

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



TESE DE DOUTORADO

“Efeito Anti-hipertensivo de CPAP em Pacientes com Hipertensão Arterial  
Resistente e Apneia Obstrutiva do Sono: Um Ensaio Clínico  
Randomizado”

Aluna: Ana Claudia Tonelli de Oliveira

Orientador: Professor doutor Flávio Danni Fuchs

Coorientador: Professor doutor Denis Martinez

Porto Alegre, Agosto de 2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



TESE DE DOUTORADO

Ana Claudia Tonelli de Oliveira  
Orientador: Prof Dr Flávio Danni Fuchs  
Coorientador: Prof Dr Denis Martinez

*Tese de doutorado apresentada em cumprimento à exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do sul para obtenção do grau de Doutor.*

Porto Alegre, Agosto de 2013



BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager**

Professor colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lúcia Campos Pellanda**

Professora colaboradora da Universidade Federal de Ciências da Saúde de  
Porto Alegre

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da  
Fundação Universitária de Cardiologia

**Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves**

Professor colaborador da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Ao Gustavo, que há 22 anos me faz buscar o meu melhor a cada dia. Anjo, a ti dedico este trabalho, sem teu incentivo e sem teu apoio eu não teria nem começado. Obrigada pelo esforço que fizeste para que eu mantivesse foco.*

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Flávio, que inspirado pelo prof. Eduardo Krieger, saiu da bancada e partiu num caminho sem volta para fazer o Brasil crescer na pesquisa clínica e avançar no conhecimento científico. É um privilégio ser sua aluna. Thoreau expressa bem o professor que és:

“I know of no more encouraging fact than the unquestionable ability of man to elevate his life by a conscious endeavor. It is something to be able to paint a particular picture, or to carve a statue, and so to make a few objects beautiful; but is far more glorious to carve and paint the very atmosphere and medium through which we look, which morally we can do. To affect the quality of the day, that is the highest of arts.”

Ao professor Denis Martinez, por sua inteligência e criatividade que foram essenciais para a concepção e execução deste estudo.

À Daniela Massierer, incansável pesquisadora, que de corpo e alma se entregou voluntariamente a este trabalho, permanecendo fiel até o final. Dani, sem tua ajuda não teria sido possível, obrigada por acreditares.

Aos colaboradores voluntários e bolsistas que ao longo destes anos ajudaram em etapas importantes na realização deste estudo: Ana, Fernando, Carolina, Flavia e Vicente.

À Andrea Rambo, secretária do centro de pesquisa clínica, por ter sido sempre gentil com nossos pacientes e prestativa em nossas solicitações.

Ao PPG em cardiologia e ciências cardiovasculares UFRGS, em especial à professora Sandra Fuchs, incansável na busca da qualidade e melhoria do programa.

À Sirlei Reis, com conhecimento de todas as etapas do programa de doutorado e trabalhando com amor, tornou minha vida de aluna muito mais fácil.

Ao professor Jorge Pinto Ribeiro, *in memoriam*, por ter acreditado, quando este ainda era um projeto na fase de seleção para o doutorado.

Ao Miguel Gus, cuja participação foi fundamental neste estudo, tua inteligência, experiência e ética, nos fizeram crescer como pessoas e cientificamente.

Ao querido amigo Sandro Cadaval, por ter estudado este assunto quando quase nada se sabia e por ter começado a busca da prova de conceito. Tu acreditaste que eu tinha capacidade para executar estas ideias, abriste portas e me mostraste o caminho. A ti serei sempre grata: "What you get by achieving your goals is not as important as what you become by achieving your goals" (Thoreau)

Aos pacientes, sujeitos da pesquisa, sem os quais não haveria porque avançar, são meio e fim. Infinitamente grata por entenderem a importância do estudo e contribuírem voluntariamente para o avanço da ciência.

Aos meus amigos e colegas que entenderam meu afastamento.

Aos meus pacientes do consultório, que respeitaram e compreenderam minhas restrições de horários na reta final.

À minha sogra Zica, por sempre estar disponível e feliz em ajudar.

Ao meu irmão Felipe e minha cunhada Cris, sempre perto e apoiando.

Aos meus pais, Nei e Dola, minhas raízes. Pais sempre fazem o melhor por seus filhos a cada geração. Obrigada por seguirem a regra. Por terem me incentivado a estudar, mesmo que isso custasse minha saída de casa aos 16 anos para nunca mais voltar.

Às minhas filhas Giulia e Clara. Vocês foram incríveis, parece que sabiam mais do que eu o quanto era importante o que eu estava fazendo. Vocês foram minha inspiração nos momentos mais difíceis e tornaram o desafio mais leve e divertido. Obrigada por terem me cuidado tão carinhosamente nestas últimas 6 semanas. E terem se juntado ao pai de vocês no constante pedido: Foco.



## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....	xii
RESUMO EM PORTUGUÊS .....	12
ABSTRACT .....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	20
2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) E RISCO CARDIOVASCULAR .....	20
2.2 HIPERTENSAO RESISTENTE.....	22
2.2.1 Definição.....	22
2.2.2 Prevalência.....	23
2.2.3 Prognóstico .....	24
2.2.4 Desafio diagnóstico.....	25
2.2.5 Tratamento .....	27
2.3 APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO (APNÉIA DO SONO).....	28
2.3.1 Definição.....	28
2.3.2 Prevalência.....	29
2.3.3 Prognóstico e Fatores de Risco .....	30
2.3.4 Diagnóstico .....	33
2.3.5 Tratamento .....	36
2.4 APNÉIA DO SONO E HAS.....	40
2.5 APNÉIA DO SONO E HAS RESISTENTE .....	45
2.6 EFEITO DO TRATAMENTO DA APNÉIA DO SONO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL.....	47
3. HIPÓTESE CONCEITUAL .....	53
4. OBJETIVOS: .....	53
4.1. Objetivo primário:.....	53
4.2. Objetivos secundários: .....	53

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	54
6. ARTIGO .....	69
6.1 Resumo em Português do Artigo .....	102
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	104
8. ANEXOS .....	106
8.1 Protocolo, manual e check list do estudo .....	106
8.2 Ficha de acompanhamento .....	112
8.3 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	119
8.4 Teste de Morisky-Green .....	122
8.5 Manual de operação do aparelho (CPAP / Sham) .....	123

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AHI** – Apnea-hypopnea index

**BP** – Blood pressure

**CPAP** – Continuous positive airway pressure

**CV** - Cardiovascular

**DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crônica

**ESE** – Escala de sonolência de Epworth

**HAS** – Hipertensão arterial sistêmica

**HTN** - Hypertension

**HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**IAH** – Índice de apneias e hipopnéias

**IDR** – Índice de distúrbios respiratórios

**MAPA** – Monitorização ambulatorial da pressão arterial

**MPS** – Monitorização portátil do sono

**OR** – Odds ratio (razão de chance)

**OSA** – Obstructive sleep apnea

**PA** – Pressão arterial

**PAM** – Pressão arterial média

**RDI** - Respiratory disturbance index

**TCLE** – Termo de consentimento livre e esclarecido

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Revisão da literatura

Figura 1: Estratificação de risco de acordo com a PA.....	19
Figura 2: Prevalência de causas secundárias.....	25
Figura 3: Percentual de eventos CV.....	29
Figura 4: Curva de sobrevivência conforme IAH.....	30
Figura 5: Sobrevivência conforme gravidade da apnéia do sono.....	31
Figura 6: Sham-CPAP.....	38
Tabela 1: Uso de CPAP em hipertensão resistente.....	49

### Artigo

Table 1. Baseline Characteristics of the participants.....	94
Table 2. Baseline doses of antihypertensive drugs.....	95
Table 3. Blood pressure changes.....	96
Table 4. Adherence to active and sham-CPAP.....	97
Figure 1. Participant flowchart.....	99
Figure 2. Deltas between the BP variation.....	100



## RESUMO EM PORTUGUÊS

### *Introdução*

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica comum, insidiosa, assintomática, de fácil detecção e usualmente tratável que, se não controlada, pode levar a complicações letais. É um dos principais problemas de saúde pública no mundo todo e seu tratamento adequado permanece sendo um desafio. Contribuindo para dificultar o controle desta condição e agravando seus desfechos, está a fração conhecida como hipertensão resistente. Hipertensos resistentes não alcançam os níveis pressóricos considerados alvo para prevenção de desfechos potencialmente fatais embora sejam tratados com múltiplos anti-hipertensivos. Esta resistência pode ser explicada por vários fatores, entre eles, está a apnéia obstrutiva do sono, doença de elevada prevalência entre hipertensos, e mais ainda entre hipertensos resistentes, cuja associação já está amplamente comprovada, havendo maior associação quanto maior a gravidade da apnéia do sono. Episódios de interrupção do fluxo aéreo durante o sono, levando a hipoxemia e múltiplos despertares, associados a sonolência diurna, caracterizam esta doença.

O pilar do tratamento da apnéia do sono é a manutenção da perviedade da via aérea durante o sono. O principal e mais utilizado tratamento é o fornecimento de pressão contínua positiva na via aérea (CPAP) no período do sono.

A literatura evidencia redução variável dos níveis pressóricos de pacientes com apnéia do sono e HAS tratados com CPAP. Mas há escassez de dados e de estudos com metodologia robusta para evidenciar eficácia do tratamento com CPAP como agente hipotensor no

grupo mais grave e de difícil controle, verdadeiros hipertensos resistentes.

### *Métodos*

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo cego, paralelo, controlado por placebo (sham-CPAP) em pacientes hipertensos resistentes, consecutivos, procedentes do ambulatório de referência em hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e da unidade de métodos não invasivos do HCPA.

Pacientes verdadeiramente resistentes (com boa adesão, sem efeito do jaleco branco, com PA corretamente aferida e sem causa secundária conhecida), com apneia do sono no mínimo moderada, ou seja, com índice de apneias/hipopnéias (IAH) igual ou maior que 15 eventos por hora, foram randomizados para um de dois tratamentos, sham-CPAP (pressão máxima: 1cm de H<sub>2</sub>O) ou CPAP ativo (pressão variando entre 6 e 12 cm de H<sub>2</sub>O, auto ajustável), sendo realizadas aferições da pressão arterial (PA) no consultório, monitorização ambulatorial de 24 horas (MAPA) e medidas antropométricas antes e após oito semanas (2 meses) da randomização.

### *Resultados*

Durante o período compreendido entre fevereiro de 2008 e abril de 2013, 47 pacientes foram randomizados para receber CPAP ativo ou sham-CPAP por 2 meses. A maioria dos participantes eram homens (57%), de meia-idade (média: 59,4 ± 7,7 anos), com sobrepeso (IMC: 29.8 ± 4.4), com média da pressão arterial aferida no consultório igual a 165 ± 20/96 ± 16 mmHg, usando em 4 ± 1 droga

antihipertensiva e com apnéia do sono moderada, mediana do IAH igual a 20 eventos / hora (variação interquartil:18 – 31). As características basais dos pacientes em ambos os grupos foram semelhantes. A análise dos dados seguiu o princípio da intenção de tratar e, comparado ao sham-CPAP, o grupo tratado com CPAP ativo evidenciou diminuição na pressão arterial sistólica na média das 24 horas, significativamente maior. No grupo sham-CPAP houve redução de 0,7mmHg (IC 95% -5,3 ; 6,7), enquanto no grupo CPAP ativo a redução foi 10mmHg (IC 95% 3.8;16,2), $P=0.035$ . Esta diferença deveu-se principalmente pelo efeito no período da noite.

### *Conclusões*

Identificamos que HAS verdadeiramente resistente não parece ser tão frequente como descrito, possivelmente porque a maioria dos estudos de prevalência incluem pacientes com técnica inadequada de aferição da pressão, sem avaliação de adesão, ou mesmo em doses não otimizadas de fármacos anti-hipertensivos. Entre os principais achados desta tese está a redução da pressão arterial com uso de CPAP em hipertensos verdadeiramente resistentes com apnéia do sono no mínimo moderada.



## ABSTRACT

### *Introduction*

Hypertension (HTN) is an asymptomatic insidious common chronic disease that is easily detected and usually treatable, but it can lead to fatal complications if not controlled. It is one of the main problems of public health worldwide and its proper treatment is still a challenge. Helping to make this condition's control more difficult and worsening its outcome, there is the fraction known as resistant hypertension. Resistant hypertensive patients do not reach the blood pressure levels considered target for prevention of potentially fatal outcomes although they are treated with multiple antihypertensive drugs. This resistance can be explained by several factors such as obstructive sleep apnea (OSA), which is a disease of high prevalence among hypertensive people and even higher among people with resistant hypertension, whose association has been largely proved, and the more critical the OSA, the greater the association. The syndrome is characterized by episodes of upper airway obstruction during sleep leading to hypoxemia and multiple arousals, associated with day sleepiness. The pillar of the OSA treatment is keeping the airway's patency during the sleep. The principal and most used treatment is providing continuous positive airway pressure (CPAP) during the sleep period. Literature shows variable reduction in blood pressure levels of patients with HTN and OSA treated with CPAP. However, there is scarcity of data and studies with strong methodology to show efficacy in the treatment with CPAP as a hypotensive agent in the most critical and of difficult control group, truly resistant hypertensive.

### *Methods*

A randomized, double-blind parallel placebo-controlled clinical trial was carried out in consecutive resistant hypertensive patients from the Hypertension Unit and from the Noninvasive Method Unit from Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA).

Truly resistant patients (with good adherence, without white-coat effect, with blood pressure correctly measured and without known secondary cause), with OSA at least moderate, in other words, with apnea-hypopnea index (AHI) equal or higher than 15, were randomized for one out of two treatments: sham-CPAP (maximum pressure: 1cm H<sub>2</sub>O) or active CPAP (pressure ranging from 6 and 12cm H<sub>2</sub>O, self-adjustable). Blood pressure (BP) measured in the office, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABP monitoring) and anthropometric measurement before and after eight weeks (two months) of randomization, were measured as well.

### *Results*

During the period between February 2008 and April 2013, 47 patients were randomized to receive active CPAP or sham-CPAP for two months. Most of the participants were men (57%), middle-aged (average: 59.4 ± 7.7years), overweight (BMI: 29.8 ± 4.4), with mean of measured blood pressure in office 165 ± 20/96 ± 16 mmHg, taking in average 4±1 antihypertensive drug and with moderate OSA, median of AHI: 20 (interquartile range 18-31). The patients' basal characteristics in both groups were similar. The data analysis followed the intention-to-treat principle and, compared to the sham-CPAP, the group treated with active CPAP showed a decrease in the systolic blood pressure in the 24-hour average. The reduction in the sham-CPAP group was 0,7mmHg (CI 95% -5,3 ; 6,7) whereas the active CPAP group showed a reduction of 10mmHg (CI 95% 3.8;16,2), P=0.035. The difference was mostly due to the effect in the nighttime period.

### *Conclusion*

We identify that true resistant HTN does not seem to be as frequent as described, possibly because most prevalence studies include patients with inadequate technics of blood pressure measurement, without adherence evaluation, or even knowing whether or not antihypertensive medication's doses were optimized. Among the main findings in this thesis is the reduction of blood pressure with the use CPAP in truly resistant hypertensive people with OSA at least moderate.

## 1. INTRODUÇÃO

Globalmente as doenças cardiovasculares são a causa número um de morte, mais pessoas morrem anualmente de causa cardiovascular do que de qualquer outra causa e a hipertensão arterial sistêmica lidera os fatores de risco para morte em todo mundo<sup>1</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica é prevalente e acomete cerca de 30-45% da população geral. O conhecimento científico acumulado até o momento permite inferir que teoricamente a hipertensão é facilmente detectável, possível de ser tratada e controlada. Porém, na prática, menos de 50% dos hipertensos alcançam o controle considerado ideal da pressão e permanecem sob elevado risco.

Vários fatores contribuem para o não controle da pressão arterial de hipertensos. Má técnica de aferição, má adesão terapêutica, efeito do jaleco branco, inércia médica, fatores clínicos como obesidade e uso de substâncias que sabidamente elevam a pressão, estão entre os principais contribuintes. Causas secundárias também devem ser consideradas quando, apesar da adesão e da exclusão dos demais fatores já citados, a pressão permanece elevada em vigência do uso de terapêutica incluindo 3 classes de antihipertensivos, sendo uma delas diurético.

Esta condição é denominada hipertensão resistente e associa-se com risco cardiovascular ainda maior. A prevalência real desta condição ainda não tem sido claramente revelada, pois os fatores confundidores já mencionados, dificultam a análise dos estudos que se propõem avaliar sua frequência. No entanto, mesmo que a prevalência real seja menor do que atualmente interpretada, estes pacientes estão sob maior risco e certamente esforços terapêuticos devem traduzir-se em redução de desfechos cardiovasculares adversos.

Entre as principais causas de hipertensão resistente, está a apneia obstrutiva do sono, doença de elevada prevalência na população geral e ainda mais elevada em hipertensos resistentes. Nem todos os mecanismos biológicos implicados na associação destas duas doenças estão amplamente elucidados. O mais bem estudado até o momento é o mecanismo de hipóxia intermitente causado pela obstrução das vias aéreas que somadas a microdespertares durante o sono, serviriam de gatilho para o estado de hiperatividade simpática deflagrando a elevação sustentada da pressão arterial.

Até esta data, há relativa escassez de estudos com delineamento adequado para avaliar o efeito do tratamento da apneia do sono sobre a pressão de hipertensos verdadeiramente resistentes.

Assim, essa tese se propõe a investigar o efeito sobre a pressão arterial do tratamento com CPAP de hipertensos resistentes com apneia do sono pelo menos moderada. Espera-se que os resultados desta pesquisa auxiliem a primeiro, observar melhor os critérios de hipertensão resistente antes de determinar este diagnóstico e corrigir os fatores responsáveis pelo mau controle; segundo, que pacientes hipertensos resistentes sejam investigados para descartar ou diagnosticar APNÉIA DO SONO e por último, que o tratamento com CPAP destes pacientes possa contribuir para o controle da pressão e consequentemente redução de risco cardiovascular.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) E RISCO CARDIOVASCULAR

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) está na raiz das doenças cardiovasculares. De acordo com o sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)<sup>2</sup>, estima-se que existam pelo menos 50 milhões de hipertensos nos Estados Unidos (pressão sistólica maior do que 140 mmHg e diastólica maior do que 90 mmHg) e que este número chegue a um bilhão em todo o mundo. Kearney e colaboradores estimaram uma prevalência mundial de 22,9% em países industrializados e 37,3% em países em desenvolvimento<sup>3</sup>. As diretrizes da sociedade europeia de hipertensão estimam prevalência ao redor de 30-45% da população geral<sup>4</sup>. No Brasil, recente metanálise que compilou dados de 40 estudos nas três últimas décadas, totalizando mais de 122 mil indivíduos, verificou que a prevalência de HAS está ao redor de 30%<sup>5</sup>.

Há evidências consistentes relacionando valores elevados de pressão sistólica e diastólica com eventos cardiovasculares. Lewington e colaboradores demonstraram em uma análise conjunta de 61 grandes estudos de coorte que o risco cardiovascular aumenta de forma constante a partir de 115 e 75 mmHg de pressão sistólica e diastólica respectivamente<sup>6</sup>. Demonstraram também que este risco duplica a cada 20 mmHg de aumento da PA sistólica e a cada 10 mmHg da diastólica.

Estimar o risco cardiovascular em subgrupos de pacientes hipertensos que já tenham doença cardiovascular estabelecida, ou condições como diabetes ou com outros fatores de risco muito elevados, é relativamente fácil e, de antemão, se prevê que estes deverão ser intensivamente tratados. O desafio está em estabelecer o risco naqueles

que são apenas hipertensos. Vários modelos computadorizados têm sido desenvolvidos para estimar o risco cardiovascular global. O modelo SCORE, desenvolvido baseado em grandes estudos de coorte europeus, leva em consideração pressão arterial, idade, gênero, hábito tabágico, colesterol total, país de origem e estabelece o risco de morrer por causa cardiovascular em 10 anos (figura 1)<sup>4</sup>.

Assintomático Outros FR DO ou doença estabelecida	Pressão sanguínea (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 ou PAD 85-89	HAS grau I PAS 140-159 ou PAD 90-99	HAS grau II PAS 160-179 ou PAD 100-109	HAS grau 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Nenhum fator de risco		Baixo risco	Risco moderado	Alto risco
1-2 fatores de risco	Baixo risco	Risco Moderado	Risco moderado a alto	Alto risco
≥ 3 fatores de risco	Baixo a moderado risco	Risco moderado a alto	Alto risco	Alto risco
DO, IRC estágio 3 ou diabetes	Risco moderado a alto	Alto risco	Alto risco	Alto a muito alto risco
DCV sintomática, IRC estágio ≥ 4 ou DM com DO/outros fatores de risco	Muito alto risco	Muito alto risco	Muito alto risco	Muito alto risco

FR: fatores de risco; DO: dano em órgão alvo; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica; IRC: insuficiência renal crônica; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus

**Figura 1** – Estratificação de risco total em categorias de baixo, moderado, alto e muito alto risco de acordo com a Pressão arterial e prevalência de fatores de risco, dano em órgão alvo assintomático, diabetes, estágio de doença renal ou doença cardiovascular sintomática.

*Adaptado para o português de Mancina G et al, J Hypertension 2013; 31 (7):1281 - 1357*

Neal e colaboradores demonstraram que o benefício relativo do tratamento da HAS pode chegar a 40% de redução de risco de acidentes vasculares encefálicos (AVE), 25% de redução de risco de cardiopatia isquêmica e a 50% de redução de risco de insuficiência cardíaca<sup>7</sup>.

