis basais de pressão sistólica de artéria pulmonar, em média, estivessem normais. Existem evidências prévias de que os níveis elevados da pressão de artéria pulmonar na AOS reduzem-se com tratamento com CPAP. Foram estudados 29 indivíduos com diagnóstico de AOS com ecocardiograma validado por cateterismo direito. Um grupo controle de 12 indivíduos sem AOS, mas pareados por idade, IMC e histórico de tabagismo também foi avaliado. O grupo com AOS apresentou valores maiores de pressão de artéria pulmonar média. Os pacientes com AOS foram tratados por pelo menos seis meses com CPAP e reavaliados. Observou-se uma redução na pressão de artéria pulmonar média, inclusive entre os pacientes com AOS sem HP. O estudo não identificou correlação entre pressão de artéria pulmonar média e gravidade da AOS, e sim com marcadores da síndrome de obesidade-hipoventilação (IMC e a PaO₂ diurna). Entretanto, a redução da pressão de artéria pulmonar média após tratamento com CPAP aconteceu mesmo sem alteração do IMC desses pacientes,

sugerindo que a AOS participe no aumento da pressão de artéria pulmonar(112). Outro estudo avaliou 20 pacientes portadores de AOS através de ecocardiograma sob condições de fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 11%, 21% e 50%. As análises foram feitas no início do estudo e após um e quatro meses de tratamento com CPAP. Observou-se redução da pressão de artéria pulmonar com o uso do CPAP, que atingiu significância estatística com quatro meses de tratamento, sobretudo nos indivíduos que já tinham HP. Houve redução da pressão de artéria pulmonar com o tratamento em todos os níveis de FiO₂. A resposta constrictorahipóxica (medida pela diferença entre a pressão de artéria pulmonar com FiO₂ de 50% e com FiO₂ de 11%) reduziu-se após 4 meses de tratamento. A função diastólica de ventrículo esquerdo não se alterou com o tratamento, nas diversas frações inspiradas de oxigênio, assim como não se observou mudança na PaO₂ nem no peso dos pacientes durante o tratamento, enfatizando a disfunção endotelial com principal mecanismo de HP nesse estudo. A melhora da resposta vasoconstrictora hipóxica com o tratamento sugere que a reversibilidade da HP observada deva-se a uma melhora da disfunção endotelial ou do remodelamento vascular pulmonar, provavelmente causada pelos episódios de hipóxia intermitente(113). A redução da pressão de artéria pulmonar também foi observada em um estudo que utilizou o sham-CPAP, um aparelho de CPAP modificado para dispensar pressões insuficientes para efeito terapêutico, como placebo para o CPAP. Vinte e três portadores de AOS foram randomizados para receber CPAP ou sham-CPAP durante três meses e, sem intervalo, mudaram de tratamento, numa avaliação cruzada, por mais três meses. Foram recrutados 10 controles saudáveis. A avaliação da pressão de artéria pulmonar foi feita com ecocardiograma. Os pacientes com AOS tinham pressão sistólica de artéria pulmonar maior que os controles. A pressão sistólica de artéria pulmonar reduziu-se após tratamento com CPAP em comparação ao uso do sham-CPAP. A redução foi maior nos indivíduos com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo ou HP no início do estudo. Nesse estudo, nota-se também uma melhora nos marcadores ecocardiográficos de disfunção diastólica com o tratamento com CPAP em comparação com sham-CPAP, sugerindo que esse mecanismo influenciou na elevação de pressão de artéria pulmonar nesses pacientes.(114).

Todavia, nem todos os estudos mostram melhora da pressão de artéria pulmonar com tratamento da AOS. Um estudo acompanhou 65 pacientes com AOS durante cinco anos de tratamento com CPAP e avaliou pressão de artéria pulmonar

através de medida invasiva. Não se observou redução da pressão média da artéria pulmonar em repouso nem durante exercício, quando comparadas as medidas do início do estudo e após cinco anos. Porém, o valor médio da pressão média de artéria pulmonar no início do estudo já era normal (16 ± 5 mmHg). Além disso, 20% dos pacientes tinham um padrão espirométrico obstrutivo no início, sugerindo a presença de indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, outra causa de hipertensão pulmonar. Esses fatores podem ter diminuído o potencial para se demonstrar redução da pressão de artéria pulmonar com tratamento com CPAP.(115). No entanto, uma metanálise publicada recentemente foi favorável à redução da pressão de artéria pulmonar nos portadores de AOS quando tratados com CPAP. Seis estudos incluindo 181 pacientes foram analisados. O tratamento com CPAP variou de três a 71 meses nesses estudos. A medida da pressão de artéria pulmonar foi feita com ecocardiograma em cinco estudos e cateterização de artéria pulmonar em um estudo. O uso do CPAP nos indivíduos portadores de AOS foi associado a uma redução da pressão de artéria pulmonar (116).

