

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**ASSOCIAÇÃO INDEPENDENTE ENTRE SÍNDROME DAS APNÉIAS-
HIPOPNÉIAS OBSTRUTIVAS DO SONO AVALIADA POR POLISSONOGRRAFIA
PORTÁTIL E HIPERTENSÃO RESISTENTE**

Aluno: Sandro Cadaval Gonçalves

Orientador: Prof. Dr. Flávio Fuchs

Co-orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

DISSERTAÇÃO DE DOUTORADO

Porto Alegre, RS 2006.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**ASSOCIAÇÃO INDEPENDENTE ENTRE SÍNDROME DAS APNÉIAS-
HIPOPNÉIAS OBSTRUTIVAS DO SONO AVALIADA POR POLISSONOGRAMA
PORTÁTIL E HIPERTENSÃO RESISTENTE**

Aluno: Sandro Cadaval Gonçalves

Orientador: Prof. Dr. Flávio Fuchs

Co-orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

*Dissertação de
Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
para obtenção do título de Doutor em
Cardiologia*

Porto Alegre, RS 2006.

*A minha esposa Andrea que torna minha vida tão feliz e a nossa
amada filha Lara, aguardada para fevereiro de 2007.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por sempre terem me amado, apoiado e me guiado por um caminho de trabalho e caráter.

A toda a minha família pelo ambiente sempre alegre, em qualquer situação.

Ao Amigo Dr Miguel Gus, idealizador deste projeto e sempre presente com seu trabalho, análises e boas idéias na sua condução.

Ao Dr Flávio Fuchs por há 14 anos me demonstrar, como um pai, muito afeto e como fazer para unir bom-humor e genialidade.

Ao Dr. Denis Martinez, primeiro exemplo que segui na Faculdade de Medicina e, agora, incansável orientador em tempo-integral.

Aos amigos, colegas e co-autores desse projeto: Erlon, Carolina, Isabela, Thais e Danielle, sem os quais este trabalho seria impossível.

Aos amigos do Ambulatório de Hipertensão pelo estímulo e pela amizade.

A Secretária do PPG-Cardiologia, Sirlei, pelo carinho, boa-vontade e competência.

Aos amigos do CTI do Hospital Moinhos de Vento pela disposição em sempre me ajudar.

Ao amigo Arthur Cavalcanti pelo suporte constante, possibilitando minha dedicação acadêmica.

Aos amigos Luis e Suzana Beck da Silva pela ajuda neste e em tantos outros projetos futuros...

Aos amigos Marcelo e Ana Paula Bonini pelas constantes provas de amizade e apoio.

RESUMO

Introdução: Evidências crescentes apontam as Síndromes das Apnéias-hipopnéias Obstrutivas do Sono (SAOS) como fator de risco independente para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Demonstrou-se alta prevalência de SAOS entre hipertensos e, em estudos não-controlados, prevalência ainda maior em hipertensos resistentes. Entretanto, essa associação pode ser enviesada por fatores de confusão como sexo, idade e obesidade.

Objetivo: Avaliar se existe associação independente entre SAOS e HAS resistente.

Delineamento: Estudo de casos e controles.

Pacientes e Métodos: Foram avaliados 63 pacientes com HAS resistente (casos) definidos por pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg em vigência de tratamento com pelo menos três anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo um diurético e 63 pacientes com PA $\leq 140/90$ mmHg em vigência de tratamento (controles). Todos foram oriundos do mesmo ambulatório de hipertensão de um hospital universitário. Sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) foram pareados entre os dois grupos. Todos os pacientes foram submetidos a polissonografia portátil (PP) e monitorização ambulatorial da PA (MAPA). SAOS foi definida como índice de apnéia-hipopnéia (IAH) ≥ 10 episódios/hora de sono.

Resultados: Casos e controles apresentaram mesmas distribuições em termos de sexo, idade e IMC. A prevalência de SAOS foi 71% em casos e 38% de controles ($P < 0,001$). Quando apenas os pacientes com PA elevada em ambos os métodos foram comparados com aqueles com PA controlada em ambos, essa associação se torna ainda mais intensa (72% em casos e 33 em controles; $p < 0,001$). Em modelo de regressão logística, controlando-se para idade, sexo, IMC e duração de HAS, apenas o IAH foi significativamente associado à HAS-resistente (RR 1.9; 95% CI 1.3 - 2.9).

Conclusões: SAOS é altamente prevalente e independentemente associada à HAS resistente. O rastreamento dessa condição com monitores portáteis parece ser factível e pode ser estimulado.

ABSTRACT

Background: There is increasing evidence that obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an independent risk factor for systemic hypertension (HTN). Among patients with HTN, some uncontrolled studies have shown even higher prevalence of OSAS in those with resistant HTN. However, this association can be confounded by gender, age and obesity.