A redução da pressão arterial é certamente o principal mecanismo pelo qual se promove a prevenção de doença cardiovascular e renal e pode ser obtida com tratamento farmacológico ou modificações do estilo de vida.

Diferentes estudos demonstram que o controle ideal da pressão arterial (PA) é obtido em menos de 50% dos pacientes<sup>2,8-11</sup>. Algumas estimativas chegam a relatar que apenas 1/3 de todos os pacientes hipertensos sob tratamento atingem níveis pressóricos considerados alvo<sup>12</sup>.

A hipertensão é considerada não controlada quando o tratamento instituído não reduz os níveis pressóricos para valores inferiores a 140/90 mmHg.

## 2.2 HIPERTENSAO RESISTENTE

### 2.2.1 Definição

Define-se hipertensão resistente quando os níveis pressóricos alvo (<140/90mmHg) não são atingidos em vigência de esquema terapêutico com pelo menos três agentes, preferencialmente incluindo diurético, em doses plenas e com adesão comprovada, ou que necessite mais de três agentes farmacológicos para obter controle<sup>13</sup>.



### 2.2.2 Prevalência

A verdadeira prevalência da hipertensão resistente é desconhecida, porém, tem sido relatado que 15-20% dos casos de hipertensão não controlada preenchem critérios para hipertensão resistente<sup>14</sup>. É importante salientar que HAS não controlada não é necessariamente sinônimo de HAS resistente. Há várias razões que podem justificar o mau controle da pressão, algumas dependentes do paciente, tal como adesão terapêutica e efeito jaleco branco e outras relacionadas ao médico, tais como técnica de aferição da pressão, inércia ou relutância em aumentar o número ou dose dos antihipertensivos<sup>15</sup>. E dentro deste espectro encontram-se os hipertensos verdadeiramente resistentes. É importante fazer esta distinção, pois embora a definição de HAS resistente seja arbitrária, esta definição ajuda a identificar pacientes com elevado risco de apresentarem causa reversível ou beneficiarem-se de arsenal terapêutico e diagnóstico especiais. Em recente estudo com dados do NHANES, Persell e colaboradores, levando em consideração a adesão terapêutica e técnica adequada de aferição no consultório encontraram prevalência de hipertensão resistente em 12,8% dos americanos hipertensos em tratamento farmacológico<sup>16</sup>. Considerando-se a exclusão do efeito jaleco branco por meio de monitorização ambulatorial da pressão arterial em 24 horas (MAPA), um estudo transversal realizado pelo nosso grupo de pesquisa, avaliou 606 pacientes consecutivos com idades entre 35 e 65 anos que faziam seguimento em ambulatório especializado em HAS. Destes, 106 (17,5%) estavam em uso de 3 fármacos em doses plenas e apresentavam níveis pressóricos elevados na primeira consulta; 86 pacientes, retornaram para reavaliação, cujos resultados evidenciaram 21 pacientes classificados como má adesão ao tratamento, 13 com efeito do jaleco branco à monitorização

ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA), 9 tiveram firmado diagnóstico de HAS secundária e 18 pacientes foram classificados como hipertensos resistentes, representando 3% da amostra total<sup>17</sup>.

Daugherty e colaboradores, avaliando retrospectivamente uma coorte, com mais de duzentos mil pacientes hipertensos, considerando apenas a adesão ao tratamento e o número de classes de fármacos utilizados, encontraram hipertensão resistente em 3960 pacientes (1,9% da amostra)<sup>18</sup>.

### 2.2.3 Prognóstico

As estimativas variáveis de prevalência não tornam menos importante a condição de hipertensão resistente. Embora o prognóstico ainda não tenha sido amplamente estudado, a análise retrospectiva da coorte de hipertensos, avaliada por Daugherty e colaboradores, revelou que hipertensos resistentes apresentaram significativamente maior taxa de desfecho combinado de mortalidade, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, AVC e doença renal crônica quando comparados com hipertensos controlados. A proporção de eventos nos hipertensos resistentes foi de 18% versus 13% nos hipertensos controlados ( $P < 0,001$ ) e a razão de risco de 1,54 (IC 95% 1,40 – 1,69). Esta associação de HAS resistente com risco aumentado permaneceu significativa, mesmo após ajuste para condições basais como dados demográficos, comorbidades e ano de entrada no estudo, sendo a razão de risco ajustada igual a 1,47 (IC 95% 1.33 – 1.62)<sup>18</sup>. Além disso, sabe-se que em todas as populações hipertensas estudadas o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e falência renal relaciona-se diretamente com o nível pressórico<sup>6</sup> e que a busca do controle da pressão associa-se com redução significativa de

eventos cardiovasculares. Assim, torna-se importante identificar e estudar esta aparente pequena fração de hipertensos que, ao que tudo indica, parece estar sob maior risco.

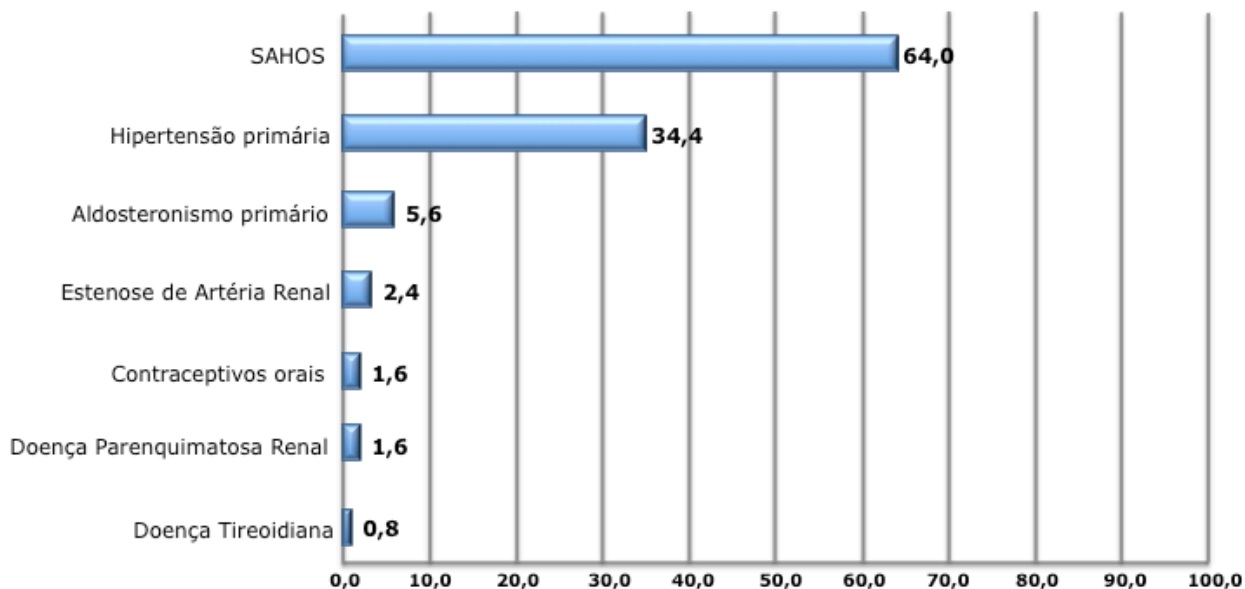
#### 2.2.4 Desafio diagnóstico

Dentre os vários fatores relacionados à ausência de resposta aos anti-hipertensivos, a não adesão à terapêutica representa o maior desafio tanto para o diagnóstico de hipertensão resistente como para seu controle. Avaliar adesão ao tratamento não é tarefa fácil, cada método, direto ou indireto, apresenta limitações e a ausência de um método com sensibilidade e especificidade superiores a 80% torna esta área ainda mais desafiadora. Bloch e colaboradores aplicaram três métodos para avaliar a adesão terapêutica em uma coorte de hipertensos resistentes: adesão avaliada pelo paciente, adesão avaliada pelo médico e adesão avaliada pelo questionário de Moriski-Green adaptado para língua portuguesa, considerando-se aderente quem tomava 80% ou mais dos medicamentos prescritos. O controle da pressão foi realizado por aferição no consultório e por MAPA de 24 horas. Houve correlação entre menores níveis tensionais tanto nas medidas do consultório quanto na MAPA com adesão identificada por qualquer um dos três métodos<sup>19</sup>. Prado e colaboradores encontraram correlação entre o teste de Moriski-Green e a contagem de pílulas, identificando associação entre controle ou redução da pressão arterial e adesão verificada por estes dois métodos<sup>20</sup>. Desta forma parece ser importante utilizar-se algum método padronizado para avaliação da adesão e com isso melhorar a delimitação diagnóstica dos pacientes verdadeiramente resistentes ao tratamento da hipertensão.

Outras variáveis que influenciam ou determinam o não controle da pressão, sabidamente contribuem para o desenvolvimento da resistência, transitória ou persistente e devem sempre ser pesquisadas no contexto clínico. O uso de antiinflamatórios não esteroides<sup>21</sup>, descongestionantes nasais, contraceptivos orais, glicocorticoides, anorexígenos, cocaína e derivados, hormônios anabolizantes, excessiva carga de sódio na dieta, consumo pesado de álcool<sup>22</sup> e obesidade<sup>23</sup> estão historicamente implicados no mau controle de pacientes hipertensos. Elementos de anamnese e exame físico permitem pronta identificação e manejo. Entretanto, outros fatores mais complexos podem estar presentes na etiologia da hipertensão resistente e devem ser pesquisados. A investigação de causas secundárias de hipertensão em pacientes hipertensos resistentes deve ser mandatória. As causas secundárias encontradas nestes pacientes são: doença parenquimatosa renal, estenose de artéria renal, hiperaldosteronismo primário, apnéia do sono, feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperparatireoidismo, coarctação da aorta e tumores intracranianos. Há dados na literatura que levam a elencar a apneia obstrutiva do sono (apneia do sono) como uma das causas mais comuns de hipertensão resistente.

Pedrosa e colaboradores, com dados aferidos em 125 pacientes consecutivos hipertensos resistentes em 2 centros hospitalares no Brasil, avaliaram causas secundárias de hipertensão resistente<sup>24</sup>. Encontraram prevalência de apneia do sono no mínimo moderada em 64% dos hipertensos resistentes, hiperaldosteronismo primário em 5,6%, estenose de artéria renal em 2,4%, doença parenquimatosa renal em 1,6%, uso de contraceptivos orais em 1,6% e doença tireoidiana em 0,8%<sup>24</sup>. Naqueles pacientes diagnosticados com apneia do sono, uma segunda causa secundária esteve associada em apenas 6,4% (8 pacientes), sendo o hiperaldosteronismo a doença mais frequente (4 pacientes). Este estudo demonstra que a principal causa secundária de

HAS resistente é a apneia do sono e que apenas uma pequena fração de pacientes associação de duas comorbidades, geralmente apneia do sono e hiperaldoosteronismo, está presente (figura 2).



**Figura 2.** Prevalência de causas secundárias de hipertensão associadas com hipertensão resistente. SAHOS significa: síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono (apneia do sono)

*Adaptado para o português de Pedrosa RP et al, Hypertension 2011; 58:811-817*

### 2.2.5 Tratamento

Vários estudos observacionais e ensaios clínicos com grande número de participantes tem mostrado, em análises de subgrupos, que todas as classes de antihipertensivos com mecanismos de ação parcial ou totalmente diferentes dos três medicamentos utilizados, são capazes de reduzir a pressão em alguns destes pacientes<sup>4</sup>. O acréscimo de espironolactona, mesmo em baixas doses, tem demonstrado redução

nos níveis pressóricos<sup>25</sup>, a doxazosina (bloqueador  $\alpha_1$ ) tem se mostrado útil como agente de terceira e quarta linha terapêutica<sup>26</sup>, e o bloqueio sequencial do nefron com uso de espironolactona, furosemida e amilorida tem demonstrado redução na pressão arterial superior ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>27</sup>. Novos medicamentos como antagonistas da vasopressina, inibidores de endopeptidase, inibidores da sintetase da aldosterona estão ainda em fase inicial de investigação<sup>28</sup>.

Novas terapias, como estimulação dos baroreceptores carotídeos<sup>29</sup>, ablação simpática em artérias renais<sup>30</sup> tem sido investigadas. Apesar do entusiasmo com os resultados iniciais, ainda se requerem estudos adequadamente controlados (com procedimentos sham) para demonstrar a eficácia e o tamanho do benefício<sup>31</sup>.

## 2.3 APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO (APNÉIA DO SONO)

### 2.3.1 Definição

Os distúrbios respiratórios do sono caracterizam-se por repetidas pausas na respiração, que levam à fragmentação do sono e diminuição da saturação da oxihemoglobina. O espectro fisiológico dos distúrbios respiratórios do sono varia do colapso parcial e resistência aumentada das vias aéreas superiores, manifestadas por ronco e episódios de hipopnéia, até o colapso completo da via aérea e episódios de apnéia prolongada (60 segundos ou mais). A síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono (apneia do sono) é uma síndrome clínica que associa os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono a sintomas de comprometimento funcional (hipersonolência, distúrbios do humor,

comprometimento cognitivo, morbidade e mortalidade cardiovascular) que podem ser ameaçadores à vida<sup>32</sup>.

A apneia do sono caracteriza-se por episódios recorrentes de parada do fluxo respiratório durante o sono, causado por um colapso da via aérea superior no nível da faringe<sup>33</sup>. A polissonografia é o exame que permite monitorar os estágios do sono, a saturação de oxigênio, o padrão respiratório e quantificar o número de apnéias e hipopnéias durante o sono. O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) é determinado pelo número total de episódios de apnéia ou hipopnéia divididos pelo número de horas de sono. Define-se apnéia como a interrupção do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos e hipopnéia como a redução do fluxo maior do que 50%, ou redução menor que se acompanhe de dessaturação da hemoglobina maior que 3%, ou de evidência de despertar ao eletroencefalograma<sup>34</sup>. A apneia do sono é definida por um IAH igual ou superior a cinco, associado à sonolência diurna<sup>35</sup>.

### 2.3.2 Prevalência

Dados da coorte de trabalhadores adultos de Wisconsin nos Estados Unidos, iniciada em 1988, revelaram que pelo menos 4% dos homens e 2% das mulheres entre 30 e 70 anos preenchem critérios para o diagnóstico de apneia do sono<sup>36</sup>. No Brasil, um estudo de base populacional realizado na cidade de São Paulo, encontrou, em pessoas voluntárias com idades entre 20 e 80 anos, uma prevalência total de apneia do sono de 32,8%<sup>37</sup>. Dados mais recentes do Wisconsin Sleep Cohort Study, evidenciam prevalência de apneia do sono moderada a grave em 10% dos homens entre 30-49 anos; 17% dos homens entre 50-70 anos; 3% das mulheres entre 30-49 anos e 9% das mulheres entre 50-70 anos<sup>38</sup>.

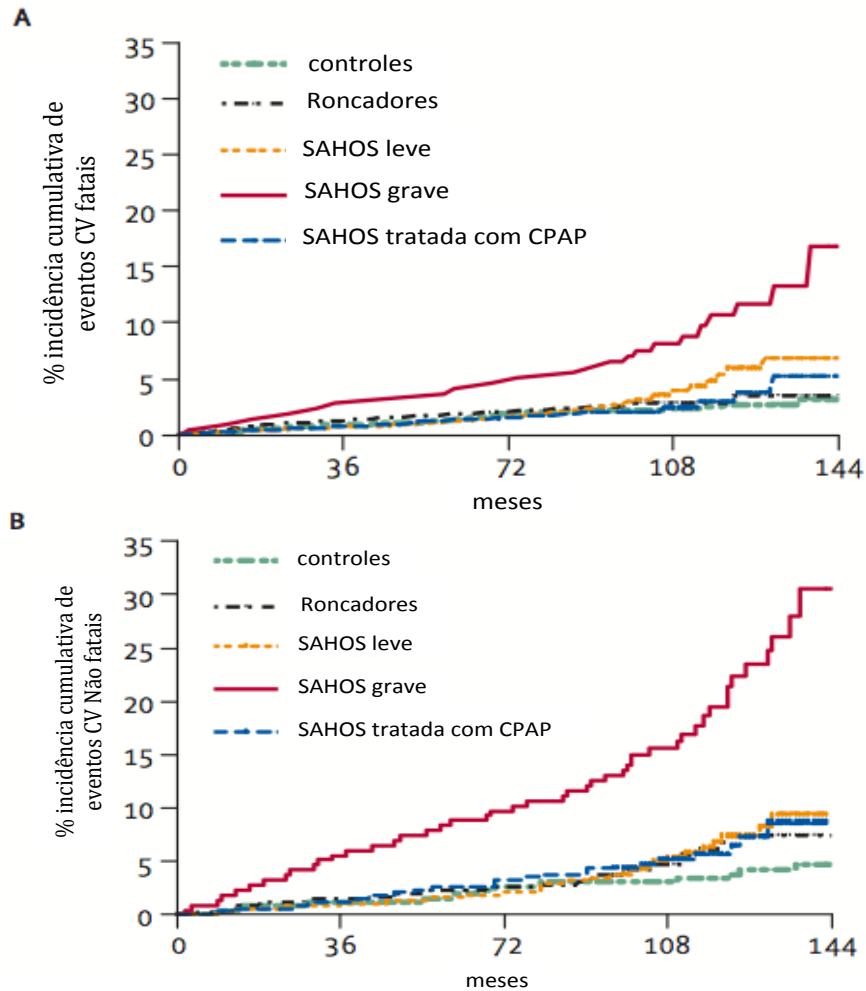
Recente revisão sistemática avaliou a prevalência de apneia do sono na ásia, 28 artigos, com quase 48mil participantes foram elegíveis<sup>39</sup>. Considerando-se apenas os estudos que aplicaram método diagnóstico como PSG ou monitorização portátil, a avaliação de mais de 15 mil participantes variou entre 3,7% e 97,3%, dependendo dos fatores de risco avaliados, como IMC e idade.

### 2.3.3 Prognóstico e Fatores de Risco

Dos distúrbios respiratórios sono-dependentes, a apneia do sono é o mais grave em termos de morbidade e mortalidade<sup>40</sup>. Os sintomas de disfunção cognitiva e perda da memória associados à sonolência diurna podem resultar em dificuldades no trabalho, desarmonia social e distúrbios emocionais<sup>40</sup>. Apesar disso, menos de 10% dos pacientes com apneia do sono têm sido diagnosticados<sup>41,42</sup>. Os fatores de risco mais fortemente associados a essa síndrome são idade e obesidade. Outros têm sido descritos, tais como, sexo masculino, história familiar, raça, uso de álcool e tabagismo<sup>43</sup>. Baixo nível socioeconômico e menopausa auto-relatada associaram-se com maior risco de apneia do sono em mulheres<sup>37</sup>.

Estudo de coorte de roncadores e pacientes com apneia do sono recrutados entre 1992 e 1994, tratados ou não com CPAP e controles saudáveis, acompanhados por cerca de 12 anos para verificar desfechos de mortalidade por CV e eventos cardiovasculares não fatais, revelou aumento da taxa destes desfechos conforme a gravidade e ausência de tratamento da apneia do sono com pressão positiva nas vias aéreas(figura 3)<sup>44</sup>.

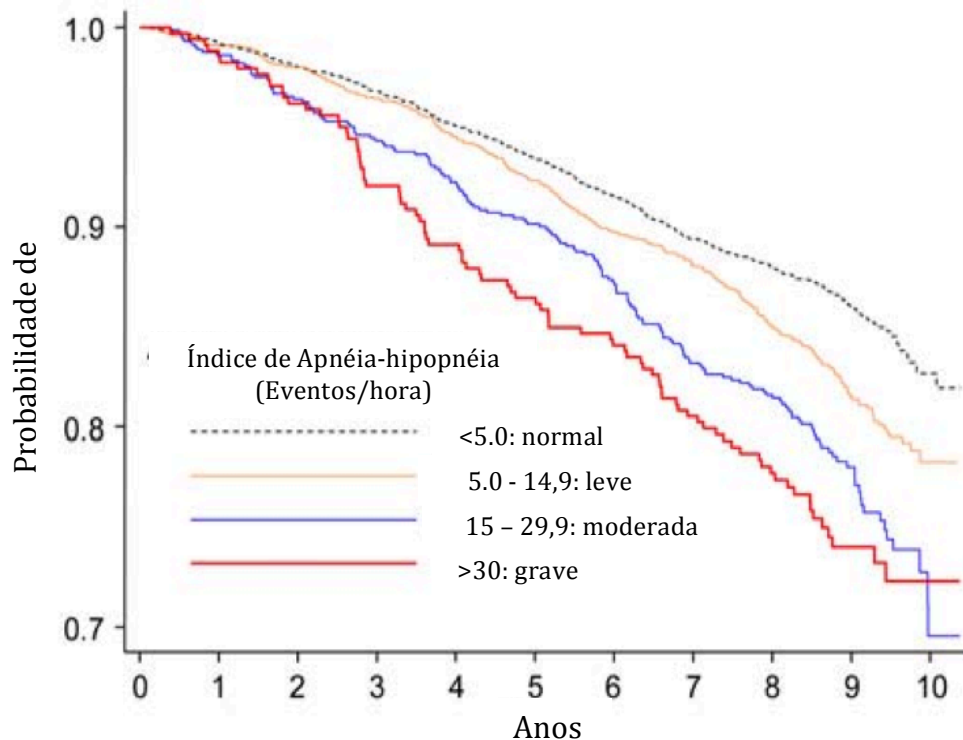




**Figura 3.** Percentual cumulativo de indivíduos com evento cardiovascular fatal novo (A) e não fatal (B) em cada um dos cinco grupos estudados.