Nota-se, por esses estudos, que os indivíduos com AOS apresentam HP com certa frequência e geralmente de leve intensidade. Várias condições associadas contribuem para esse aumento de pressão de artéria pulmonar como doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de obesidade-hipoventilação e disfunção diastólica de ventrículo esquerdo. Entretanto, a própria AOS pode produzir uma elevação mantida da pressão de artéria pulmonar por diversos mecanismos. Níveis de endotelina-1 foram maiores em 23 pacientes portadores de AOS em comparação com 66 controles saudáveis (117) assim como se observou redução desse conhecido vasoconstrictor da circulação pulmonar após uso de CPAP (118). Níveis séricos de nitrito-nitrato, derivados estáveis do vasodilatador óxido nítrico, encontravam-se reduzidos em pacientes com AOS e se elevaram após 12 semanas de tratamento com CPAP (119). Camundongos expostos tanto à hipóxia mantida quanto à hipóxia intermitente exibiram número maior de vasos pulmonares com muscularização excessiva em comparação a camundongos não expostos, assim como uma maior pressão sistólica ventricular direita(120). Micropartículas circulantes do sangue total de indivíduos com AOS induziram hiper-reatividade vascular, quando injetadas em aorta com endotélio funcional de camundongos. Micropartículas circulantes contribuem para o desenvolvimento e a progressão do câncer e podem se comportar como marcadores de várias condições, inclusive

disfunção vascular(121). Além da melhora da pressão de artéria pulmonar com o tratamento da AOS, nosso estudo mostrou redução do diâmetro de ventrículo direito (VD).Acredita-se que seja comum a presença de disfunção de VD em pacientes com AOS (122), embora, devido à complexa geometria do VD, essas alterações dificilmente são detectadas pelo ecocardiograma bidimensional. Um estudo avaliou 28 pacientes com AOS através de ecocardiograma com Doppler tecidual. Dezoito indivíduos sem AOS e pareados por idade, gênero e IMC foram utilizados como controles. Diâmetro diastólico final de VD maior e presença de disfunção diastólica de VD foram observados no grupo com AOS em comparação com o grupo controle. O uso de CPAP durante seis meses reduziu o diâmetro diastólico final de VD e melhorou medidas de disfunção diastólica de VD nos pacientes que aderiram ao tratamento (122). Possíveis mecanismos responsáveis pela disfunção de VD incluem elevação da pressão de artéria pulmonar, disfunção de ventrículo esquerdo, aumento da atividade simpática e hipertensão sistêmica. Entretanto, mesmo em pacientes não hipertensos foi demonstrada associação da AOS com disfunção de VD. Foram estudados quatro grupos: 20 indivíduos com AOS somente, 20 indivíduos com hipertensão arterial sistêmica sem AOS, 16 indivíduos com AOS e hipertensão arterial sistêmica e 21 indivíduos sem qualquer dessas condições como controles. Os participantes realizaram o ecocardiograma bidimensional com Doppler e fluxo a cores acrescido do uso do Doppler tecidual. Pacientes com hipertensão pulmonar foram excluídos. Foi observada disfunção tanto sistólica como diastólica de VD em pacientes com AOS em comparação aos controles, independente da presença de hipertensão arterial sistêmica. Ao excluir pacientes com hipertensão pulmonar e analisar pacientes com AOS sem hipertensão arterial sistêmica, esse estudo sugere que mecanismos intrínsecos à AOS também sejam responsáveis pela disfunção de VD (123). Nosso estudo mostra que indivíduos hipertensos resistentes com AOS aumentaram FEVE, reduziram a PSAP e reduziram diâmetro de VD com o uso do CPAP. As evidências já apresentadas mostram que a AOS pode alterar cada uma dessas medidas individualmente, por mecanismos diversos. Porém, é possível que a redução da PSAP e do diâmetro de VD sejam decorrentes da melhora do desempenho do ventrículo esquerdo, ou seja, da FEVE que, embora de pequena magnitude, foi estatisticamente significativa. Entre as causas de aumento da pressão de artéria pulmonar está a disfunção de VE (20). Apesar de não haver disfunção sistólica entre os indivíduos estudados, observou-se um aumento da FEVE com o