*Adaptado para o português de Marin JM et al, The Lancet 2005;365:1046-53*

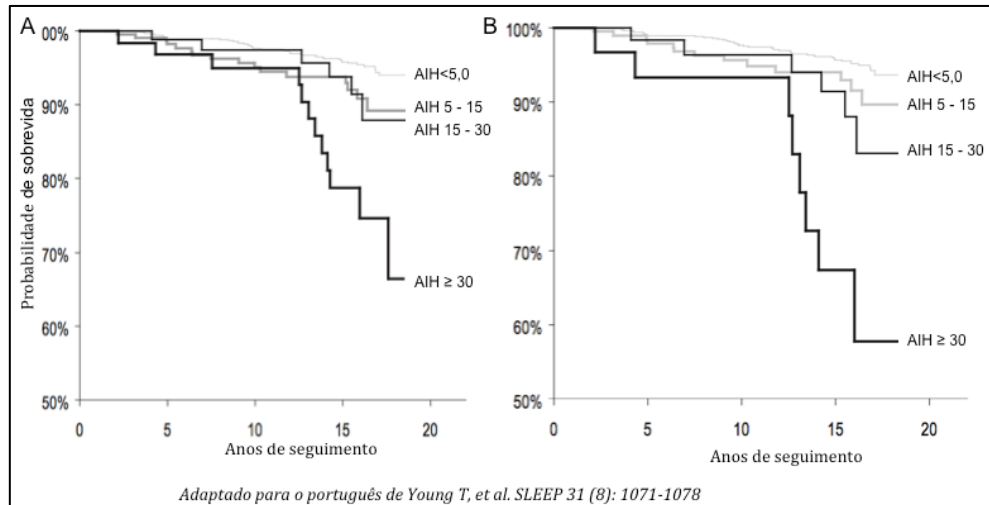
Esses dados são corroborados pelos resultados do seguimento de mais de 8 anos da coorte composta por 6441 participantes homens e mulheres, acima de 40 anos de idade, do Sleep Heart Health Study que, evidenciaram maior mortalidade quanto maior o IAH, independente de fatores como sexo, idade, raça, IMC e tabagismo (figura 4)<sup>45</sup>.



**Figura 4.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier conforme as categorias do IAH

*Adaptado para o português de Punjabi NM, et al. PLoS Med 2009; 6(8): e1000132*

A mortalidade por todas as causas, também revelou-se aumentada conforme o aumento do IAH. No seguimento de mais de 13 anos da coorte de Wisconsin, controlando-se covariáveis como idade, sexo, IMC, hipertensão, auto-relato de DM, doença arterial coronariana, doença cardiovascular isquêmica, insuficiência cardíaca, cirurgia cardíaca e AVC houve maior mortalidade quanto mais elevado o IAH. Estes resultados ficaram ainda mais marcantes quando foram excluídos os tratados com CPAP(figura 5)<sup>32</sup>.



**Figura 5.** Estimativa da probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a gravidade da apneia obstrutiva do sono. A: amostra total (n = 1522) e B: amostra excluindo 126 participantes tratados com CPAP.

Apneia do sono associa-se a AVC e morte<sup>46</sup> e a IAM<sup>47</sup>.

Estes dados evidenciam o impacto desta doença sobre os que apresentam este diagnóstico.

#### 2.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico de apneia do sono é relativamente simples, baseia-se na anamnese e exame físico que levam à suspeita clínica, e na realização do exame de polissonografia que é considerado o padrão-ouro. O problema está no acesso a este exame e em quão alerta está o médico para suspeitar de apneia do sono<sup>48</sup>. Por estes motivos, esta doença continua sendo subdiagnosticada.

Vários estudos demonstraram que apneia do sono é prevalente em pacientes hipertensos, porém, na maioria dos casos essa síndrome é

negligenciada pelos médicos que acompanham pacientes com HAS, exceto quando os sinais e sintomas são notórios<sup>41</sup>.

Apesar das evidências em favor da associação entre apneia do sono e HAS, este tema ainda não tem sido devidamente valorizado pela maioria dos médicos, autoridades de saúde, pesquisadores clínicos e experimentais que atuam em hipertensão arterial<sup>41</sup>. Uma explicação possível para este fato talvez esteja na dificuldade para realização do diagnóstico de apneia do sono, uma vez que a polissonografia noturna, exame considerado padrão ouro<sup>34,35</sup>, é de difícil acesso, de custo elevado e requer colaboração do paciente em laboratório específico<sup>49</sup>.

Assim, alternativas custo-efetivas para uso mais racional deste teste diagnóstico vem sendo avaliadas. A entrevista clínica com objetivo de identificar pacientes para serem investigados com polissonografia seria uma ferramenta útil, pois poderia ser utilizada por qualquer profissional e não significaria custo adicional para as instituições de saúde e seus clientes. Hoffstein e Szalai demonstraram que os dados clínicos isolados não seriam suficientes para o diagnóstico de apneia do sono (sensibilidade de 60% e especificidade de 63%), mas serviriam como guia para a indicação de um estudo polissonográfico<sup>50</sup>.

Alguns questionários têm sido testados para avaliação do grau de sonolência (sintoma que compõe a síndrome clínica). O Epworth Sleepiness Scale, foi validado em estudos com polissonografia<sup>51</sup>, mostrando correlação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado pela polissonografia. O questionário fornece valor máximo de 24, sendo considerado anormal valores a partir de 11. Este questionário foi testado no contexto de atendimento a hipertensos, verificando-se uma linearidade entre a gravidade da hipertensão e valores aumentados no escore<sup>52</sup>, sugerindo que este escore de sonolência possa ser útil no atendimento de hipertensos para alertar sobre a possibilidade da existência de apneia do sono. O

Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apnéia do sono, neste instrumento, avalia-se o relato de ronco, sonolência diurna ou fadiga, a presença de obesidade ou de hipertensão arterial sistêmica. Sua utilidade na identificação de apneia do sono em pacientes hipertensos foi avaliada, encontrando-se sensibilidade de 86% e especificidade de 65% para diagnosticar apneia do sono definida por IAH maior do que cinco<sup>53</sup>. Este mesmo estudo identificou melhor performance do questionário de Berlim sobre a escala de sonolência de Epworth (ESE) em relação à sensibilidade para detectar apneia do sono em hipertensos resistentes<sup>53</sup>. Mesmo com o uso destes instrumentos clínicos, a identificação de pacientes com apneia do sono na avaliação de hipertensos permanece sendo um desafio, pois ainda remetem elevado número de pacientes à polissonografia completa, perpetuando o problema do acesso e do elevado custo<sup>49</sup>.

Desde o início da década de 90, aparelhos portáteis têm sido testados como métodos de triagem ambulatorial para pacientes com suspeita de APNÉIA DO SONO<sup>54</sup>. São disponíveis diferentes tipos de monitores portáteis, que variam basicamente no número de variáveis registradas, como movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, presença de ronco, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente.

O emprego de monitores que avaliam pelo menos quatro variáveis simultaneamente (quatro canais) tem sido cada vez mais frequente. Esses monitores fornecem informações sobre variáveis ventilatórias (esforço ventilatório, fluxo na via aérea, ocorrência de ronco), saturação de hemoglobina (por oximetria de pulso), frequência cardíaca e posição do paciente. Quando comparados à polissonografia, apresentaram sensibilidade de 85 a 92%% e especificidade de 85 a 95%<sup>55</sup>. Um desses dispositivos de Monitorização das Variáveis Ventilatórias (MPS), o Somnocheck, comparado com a PSG obteve sensibilidade de 97% e

especificidade de 100% para um IAH igual ou superior a 10, parâmetro arbitrariamente utilizado como definidor de apneia obstrutiva do sono<sup>56</sup>. Em estudo de revisão sobre o emprego de monitores portáteis na identificação da apneia do sono, pondera-se que, em centros onde a PSG não é facilmente disponível, a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com apneia do sono pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico<sup>57</sup>. Dados do nosso grupo<sup>58</sup>, em trabalho de validação de monitor portátil para diagnóstico de apneia do sono, demonstraram coeficiente de correlação intra-classe de 0,93 em 144 pacientes que foram submetidos aos dois exames realizados simultaneamente no laboratório. O coeficiente entre os exames realizados no laboratório e domicílio, foi de 0,87. Essa diferença poderia ser explicada pela qualidade do sono em casa e no laboratório, pois infere-se que os pacientes dormem melhor em suas casas do que no laboratório, assim o aparelho portátil domiciliar possivelmente identifique mais adequadamente as desordens do sono na vida real.

### 2.3.5 Tratamento

Como a obesidade é uma das condições que isoladamente causam apneia do sono, perda de peso pode levar a diminuição do IAH, melhora da eficiência do sono, diminuição do ronco e melhora da oxigenação. No entanto, o estudo que comparou tratamento clínico da obesidade (perda média de 5 kg) versus tratamento cirúrgico (perda média de 27 kg) não evidenciou diferença significativa na redução do IAH<sup>59</sup>. Este resultado evidencia a complexidade da apneia obstrutiva do sono.

Assim, o pilar do tratamento da apneia do sono, continua sendo a pressão positiva na via aérea durante o sono. Aplicação de pressão

positiva às vias aéreas através de máscara nasal ou facial constitui o método menos invasivo, bem aceito e eficiente de tratamento. Há três diferentes modos de fornecer pressão positiva: através de pressão positiva contínua por meio do dispositivo chamado CPAP (continuous positive airway pressure); através de pressão positiva em dois níveis, inspiratório e expiratório, dispositivo chamado BiPAP (bi-level positive airway pressure) e por fim através de pressão positiva com ajuste automático dos níveis de pressão, dispositivo chamado de Auto-PAP (autotitrating positive airway pressure). O modo utilizado pela grande maioria dos pacientes com apneia do sono é o CPAP. O BiPAP tem indicação mais adequada quando há presença de apnéias centrais clinicamente significativas, hipoventilação alveolar primária ou secundária e doenças restritivas pulmonares ou extrapulmonares (doenças neuromusculares e do arcabouço ósseo). Os aparelhos de Auto-PAP possuem sistema de detecção de eventos respiratórios anormais e geram pressão automática de acordo com a necessidade momentânea. Por exemplo, maior pressão em decúbito dorsal, durante o sono REM ou quando o paciente ingeriu bebidas alcoólicas ou miorelaxantes antes de dormir. Teoricamente, esta variação da pressão neste tipo de aparelho poderia fornecer maior conforto ao paciente e com isso aumentar a adesão ao tratamento, no entanto, metanálise de 9 ensaios clínicos comparando CPAP com auto-PAP, este iniciado sem supervisão técnica, por um período de 2 – 24 meses, não evidenciou vantagem deste último sobre redução do IAH ou sonolência diurna e, embora a pressão média aplicada durante a noite tenha sido reduzida em 2,2cm de água, não houve substancial melhora na adesão, o aumento no tempo de uso do dispositivo foi da ordem de 0.2 horas/noite (IC 95% -0.16, 0.57)<sup>60</sup>.

O emprego noturno de CPAP aplicado por meio de máscara facial ou nasal, prontamente elimina ou reduz drasticamente os episódios de

apnéia e hipopnéia, diminuindo a sonolência diurna, melhorando o humor e a qualidade de vida dos pacientes tratados quando comparados a controles que receberam placebo ou CPAP sub-terapêutico<sup>61-63</sup>. O ajuste da pressão ideal busca abolir todos os eventos respiratórios, como apnéias, hipopnéias, despertares por esforço respiratório, ronco, limitação ao fluxo aéreo e dessaturação da hemoglobina. A titulação da pressão ideal é realizada com PSG de noite inteira ou de noite parcial (split night), nesta, a primeira parte do exame serve para diagnóstico e a segunda para titulação da pressão terapêutica. Em média é de 10 cmH<sub>2</sub>O, mas pode variar entre 7 e 15 cm H<sub>2</sub>O<sup>64,65</sup>.

Devido ao desconforto produzido por esse aparelho, a adesão ao tratamento em curto-prazo situa-se entre 50 a 80% dos pacientes. A adesão é maior naqueles com IAH mais elevado, com história de ronco e sonolência diurna.<sup>66</sup>

É importante referir que o aparelho de Auto-PAP não é recomendado para uso em pacientes que apresentam apnéia do sono central, insuficiência cardíaca, DPOC, ausência de ronco e outras desordens que se associam com hipoventilação não obstrutiva, pois estes equipamentos dependem da detecção de vibração (transdutor de pressão) ou detecção de limitação de fluxo (pneumotacógrafo)<sup>67</sup>. Na revisão para estabelecimento de parâmetros práticos para o uso de auto-PAP realizada pela Academia Americana de Medicina do Sono, o corpo de evidência revisado indica que em pacientes de maioria masculina, com apneia do sono moderada a grave, sem insuficiência cardíaca, DPOC ou desordens associadas a hipoventilação, há equivalência de tratamento entre Auto-PAP iniciado no domicílio e CPAP iniciado no laboratório titulado por polissonografia.<sup>67</sup>

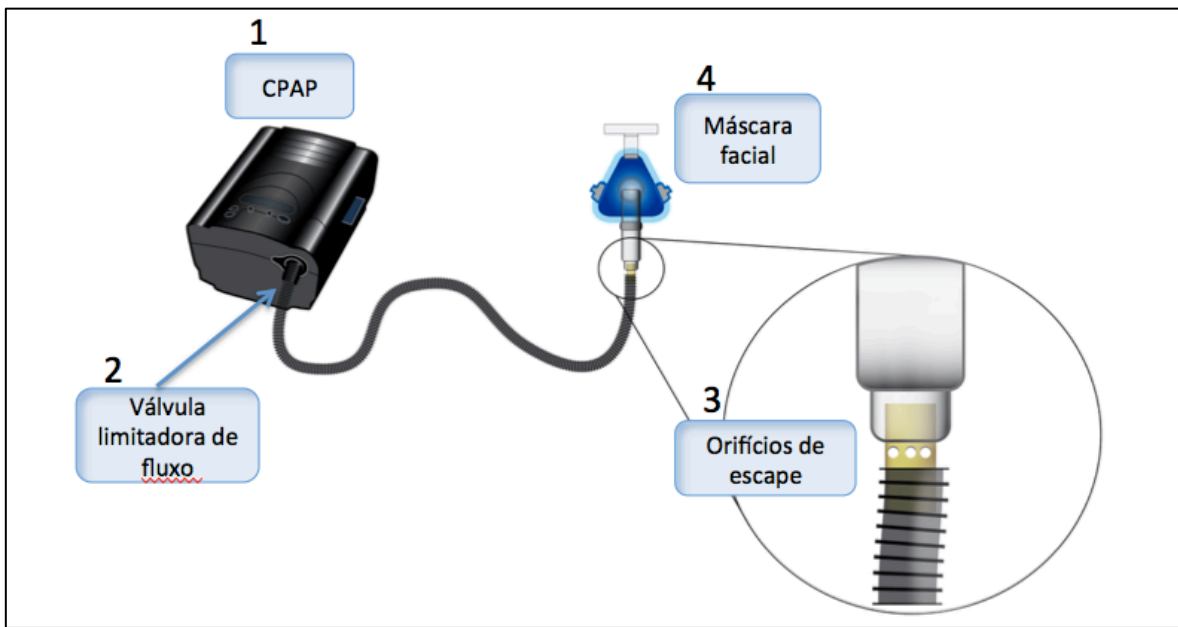
*CPAP Placebo*



Embora haja na literatura dados que corroboram a eficácia da pressão positiva na via aérea no tratamento da apneia do sono, a principal crítica aos estudos é que a maioria utiliza dispositivos no grupo controle que não estão em conformidade com as características ideais de um verdadeiro placebo (verdadeiro mascaramento)<sup>68</sup>, o que compromete a interpretação dos resultados nos desfechos aferidos. Desde 1999, duas estratégias para o grupo controle vem sendo aplicadas nos estudos; uma consiste em utilizar o CPAP na forma original, porém na mínima pressão permitida pelo equipamento (pressão subterapêutica, 3cmH<sub>2</sub>O)<sup>69</sup>, e a outra consiste em restringir o fluxo para aproximadamente zero (pressão < 1cmH<sub>2</sub>O) sem reinalação<sup>70</sup>. A primeira, tem a desvantagem de, por oferecer pressão positiva, exercer algum efeito terapêutico, já a segunda, quando comparada com nenhum tratamento, através de polissonografia, não evidenciou diferença no índice de distúrbios respiratórios do sono (IDR). Este resultado foi confirmado por ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com maior número de participantes que comparou polissonografia com e sem sham-CPAP e, cujos resultados não evidenciaram diferença no IAH, na saturação mínima de hemoglobina, no número total de apnéias centrais e no percentual de tempo com saturação da hemoglobina abaixo de 90% e 85%<sup>71</sup>. No entanto, este mesmo estudo, verificou menor eficiência do sono, aumento do índice de despertares, aumento da latência ao sono REM, aumento de minutos do sono em estágio 1 e diminuição de minutos do sono em estágio 3 e 4. Porém, o tamanho do efeito de todas estas diferenças foi  $\leq 0,4$ , o que não modificou significativamente a adesão e provavelmente não tenha significância clínica. Além disso, estas diferenças encontradas, poderiam ser análogas ao chamado "efeito da primeira noite" sobre a qualidade do sono<sup>72</sup>. Estes estudos apoiam o uso de sham-CPAP como placebo em ensaios

clínicos para avaliar o efeito terapêutico do tratamento com pressão positiva na via aérea em pacientes com apneia do sono.

Assim, nosso grupo, com apoio da engenharia biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, testou uma adaptação do modelo de sham-CPAP proposto por Farre e colaboradores<sup>70</sup>, e desenvolveu o modelo de sham-CPAP para ser utilizado na execução deste estudo, figura 6.



**FIGURA 6.** Sham-CPAP, 1. CPAP( Respironics Remstar-Auto, Murraysville, PA) fixado na pressão mínima de 4cmH<sub>2</sub>O; 2. Válvula limitadora de fluxo colocada na conexão entre o ventilador e a traquéia; 3. Visão em detalhe dos orifícios com 0,2cm de diâmetro para escape de ar na conexão da traqueia com a máscara. 4. Máscara facial (comfort Gel/ Comfort Classic, Phillips Respironics, Murraysville, PA), pressão aferida por manômetro com o CPAP ligado < 1cmH<sub>2</sub>O.

## 2.4 APNÉIA DO SONO E HAS

No JNC-7 e nas diretrizes da sociedade europeia para o manejo da hipertensão arterial, a apnéia obstrutiva do sono está listada entre as causas de HAS<sup>2,4</sup>.

Como já descrito, apneia do sono e HAS são doenças com prevalência elevada e muitos indivíduos apresentam ambas as condições. Há três décadas estudos transversais vem demonstrando associação entre apneia do sono e hipertensão.

Silverberg e colaboradores apontam uma prevalência de 30% a 80% de apneia do sono em pacientes hipertensos<sup>73</sup>.

Muitas das anormalidades bioquímicas, hematológicas e fisiológicas encontradas na HAS poderiam ser explicadas pela presença concomitante de distúrbios respiratórios do sono<sup>41</sup>. Apneia do sono poderia servir como gatilho para uma cascata de efeitos adversos comuns, incluindo hiperatividade simpática, inflamação sistêmica, e desregulação metabólica cujo resultado final deflagraria a elevação da pressão arterial.

Lavie e colaboradores utilizando como critério IAH > 10, diagnosticaram apneia do sono em 22% dos indivíduos de uma população de 50 pacientes masculinos e femininos hipertensos entre 30 e 60 anos. Quando o critério foi reduzido para IAH >5 (valor considerado limite para definição de anormalidade), a prevalência de casos diagnosticados subiu para 26%<sup>74</sup>. Fletcher e colaboradores em análise feita em 46 pacientes masculinos hipertensos comparados com 34 controles, constataram maior prevalência de apneia do sono nos hipertensos dos quais 14 pacientes (30%) apresentaram IAH >10 contra 3 do grupo controle<sup>75</sup>.

Millman e colaboradores determinaram a prevalência de HAS e hipertensão limítrofe em 206 pacientes com apneia do sono diagnosticados através de estudos polissonográficos. Neste grupo, 45%

dos pacientes apresentavam níveis pressóricos alterados, sendo 38% hipertensão persistente e 7% hipertensão limítrofe<sup>76</sup>.

Demonstrou-se prevalência de apneia do sono ainda mais elevada entre hipertensos resistentes<sup>77-80</sup>. De fato, parece haver interação entre gravidade de apneia do sono e resistência aos antihipertensivos<sup>77</sup>.

Stoohs e colaboradores investigaram 140 idosos masculinos hipertensos através de questionários e polissonografia e identificaram uma prevalência de 80% de apneia do sono utilizando IAH >10 como critério. Não se observou diferença na PA entre pacientes com e sem apneia do sono, porém, no grupo com apneia do sono um número maior de pacientes estava com a pressão não controlada apesar de tratamento. Além disso, os pacientes mais hipertensos apresentaram um grau de severidade maior nos índices de apnéia. Os autores concluíram que a apneia do sono é um fenômeno comum aos idosos masculinos e pode comprometer a eficácia do tratamento anti-hipertensivo<sup>81</sup>.