tratamento da AOS em relação ao valor basal. A melhora da função sistólica de VE pode ter reduzido a pressão arterial pulmonar pós-capilar e, conseqüentemente, as dimensões de VD.

É sabido que o uso de pressão positiva em vias aéreas por si só pode melhorar a função cardíaca e seu uso na prática clínica já é bastante difundido em situações de edema pulmonar cardiogênico, não só pelo efeito pressórico alveolar mas também pela redução da pressão transmural cardíaca (124). Contudo, esses efeitos rapidamente esvaecem após a retirada da pressão positiva. A presença desses efeitos detectada pelo ecocardiograma horas após o despertar sugere que essas alterações não sejam diretamente relacionadas ao uso da pressão positiva e sim ao tratamento da AOS. Apesar do tempo relativamente curto do estudo (três meses) em comparação ao observado em intervenções que somente reduzem a pressão arterial, mudanças significativas foram encontradas nos parâmetros ecocardiográficos, sugerindo que o efeito do tratamento com CPAP atue por diferentes vias: controle de fenômenos associados a AOS (hipóxia-reoxigenação, tração miocárdica cíclica e surtos adrenérgicos) e redução da pós-carga associada a diminuição da pressão arterial. Como, no presente estudo, não encontramos redução da pressão arterial, acreditamos que a melhora nos parâmetros ecocardiográficos se deva ao controle da AOS.

É comum a presença de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais em pacientes com HR (80) e essas anormalidades são indicativas de um maior risco cardiovascular (45). A AOS é muito frequente nessa população e pode, independentemente, alterar função e estrutura cardíaca. Os resultados do nosso estudo sugerem que o tratamento da AOS, ao melhorar FEVE, PSAP e diâmetro de VD, possa reduzir o risco cardiovascular desses pacientes. Esse estudo não investigou os mecanismos através dos quais o tratamento da AOS melhorou esses parâmetros. Diminuição da atividade simpática, das variações excessivas da pressão transmural miocárdica, do estresse oxidativo, da disfunção endotelial ou do remodelamento vascular são prováveis mecanismos que deverão ser abordados por outros estudos.

Até onde sabemos esse é o primeiro estudo que demonstra melhora da função e anatomia cardíaca em pacientes com HR e AOS após tratamento com CPAP. A melhora da FEVE e da pressão de artéria pulmonar sinaliza uma diminuição do risco cardiovascular nesses pacientes. Faz-se necessário enumerar

algumas limitações do estudo. A medida da pressão de artéria pulmonar pelo ecocardiogramatranstorácico só pode ser estimada em pacientes com refluxo tricúspide, o que limitou a avaliação desse parâmetro a 23 pacientes. Além disso, a utilização de técnicas invasivas forneceria valores mais fidedignos do que o ecocardiograma. Porém, mesmo com essas limitações e a avaliação de cardiologistas cegos ao tratamento dos pacientes, foi observada redução da PSAP. Ao nosso ver, isso reforça que essa melhora foi significativa. Além do mais, um estudo que avaliou retrospectivamente dados de 310 pacientes que realizaram tanto o ecocardiograma como cateterismo mostrou uma forte correlação entre os dois métodos na avaliação da pressão de artéria pulmonar ($r = 0,80$ e $p < 0,00001$) (125). Outra limitação foi a baixa adesão ao tratamento. A média de uso diário foi de 2,13 horas. Apesar de toda orientação dada aos pacientes na entrega do aparelho e em ligações telefônicas durante o estudo, acreditamos que o baixo nível econômico-cultural da nossa população seja responsável pela baixa aderência ao tratamento. Aderência ao CPAP é definida como seu uso por mais que quatro horas por noite (126). No entanto, foi demonstrado que uma menor duração de tratamento também pode beneficiar indivíduos com AOS, inclusive com melhor sobrevida entre pacientes que usam de uma a seis horas em comparação aos que usam menos que uma hora por noite(127).Além disso, nosso estudo espelha a realidade do tratamento da AOS, no qual a adesão ao CPAP é um dos maiores desafios. Estudos epidemiológicos estimam que apenas 30 a 60% dos pacientes aderem ao tratamento(128).Outra limitação foi a não adoção de um tratamento placebo para o grupo que não utilizou CPAP. Os participantes sabiam se estavam sendo tratados ou não e isso pode ter influenciado nos desfechos pesquisados. O sham-CPAP é um CPAP que utiliza pressões subterapêuticas e é amplamente utilizado em pesquisa como o placebo do CPAP. Entretanto, há controvérsias sobre se o sham-CPAP seria um verdadeiro placebo visto que ele não seria exatamente uma intervenção inócua. Um estudo utilizando polissonografia para comparar uma noite com sham-CPAP e uma noite sem sham-CPAP em pacientes com AOS leve a moderada mostrou diferenças entre as noites. Apesar de considerada clinicamente insignificante, a noite de sono com sham-CPAP se caracterizou por um maior IAH com dessaturações, maior índice de dessaturações da oxihemoglobina, menor eficiência do sono e maior índice de despertares, entre outras diferenças estatisticamente significantes, em comparação com a noite sem sham-CPAP(129).Os médicos que realizaram o

ecocardiograma estavam cegos em relação ao grupo ao qual pertenciam os pacientes. A nosso ver, isso minimizou influências indesejáveis sobre os desfechos pesquisados. Por fim, o número de pacientes avaliados no estudo foi relativamente pequeno. Estudos com populações maiores são necessários.

7 CONCLUSÃO

- 1) O tratamento com CPAP em pacientes com AOS moderada a grave e HR durante três meses resultou em melhora do desempenho cardíaco demonstrada pelo aumento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, redução da pressão sistólica da artéria pulmonar e do diâmetro de ventrículo direito.
- 2) Os valores basais médios de massa de VE e índice de massa de VE estavam elevados em indivíduos com AOS moderada a grave e HR do sexo feminino e não do sexo masculino

REFERÊNCIAS

- 1 SHAMSUZZAMAN, A. S; GERSH, B. J.; SOMERS, V. K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. **Jama**. [Chicago], v.14, n.290, p., 2003
- 2 DRAGER, L.F.; POLOTSKY, V.Y.; LORENZI-FILHO, G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. **Chest**, Toronto, v. 140, n. 2, p. 534-42, 2011.
- 3 YAMAUCHI, M. *et al.* Oxidative stress in obstructive sleep apnea. **Chest**, Toronto, v. 127, n. 5, p. 1674-9, 2005.
- 4 LAVIE, L. *etal.* Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. **Journal of molecular neuroscience : MN**, Heidelberg, v. 21, n. 1, p. 57-63, 2003
- 5 KENT, B.D; RYAN, S.; MCNICHOLAS, W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. **Respiratory physiology & neurobiology**, [S.l.], v. 178, n. 3, p. 475-81, 2011.
- 6 TARANTO MONTEMURRO, L. *et al.* Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. **Journal of clinical sleep medicine : JCSM** : official publication of the American Academy of Sleep Medicine, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 271-6, 2014.
- 7 YUMINO, D. *et al.* Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [New York], v. 187, n. 4, p. 433-8, 2013.
- 8 LURIE, A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. **Advances in cardiology**, New York, v. 46, p. 197-266, 2011.
- 9 NAMTVEDT, S.K. *et al.* Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). **The American journal of cardiology**, [S.l.], v. 108, n. 8, p. 1141-6, 2011.
- 10 KASAI, T.; BRADLEY, T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.l.], v. 57, n. 2, p. 119-27, 2011.
- 11 YAGGI, H.K. *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **The New England journal of medicine**, [Massachusetts], v.353, n. 19, p. 2034-41, 2005.
- 12 SORAJJA, D. *et al.* Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. **Chest**, Toronto, v. 133, n. 4, p. 927-33, 2008.

13 GAMI, A.S. *et al.* Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. **The New England journal of medicine**, [Massachusetts], v. 352, n. 12, p. 1206-14, 2005.