Ainda em grupos de hipertensos com e sem uso de anti-hipertensivos, diagnosticados por MAPA, Worsnop e colaboradores compararam 64 pacientes hipertensos a 25 não-hipertensos a partir de estudos de polissonografia. apneia do sono com IAH > 5 foi identificada em 38% dos hipertensos não tratados, em 38% em hipertensos tratados e em 4% dos não hipertensos, evidenciando mais uma vez associação entre apneia do sono e HAS em estudos com grupo controle<sup>82</sup>.

Drager e colaboradores, avaliaram características fenotípicas em 152 pacientes com apneia do sono (76 hipertensos e 76 normotensos) e encontraram associação de idade avançada, maior IMC, maior frequência de história familiar de HAS e sexo feminino com HAS, sugerindo que estes sejam fatores fenotípicos de risco em pacientes com apneia do sono para o desenvolvimento de HAS.<sup>83</sup>

Há até o momento quatro estudos longitudinais que investigaram a associação entre apneia do sono e hipertensão na população geral.

O Wisconsin Sleep Cohort Study avaliou, prospectivamente por 4-8 anos, o risco de desenvolver hipertensão conforme a gravidade da apneia do sono no basal, sem excluir indivíduos já hipertensos, através de polissonografia completa e MAPA de 24 horas<sup>84</sup>. A análise do seguimento de 709 indivíduos, com média de idade de  $47 \pm 8$  anos, IMC de  $29 \pm 6$ , revelou razão de chance para desenvolvimento de HAS de 1,42 (IC 95% 1,13 – 1,78) para IAH entre 0.1 – 4.9; 2,3 ( IC 95% 1,29 – 3,17) para IAH entre 5 e 14.9 e 2,89 (IC 95% 1,46 – 5,64) para IAH  $\geq 15$ . Verificando-se associação do tipo dose-resposta entre apneia do sono aferida no basal e desenvolvimento de HAS. Esta associação permaneceu independente mesmo com controle de conhecidos fatores de confusão como idade, sexo, IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, consumo de álcool e tabagismo<sup>84</sup>.

A análise do seguimento de 5 anos da coorte do Sleep heart health study, formada por 2470 indivíduos de diferentes regiões geográficas dos Estados Unidos, de diferentes etnias, com média de idade de  $59 \pm 10,3$  anos, IMC  $27,9 \pm 5$  e normotensos, avaliados com aferição da pressão no consultório e polissonografia portátil no domicílio, também evidenciou aumento da razão de chance para HAS incidente quanto maior o IAH na avaliação basal; porém esta relação ficou atenuada e sem significância estatística quando controlou-se para o IMC<sup>85</sup>.

Cano-Pumarega e colaboradores, acompanharam a incidência de HAS na coorte espanhola Vitoria Sleep Cohort, formada por 1180 participantes homens e mulheres, normotensos no basal, com média de idade de  $47,9 \pm 10,4$  anos, IMC de  $25,5 \pm 3,7$  avaliados com aferição da pressão no consultório e polissonografia portátil, seguidos por cerca de 8 anos. Na análise primária, não ajustada, houve relação do tipo dose-resposta do IDR para incidência de HAS, OR: 1,85 (IC95% 1,09 –

3,14), porém, controlando-se para os fatores sexo, idade, IMC, circunferência do pescoço, consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física e consumo de cafeína esta razão de chance perdeu a significância estatística, OR: 0,86 (IC 95% 0,42 – 1,74) <sup>86</sup>.

O estudo longitudinal mais recente, avaliou a coorte de 1791 pacientes referidos para avaliação de distúrbios do sono na cidade de Zaragoza, Espanha, não hipertensos no basal, com média de idade de  $49,7 \pm 10,5$  anos, IMC  $29,6 \pm 3,8$ , a maioria homens, avaliados com polissonografia no laboratório e com medidas de pressão arterial aferidas no consultório. O tempo de seguimento médio foi de  $11,3 \pm 4,2$  anos, tratados ou não com CPAP<sup>87</sup>. Neste estudo a incidência de HAS por 100 pessoas-ano comparada com controles normais (IAH < 5) ajustada para os fatores de risco como idade, sexo, IMC, foi maior naqueles não elegíveis para tratamento com CPAP (1,33; IC 95% 1,01 – 1,75), naqueles que não aceitaram CPAP (1,96; IC 95% 1,44 – 2,66) e naqueles que não aderiram ao CPAP (1,78; IC 95% 1,23 – 2,58), enquanto que nos pacientes que aderiram ao tratamento com CPAP a razão de risco foi significativamente menor (0,71; IC 95% 0,53 – 0,94)<sup>87</sup>.

Estes estudos tem várias diferenças importantes que podem explicar, pelo menos parcialmente, estas discrepâncias nos resultados. Incluem populações diferentes, com diferentes IMCs, diferentes tempos de seguimento, com métodos de aferição da pressão arterial e dos distúrbios do sono também diferentes. Além disso, sem saber a história prévia dos aspectos do sono, previamente ao estudo, é possível que pacientes excluídos, por já estarem hipertensos na aferição basal, pudessem ter história de apneia do sono significativa e a coorte pode ter seguido apenas aqueles menos sensíveis às apnéias.

## 2.5 APNÉIA DO SONO E HAS RESISTENTE

Muitos casos de HAS resistente poderiam ser justificados pela presença de apneia do sono. Lavie e colaboradores avaliaram 393 pacientes que vinham utilizando anti-hipertensivos dentre um grupo de 1485 pacientes com apneia do sono submetidos à polissonografia com IAH >10 eventos por hora e constataram que nos indivíduos sem controle adequado da pressão arterial (>140/90mmHg), quando comparados com pacientes com bom controle pressórico (<140/90mmHg), o IAH era significativamente mais elevado ( $44 \pm 29$  contra  $33 \pm 25$ ,  $p < 0,005$ )<sup>77</sup>. esta diferença permaneceu estatisticamente significativa mesmo controlando fatores de confusão como sexo, idade e IMC.

Em estudo transversal, 41 pacientes com HAS resistente foram submetidos à PSG, encontrando-se uma prevalência de apneia do sono de 83%, definida por um IAH igual ou superior a 10<sup>78</sup>. Este é um dos primeiros estudo publicados que especificamente avaliou pacientes com esta condição, porém, por tratar-se de série de casos, não foi possível controlar para outros fatores de risco para hipertensão resistente, como idade e IMC. No primeiro estudo controlado, com desenho de casos e controles, nosso grupo de pesquisa demonstrou prevalência de 71% de apnéia obstrutiva do sono diagnosticada por polissonografia portátil entre os casos (hipertensos resistentes), comparativamente a 38% entre os controles (normotensos). Esta associação mostrou-se independente de diversos potenciais fatores de confusão (OR 4.8; 95% CI 2.0 – 11.7)<sup>80</sup>.

Os mecanismos pelos quais a apneia do sono contribui para o desenvolvimento de HAS não foram completamente elucidados, mas a hipóxia intermitente ou a resistência das vias aéreas superiores com consequentes microdespertares, induzem um aumento sustentado no

tônus simpático<sup>88</sup> que por consequência pode elevar sustentadamente a pressão sanguínea por aumentar o débito cardíaco, a resistência periférica e promover retenção hídrica. Um dos fatores que poderia explicar a forte associação entre OSA e hipertensão resistente poderia ser a redistribuição noturna de líquido no sentido cranial que apresentou maior correlação com maiores índices de distúrbios obstrutivos do sono nestes pacientes quando comparados com hipertensos controlados<sup>89</sup>. Friedman e colaboradores aplicaram pressão positiva nos membros inferiores de 25 hipertensos resistentes e 15 hipertensos controlados e encontraram significativo aumento da circunferência do pescoço e diminuição da área transversa da orofaringe nos pacientes com hipertensão resistente<sup>90</sup>, este deslocamento rostral de líquido pode facilitar o colapso da via aérea durante o sono e agravar a apneia do sono. Gaddam e colaboradores acrescentaram espironolactona (25-50mg) ao tratamento de 12 hipertensos resistentes já em uso de tiazídico por 8 semanas e verificaram significativa redução do IAH<sup>91</sup>. Esta é uma evidência preliminar que sugere ação do antagonista do receptor mineralocorticoide na redução da retenção de líquido e consequente redução da severidade da apneia do sono, no entanto, são necessários ensaios clínicos para avaliar adequadamente esta questão.

Alguns estudos estimam que pacientes com hipertensão resistente apresentem hiperaldosteronismo em cerca de 15-20% dos casos<sup>92,93</sup>. Pedrosa e colaboradores, avaliando causas secundárias de hipertensão em hipertensos não controlados, encontraram hiperaldosteronismo em apenas 5,6% dos pacientes avaliados, porém, esta condição foi a principal comorbidade associada a apneia do sono<sup>24</sup>. Pratt-ubunama e colaboradores mostraram significativa correlação entre os níveis de aldosterona e gravidade da apneia do sono em pacientes com hipertensão resistente, mas não em controles normotensos<sup>94</sup>. Embora não se possa estabelecer diretamente causalidade entre essas doenças



com estes estudos, pode-se inferir que o excesso de aldosterona desempenhe um papel agravante da apneia do sono. Gonzaga e colaboradores avaliaram a relação entre níveis de aldosterona e gravidade da apneia do sono em 109 hipertensos resistentes; 84 (77%) apresentavam apneia do sono e 31 (28%) hiperaldosteronismo, destes 26 (84%) também apresentavam apneia do sono. Na amostra total, apneia do sono e hiperaldosteronismo coexistiam em 24% dos pacientes estudados. A gravidade da apneia do sono foi significativamente maior nos pacientes com hiperaldosteronismo, mesmo controlando-se para o gênero<sup>95</sup>. Talvez o uso de antagonistas de aldosterona com outros anti-hipertensivos possa obter um melhor controle de pressão arterial em hipertensos resistentes com apneia do sono<sup>96,97</sup>.

Há evidências demonstrando que a hipertensão com nível sérico de renina suprimido apresenta pior resposta ao tratamento convencional e talvez algum benefício com antagonista da aldosterona. Calhoun e colaboradores, evidenciaram que muitos pacientes com Síndrome de Apnéia do Sono apresentam critério para hiperaldosteronismo primário, sem, no entanto, ser necessário seu tratamento com antagonistas da aldosterona<sup>98,99</sup>. No entanto, até o momento, o estudo que avaliou, como desfecho secundário, o efeito do CPAP em hipertensos resistentes sobre a aldosterona, não encontrou modificação significativa nos níveis séricos deste hormônio antes e após o tratamento com CPAP<sup>100</sup>.

## 2.6 EFEITO DO TRATAMENTO DA APNÉIA DO SONO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

Estudos experimentais em modelos animais são a evidência mais convincente da associação entre IAH e HAS. Oclusão intermitente da via aérea de cães por 1-3 meses realizada no estudo de Brooks e colaboradores, resultou na elevação da pressão arterial média noturna

e diurna com retorno aos níveis normais após a normalização do sono<sup>101</sup>.

Diversos estudos não controlados e controlados tem obtido resultados que apontam para diminuição da pressão arterial em hipertensos com apneia do sono tratados com pressão positiva nas vias aéreas.

Um dos primeiros estudos controlados, realizado por Pepperell e colaboradores, analisou 118 homens com apneia do sono (IAH superior a 10), com sonolência diurna (escala de sonolência de Epworth superior a 9) normotensos na grande maioria (apenas 22 recebiam fármacos anti-hipertensivos) randomizados para o uso de CPAP terapêutico ou CPAP placebo (pressão positiva de apenas 1 cm de H<sub>2</sub>O) durante 1 mês. A pressão arterial foi determinada por MAPA antes e após o tratamento. No grupo CPAP terapêutico houve queda de 2,5 mmHg da PA média nas 24 h enquanto no grupo placebo ocorreu aumento de 0,8 mmHg (diferença -3,3 com IC 95% de -5,3 a -1,3). As respostas pressóricas ao CPAP foram mais acentuadas nos pacientes em uso de anti-hipertensivos<sup>102</sup>.

Hla e colaboradores avaliaram 24 hipertensos, dos quais 14 apresentavam apneia do sono (IAH pela polissonografia  $\geq 5$ ), estes receberam CPAP com pressão ajustada pela PSG e os outros 10 sem apneia do sono (IAH  $< 5$ ) receberam CPAP com pressão de 5 cm H<sub>2</sub>O, durante três semanas. O emprego de CPAP em hipertensos sem apneia do sono foi realizado com o objetivo de avaliar um possível efeito deste sobre a PA, independente da redução das apnéias. Houve redução significativa apenas dos valores pressóricos noturnos no grupo com apneia do sono (-7,8 mmHg na PA sistólica e -5,3 mmHg na diastólica)<sup>103</sup>.

Em estudo semelhante, Becker e colaboradores, avaliaram 60 pacientes com diagnóstico de apneia do sono (IAH  $\geq 5$  na PSG e escala

de sonolência de Epworth  $\geq 10$ ). Destes, 30 foram randomizados para receber CPAP terapêutico (pressão de 6 a 12 cm H<sub>2</sub>O, ajustada por PSG) e 30 para CPAP sub-terapêutico (pressão de 3 a 4 cm H<sub>2</sub>O) durante nove semanas. Apenas 14 pacientes em cada grupo concluíram o estudo. A PA média avaliada por MAPA reduziu-se em 10 mmHg no grupo CPAP terapêutico, sem alteração significativa da pressão no grupo subterapêutico<sup>104</sup>.

Robinson e colaboradores não encontraram queda significativa da pressão arterial em pacientes hipertensos com IAH > 10 não sonolentos (Epworth <10) tratados com CPAP ativo versus subterapêutico<sup>105</sup>.

Em 2007, quatro metanálises avaliaram o impacto do tratamento com CPAP sobre a pressão arterial<sup>106-109</sup>; com exceção de uma<sup>106</sup>, todas apontam para redução da pressão arterial. Na avaliação dos 6 estudos com maior gravidade de apneia do sono (IAH >30) da metanálise de Alajmi e colaboradores, os resultados evidenciaram redução estatisticamente significativa da pressão arterial (diminuição de 3,3 mmHg na pressão sistólica e 2,0 mmHg na pressão diastólica)<sup>106</sup>. É importante ressaltar que os estudos avaliados nestas metanálises incluíram muitos pacientes normotensos, o que pode ter contribuído para a modesta redução da pressão arterial verificada nos resultados.

O maior estudo que avaliou o impacto do CPAP na redução da pressão arterial, incluiu mais de 350 participantes hipertensos sem sonolência diurna que foram randomizados para CPAP ou tratamento conservador por 1 ano e encontrou modesta redução de 2,2mmHg apenas na pressão diastólica aferida no consultório e este efeito foi principalmente notado naqueles pacientes que utilizaram CPAP por mais de 5 horas por noite<sup>110</sup>.

Neste contexto, há poucos estudos até o momento que avaliaram o efeito do tratamento com CPAP em hipertensos resistentes.

O emprego noturno de aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), durante dois meses, em 11 pacientes com HAS resistente e apneia do sono diagnosticada por PSG evidenciou redução de 11 mmHg na média da PA sistólica em 24 horas avaliada por MAPA<sup>79</sup>.

Martínez-Garcia e colaboradores, avaliaram 33 pacientes com apneia do sono, hipertensos resistentes através de MAPA antes e após uso de CPAP por dois meses e encontraram significativa redução da pressão sistólica nas 24 horas (-5,2mmHg,  $p=0,01$ ), diurna (-4,2mmHg,  $p=0,02$ ) e noturna (-6,1mmHg,  $p=0,01$ ), sem alteração significativa na pressão diastólica<sup>111</sup>.

Dernaika e colaboradores avaliaram retrospectivamente 98 pacientes com apneia do sono, 42 hipertensos resistentes e 56 hipertensos controlados e um ano após o início do tratamento com CPAP encontraram redução da pressão arterial em ambos os grupos (diminuição da pressão média de 5,6mmHg nos hipertensos resistentes e de 0,8mmHg nos pacientes com pressão controlada)<sup>112</sup>.

Lozano e colaboradores em ensaio clínico randomizado controlado por tratamento convencional, em análise de subgrupo de 41 pacientes hipertensos resistentes que completaram o protocolo, 20 tratados com CPAP ativo, encontraram redução estatisticamente significativa apenas na pressão diastólica nas 24 horas, redução de  $4,9 \pm 6.4$ mmHg( $P=0.027$ )<sup>113</sup>.

Litvin e colaboradores avaliaram o efeito do tratamento com CPAP terapêutico versus subterapêutico (no máximo 4cm H<sub>2</sub>O) sobre parâmetros de pressão arterial, rigidez arterial e características da onda de pulso refletida, em 44 pacientes hipertensos com apneia do sono grave (IAH $\geq$ 30 eventos/hora), dos quais 28 foram classificados como hipertensos resistentes<sup>114</sup>. Encontraram redução estatisticamente significativa apenas na pressão sistólica,  $-4,6 \pm 0,6$  mmHg.

Até o momento, o estudo melhor delineado para avaliação do efeito do tratamento com CPAP em hipertensos resistentes com apnéia do sono é o de Pedrosa e colaboradores<sup>100</sup>. Dos 40 hipertensos verdadeiramente resistentes, com apneia do sono moderada (IAH aferida por polissonografia  $\geq 15$  eventos/hora) randomizados para tratamento com CPAP versus tratamento convencional por 6 meses, 35 completaram o estudo e os resultados revelaram redução significativa dos níveis pressóricos apenas no período do dia nos pacientes tratados com CPAP (redução de  $6,5 \pm 3,3$  mmHg na pressão sistólica e  $4,5 \pm 1,9$  na pressão diastólica) quando comparados ao tratamento convencional (aumento de  $3,1 \pm 3,3$  mmHg na pressão sistólica e  $2,1 \pm 2,7$  mmHg na diastólica).

A Tabela 1 mostra os principais estudos que avaliaram o efeito do tratamento com pressão positiva sobre a pressão arterial de hipertensos resistentes.

**Tabela 1 – Estudos que avaliaram uso de CPAP em hipertensão resistente**

Estudo	Delineamento	Grupo controle	N	Desfecho aferido	Pressão inicial		Tempo de intervenção (uso CPAP)	Redução na pressão	
					Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)		Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Logan e cols. <sup>79</sup>	Série de casos	Sem grupo controle	11	Pressão na MAPA 24h	147,2 (±3,3)	84,8 (±7,2)	8 semanas	10,5 (±4,2)	5,7 (±2,5)
Martinez-Garcia e cols. <sup>111</sup>	Série de casos	Sem adesão CPAP	33	Pressão na MAPA 24h	154,8 (±14)	90(±8,8)	8 semanas	5,2* (-8,6;-1,2)	1,5* (-3,2;1,9)
Dernaika e cols. <sup>112</sup>	Observacional retrospectivo	HC	98	Pressão no consultório	146,0 (±8,4)	84,8 (±7,2)	1 ano	PAM (-8,7; -2,0)	5,6
Lozano e cols. <sup>113</sup>	Ensaio clínico aberto	HR sob tratamento convencional	41	Pressão na Mapa 24h	154.1(±15)	89(±9.6)	3 meses	7.6 (±10.9)	4.9 (±6.4)
Litvin e cols. <sup>114</sup>	Ensaio clínico Aberto cruzado	HC, CPAP subterapeutico	44	Pressão na MAPA	PAM 119,9 (±11,3)		13 semanas	4,6 (± 0,6)	3,4 (± 1)
Pedrosa e cols. <sup>100</sup>	Ensaio clínico aberto	HR sob tratamento convencional	40	Pressão na MAPA 24h	162 (±4)	97 (±2)	6 meses	6,5** (±3,3)	4,5** (±1,9)

N: número de participantes; CPAP: continuous positive airway pressure; HC: hipertensos controlados; PAM: pressão arterial média; HR: hipertensos resistentes; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial

\* Média da diferença nas pressões pré CPAP e pós CPAP (IC 95%)

\*\* Diferença entre os deltas das pressões diurnas entre os grupos CPAP ativo versus tratamento convencional da hipertensão, média (±DP)

Prevalência de hipertensão arterial resistente a três ou mais drogas é relevante e se associa, no médio e longo prazo, à acentuada morbimortalidade principalmente cardiovascular. Muitos pacientes com hipertensão resistente apresentam apneia do sono e há evidências preliminares que o tratamento de apneia do sono com CPAP promove redução de pressão arterial. Esse quadro conceitual fundamenta a hipótese conceitual e objetivos da presente investigação

### 3. HIPÓTESE CONCEITUAL

Em pacientes hipertensos resistentes, com apneia do sono, diagnosticada por MPS, ocorre redução mais acentuada da pressão arterial nos pacientes que recebem CPAP terapêutico versus sham-CPAP.

### 4. OBJETIVOS:

#### 4.1. Objetivo primário:

Avaliar o efeito do uso de CPAP durante 8 semanas sobre a média da PA sistólica e diastólica nas 24 horas aferidas por MAPA em hipertensos resistentes com apneia do sono no mínimo moderada diagnosticada por MPS.

#### 4.2. Objetivos secundários:

Avaliar o efeito do uso de CPAP durante 8 semanas sobre a PA sistólica diurna, PA sistólica noturna, PA diastólica diurna e PA diastólica noturna cardíaca aferidos pela MAPA.

## 5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Narayan KMV, Ali MK, Koplan JP. Global Noncommunicable Diseases — Where Worlds Meet. *N Engl J Med* 2010;363(13):1196–8.
2. NHLBI. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). 2004;;1–104.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217–23.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–357.
5. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012;7(10):e48255.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903–13.



7. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356(9246):1955–64.
8. Czernichow S, Castetbon K, Salanave B, et al. Determinants of blood pressure treatment and control in obese people: evidence from the general population. *J Hypertens* 2012;30(12):2338–44.
9. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339(27):1957–63.
10. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SEJ, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2431–6.
11. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21(6):1199–205.
12. Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens* 2004;18(8):545–51.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Circulation*.

2008;117(25):e510–26.

14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981–97.
15. Oliveras A, Schmieder RE. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens* 2013;31:S3–S8.
16. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57(6):1076–80.
17. Massierer D, Oliveira ACT, Steinhorst AM, et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(1):630–5.
18. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012;125:1635–42.
19. Bloch KV, Melo AN de, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saude Publica* 2008;24(12):2979–84.
20. Prado JC, Kupek E, Mion D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens* 2007;21(7):579–84.

21. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, Brater DC, Murray MD. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;12(93):1–10.
22. Beilin LJ. Alcohol and Hypertension: An Update. *Hypertension* 2006;47(6):1035–8.
23. Gonzaga CC, Calhoun DA. 2008 American Heart Association Statement on diagnosis, evaluation, and treatment of resistant hypertension: what should we remember in everyday practice? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(7-8):396–7.
24. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58(5):811–7.
25. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57(6):1069–75.
26. Chapman N, Chang CL, dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of Doxazosin Gastrointestinal Therapeutic System as Third-Line Antihypertensive Therapy on Blood Pressure and Lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118(1):1–2.
27. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin–angiotensin system blockade in resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30(8):1656–64.

28. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet* 2012;380(9841):591–600.
29. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(2):152–8.
30. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, et al. Cost-Effectiveness and Clinical Effectiveness of Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(14):1271–7.
31. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 2013;61(6):1360–83.
32. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *SLEEP* 2008;31(8):1071–8.
33. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Medicine Reviews* 2003;7(1):9–33.
34. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237–45.
35. Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2002;347(7):498–504.
36. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The

- Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230–5.
37. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11(5):441–6.
  38. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;167(9):1006–14.
  39. Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2013;13:10.
  40. Phillipson EA. Sleep apnea, a major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328(17):1271–2.
  41. Silverberg D. Sleep Related Breathing Disorders Are Common Contributing Factors to the Production of Essential Hypertension But Are Neglected, Underdiagnosed, and Undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10(12):1319–25.
  42. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of Sleep Apnea Syndrome in U.S. Communities. *Sleep Breath* 2002;6(2):49–54.
  43. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2):279–89.
  44. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive

- airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
45. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000132.
  46. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034–41.
  47. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day–Night Variation of Acute Myocardial Infarction in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(5):343–6.
  48. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med* 2012;13(7):852–8.
  49. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(6):668–72.
  50. Hoffstein V, JP S. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *SLEEP* 1993;16(2):118–22.
  51. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *SLEEP* 1992;15(4):376–81.
  52. Gus M, Silva DNE, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Epworth's sleepiness scale in outpatients with different values of arterial blood pressure. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(1):17–24.

53. Gus M, Goncalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens* 2008;21(7):832–5.
54. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest* 1992;101(5):1221–7.
55. Ng SS, Chan T-O, Wang K, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology* 2010;15(2):336–42.
56. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG. Evaluation of a Portable Recording Device (Somnocheck) for Use in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnoea. *Respiration* 2001;68(3):307–12.
57. LI CK, Flemons WW. State of home sleep studies. *Clin Chest Med* 2003;24(2):283–95.
58. Tonelli de Oliveira AC. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring. *Chest* 2009;135(2):330.
59. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, Brown W, Bailey M, Naughton MT. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(11):1142-9.
60. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for

the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *SLEEP* 2004;27(2):249–53.

61. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;343(8897):572–5.
62. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of Memory Performance and Positive Airway Pressure Adherence in Memory-Impaired Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2006;130(6):1772–8.
63. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *SLEEP* 2012;35(12):1593–602.
64. Callahan CY, Norman RG, Taxin Z, Mooney AM, Rapoport DM, Ayappa I. Multinight recording and analysis of continuous positive airway pressure airflow in the home for titration and management of sleep disordered breathing. *SLEEP* 2013;36(4):535–545F.
65. Tedeschi E, Carratù P, Damiani MF, et al. Home Unattended Portable Monitoring and AutoCPAP Titration In Patients With High Risk for Moderate to Severe OSA. *Respir Care* 2012;58(7):1178–83.
66. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997;314(7084):851–1.



67. Morgenthaler TI, Aurora N, Brown T, et al. Practice Parameters for the Use of Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for Titrating Pressures and Treating Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Update for 2007. *SLEEP* 2008;31(1):141–7.
68. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344–8.
69. Hack M, Davies RJ, Mullins R, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55(3):224–31.
70. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet* 1999;353(9159):1154.
71. Rodway GW, Weaver TE, Mancini C, et al. Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. *SLEEP* 2010;33(2):260–6.
72. Verhulst SL, Schrauwen N, De Backer WA, Desager KN. First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2006;91(3):233–7.
73. Silverberg D, Oksenberg A, Iaina A. The Joint National Committee

- on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: Let Their Silence Not Be Matched by the Silence of the Ordinary Physician. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1272-3.
74. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin A-HE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *American Heart Journal* 1984;108(2):373-6.
  75. Fletcher EC, Debehne RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103(2):190-5.
  76. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991;99(4):861-6.
  77. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *SLEEP* 2001;24(6):721-5.
  78. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19(12):2271-7.
  79. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *European Respiratory Journal* 2003;21(2):241-7.
  80. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension\* A Case-Control Study. *Chest* 2007;132(6):1858-62.
  81. Stoohs RA, Gingold J, Cohrs S, Harter R, Finlayson E,

- Guilleminault C. Sleep-disordered breathing and systemic hypertension in the older male. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(11):1295–300.
82. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):111–5.
83. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens* 2006;20:523–8.
84. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–84.
85. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(12):1159–64.
86. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(11):1299–304.
87. Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307(20):2169–76.
88. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005;46(2):321–5.

89. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010;56(6):1077–82.
90. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of Lower Body Positive Pressure on Upper Airway Cross-Sectional Area in Drug-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2012;61(1):240–5.
91. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):532–7.
92. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22(11):2217–26.
93. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1159–64.
94. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131(2):453–9.
95. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010;6(4):363–8.

96. Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Calhoun DA. Aldosterone antagonists: effective add on therapy for the treatment of resistant hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4(3):353–9.
97. Nishizaka MK, Calhoun DA. The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005;7(5):343–7.
98. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125(1):112–7.
99. Goodfriend TL. Resistant Hypertension, Obesity, Sleep Apnea, and Aldosterone: Theory and Therapy. *Hypertension* 2004;43(3):518–24.
100. Pedrosa RP, drager LF, de paula LKG, amaro ACS, Bortolotto LA, lorenzi-Filho G. Effects of obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest* 2013;;1–33.
101. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99(1):106–9.
102. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204–10.
103. Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated

- hypertension. *Chest* 2002;122(4):1125–32.
104. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68–73.
  105. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229–35.
  106. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, 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* 2007;185(2):67–72.
  107. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, 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. *Arch Intern Med* 2007;167(8):757–64.
  108. Mo L, He Q-Y. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87(17):1177–80.
  109. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension* 2007;50:417–23.
  110. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with

- sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7):718–26.
111. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña J-J, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951–7.
  112. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2):103–7.
  113. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28(10):2161–8.
  114. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:229–35.





## 6. ARTIGO

### **The Antihypertensive effect of CPAP on Resistant Hypertension with Obstructive Sleep Apnea: a Randomized, Double-blind, Clinical Trial**

Ana Claudia T. de Oliveira, MD<sup>1</sup>; on behalf of the authors.

<sup>1</sup> Graduate Program of Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

#### NOTATION OF PRIOR ABSTRACT PRESENTATION:

Preliminary results of this study were presented and awarded in the I International Symposium on Cardiovascular Epidemiology 2013, in Porto Alegre, Brazil, as a poster.

## ABSTRACT

Background: Recognition and treatment of secondary causes of hypertension among patients with resistant hypertension may reduce their cardiovascular risk. Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common condition associated with resistant hypertension. It is unknown if continuous positive airway pressure (CPAP) improves blood pressure (BP) control in patients with resistant hypertension.

Methods: This is a double blind, randomized, placebo controlled trial. Participants were consecutive patients with resistant hypertension, defined as uncontrolled BP, despite the concurrent use of 3 or more antihypertensive agents, including a diuretic, with adherence to treatment and without white coat phenomenon. All participants should have a diagnosis of at least moderate OSA, defined by AHI > 15 in a portable monitoring sleep exam. Participants were assigned to active CPAP or sham-CPAP. The main outcome was change in 24-hour ambulatory blood pressure (ABP) monitoring values from baseline to two months of active CPAP or sham CPAP

Results: In total, 22 participants in the CPAP and 23 in the sham-CPAP were analyzed. Most were men (57%), with a mean age of  $59.4 \pm 7.7$  years, with a BMI of  $29.8 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>, and baseline office BP of  $165 \pm 20/96 \pm 16$  mmHg; they were using  $4 \pm 1$  antihypertensive drugs and had an AHI of 20 events/hour (interquartile range: 18 – 31). Characteristics of participants in both groups were similar at baseline. Twenty four hour systolic blood pressure decreased 10 mmHg (CI95% 3.8; 16.2) in the active CPAP group versus 0.7 mmHg (CI95% -5.3; 6.7) in the sham-CPAP group,  $P=0.035$ . The difference was mostly due to the effect in the nighttime period. Diastolic ABP tended to reduce more in

the active intervention group as well. Office diastolic blood pressure decreased by 7mmHg (95% CI 0.5 to 13, P = 0.035) more in the active treatment group.

Conclusion: treatment with CPAP promotes a significant reduction of blood pressure in patients with true resistant hypertension and OSA.

Key Words: resistant hypertension, obstructive sleep apnea, hypertension, continuous positive airway pressure

Clinical trial registered with [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT00929175)

## ABBREVIATIONS LIST

ABP – ambulatory blood pressure

AHI – apnea-hypopnea index

BMI – body mass index

BP – blood pressure

CPAP – continuous positive airway pressure

DBP – diastolic blood pressure

ESS - Epworth Sleepiness Scale

HBP – high blood pressure

HTN - hypertension

OSA – obstructive sleep apnea

PM – Portable monitoring

RDI – respiratory disturbance index

SBP – systolic blood pressure

SDB – sleep-disordered breathing

SD – standard deviation

## INDRODUCTION

Hypertension is a leading risk factor for cardiovascular disease and a significant cause of morbidity and mortality(1,2). One among three U.S. adults has high blood pressure (HBP)(3,4). The prevalence of hypertension in Brazil is approximately 30% and rates of blood pressure control correspond to only one quarter of individuals(5,6). Data from National Health Nutrition Examination Survey (NHANES)2003-2010 showed a prevalence of hypertension among U.S. adults aged  $\geq 18$  years of 30,4% representing 66.9 million persons, from which an estimated 35.8million (53.5%) have uncontrolled hypertension(7,8). According to NHANES data, 8.9% of adults with hypertension meet the criteria for resistant hypertension (BP  $\geq 140/90$  mmHg, using 3 different antihypertensives, including a diuretic or taking 4 or more antihypertensives regardless of BP). This represents 12.8% of the population who uses antihypertensive medication(5). A proportion of patients with uncontrolled hypertension has true resistant hypertension, after excluding errors in blood pressure measurement, lack of adherence to treatment and white-coat phenomenon (1,7,9,10). In our outpatient clinic, taking into account the above conditions, the frequency of patients with true resistant hypertension in non-elderly patients was of 3% of patients with hypertension (3,11,12).

Although the precise prevalence is unknown, patients with true resistant hypertension are in higher risk of target organ damage and cardiovascular complications compared to patients with controlled hypertension(5,13-17). Therefore, these patients deserve priority in the diagnosis of secondary causes and in the search of effective therapies.

The main condition associated with resistant hypertension is obstructive sleep apnea (OSA) (10). We demonstrated that patients with true resistant hypertension had a risk almost 5 times higher of having OSA in comparison with patients with controlled hypertension (7).

Sustained activation of the sympathetic nervous system in response to nocturnal hypoxemia and arousals, which occurs in response to repetitive episodes of upper airway obstruction during sleep, is believed to be the main biological mechanism to cause HTN(12).

Continuous positive airway pressure (CPAP), the well-established and cost-effective treatment of OSA, reduces sympathetic activity (9), and oxidative stress (11). Therefore, hypothetically, CPAP should improve BP control in patients with resistant hypertension.

Results of randomized clinical trials on BP in OSA have been inconsistent or showed a small effect (13-17), perhaps because of design limitations, including a significant number of normotensive participants. To date, there are few studies evaluating the impact of treatment of OSA on BP control among patients with true resistant hypertension (18-23), all of them pointing to an inconstant BP reduction in different periods of the day. Moreover, these studies have some distinct methodological limitations such as: non-randomized, post-hoc subgroup analysis, control group with different intervention and the lack of blinding for different interventions.

The aim of this study was to evaluate, in a randomized placebo-controlled clinical trial, the effect of continuous positive airway pressure on BP measured by ABP monitoring-24h of patients with true resistant hypertensive.

## METHODS

This randomized, double-blind parallel study was conducted in the Center of Clinical Research and Hypertension Unit of the Department of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre(HCPA), Porto Alegre, Brazil. Institutional Ethics Committee approved the study (GPPG 07020) and all participants signed informed consent for participation. The protocol was registered in Clinicaltrials.gov (NCT00929175)

### **Subjects**

Consecutive patients were screened in the Hypertension Outpatient Clinic of our Hospital. In addition, potential patients with resistant hypertension were searched in the database of ABP monitoring examinations of our Service. Patients aged between 30 and 70 years old, with true resistant hypertension were invited to participate. Truly resistant HTN was defined when office BP measured with adequate technique had been  $\geq 140/90$  mmHg in the last two visits, despite treatment with three or more drugs at adequate doses, including a diuretic, with adherence to treatment and without white coat phenomenon. Exclusion criteria were: known secondary cause of hypertension, renal failure, heart failure class III NYH association, stroke or myocardial infarction in the last 3 months, BMI  $> 40$ kg/m<sup>2</sup>, diabetes type 1, severe COPD/asthma, clinical or cognitive conditions that prevent understanding the purposes or procedures of the study, taking medications that increases BP or regular alcohol intake, serious arrhythmias or valvular heart diseases and those who live outside Porto Alegre metropolitan area.

### **Procedures**

In the initial evaluation, demographic and anthropometric data were collected.

OFFICE BLOOD PRESSURE: At baseline and at the end of the follow-up period, the office BP was checked by auscultation with an aneroid sphygmomanometer (Tycos; Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY) using a cuff appropriate for arm circumference, with patient quiet and seated with arm supported at heart level for at least 5 minutes. The average of two measurements taken in 2 to 5 minutes was used in analysis.

ADHERENCE: Adherence to blood pressure-lowering treatment was evaluated by the Morisky-Green questionnaire(24), adapted and validated to Portuguese(25). Patients were considered adherent when answered "no" to all questions.

ABP MONITORING: was performed using a Spacelabs monitor (model 90207; Spacelabs; Redmond, WA). BP was measured every 20 minutes from 7:00 AM to 11:00 PM and every 30 minutes from 11:00 PM to 7:00 AM. Participants could perform ordinary daily activities and were instructed do not move their arms during the ongoing measurement. We considered adequate exam if 80% or more of measurements were valid. Hypertension on ABP monitoring was defined by mean 24-hour BP  $\geq$  130/80mmHg.

SLEEP STUDY: A sleep study was performed in adherent patients with hypertension on 24-hour ABPM. Portable monitoring device (PM) was carried out using Somnocheck (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany), a type 3 monitor with position sensor, pressure transducer, and pulse oximeter, which was validated in our Service(26). The unit was adjusted to the chest with a belt, and the nasal cannula was used to record airflow and snoring. The pulse oximeter recorded both oxygen saturation and heart rate. Alarms for oximeter and flow signal loss were left on. The exam was recorded at patient's home and the subjects were



instructed how to wear the equipment as well as how to relocate the sensors if the lost signal alarm sounded. They were instructed to wear the device when they went to bed at night. Recordings shorter than 4 h of artifact-free tracings were discarded, and the exam was repeated in a different night. Apneas, hypopneas, and the apnea- hypopnea index (AHI) were defined according to standard criteria(27).

The PM AHI was defined as the total number of apneas and hypopneas divided by the number of hours of artifact-free recording. Information from the sleep diary and position recording were used to exclude stretches of the recording in which wakefulness was indirectly deduced. Severity of SS was categorized as follows: mild, AHI: 5 to 15 events/h; moderate, AHI: 15 to 30 events/h; and severe, AHI: 30 events/h. The PM data were manually interpreted by a board certified sleep specialist, who was unaware of the subjects' hypertension treatment.

### **Study Design**

**RANDOMIZATION:** the eligible patients (true resistant hypertension with AHI  $\geq 15$  events/h) were randomized to active CPAP or sham-CPAP for 8 weeks. The random allocation sequence was made on a proportion 1:1 in blocks of 4 and stratified by systolic BP on 24h ABP monitoring to balance the groups. The list generated on the website: <http://www.randomization.com> was stored by an independent physician, not involved with the study, who prepared and numbered the CPAPs (active and sham). To ensure blinding, the CPAPs were stored in sealed bags, numbered in sequence to be delivered sealed on the day of randomization.

**INTERVENTION:** The active CPAP (Respironics Remstar-Auto, Murrysville, PA) was set to operate with pressures between +6 to +12cm H<sub>2</sub>O. The sham-CPAP was the same equipment used for active CPAP (Respironics Remstar-Auto, Murrysville, PA) fixed in the lowest

pressure (4cmH<sub>2</sub>) and modified as recommended by Farré et al (28). The differences between the two were undetectable except for the pressure generated in the facial mask in the sham-CPAP that was no greater than 1cm H<sub>2</sub>O, according to the manometer tests. Both groups received the same instructions about the use of CPAP and an operation manual with answers to most frequent queries. The initial training and adaptation to CPAP was carried out with identical to that contained in the patient's bag. A trained and qualified staff member, not involved in the evaluation of the results or data analysis, guided and demonstrated the use of CPAP.

All patients received strong recommendation for not modifying medications prescribed.

FOLLOW UP: In the first 24-48 hours after randomization, patients were contacted by telephone to verify if the device worked and if the patient was able to follow the instructions. At the end of the first week, patients were visited at home by two staff members. One of them applied a standardized questionnaire with questions concerning the degree of difficulty to operate and use CPAP and mask as well as the number of hours used per night and the number of nights used in the first week. The other investigator verified the operation "in loco", read the memory card following a standard script identical to all subjects. By the end of 8 weeks, with patients still in use of CPAP, they underwent the second 24-hour ABP monitoring. Anthropometric data were collected again as well as office BP measurement.

At the end of the study, all patients received the exams results and were referred to the sleep disorders outpatient clinic.

#### MEASUREMENTS AND OUTCOMES

The primary outcome was the difference in mean 24-hour BP between the two groups after the intervention. The differences in mean of BP during daytime and nighttime in ABP monitoring were considered secondary outcomes.

### **Statistical Analysis**

Based on previous study(18), sample size was calculated to assess an effect size of 10mmHg in 24-hour systolic ABPM with a standard deviation of 12mmHg and a two-sided significance level of 5%. A sample size of 23 per group was estimated to provide a power of 80% to reject the null hypothesis. Considering possible 25% of losses, the final calculated sample was 60 patients.

The baseline comparison between groups was performed using the Student t test for continuous variables and  $\chi^2$  for categorical variables. Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD and qualitative variables are expressed as percentages. In each group, the change in BP by 24-hour ABP monitoring, daytime and nighttime was calculated by subtracting baseline values measured after the intervention period. The difference between groups was calculated by subtracting the variation in the active intervention group from the variation in the control group. The differences in BP variation were analyzed by analysis of variance for repeated measures (MANOVA). Analysis of covariance (ANCOVA) was used to adjust for differences in the baseline BP values. All tests were two-tailed and significance level was 5%. Analysis was made by intention to treat. Data were analyzed using SPSS version 20.0.

-

## RESULTS

Between February 2008 and April 2013, 47 patients out of 538 screened with suspicion of resistant hypertension and at least moderate OSA were randomized to active CPAP or sham-CPAP (figure 1). During the study, two patients stopped to using the active CPAP and were not submitted to the final ABP monitoring, resulting in final sample of 45 patients. The sample consisted mainly of middle-aged overweight man. Except for systolic BP on 24-hour ABP monitoring and during daytime, the groups were similar in all other characteristics (Table 1).

Table 2 shows the medications and mean doses used by patients in both groups. The sham-CPAP group was using higher doses of beta adrenergic blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors than active CPAP group. There were no changes on the prescribed medication during the whole trial.

There was no change in BMI throughout the study, BMI after 8 weeks of sham CPAP or active CPAP were  $30 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup> and  $30 \pm 4.4$ kg/m<sup>2</sup> respectively, in the active and control group.