14 SOMERS, V.K. *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.l.], v. 52, n. 8, p. 686-717, 2008.

15 PEPPERELL, J.C. *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. **Lancet**, v. 359, n. 9302, p. 204-10, 2002.

16 MARIN, J.M. *et al.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. **Jama**, [Chicago], v. 307, n. 20, p. 2169-76, 2012.

17 HAENTJENS, P. *et al.* The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. **Archives of internal medicine**, [S.l.], v. 167, n. 8, p. 757-64, 2007.

18 FAVA, C. *et al.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, Toronto, v. 145, n. 4, p. 762-71, 2014.

19 ALAJMI, M. *et al.* Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Lung**, v. 185, n. 2, p. 67-72, 2007.

20 GALIE, N. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European heart journal**, Oxford, v. 30, n. 20, p. 2493-537, 2009.

21 WEITZENBLUM, E. *et al.* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **The American review of respiratory disease**, New York, v. 138, n. 2, p. 345-9, 1988.

22 LAKS, L. *et al.* Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. **The European respiratory journal**, Sheffield, v. 8, n. 4, p. 537-41, 1995.

23 CHAOUAT, A. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. **Chest**, Toronto, v. 109, n. 2, p. 380-6, 1996.

- 24 SANNER, B.M. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Archives of internal medicine**, [S.l.], v. 157, n. 21, p. 2483-7, 1997.
- 25 PEPPARD, P.E. *et al.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. **The New England journal of medicine**, [Massachusetts], v. 342, n. 19, p. 1378-84, 2000.
- 26 BADY, E. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. **Thorax**, London, v. 55, n. 11, p. 934-9, 2000.
- 27 MANCIA, G. *et al.* 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). **European heart journal**, [Oxford], v. 34, n. 28, p. 2159-219, 2013.
- 28 JAMES, P.A. *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**, [Chicago], v. 311, n. 5, p. 507-20, 2014.
- 29 COSTANZO, S. *et al.* Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction--the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 26, n. 12, p. 2303-11, 2008.
- 30 MOZAFFARIAN, D. *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. **Circulation**, Massachusetts, v. 131, n. 4, p. 434-41, 2015
- 31 BEEVERS, G.; LIP, G.Y, O'BRIEN, E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. **Bmj**, London, v. 322, n. 7291, p. 912-6, 2001.
- 32 BOLIVAR, J.J. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. **International journal of hypertension**, Oxford, ano 2013, p. 547-809.
- 33 FLAD, R. *et al.* Archaeological and chemical evidence for early salt production in China. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Rockville, v. 102, n. 35, p. 12618-22, 2005.
- 34 DIBONA, G.F.; ESLER, M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. **American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology**, [Rockville], v. 298, n. 2, p. R245-53, 2010.
- 35 FERDINAND, K.C.; TOWNSEND, R.R. Hypertension in the US Black population: risk factors, complications, and potential impact of central aortic pressure on effective treatment. **Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy**, [Rockville], v. 26, n. 2, p. 157-65, 2012.

- 36 CHOBANIAN, A.V. *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **Jama**, [Chicago], v. 289, n. 19, p. 2560-72, 2003.
- 37 OMURA M. *et al.* Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, [S.l.] v. 3, n. 27, p. 193-202, 2004.
- 38 ANDERSON, G.H.; JR., BLAKEMAN, N.; STREETEN, D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 12, n.5, p. 609-15, 1994.
- 39 STAESSEN, J.A. *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. **Jama**, [Chicago], v. 282, n. 6, p. 539-46, 1999.
- 40 BIANCHI, S. *et al.* Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. **American journal of hypertension**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 23-9, 1994.
- 41 FERRARA, A.L. *et al.* Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. **American journal of hypertension**, Oxford, v. 11, p. 1352-7, 1998.
- 42 ROUTLEDGE, F.S.; MCFETRIDGE-DURDLE, J.A.; DEAN, C.R. Canadian Hypertension S. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. **The Canadian journal of cardiology**, Montreal, v. 23, n. 2, p. 132-8, 2007.
- 43 KARIO, K. *et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. **Hypertension**, [S.l.], v. 38, n. 4, p. 852-7, 2001.
- 44 ETO, M. *et al.* Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 1-7, 2005.
- 45 KOREN, M. J. *et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 114, n. 5, p. 345-52, 1991.
- 46 ABHAYARATNA, W.P. *et al.* Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. **Journal of the American College of Cardiology**, **Journal of the American College of Cardiology**, [S.l.], v. 47, n. 12, p. 2357-63, 2006.
- 47 ZHANG, W, SI, L.Y. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. **Upsala journal of medical sciences**, Singapore, v. 117, n. 4, p. 370-82, 2012.