Table 3 shows the variation of BP in experimental groups and the corresponding deltas. Figure 2 shows the between groups deltas of blood pressure variation. There was a significant decrease in 24-hour systolic ABP monitoring in the active versus the sham CPAP group, respectively of 10mmHg (95%CI 3.8; 16.2) versus 0.7mmHg (95%CI - 5.3; 6.7), P = 0.035. This difference was mostly due to the nighttime period. The higher reduction of diastolic blood pressure in patients allocated to the active CPAP did not reach formal statistical significance and was similar in the day and nighttime periods. Adjustment for the corresponding baseline ABP led to slight reductions in the between group deltas: -8.7mmHg (95% CI -17.5;0.04) for 24hours SBP, P =0.051, -4.4mmHg (95% CI -9.4;0.5) for 24hours DBP, P = 0.081, -

8.9mmHg (95% CI -19;1.1) for nighttime SBP,  $P = 0.08$ , -  
4.9mmHg(95% CI -11;1.9) for nighttime DBP,  $P = 0.156$ ,  
-7.1mmHg (95% CI -16.3;2.1) for daytime SBP,  $P = 0.072$  and  
-4.5mmHg (95% CI -9.7;0.6) for daytime DBP,  $P = 0.085$ . Patients  
treated with active CPAP had higher reduction of office DBP than  
patients of the control group. The between group delta, adjusted for the  
corresponding baseline blood pressure, was 7.1mmHg (95% CI 0.5;  
13),  $P = 0.035$ . The corresponding between group adjusted delta of  
systolic blood pressure was -5.0mmHg (95% CI -17; 7),  $P = 0.431$ .  
Table 4 shows parameters of adherence to the active and sham  
intervention, demonstrating that participants allocated to the sham  
intervention tolerated better the device.

## DISCUSSION

In this prospectively planned randomized double blinded placebo controlled study, we demonstrated that the use of CPAP for a period of 8 weeks resulted in a significant reduction in systolic ABP monitoring in patients with true resistant HTN and OSA. The magnitude of the BP-lowering effect, in the order of 9.3 mmHg, is relevant and may lead to a relevant reduction in the incidence of cardiovascular outcomes in patients with resistant HTN and OSA(29).

Adherence to intervention was low in general and higher among patients allocated to the sham-CPAP group. This finding is in agreement with other study that shows a low adherence of CPAP in patients with moderate OSA (30), and reflects the difficulties to use the device in real life. Although other authors have suggested that sham-CPAP could increase BP (31), we have not found any trend to raising of BP in the sham-CPAP control group. The small difference in sleep quality in patients allocated to active and sham-CAP supports the use of this kind of control in sleep studies (32).

Different from Lozano et al (21), and in agreement with the findings from Pedrosa et al (23), the variation in BP in our study did not correlate with CPAP adherence.

The main studies that evaluated treatment of OSA with CPAP over BP in patients with resistant HTN have shown conflicting results (18-22). The effect size has varied 11mmHg and 4.6mmHg, mostly in systolic blood pressure, and occurring at variables periods of monitoring. Three of these studies were non randomized(18-20), and the main finding of other two were restricted to subgroups (21,22). The most robust evidence to date about the blood pressure-lowering effect of CPAP in patients with resistant hypertension was provided by the study from Pedrosa et al(23), who designed for the first time a study that started from point of view of resistant hypertension. They found a significant

reduction of  $6.5 \pm 3.3$  mmHg and  $4.5 \pm 1.9$  mmHg in systolic and diastolic respectively, which occurred unexpectedly only during daytime. This trial did not employ a placebo intervention and therefore was not blinded.

Some potential limitations of our trial deserve mention. The more important was the sample size, which led to low statistical power and to marginal significance, particularly after adjustment for baseline BP. We reached the originally planned sample size (without the additional cases to replace losses), but the variance of blood pressure was higher than expected. The unexpectedly low prevalence of true resistant hypertension (3), limited the enrollment of patients, which was extended for a long period. The short period of observation does not guarantee that the BP lowering effect persists or increases for longer periods. On the other hand, our study has some strengths that should be highlighted, such as the double-blinded sham-CPAP controlled design and the inclusion of patients with true resistant hypertension.

In conclusion, treatment with CPAP promotes a significant reduction of ABP in patients with true resistant hypertension and OSA. The magnitude and precision of the benefit should be investigated in studies with larger samples or in meta-analysis of this and other randomized controlled trials.

#### AUTHORS CONTRIBUTIONS:

Ana Claudia T. de Oliveira: designed the study, collected and analyzed data, conceived the article and drafted the manuscript.

Flávio D. Fuchs: designed the study, analyzed data, revised the manuscript and approved the final version.

#### SOURCES OF FUNDING:

This study received funds from Fundo de Incentivo à pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE – HCPA)

#### COMPETING INTERESTS:

The authors declare that they have no competing interests.



## REFERENCES

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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. *Circulation*. 2008. pp. e510–26.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
3. Massierer D, Oliveira ACT, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May 29;99(1):630–5.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6–e245.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1076–80.
6. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. Baradaran HR, editor. *PLoS ONE*. 2012 Oct 31;7(10):e48255.

7. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension\* A Case-Control Study. *Chest*. 2007 Dec 1;132(6):1858–62.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults--United States, 2003-2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2012 Sep 7;61:703–9.
9. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2332–5.
10. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Oct 19;58(5):811–7.
11. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulianis KI. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2009 Jan;10(1):87–94.
12. McNicholas WT, Bonsignore MR, Bonsignore MR, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):156–78.

13. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, 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*. 2007 Mar;185(2):67–72.
14. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, 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. *Arch. Intern. Med.* 2007 Apr 23;167(8):757–64.
15. Mo L, He Q-Y. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 May 8;87(17):1177–80.
16. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2007;50:417–23.
17. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.
18. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *European Respiratory Journal*. 2003 Feb 1;21(2):241–7.

19. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña J-J, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:951–7.
20. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009 Apr 15;5(2):103–7.
21. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J. Hypertens*. 2010 Jun;28(10):2161–8.
22. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229–35.
23. Pedrosa RP, drager LF, de paula LKG, amaro ACS, Bortolotto LA, lorenzi-Filho G. Effects of obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest*. online first. 2013 Apr 1;:1–33.
24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
25. Bloch KV, Melo AN de, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing

treatment adherence. *Cad Saude Publica*. 2008 Dec;24(12):2979–84.

26. Tonelli de Oliveira AC. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring. *Chest*. 2009 Feb 1;135(2):330.
27. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999. pp. 667–89.
28. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1154.
29. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1305–15.
30. Wallace DM, Vargas SS, Schwartz SJ, Aloia MS, Shafazand S. Determinants of continuous positive airway pressure adherence in a sleep clinic cohort of South Florida Hispanic veterans. *Sleep Breath*. Springer-Verlag; 2012 Apr 17;17(1):351–63.
31. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006 May;47(5):840–5.

32. Rodway GW, Weaver TE, Mancini C, Cater J, Maislin G, Staley B, et al. Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. SLEEP. 2010 Feb;33(2):260–6.

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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. *Circulation*. 2008. pp. e510–26.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
3. Massierer D, Oliveira ACT, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May 29;99(1):630–5.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6–e245.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1076–80.
6. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. Baradaran HR, editor. *PLoS ONE*. 2012 Oct 31;7(10):e48255.
7. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension\* A Case-Control Study. *Chest*. 2007 Dec 1;132(6):1858–62.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults--United States, 2003-2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2012 Sep 7;61:703–9.
9. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers

- VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2332–5.
10. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Oct 19;58(5):811–7.
  11. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulis KI. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2009 Jan;10(1):87–94.
  12. McNicholas WT, Bonsignore MR, Bonsignore MR, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):156–78.
  13. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, 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*. 2007 Mar;185(2):67–72.
  14. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, 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. *Arch. Intern. Med*. 2007 Apr 23;167(8):757–64.
  15. Mo L, He Q-Y. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 May 8;87(17):1177–80.
  16. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in



Obstructive Sleep Apnea. Hypertension. 2007;50:417–23.

17. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.
18. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *European Respiratory Journal*. 2003 Feb 1;21(2):241–7.
19. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña J-J, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:951–7.
20. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009 Apr 15;5(2):103–7.
21. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J. Hypertens*. 2010 Jun;28(10):2161–8.
22. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229–35.
23. Pedrosa RP, drager LF, de paula LKG, amaro ACS, Bortolotto LA, lorenzi-Filho G. Effects of obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest*. online first. 2013 Apr 1;:1–33.
24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.

25. Bloch KV, Melo AN de, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saude Publica*. 2008 Dec;24(12):2979–84.
26. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999. pp. 667–89.
27. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1154.
28. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006 May;47(5):840–5.
29. Rodway GW, Weaver TE, Mancini C, Cater J, Maislin G, Staley B, et al. Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. *SLEEP*. 2010 Feb;33(2):260–6.

**Table 1. Baseline characteristics of the study participants according to treatment group (mean  $\pm$  SD or %)**

<b>Variable</b>	<b>Sham CPAP (n= 23)</b>	<b>Active CPAP (n = 24)</b>	<b>Total (n = 47)</b>
Sex Male (%)	13 (57)	14 (58)	27 (57)
Age (years)	59.2 $\pm$ 8.3	59.5 $\pm$ 7.3	59.4 $\pm$ 7.7
Smokers (%)	6 (26)	7 (29)	13 (27)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.4 $\pm$ 4.6	30.2 $\pm$ 4.3	29.8 $\pm$ 4.4
Neck circumference (cm)	40 $\pm$ 3.6	40 $\pm$ 3.4	40 $\pm$ 3.5
Waist (cm)	102 $\pm$ 10.4	104 $\pm$ 10.7	102.9 $\pm$ 10.5
ESS*	10 (6 - 15)	10 (6 - 17)	10 (6 - 15)
Drugs in the baseline	4. $\pm$ 1	4 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1
Office systolic BP (mmHg)	165 $\pm$ 17	165 $\pm$ 23	165 $\pm$ 20
Office diastolic BP (mmHg)	96 $\pm$ 15	96 $\pm$ 17	96 $\pm$ 16
Heart Rate	69 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9
AHI (events per hour )*	20 (17 - 37)	20.5(18 - 26)	20 (18 - 31)
SBP-24hour (mmHg)	146 $\pm$ 16	150 $\pm$ 18	148 $\pm$ 17
DBP-24hour (mmHg)	88 $\pm$ 13	88 $\pm$ 12	88 $\pm$ 13
SBP - daytime (mmHg)	148 $\pm$ 18	153 $\pm$ 20	151 $\pm$ 19
DBP - daytime (mmHg)	90 $\pm$ 14	91 $\pm$ 14	91 $\pm$ 14
SBP - night time (mmHg)	139 $\pm$ 12	140 $\pm$ 15	139 $\pm$ 14
DBP - night time (mmHg)	81 $\pm$ 10	81 $\pm$ 10	81 $\pm$ 10
<b>Comorbidities</b>			
Diabetes type 2 (%)	7 (30,4)	6(25)	13 (27.6)
Hypothyroidism (%)	3 (13)	0 (0)	3(6.3)
Atrial Fibrillation (%)	1 (4)	2 (8)	3 (6.3)
Heart Faillure (%)	1 (4.3)	0 (0)	1 (2.1)
Ischaemic cardiopathy (%)	4 (17.3)	3 (12.5)	7 (14.8)
Stroke (%)	2 (8.6)	1 (4)	3 (6.3)

BMI, body mass index; ESS: Epworth sleep scale; BP, blood pressure; AHI, apnea/hypopnea index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure;

\* Median (interquartile range)

**Table 2. Baseline doses of antihypertensive drugs according to treatment group [N and mean ( $\pm$  SD) doses in mg per day]**

<b>Drug (mg/day)*</b>	<b>N</b>	<b>Sham-CPAP (n = 23)</b>	<b>Active CPAP (n = 24)</b>
Hydrochlorothiazide	46	17 (34 $\pm$ 14.4)	19 (30 $\pm$ 9.3)
Chlorthalidone		3 (34 $\pm$ 14.3)	7 (40 $\pm$ 13.3)
Captopril	39	14 (135.7 $\pm$ 28.9)	10 (132.5 $\pm$ 28.9)
Enalapril		6 (35 $\pm$ 12.2)	9 (37.7 $\pm$ 4.4)
Metoprolol tartarate	18	9 (181.2 $\pm$ 75.2)	9 (156.2 $\pm$ 62.3)
Propranolol	18	11 (215 $\pm$ 44.8)	7 (190 $\pm$ 68.1)
Amlodipine	33	17 (11 $\pm$ 4.9)	16 (10 $\pm$ 3.5)
Hydralazine	10	7 (150 $\pm$ 75)	3 (134 $\pm$ 29)

\* Other drugs (n): Furosemide (5), Spironolactone (3), Losartan (5), Verapamil (1) Clonidine (5), Atenolol (5).

**Table 3. Blood pressure change by experimental groups (mean  $\pm$  SD)**

<b>Blood Pressure (mmHg)</b>	<b>Groups</b>	<b>Before</b>	<b>After</b>	<b>Within groups deltas (95% CI)</b>	<b>P*</b>
SBP 24hours	Sham-CPAP (n = 23)	145.3 $\pm$ 16.7	144.6 $\pm$ 22.4	-0.7 (-5.3 ; 6.7)	0.035
	Active CPAP (n = 22)	149.7 $\pm$ 18.6	140.8 $\pm$ 20.4	-10.0 (3.8 ; 16.2)	
DBP 24hours	Sham-CPAP (n = 23)	87.8 $\pm$ 13.3	86.3 $\pm$ 15.7	-1.4 (-2.0 ; 4.8)	0.074
	Active CPAP (n = 22)	88.3 $\pm$ 12.9	83.3 $\pm$ 14.3	-5.9 (2.3 ; 9.4)	
SBP Daytime	Sham-CPAP (n = 23)	148.0 $\pm$ 18.3	146.7 $\pm$ 21.1	-1.3 (-5.2 ; 7.8)	0.072
	Active CPAP (n = 22)	153.9 $\pm$ 20.8	145.1 $\pm$ 22.4	-9.8 (3.1 ; 16.4)	
DBP Daytime	Sham-CPAP (n = 23)	90.0 $\pm$ 14.5	88.7 $\pm$ 15.8	-1.3 (-2.3 ; 5.0)	0.085
	Active CPAP (n = 22)	91.7 $\pm$ 14.2	86.7 $\pm$ 15.3	-5.9 (2.1 ; 9.6)	
SBP Night time	Sham-CPAP (n = 23)	137.7 $\pm$ 12.7	137.2 $\pm$ 20.1	-0.5 (-6.5 ; 7.6)	0.052
	Active CPAP (n = 22)	140.3 $\pm$ 15.8	131.0 $\pm$ 18.6	-10.5 (3.3 ; 17.8)	
DBP Night time	Sham-CPAP (n = 23)	81.1 $\pm$ 10.9	79.7 $\pm$ 15.7	-1.3 (-3.4 ; 6.2)	0.144
	Active CPAP (n = 22)	81.1 $\pm$ 10.3	75.5 $\pm$ 12.9	-6.5 (1.5 ; 11.5)	
Office SBP	Sham-CPAP (n = 23)	166 $\pm$ 17	164 $\pm$ 26	-2.1 (-6.4 ; 10.8)	0.420
	Active CPAP (n = 22)	167 $\pm$ 24	159 $\pm$ 31	-7.1 (-1.6 ; 16)	
Office DBP	Sham-CPAP (n = 23)	96 $\pm$ 15.6	95.3 $\pm$ 16	-0.4 (-4.1 ; 5)	0.028
	Active CPAP (n = 22)	98 $\pm$ 16.3	91 $\pm$ 20	-7.7 (-12.4 ; -3)	

SBP: systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; CPAP: continuous positive airway pressure, SD: standard deviation, 95% CI: 95% confidence interval.

\* **between group**

**Table 4. Adherence to the use of active and sham-CPAP**

Adherence	Sham-CPAP (n = 23)	Active CPAP (n = 22)	P
Nights using CPAP or Sham*	47 (10-58)	50 (18-61)	0.141
Hours per night with CPAP or Placebo*	4.2 (2.3-5.4)	5.3 (4.1-7.1)	0.067
Nights using CPAP or Placebo ≥ 4 hours (%)	34 (52.2)	22 (35)	0.068

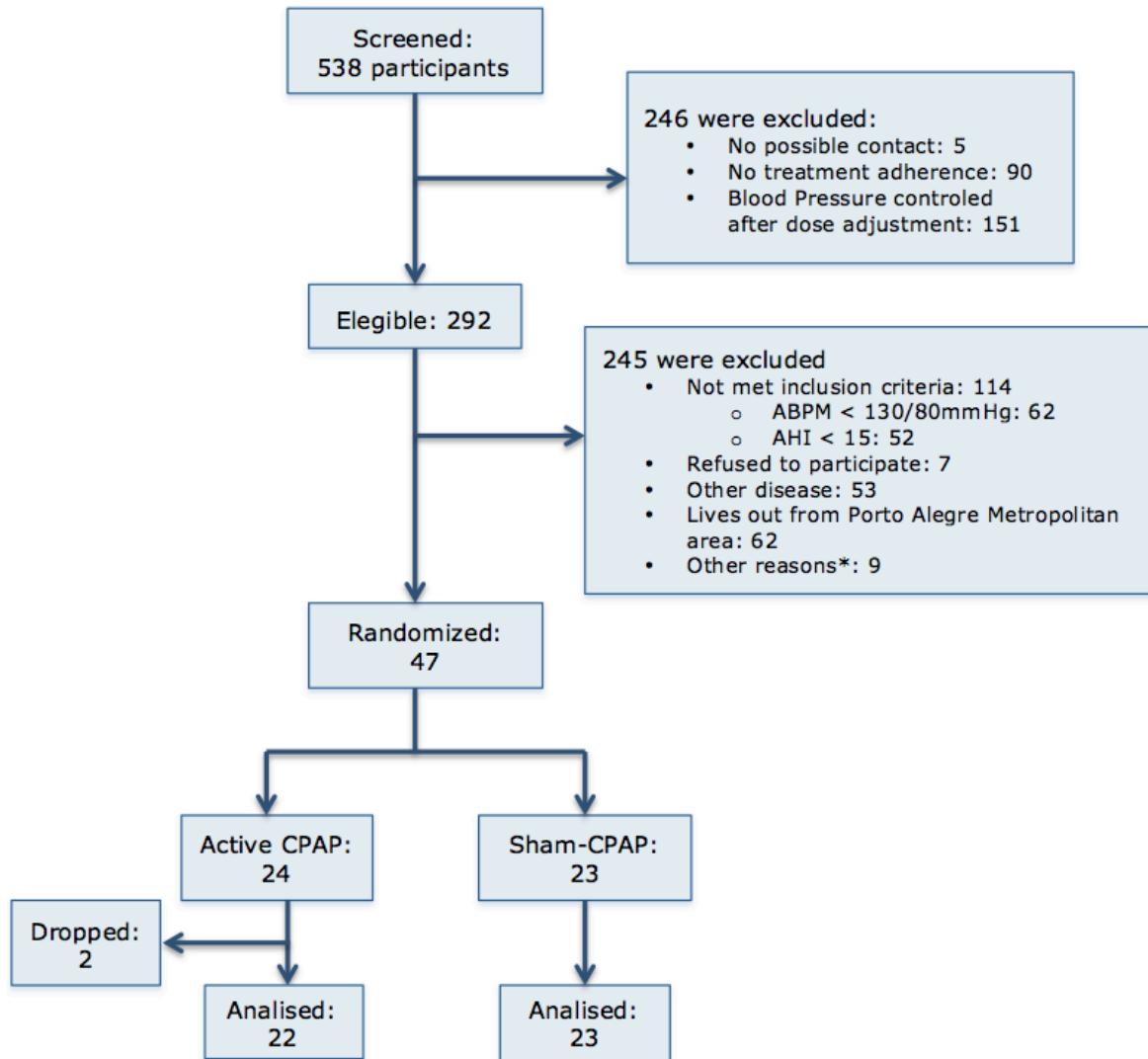
\* Median (interquartile range)

## Figure Legends

Figure 1. Participant flowchart. ABP: ambulatory blood pressure monitoring; AHI: apnea-hypopnea index; CPAP: continuous positive airway pressure. \* Other reasons: enrolled to another study (5), already in use of CPAP (1), pregnancy (1); BMI >40kg/m<sup>2</sup> (2)

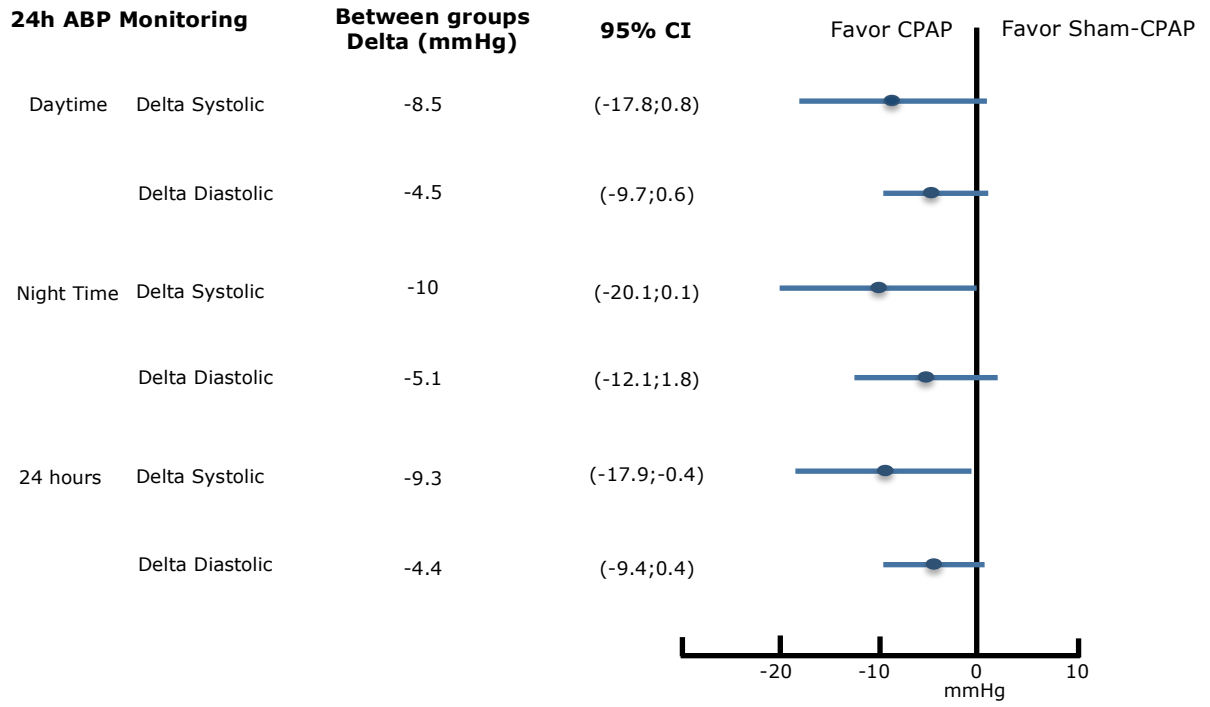
Figure 2. Deltas between the BP variation in the active CPAP and in the sham-CPAP

**Figure 1**





**Figure 2**



## 6.1 Resumo em Português do Artigo

Introdução: Reconhecer e tratar causas secundárias de hipertensão em pacientes hipertensos resistentes pode reduzir o risco cardiovascular. Síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono (APNÉIA DO SONO) é a condição mais comumente associada à hipertensão resistente. Ainda não se sabe precisamente se a pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) melhora o controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente.