48 LOREDO, J.S.; ANCOLI-ISRAEL, S.; DIMSDALE, J.E. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. **American journal of hypertension**, Oxford, v. 14, p. 887-92, 2001.

49 HLA, K.M. *et al.* Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. **Sleep**, Oxford, v.31, n. 6, p. 795-800, 2008.

50 HLA, K.M. *et al.* The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. **Chest**, Toronto, v. 122, n. 4, p. 1125-32, 2002.

51 BAGUET, J.P. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 26, n. 5, p. 885-92, 2008.

52 MORGAN, T.O. *et al.* Cardiac hypertrophy depends upon sleep blood pressure: a study in rats. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 18, n. 4, p. 445-51, 2000.

53 AMIN, R.S. *et al.* Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. **American journal of respiratory and critical care medicine**. v. 165, n. 10, p. 1395-9, 2002.

54 HEDNER, J.; EJNELL, H.; CAIDAHL, K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 8, n. 10, p. 941-6, 1990.

55 CLOWARD, T.V. *et al.* Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. **Chest**, Toronto, v. 124, n. 2, p. 594-601, 2003.

56 GAMI, A.S. *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. **Circulation**, Massachusetts, v. 110, n. 4, p. 364-7, 2004.

57 KIM, S.M. *et al.* Impact of obstructive sleep apnea on left atrial functional and structural remodeling beyond obesity. **Journal of cardiology**, [S.l.], v. 60, n. 6, p. 475-83, 2012.

58 KHAN, A. *et al.* Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. **Sleep & breathing = Schlaf & Atmung**, Rockville, v. 12, n. 2, p. 141-7, 2008.

59 LOGAN, A.G. *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 19, n. 12, p. 2271-7, 2001.

60 MARTINEZ-GARCIA, M.A. *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. **Archivos de bronconeumologia**, Barcelona, v. 42, n. 1, p. 14-20, 2006.

- 61 GONCALVES, S.C. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. **Chest**, Toronto, v. 132, n. 6, p. 1858-62, 2007.
- 62 GADDAM, K.K. et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. **Archives of internal medicine**, Rockville, v. 168, n. 11, p. 1159-64, 2008.
- 63 DAUGHERTY, S.L. *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. **Circulation**, Massachusetts, v. 125, n. 13, p. 1635-42, 2012.
- 64 URBAN, D. *et al.* Treating resistant hypertension: role of renal denervation. **Integrated blood pressure control**, v. 6, p. 119-28, 2013.
- 65 CUSPIDI, C. *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 19, n. 11, p. 2063-70, 2001.
- 66 CALHOUN, D.A. *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**, [S.l.], v. 51, n. 6, p. 1403-19, 2008.
- 67 DE LA SIERRA A. *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. **Hypertension**, [S.l.], v. 57, n. 5, p. 898-902, 2011.
- 68 PEDROSA, R.P. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. **Hypertension**, [S.l.], v. 58, n. 5, p. 811-7, 2011.
- 69 MUXFELDT, E.S.; CARDOSO, C.R.; SALLES, G.F. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. **Archives of internal medicine**, [S.l.], v. 169, n. 9, p. 874-80, 2009.
- 70 DEVEREUX, R.B. *et al.* Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. **Jama** [Chicago], v. 292, n. 19, p. 2350-6, 2004.
- 71 DAHLOF, B.; PENNERT, K.; HANSSON, L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. **American journal of hypertension**, Oxford, v. 5, n. 2, p. 95-110, 1992.
- 72 MAHFOUD, F. *et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. **Circulation**, Massachusetts, v. 123, n. 18, p. 1940-6, 2011.
- 73 BRANDT, M.C. *et al.* Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.l.], v. 59, n. 10, p. 901-9, 2012.