Métodos: Este é um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, controlado por placebo. Os participantes foram pacientes consecutivos com hipertensão resistente, definida como pressão arterial não controlada, apesar do uso concomitante de 3 ou mais agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, com adesão comprovada ao tratamento e sem fenômeno do jaleco branco. Todos os paciente deveriam ter diagnóstico de APNÉIA DO SONO pelo menos moderada, definida por IAH > 15 em exame de monitorização portátil de variáveis do sono. Os participantes foram designados para CPAP ativo ou sham-CPAP (placebo). O principal desfecho foi a mudança na pressão arterial aferida por MAPA de 24 horas no basal e dois meses de CPAP ativo ou sham-CPAP.

Resultados: No total, 22 participantes no CPAP ativo e 23 no sham-CPAP foram analisados. A maioria era composta por homens (57%), com média de idade de  $59,5 \pm 7,7$  anos, com IMC de  $29,8 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>, e pressão arterial média aferida no consultório de  $165 \pm 20/96 \pm 16$  mmHg; Eles usavam em média  $4 \pm 1$  droga anti-hipertensiva e tinham um IAH de 20 eventos / hora ( variação interquartil: 18 – 31). As características dos participantes em ambos os grupos foram

semelhantes na linha de base. A média da pressão arterial sistólica nas 24 horas diminuiu 10mmHg (IC 95% 3,8;16,2) no grupo com CPAP contra 0,7mmHg (IC 95% -5,3; 6,7) no grupo sham-CPAP, P = 0,035. A diferença deveu-se principalmente ao efeito do período noturno. A monitorização pressão diastólica na MAPA também tendeu a redução maior no grupo CPAP ativo.

Conclusão: Tratamento com CPAP promove redução significativa da pressão arterial ambulatorial em pacientes com hipertensão verdadeiramente resistente e APNÉIA DO SONO.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pouco se sabia sobre a verdadeira prevalência da hipertensão resistente no momento da concepção desta tese. Baseados em alguns estudos e descrições de subgrupos em estudos de coorte e de grandes ensaios clínicos, esperávamos encontrar prevalência ao redor de 20% dos pacientes atendidos em ambulatório especializado. Porém a realidade mostrou-se diferente e durante a execução deste ensaio clínico verificamos prevalência de hipertensão verdadeiramente resistente tão baixa quanto 3%. Isso acarretou em demora no recrutamento, visto que além da exigência de serem verdadeiramente resistentes, os participantes deveriam apresentar apnéia do sono no mínimo moderada.

Esta contextualização é útil, por possibilitar o entendimento da complexidade em se conduzir estudos nesta população, pois, embora a prevalência seja baixa, estes pacientes estão sob maior risco e por isso merecem ter priorizados diagnóstico e tratamento.

Eficácia e segurança de uma intervenção terapêutica somente pode ser demonstrada por meio de ensaio clínico randomizado, delineamento que segue estritamente as diretrizes do método científico, respeitando os três princípios éticos de igual força moral: respeito pelas pessoas, beneficência e justiça.

Com estes conceitos derivados da declaração de Helsinki e do documento das Américas para boas práticas clínicas, desenvolver e aplicar um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para testar a eficácia do CPAP como a “quarta droga” no tratamento de hipertensos resistentes com apnéia do sono foi um imenso desafio.

A aspiração não foi a de verificar o controle pressórico dos hipertensos resistentes, mas foi a de avaliar o tamanho do efeito sobre

a pressão arterial que a recomendação do uso de CPAP teria, uma vez que a apnéia do sono está fortemente associada à hipertensão resistente. Nossos resultados evidenciaram redução clinicamente relevante dos níveis pressóricos. Este estudo responde uma parte da questão terapêutica. Sabe-se que a hipertensão verdadeiramente resistente é uma doença complexa com múltiplos fatores contribuintes, alguns ainda não bem compreendidos e provavelmente necessite de mais de uma intervenção para, sustentadamente, atingir os níveis pressóricos alvo e traduzir-se em diminuição de morbimortalidade.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Protocolo, manual e check list do estudo

#### **PROCOLO TRIAL CPAP em HAS RESISTENTE**

#### **MANUAL DA PESQUISA**



#### 1 – Rastreio de HAS não controlada

Paciente do Ambulatório de HAS, que em duas consultas consecutivas apresente PA maior ou igual a 140/90mmHg, em uso de três ou mais medicamentos, sendo um diurético.

Atenção para os critérios de inclusão e de exclusão

Os pacientes serão triados a partir do agendamento normal do ambulatório e revisão dos dados da consulta anterior

#### 2 – Adesão

Aplicação do questionário de Morisky- Green -> negando as 4 perguntas: convida-se o paciente a participar da avaliação para a pesquisa.

Revisa-se as doses dos fármacos anti-hipertensivos que o paciente está tomando, se necessário, otimiza-se doses e dentro de 2-4 semanas após a modificação do esquema, reavalia-se a pressão de consultório do paciente, se permanecer igual ou maior que 140/90mmHg, agenda-se MAPA de 24 horas. Se o paciente já estiver em uso de doses otimizadas (máximas) de anti-hipertensivos, agenda-se diretamente o exame de MAPA. No momento do agendamento, convida-se formalmente o paciente para participar do protocolo de pesquisa e explica-se os detalhes do estudo. Havendo consentimento do paciente, mediante assinatura do termo de consentimento contendo todas as explicações do protocolo, procede-se aos passos seguintes.

#### 3 – MAPA

Após o entendimento da pesquisa pelo paciente, agenda-se a MAPA

Se o resultado da média da pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas for maior ou igual a 130/80, o paciente agenda a realização do

MPS, se a MAPA for considerada normal, o paciente recebe o resultado e orientações de manter o seguimento ambulatorial conforme o usual.

#### 4 – MPS

Todos os pacientes que apresentarem o critério de MAPA alterada, realizarão o exame de polissonografia portátil tipo III (MPS – Somnocheck). O paciente receberá orientações de como utilizar o aparelho em seu domicílio. O aparelho será programado para iniciar o registro na hora de deitar e apagar as luzes informada pelo paciente, sendo também programada a hora término: hora do levantar usual informada pelo paciente. Em geral o horário programado é das 23:00 – 07:00.

#### 5 – MPS – interpretação

No dia seguinte da realização do exame, imediatamente na devolução do aparelho pelo paciente, será realizada a leitura do exame e verificação da qualidade do exame: todos os canais deverão ter registro e pelo menos 4 horas gravadas sem artefatos. Caso isso não ocorra, será repetido o exame. Um médico experiente e especialista em sono irá avaliar o registro do exame utilizando informações coletadas através de questionário que o paciente responderá antes de dormir e ao acordar.

Será determinado o valor do IAH ( índice da apnéias e hipopnéias por hora de registro sem artefatos). Apnéias e hipopnéias serão contadas conforme definido formalmente na literatura. Pacientes que apresentarem IAH igual ou maior que 15 serão randomizados em dia pré-agendado para um de dois tratamentos. Pacientes que não atingirem este critério, receberão o resultado do exame e serão orientados a retomar o seguimento ambulatorial usual.

#### 6 – Randomização

- Método de randomização:

Pesquisadora Daniela: preparará os aparelhos de CPAP a serem utilizados na pesquisa. Colocará as válvulas minimizadoras de pressão (confecção do CPAP placebo) nos aparelhos de CPAP de modo que a pressão máxima a ser fornecida pelo aparelho não ultrapasse 1cm de H<sub>2</sub>O. Estas válvulas serão imperceptíveis ao paciente, de modo que não será notado diferença com o equipamento do tratamento ativo. Esta

pesquisadora também programará os CPAPs terapêuticos para variarem entre pressões de 6-12 cm H<sub>2</sub>O. Estes aparelhos serão entregues ao médico colaborador da pesquisa: Dr Miguel Gus, que realizará o cegamento dos aparelhos para os demais pesquisadores (colocação em bolsas fechadas, numeradas na alça) em blocos de 4 pacientes utilizando a lista gerada pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com), que ficará sob zelo deste pesquisador, sem contato com os demais pesquisadores até o término da confecção do banco de dados, quando será revelado o tratamento destinado a cada paciente.

Os aparelhos ficarão guardados no armário da cardiologia dentro de maletas fechadas prontos para utilização sequencial.

Um aparelho será reservado para demonstração e orientação de uso no dia da randomização, de modo que a maleta com o tratamento não seja aberta até o paciente chegar em seu domicílio.

– Dia da randomização:

Dois pesquisadores, passam no serviço de cardiologia e pegam os aparelhos na ordem sequencial, as máscaras e o aparelho de demonstração.

O paciente em jejum de pelo menos 4 horas, em ortostatismo, coletará sangue para dosagem de renina, aldosterona, proteína C reativa e VSG, no posto de coleta do centro de pesquisa clínica do HCPA, após, passará para o consultório onde serão coletados dados antropométricos (peso, altura, circunferência do pescoço e cintura), pressão arterial, frequência cardíaca, será aplicado o questionário de Epworth, revisado o tratamento anti-hipertensivo vigente e será fortemente recomendado a todos os pacientes que não modifiquem os medicamentos sob hipótese alguma durante as 8 semanas de pesquisa em que estarão sob uso do CPAP.

Será aplicado o termo de responsabilidade sobre o patrimônio emprestado (aparelho de CPAP)

Uma pesquisadora, treinada, realizará passo-a-passo o treinamento, com demonstração de uso: como ligar o aparelho, colocar máscara, deitar, virar-se para os lados, como desligar o aparelho, o que fazer quando o aparelho alarmar, cuidados com a máscara, com a pele, etc...). O paciente testará em si próprio e tirará as primeiras dúvidas. Também será fornecido um manual de operação contendo esclarecimento de dúvidas mais frequentes, elaborado pelo grupo de pesquisa.



Será então liberado da consulta para iniciar o uso no domicílio no período do sono.

## 7 – Seguimento

Será realizado contato telefônico dentro das primeiras 24-48 horas após a randomização para verificar se o paciente teve alguma dificuldade em operar o aparelho ou esclarecer alguma dúvida.

Ao final da primeira semana será realizada uma visita domiciliar com dois pesquisadores, um (não envolvido nas análises) verificará in loco (quarto do paciente) como está o funcionamento do CPAP e como o paciente está adaptado ao uso, esclarecendo dúvidas que possam ainda existir. O outro pesquisador, entrevista o paciente, aplicando questionário sobre grau de dificuldade com o aparelho de CPAP e máscara, além de verificar o número de horas de uso do CPAP por noite e número de noites que usou na primeira semana.

Ao final das 8 semanas, será realizado novamente contato telefônico para agendamento da MAPA final.

## 8 - Finalização

Na manhã da retirada da MAPA, o paciente comparecerá em jejum de pelo menos 4 horas, coletará novamente amostra de sangue, entregará o aparelho de CPAP, e serão anotados os mesmos dados antropométricos do dia da randomização. Após isto, o paciente será orientado a seguir o acompanhamento médico usual.

Será realizada a leitura do cartão do aparelho de CPAP para registro das variáveis de uso do equipamento.

## CHEKLIST RANDOMIZAÇÃO

### **Semana da randomização:**

- Ligar para os pacientes que estão prontos
- Agendar data e horário randomização (agenda própria)
- Revisar formulários com número de protocolo de cada paciente
- Imprimir o manual do usuário

### **Dia anterior à Randomização**

- Revisão do CPAPs e mascaras – placebo e terapêutico (conferir pressões)
- Deixar separado um aparelho e mascara para modelo (explicação ao paciente)
- Deixar anotado o n° de protocolo dos ptes que irão ser randomizados, junto com os equipamentos.
- Comunicar o Miguel para organizar o Bloco de randomização
- Anotar em livro ou enviar por e-mail (Miguel) para um ou dois pesquisadores não envolvidos na randomização o número que identifica o CPAP como placebo ou terapêutico e para qual pte vai (n° do protocolo)

### **Dia da randomização**

- Levar os aparelhos (preparados e já destinados) e o modelo da sala do prof. Fuchs para o ambulatório onde será feita a randomização
- Acolhimento do paciente
- Preencher dados de endereço e contatos, aplicar Berlin e Epworth
- Checagem das doses dos antihipertensivos utilizadas e reforço de não modificação durante o tto com CPAP
- Fazer a solicitação dos exames – PCR, VSG, Renina, Aldosterona - (conforme orientado pela Indara p/ ptes da pesquisa. Estão habilitados a solicitar os exames: médicos envolvidos na pesquisa – roteiro de solicitação disponível eletronicamente). São duas solicitações, uma para o próprio dia da randomização e outra agendada para oito semanas após.
- Explicar e demonstrar o uso do CPAP – utilizar o aparelho modelo
- Entregar o manual do usuário
- Programar primeiro telefonema com o paciente
- Encaminhar o paciente à zona de coleta de sangue

### **Primeira semana pós randomização:**

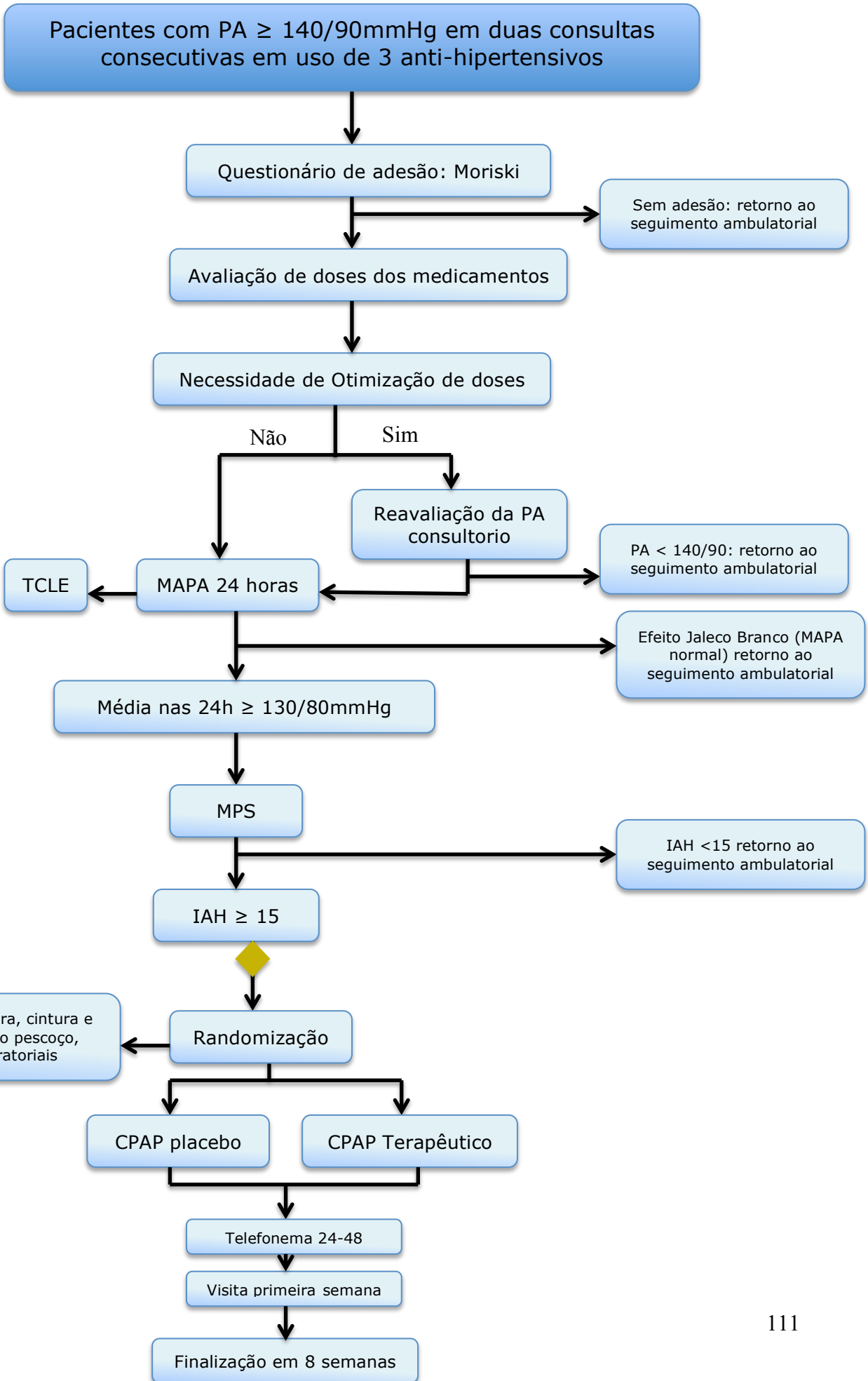
- Telefonema para avaliar se o paciente está conseguindo utilizar e se há algum desconforto
- Agendamento da primeira visita

### **Até terceira semana pós randomização:**

- Visita domiciliar para leitura do uso do CPAP e checagem da adaptação do paciente

### **Oitava semana pós randomização:**

- Agendamento da mapa
- Realização dos exames solicitados na consulta de randomização
- Entrega do CPAP junto com a retirada da MAPA
- Reforço do seguimento ambulatorial do tto da HAS



## 8.2 Ficha de acompanhamento



Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

### **EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DE APAP EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE COM APNÉIA DO SONO: UMENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

#### **FICHA ACOMPANHAMENTO PACIENTES EXTERNOS**

- 
1. Protocolo número 1\_\_1\_\_1\_\_1                      2. Data 1\_\_1\_\_1/I\_\_1\_\_1/2001\_\_1
3. TEL 11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 TEL 21\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
4. Nome do entrevistado: \_\_\_\_\_
- 
5. Sexo:     1. Masculino     2. Feminino
6. Qual é a sua situação conjugal: solteiro, casado, com companheiro, viúvo ou separado?
1. Solteiro/Nunca casou     2. Casado     3. Companheira(o)
4. Divorciado/Separado     5. Viúvo     7. Outro: \_\_\_\_\_
7. Qual é a sua data de nascimento? 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/191\_\_1\_\_1
8. Idade: \_\_\_\_\_ anos
9. Profissão? \_\_\_\_\_
10. Qual é a sua cor ou raça: branca, negra, mista, índia ou outra?
1. Branca            2. Mista/mulata    3. Negra            4. Oriental            5. Índia
6. Negro+índio    7. Mulata+índio    77. Outra \_\_\_\_\_    99. IGN
11. . Você já fumou 100 cigarros ou mais na vida?  1. Sim     2. Não → PULE 17
12. Você continua fumando?     1. Sim, fumo     2. Não, parei     8. NSA     9. IGN
13. Com que idade você começou a fumar? 1\_\_1\_\_1 anos [ NSA=88]
14. Quantos cigarros você fuma(va) por dia? 1\_\_1\_\_1\_\_1 cigarros [NSA=888]
15. Alguma vez parou de fumar?     1. Sim     2. Não → PULE 17
8. NSA     9. IGN

16. Por quanto tempo parou de fumar no total? 1\_\_1\_\_1 anos 1\_\_1\_\_1 meses [NSA=88]

17.