- 74 GADDAM, K. *et al.* Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. **Hypertension**, [S.I.], v. 55, n. 5, p. 1137-4, 2010.
- 75 GOTTLIEB, D.J. *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. **Circulation**, Massachusetts, v. 122, n. 4, p. 352-60, 2010.
- 76 DERNAIKA, T.A.; KINASEWITZ, G.T.; TAWK, M.M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. **Journal of clinical sleep medicine** : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine, Rockville, v. 5, n. 2, p. 103-7, 2009.
- 77 LOGAN, A.G. *et al.* Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. **The European respiratory journal**, Sheffield, v. 21, n. 2, p. 241-7, 2003.
- 78 MARTINEZ-GARCIA, M.A. *et al.* Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. **The European respiratory journal**, Sheffield, v. 29, n. 5, p. 951-7, 2007.
- 79 LOZANO, L. *et al.* Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 28, n. 10, p. 2161-8, 2010.
- 80 PREJBISZ, A. *et al.* Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension. **Endokrynologia Polska**, Gdańsk, v. 64, n. 5, p. 363-7, 2013.
- 81 Dobrowolski, P. *et al.* Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. **Hypertension research** : official journal of the Japanese Society of Hypertension, Rockville, v. 38, n. 8, p. 545-50, 2015.
- 82 DOBROWOLSKI, P. *et al.* Independent association of obstructive sleep apnea with left ventricular geometry and systolic function in resistant hypertension: the RESIST-POL study. **Sleep medicine**, [S.I.], v. 15, n. 11, p. 1302-8, 2014.
- 83 DOBROWOLSKI, P. *et al.* Factors associated with diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension: resist-POL study. **American journal of hypertension**, Oxford, v. 28, n. 3, p. 307-11, 2015.
- 84 BERRY, R. B. *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. **Journal of clinical sleep medicine** : JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine, Rockville, v. 8, n. 5, p. 597-619, 2012.

- 85 O'BRIEN, E. *et al.* Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? **Hypertension**, [S.l.], v. 62, n. 6, p. 988-94, 2013.
- 86 MAHABALA, C. *et al.* Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? **Vascular health and risk management**, London, v. 9, p. 125-33, 2013.
- 87 IFTIKHAR, I.H. *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 32, n. 12, p. 2341-50, 2014.
- 88 Campos-Rodriguez, F. *et al.* Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. **Chest**, Toronto, v. 132, n. 6, p. 1847-52, 2007.
- 89 PARK, J.S. *et al.* Left ventricular hypertrophy on long-term cardiovascular outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. **Clinical and experimental hypertension**, [S.l.] ,p. 1-6, 2015.
- 90 BUTT, M. *et al.* Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. **Circulation Heart failure**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 226-33, 2012.
- 91 LIAO, Y. *et al.* Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. **Circulation**, Massachusetts, v. 92, n. 4, p. 805-10, 1995.
- 92 REGITZ-ZAGROSEK, V. *et al.* Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. **Circulation journal** : official journal of the Japanese Circulation Society, Tokyo, v. 74, n. 7, p. 1265-73, 2010.
- 93 OWAN, T.E. *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. **The New England journal of medicine**, , [Massachusetts], v. 355, n. 3, p. 251-9, 2006.
- 94 KAWAGUCHI, Y. *et al.* Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. **Obesity**, Condado de Montgomery, v. 19, n. 2, p. 276-82, 2011.
- 95 MEDEIROS, C.A. *et al.* Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, Barueri, v. 57, n. 5, p. 559-64, 2011.
- 96 ODEMUYIWA, O. *et al.* Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, Singapore, v. 68, n. 5, p. 434-9, 1991.
- 97 VASAN, R.S. *et al.* Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-

based cohort. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.I.], v. 33, n. 7, p. 1948-55, 1999.

98 BITTER, T. et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. **European journal of heart failure**, [S.I.], v. 11, n. 6, p. 602-8, 2009.

99 YUMINO, D. et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. **Circulation**, Massachusetts, v. 121, n. 14, p. 1598-605, 2010.

100 LAABAN, J.P. et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Chest**, Toronto, v. 122, n. 4, p. 1133-8, 2002.

101 KRIEGER, J. et al. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. **Chest**, Toronto, v. 100, n. 4, p. 917-21, 1991.

102 ALCHANATIS, M. et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **The European respiratory journal**, Sheffield, v. 20, n. 5, p. 1239-45, 2002.

103 KANEKO, Y. et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 13, p. 1233-41, 2003.

104 MANSFIELD, D.R. et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. **American journal of respiratory and critical care medicine**, Bellevue, v. 169, n. 3, p. 361-6, 2004.

105 JOHNSON, C.B. et al. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. **The Canadian journal of cardiology**, Montreal, v. 24, n. 9, p. 697-704, 2008.

106 GILMAN, M.P. et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. **Clinical science**, London, v. 114, n. 3, p. 243-9, 2008.

107 EGEEA, C.J. et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. **Sleep medicine**, [S.I.], v. 9, n. 6, p. 660-6, 2008.

108 BILGE, A.R. et al. The effect of long-term continuous positive airway pressure treatment on systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a five year observational study. **Anadolu kardiyoloji dergisi** : AKD = the Anatolian journal of cardiology, Rockville, v. 14, n. 3, p. 265-71, 2014.

109 HOEKEMA, A. et al. Effects of oral appliances and CPAP on the left ventricle and natriuretic peptides. **International journal of cardiology**, [S.I.], v. 128, n. 2, p. 232-9, 2008.

- 110 SMITH, L. A. *et al.* Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. **European heart journal**, Oxford, v. 28, n. 10, p. 1221-7, 2007.
- 111 SUN, H. *et al.* Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. **PloS one**, [S.l.], v. 8, n. 5, p. e62298, 2013.
- 112 ALCHANATIS, M. *et al.* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. **Respiration**; international review of thoracic diseases, [Berna], v. 68, n. 6, p. 599-72, 2001.
- 113 SAJKOV, D. *et al.* Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 165, n. 2, p. 152-8, 2002.
- 114 ARIAS, M.A. *et al.* Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. **European heart journal**, Oxford, v. 27, n. 9, p. 1106-13, 2006.
- 115 CHAOUAT, A. *et al.* Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. **The European respiratory journal**, Sheffield, v. 10, n. 11, p. 2578-82, 1997.
- 116 SUN, X. *et al.* Continuous positive airway pressure is associated with a decrease in pulmonary artery pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. **Respirology**, Rockville, v. 19, n. 5, p. 670-4, 2014.
- 117 SAARELAINEN, S. *et al.* Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. **Endothelium** : journal of endothelial cell research, [Singapore], v. 5, n. 2, p. 115-8, 1997.
- 118 PHILLIPS, B.G. *et al.* Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. **Journal of hypertension**, Oxford, v. 17, n. 1, p. 61-6, 1999.
- 119 CIFTCI, T.U. *et al.* Consequences of hypoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Annals of Saudi medicine**, Riyadh, v. 31, n. 1, 2011.
- 120 FAGAN, K.A. Selected Contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. **Journal of applied physiology**, [S.l.], v. 90, n. 6, p. 2502-7, 2001.
- 121 TUAL-CHALOT, S. *et al.* Circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea enhance vascular contraction: mandatory role of the endothelium. **The American journal of pathology**, [S.l.], v. 181, n. 4, p. 1473-82, 2012.

- 122 BAYRAM, N.A. *et al.* Effects of continuous positive airway pressure therapy on right ventricular function assessment by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Echocardiography**, Mumbai, v.25, n. 10, p. 1071-8, 2008.
- 123 TAVIL, Y. *et al.* Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. **The international journal of cardiovascular imaging**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 469-77, 2007.
- 124 AGARWAL, R. *et al.* Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. **Postgraduate medical journal**, [S.l.], v. 81, n. 960, p. 637-43, 2005.
- 125 LAFITTE, S. *et al.* Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography: a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. **Journal of the American Society of Echocardiography** : official publication of the American Society of Echocardiography, Berlim, v. 26, n. 5, p. 457-63, 2013.
- 126 WEAVER, T.E. *et al.* Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 2, p. 173-8, 2008.
- 127 CAMPOS-RODRIGUEZ, F. *et al.* Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. **Chest**, Toronto, v. 128, n. 2, p. 624-33, 2005.
- 128 LO BUE, A. *et al.* Usefulness of reinforcing interventions on continuous positive airway pressure compliance. **BMC pulmonary medicine**, London, p. 14-78, 2014.
- 129 RODWAY, G.W. *et al.* Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. **Sleep**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 260-6, 2010.