Comorbidades: \_\_\_\_\_

18. Medicamentos em uso:

- 1- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 2- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 3- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 4- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 5- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 6- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 7- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 8- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 9- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_
- 10- \_\_\_\_\_ Dose/dia: \_\_\_\_\_

### ***AValiação Física***

**Medidas no consultório 1 ( \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ )**

**Pressão arterial (mmHg)**

PAS1	1__1__1__1	PAD1	1__1__1__1	Pulso1	1__1__1
PAS2	1__1__1__1	PAD2	1__1__1__1	Pulso2	1__1__1
PAS3	1__1__1__1	PAD3	1__1__1__1	Pulso3	1__1__1
PASM	1__1__1__1	PADM	1__1__1__1	PulsoM	1__1__1

**Medidas no consultório 2 ( \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ )**

**Pressão arterial (mmHg)**

PAS1	1__1__1__1	PAD1	1__1__1__1	Pulso1	1__1__1
PAS2	1__1__1__1	PAD2	1__1__1__1	Pulso2	1__1__1

PAS3 1\_\_1\_\_1\_\_1

PAD3 1\_\_1\_\_1\_\_1

Pulso3 1\_\_1\_\_1

PASM 1\_\_1\_\_1\_\_1

PADM 1\_\_1\_\_1\_\_1

PulsoM 1\_\_1\_\_1

**Altura (cm)**

Altura1 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

Altura2 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

**Peso (kg)**

Peso1 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

Peso2 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

**IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)**

IMC1 1\_\_1\_\_1,1\_\_1

IMC2 1\_\_1\_\_1,1\_\_1

**Circunferência do pescoço (cm)**

Cirpes1 1\_\_1\_\_1,1\_\_1

Cirpes2 1\_\_1\_\_1,1\_\_1

**Circunferência da cintura (cm)**

Circin1 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

Circin2 1\_\_1\_\_1\_\_1,1\_\_1

**EXAMES COMPLEMENTARES:**

---

---

---

**NO MOMENTO DA RANDOMIZAÇÃO: Data:** \_\_\_\_\_

**Berlim:**

41. VOCÊ RONCA OU ALGUÉM DISSE QUE VOCÊ RONCA?

Opções de resposta:

1. Sim (eu sei que ronco ou alguém me disse)
2. Não (eu não ronco e ninguém me disse) → PULE 46
3. Não sei → PULE 46

42.QUAL É A ALTURA DO SEU RONCO?

Opções de resposta:

1. Como uma respiração pesada (RONRONAR)
2. Alto como falar (QUEM DORME NO MESMO QUARTO OUVI)
3. Mais alto do que falar (QUEM DORME FORA DO QUARTO OUVI)
4. Muito barulhento (O RONCO É OUVIDO PELOS VIZINHOS DE OUTROS APARTAMENTOS)
8. NSA
9. IGN

43.COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ RONCA?

Opções de resposta:

- |                      |                         |                         |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1. 5 a 7 dias/semana | 2. 3 a 4 vezes p/semana | 3. 1 a 2 vezes p/semana |
| 4. 1-2 vezes p/mês   | 5. Quase nunca          | 8. NSA 9. IGN           |

44.SEU RONCO INCOMODA OUTRAS PESSOAS?

Opções de resposta: 1. Sim (ACORDA OU NÃO DEIXA DORMIR) 2. Não 3. Não sei 8. NSA 9. IGN

45.ALGUÉM DISSE QUE VOCÊ PÁRA DE RESPIRAR ENQUANTO DORME?

Opções de resposta: 0. Não COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ FAZ ESTAS PAUSAS?

- |                      |                         |                         |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1. 5 a 7 dias/semana | 2. 3 a 4 vezes p/semana | 3. 1 a 2 vezes p/semana |
| 4. 1-2 vezes p/mês   | 5. Quase nunca          | 8. NSA 9. IGN           |

46.VOCÊ ACORDA CANSADO? (NÃO RELACIONADO AO TRABALHO)

Opções de resposta: 0. Não

- |                      |                         |                         |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1. 5 a 7 dias/semana | 2. 3 a 4 vezes p/semana | 3. 1 a 2 vezes p/semana |
| 4. 1-2 vezes p/mês   | 5. Quase nunca          | 8. NSA 9. IGN           |

47. VOCÊ SE SENTE CANSADO QUANDO ESTÁ ACORDADO?

Opções de resposta: 0. Não

1. 5 a 7 dias/semana                      2. 3 a 4 vezes p/semana                      3. 1 a 2 vezes p/semana  
4. 1-2 vezes p/mês                      5. Quase nunca                      8. NSA                      9. IGN

48. ALGUMA VEZ VOCÊ DORMIU ENQUANTO DIRIGIA?

Opções de resposta: 1. Sim 2. Não 3. Não dirige 9. Não lembro

**Escala de sonolência de Epwort:**

As perguntas referem-se ao seu modo de vida usual, ainda que desconheça ou não tenha passado Por estas situações, tente imaginar como poderiam afetá-lo. A probabilidade de você adormecer nas seguintes situações é:

1 – Sentado e lendo:	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
2- Assistindo TV	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
3 – Sentado em lugar público ( sala de espera , Igreja)	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
4 – Como passageiro de carro, ônibus, trem, andando uma hora sem parar	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
5 – Deitando-se para descansar à tarde quando as circunstâncias permitem	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance



<b>6 – Sentado conversando com alguém</b>	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
<b>7 – Sentado calmamente após um almoço sem álcool</b>	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance
<b>8 – Se estiver no carro enquanto pára por alguns minutos em trânsito intenso</b>	<input type="checkbox"/> nenhuma chance <input type="checkbox"/> pouca chance <input type="checkbox"/> chance média <input type="checkbox"/> grande chance

**Resultado da MAPA ANTES da randomização (MAPA 1)**

Média PAS 24 horas: _____	Média PAD 24horas: _____
Média PAS diurna: _____	Média PAD diurna: _____
Média PAS noturna: _____	Média PAD noturna: _____
Descenso noturno: _____	

**Resultado da MPS em casa**

Número de apnéias _____	Hipopnéias: _____
Num. de horas gravadas: _____	Levantares: _____
IAH: _____	Sat média _____ Sat mín: _____

**Seguimento:**

**Telefonema em 24-48 horas: data:** \_\_\_\_\_

**Visita domiciliar em 1 semana:** \_\_\_\_\_

**Ultimo dia com CPAP / sham, data:** \_\_\_\_\_

**Pressão arterial (mmHg) no consultório ao término do seguimento:**

PAS1	1__1__1__1	PAD1	1__1__1__1	Pulso1	1__1__1
PAS2	1__1__1__1	PAD2	1__1__1__1	Pulso2	1__1__1
PAS3	1__1__1__1	PAD3	1__1__1__1	Pulso3	1__1__1
PASM	1__1__1__1	PADM	1__1__1__1	PulsoM	1__1__1

**Resultado da MAPA APÓS randomização e seguimento de 8 semanas (MAPA 2)**

Média PAS 24 horas: _____	Média PAD 24horas: _____
Média PAS diurna: _____	Média PAD diurna: _____
Média PAS noturna: _____	Média PAD noturna: _____
Descenso noturno: _____	

## 8.3 Termo de consentimento livre e esclarecido

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto 07-020: “Efeito Anti-hipertensivo de CPAP em Hipertensos Resistentes com Apnéia do Sono: Um Ensaio Clínico Randomizado” e subprojeto: “Efeito de CPAP sobre a Resposta Quimiorreflexa em Hipertensos Resistentes com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono”

#### OBJETIVOS

O senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de um estudo a respeito dos efeitos do aparelho de CPAP sobre o a pressão arterial, da respiração (quimiorreflexo) e da circulação durante exercício muscular (metaborreflexo) de pessoas com pressão alta usando de 3 ou mais medicações anti-hipertensivas incluindo um diurético (hipertensão resistente) e com apnéia do sono.

A apnéia do sono é uma alteração da respiração que ocorre enquanto a pessoa dorme, quando ela fica sem respirar por alguns segundos. O aparelho de CPAP (pressão positiva contínua na via aérea) é usado com uma máscara sobre o nariz durante toda a noite, soprando ar para evitar que ocorram paradas na respiração (apnéias do sono).

#### PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar, serão realizadas a MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), a Polissonografia Portátil, o Quimiorreflexo e o Metaborreflexo. Estes exames talvez já tenham sido solicitados alguma vez durante seu atendimento. A MAPA é feita com um aparelho portátil colocado no braço, semelhante ao usado nas consultas, que mede a pressão várias vezes durante as 24 h. É colocado num dia e retirado no outro. Nesse dia, você deve fazer suas atividades normalmente enquanto está com o aparelho. Se você acha isso muito incômodo, pode preferir não participar deste projeto.

A Polissonografia Portátil é realizada com um pequeno aparelho que você leva para casa e coloca antes de dormir, retirando pela manhã ao acordar, quando deve devolvê-lo no hospital. Você coloca sobre o nariz um caninho, chamado de cânula nasal, que se liga ao aparelho para registrar a ocorrência de ronco e paradas na respiração, sem atrapalhar seu sono. Ao dedo médio é preso um sensor de oxímetro. Se esses sensores lhe incomodarem, você pode retirá-los assim que desejar. À medida que forem sendo agendados esses exames, você poderá esclarecer dúvidas que possam surgir sobre cada um. Se você acha isso muito incômodo, pode preferir não participar.

Você precisará de umas duas horas livres na manhã ou na tarde para realizar o quimiorreflexo e o metaborreflexo. No teste do quimiorreflexo, o senhor ficará deitado por 15 minutos e respirará ar do ambiente. A cada 2 ou 3 minutos, adicionaremos em uma única inspiração (quando puxar o ar), ar ambiente adicionado com 13% de CO<sub>2</sub>, ou seja, gás carbônico, o mesmo gás que o nosso organismo libera na respiração e que está presente nas bebidas gasosas. O teste será repetido até 10 vezes.

No teste do metaborreflexo, você realizará exercício rítmico com a mão dominante apertando uma mola por 3 minutos. Imediatamente antes do final do exercício será inflado o manguito de medir pressão no braço que realizou o exercício com o intuito de interromper a circulação do sangue por 3 minutos. Durante o teste será feita a monitorização da frequência cardíaca, da pressão arterial e do fluxo sanguíneo para a perna. Durante a interrupção da circulação algumas pessoas sentem formigamento ou dor leve no antebraço e mão. Se você desejar interromper o teste a qualquer momento pode solicitar e o teste será interrompido sem que isso traga prejuízo para você.

Como parte dos testes do metaborreflexo e quimiorreflexo, para medir a resposta elétrica nervosa do corpo a esses testes, será introduzido um eletrodo (com microagulha da espessura de um fio de cabelo) no músculo na perna. A agulha é menor que uma agulha de injeção, mas nada é injetado. Não entra eletricidade, nem qualquer substância no seu organismo. Apenas se medirá a atividade elétrica.

A maior colaboração neste projeto será usar CPAP. Você deverá colocar **todas** as noites na hora de dormir a máscara sobre o nariz, ligada ao aparelho de CPAP que empurra ar quando ocorrem paradas da respiração, as apnéias. Você deve usar o aparelho todas as noites, durante **todo** o tempo que for dormir, **por**

**todo o prazo de 8 semanas** que durará a pesquisa. Como não se sabe qual a pressão do aparelho de CPAP que melhora quem tem hipertensão, existirão duas regulagens dos aparelhos, uma com menos pressão de ar e outra com mais pressão de ar. Para decidir quem usará o aparelho com mais ou menos pressão, os voluntários(as) serão sorteados e terão igual chance (50%) de entrar em um ou outro grupo. Se você acha o compromisso de usar CPAP muito incômodo, pode preferir não participar deste projeto.

Seu tratamento atual seguirá da mesma forma. Não será necessário mudar a medicação em uso nem tomar algum novo remédio. As consultas continuarão ocorrendo e a prescrição dos remédios continuará de maneira independente da sua participação no estudo.

Ao final das 8 semanas de uso do aparelho de CPAP, você deverá retornar ao laboratório para repetir os testes acima. Todos esses exames serão gratuitos para você.

## RISCOS

Dos exames realizados, o único que acarreta riscos é a microneurografia. A microneurografia (eletrodo com microagulha da espessura de um fio de cabelo) será realizada por um pesquisador devidamente treinado que usará todas as formas de assepsia e um anestésico tópico a fim de minimizar o desconforto local. Apesar de existir risco, não se conhecem casos na literatura médica de complicação pela picada da agulha. Se ocorrerem complicações, serão resolvidas com tratamentos comuns.

Todos os outros testes são chamados de não-invasivos, ou seja, simplesmente verificam sua respiração e pressão arterial, sem invadir o organismo. O aparelho de CPAP pode provocar alguns efeitos colaterais que melhoram rapidamente com a suspensão do seu uso como boca seca, nariz entupido, coriza e outras pequenas perturbações.

O CO<sub>2</sub> é um gás natural produzido no nosso corpo, portanto, não causa envenenamento ou qualquer malefício nas doses em que iremos administrar. Este estudo oferece mínimo risco para sua saúde. De qualquer forma, está garantido o socorro imediato em caso de alguma intercorrência.

## BENEFÍCIOS

O uso de CPAP pode diminuir sua pressão arterial que ainda não está controlada com pelo menos três medicamentos para a pressão alta. Sabe-se que manter a pressão alta (acima de 14 por 9) por um longo período, aumenta o risco de problemas cardiovasculares. Além disso, existe possibilidade do aparelho de CPAP diminuir sua sonolência durante o dia, melhorar sua atenção e sua memória. Por fim, o resultado desta pesquisa pode melhorar o sucesso do tratamento da pressão alta, tanto para você quanto para o grande número de pessoas que sofrem com o mesmo problema.

## CONFIDENCIALIDADE

Os resultados dos exames desta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. As informações que não entrarão para o seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. As informações contidas no seu prontuário médico não podem ser fornecidas a nenhuma pessoa sem autorização que não seja afiliada ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em uma revista médica ou livro texto médico com finalidade de ensinamento. Entretanto, seu nome não será usado em nenhuma publicação sem a sua permissão prévia.

## VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO

A participação no estudo é voluntária, não havendo obrigação do(a) senhor(a) ingressar no mesmo. Se o(a) senhor(a) preferir não participar do estudo, garantimos que seu atendimento será normal, sem restrições. Além disso, mesmo que aceite agora, o(a) senhor(a) pode abandonar a pesquisa a qualquer momento e pedir que não utilizem os seus exames. Se o(a) senhor(a) sair, nada irá lhe acontecer de desfavorável.

## CONTATOS

Se você tiver qualquer dúvida relacionada a esta pesquisa, poderá entrar em contato a qualquer hora com o pesquisador responsável pela pesquisa, Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, pelos telefones (51) 91216544 ou (51) 21018344, ou com as pesquisadoras Daniela Massierer, (51) 98343806 ou (51) 32122406, ou Ana Cláudia Oliveira (51) 81594114. Você pode também ligar para o Grupo de Pesquisa do Hospital, telefone 2101.8304.

### ASSINATURAS

- Eu confirmo que a proposta desta pesquisa, os procedimentos do estudo e os possíveis riscos e desconfortos, bem como os possíveis benefícios foram bem explicados.
- Todas as minhas dúvidas foram respondidas claramente.
- Eu li e entendi este termo de consentimento. A minha assinatura abaixo indica que **eu concordo em participar do estudo**.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do Voluntário(a)

\_\_\_\_\_  
Data

Expliquei o objetivo deste estudo, os procedimentos do estudo, identificando aqueles considerados ainda como investigacionais, os possíveis riscos e desconfortos, bem como os potenciais benefícios. Respondi a todas as dúvidas relacionadas ao estudo da melhor forma possível. O paciente referiu ter compreendido e concordado em participar do estudo. Fiquei seguro de que o paciente **entendeu** o que foi explicado.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do representante do estudo

\_\_\_\_\_  
Data

## 8.4 Teste de Morisky-Green

### Teste de Morisky- Green

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

- 1- Você alguma vez esqueceu de tomar seu remédio?  
 Sim  
 Não
- 2- Você, às vezes, é descuidado com o horário de tomar seu remédio?  
 Sim  
 Não
- 3- Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar o remédio?  
 Sim  
 Não
- 4- Quando você se sente mal com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?  
 Sim  
 Não  
..

Certifique-se que o aparelho se encontra longe de qualquer equipamento de aquecimento ou resfriamento (como ar condicionado). Também assegure-se de que as roupas de cama, cobertores, cortinas ou quaisquer outros objetos não estão bloqueando os outros orifícios do sistema. O ar deve circular livremente ao redor do aparelho para que o sistema funcione corretamente.

Não utilize a máscara sobre feridas, ou sobre pele queimada do sol ou irritada.

Limpe o rosto e a máscara antes de cada utilização.

Não aperte demais as cordas de ligação à cabeça. Se a máscara estiver apertada poderá originar irritações na pele do seu rosto e provocar ou aumentar o risco de fugas de ar na máscara.

Limpe a máscara e o tubo sanfonado diariamente. Com o aparelho desligado, desconecte a tubagem do aparelho. Passe um pano umedecido com um pouco de detergente suave na tubagem e na máscara. Não utilize álcool, soluções de limpeza que contenham álcool ou quaisquer outros produtos de limpeza domésticos.

Quando viajar, a mala de transporte serve para o senhor(a) levar somente o aparelho.

**Pesquisadores responsáveis:**

**Dr. Flávio Dani Fuchs – 21 01 83 44**

**Dr. Denis Martínez – 30 22 22 82**

**Alunos responsáveis:**

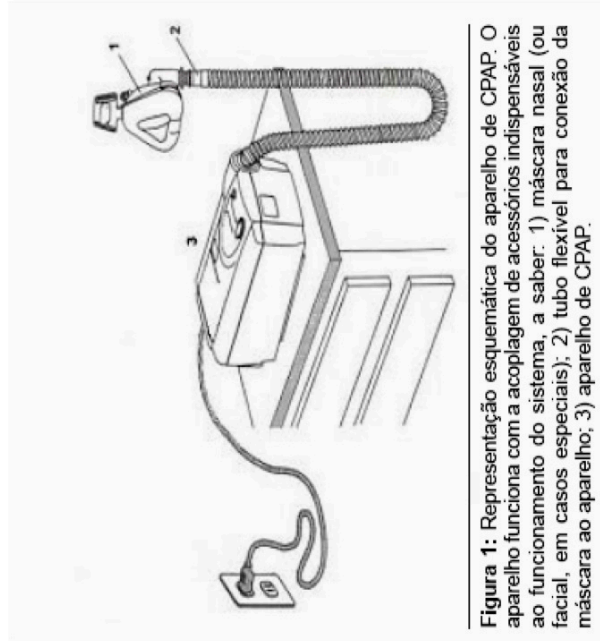
**Ana Cláudia Oliveira - cel: 81 59 41 14**

**Daniela Massierer - cel: 98 34 38 06**



**PROJETO DE PESQUISA  
GPPG HCPA 07-020**

**“Efeito Anti-hipertensivo de CPAP em Hipertensos Resistentes com Apnéia do Sono: Um Ensaio Clínico Randomizado”**



**Figura 1:** Representação esquemática do aparelho de CPAP. O aparelho funciona com a acoplagem de acessórios indispensáveis ao funcionamento do sistema, a saber: 1) máscara nasal (ou facial, em casos especiais); 2) tubo flexível para conexão da máscara ao aparelho; 3) aparelho de CPAP.



## **ROTEIRO**

O(a) senhor(a) está recebendo este aparelho emprestado, deverá usá-lo TODAS as noites durante 8 SEMANAS a partir de hoje.

### **Preparação do Aparelho:**

- 1 – Retire o aparelho, os cabos e a máscara da bolsa;
- 2 – Conecte a extremidade com a flecha do fio elétrico numa tomada elétrica e a outra extremidade deste cabo na parte de trás do aparelho, deixe-o próximo à sua cama, numa superfície firme e plana.
- 3 – Conecte a extremidade do tubo sanfonado sem a máscara na frente do aparelho, verifique que esteja firme.

### **Instruções de uso (para a hora de dormir):**

- 1 – Aperte o botão com este símbolo: 
- 2 – O aparelho vai começar a funcionar, você vai perceber um barulho de fluxo de ar.
- 3 – Vista a máscara conforme demonstrado no treinamento, assegure-se de que ela esteja firme sem machucar e sem escapes de ar.
- 4 – Você deverá respirar pelo nariz, mantendo a boca fechada.
- 5 – Você vai dormir com o aparelho durante toda a noite, se houver deslocamento da máscara ou queda da mesma, o aparelho emitirá um sinal sonoro (um bip) para que seja reposicionada a máscara.
- 6 – Pela manhã você deverá retirar a máscara e apertar o botão com o símbolo:  , assim o aparelho será desligado.

7 – Desconecte a máscara, lave a extremidade que fica em contato com a pele com sabonete e água, deixe pendurada para secar.

**Para a próxima noite siga novamente as instruções de uso.**

**Siga os mesmos 7 passos na próxima noite.**

### **OBSERVAÇÕES IMPORTANTES – LER COM ATENÇÃO:**

Os aparelhos de CPAP podem permitir que se tome a inalar o ar expirado. Para reduzir este risco, prestar atenção no seguinte:

- Quando o dispositivo não estiver funcionando, não utilize a máscara e a ligação à cabeça durante mais do que alguns minutos.
- Não bloqueie ou tente fechar os orifícios de ventilação que se encontram no aparelho.

Caso você observe quaisquer alterações inexplicáveis no funcionamento do aparelho, se ele estiver fazendo sons estranhos ou irritantes, ou caso tenha entrado água no interior do aparelho o senhor(a) deve desligar o fio elétrico e interromper a sua utilização. Entre em contato com os pesquisadores.

**NÃO** mergulhe o aparelho em quaisquer líquidos.

O fumo de cigarro pode originar um acúmulo de alcatrão (substância presente no cigarro) dentro do aparelho, o qual pode estragar o aparelho.

Caso o aparelho tenha sido exposto a temperaturas muito baixas ou muito altas, deixe o dispositivo à temperatura ambiente (durante cerca de 2 horas) antes de iniciar a instalação.

O aparelho vem com um cartão de memória instalado num dos lados do dispositivo para gravar informações sobre o uso do aparelho. Essas informações são destinadas à equipe médica.