Objective: To investigate whether OSAS is a risk factor for resistant HTN.

Design: Case-control study.

Patients and Methods: 63 patients with resistant HTN, defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg under treatment with at least three antihypertensive drugs in appropriate doses, including a diuretic, were compared to 63 controls, defined as those with BP $\leq 140/90$ mmHg on drug treatment, from the same outpatient university hospital-based hypertension clinic. Groups were matched by age, gender and body-mass index (BMI). All patients underwent home portable polysomnography (PSG) and ambulatory blood pressure (ABP) monitoring. OSAS was defined as an AHI index ≥ 10 episodes/hour of sleep.

Results: Cases and controls were comparable in terms of age, proportion of women, and BMI. Prevalence of OSAS was 71% in cases and 38% in controls ($P < 0,001$). When only those confirmed by ABP monitoring as resistant or controlled HTN are included, this association becomes even stronger (72% in cases and 33% in controls; $p < 0,001$). In a logistic regression model, controlling for age, gender, BMI, and years of HTN, only AHI was associated with resistant hypertension (RR 1.9; 95% CI 1.3 - 2.9).

Conclusions: OSAS is highly prevalent and independently associated with resistant HTN. Screening OSAS with portable sleep monitors in such patients is feasible and should be encouraged.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1. Hipertensão arterial sistêmica e risco cardiovascular	14
1.2. Controle da HAS e HAS Resistente.....	15
1.3. Síndrome das Apnéias Obstrutivas do Sono, Hipertensão e Hipertensão Resistente.....	17
1.4. Evidências da associação entre SAOS e HAS	19
1.5. Mecanismos da associação entre SAOS e HAS	22
1.6. Avaliação do paciente com suspeita de SAOS.....	24
1.6.1. Diagnóstico clínico	24
1.6.2. Polissonografia	25
1.6.3. Outros métodos	25
1.7. Impacto do tratamento da SAOS sobre a pressão arterial.....	27
1.8. Considerações gerais	29
2. OBJETIVOS	31
2.1. Objetivo primário.....	31
2.2. Objetivo secundário	31
3. BIBLIOGRAFIA.....	32
Anexo I: Termo de Consentimento Informado	40
4. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	45

5. ARTIGO EM INGLÊS	61
---------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e basais dos grupos em estudo	51
Tabela 2. Prevalência de IAHI ≥ 10 em casos e controles, estratificada por sexo	52
Table 1. Demographics and characteristics of cases and controls	68
Table 2. Prevalence of AHI ≥ 10 in cases and controls, by gender	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência e gravidade da SAOS em cada subgrupo conforme pressão arterial de consultório e na MAPA.....	48
Figura 2. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica resistente: resultados do modelo de regressão logística.....	49
Figure 1. Prevalence and severity of OSAS by BP group in terms of office BP and ABPM	69
Figure 2. Risk factors for resistant HTN by logistic regression	69

INTRODUÇÃO

A despeito do inequívoco benefício, o adequado controle da pressão arterial (PA) é pouco freqüente^{1,2,3,4,5,6,7,8}. Dentre os casos de HAS não controlada, define-se como HAS resistente aqueles em que não se atingem níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg em vigência de três ou mais fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo-se um diurético³. Estima-se prevalência de HAS resistente em torno de 15 a 20% dos casos de HAS não-controlada⁹. Pacientes com HAS resistente encontram-se sob elevado risco cardiovascular¹⁰. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) pode distribuir os pacientes em quatro subgrupos: hipertensão do avental-branco (medidas elevadas no consultório e normais na MAPA), HAS mascarada (medidas normais no consultório e elevadas na MAPA), resistentes-verdadeiros (medidas elevadas tanto em consultório quanto na MAPA) e controlados-verdadeiros (medidas normais em consultório e na MAPA). Lesões em órgãos-alvo estão mais diretamente associadas com valores da MAPA do que de consultório^{11,12}.

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAOS) combina o achado de um índice de apnéias ou hipopnéias por hora de sono (IAH) superior a cinco com sintomas de sono perturbado, em geral, sonolência diurna. É considerada fator causal na hipertensão^{3,13}. Foram demonstradas prevalências de até 50% de SAOS em hipertensos¹⁴. Um importante estudo em pacientes com HAS resistente encontrou 83% de SAOS definida por IAH \geq 10 episódios/hora, porém, não houve controle para fatores associados como sexo, idade e principalmente obesidade¹⁵. Diretrizes brasileiras e internacionais recomendam a investigação de SAOS em hipertensos, principalmente nos com HAS não-controlada. Porém, apenas pequena parcela dos pacientes com SAOS têm sido devidamente diagnosticada^{16,17}.

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico. Porém, é um exame caro e pouco disponível. Pondera-se que, em centros onde a PSG não é facilmente

disponível (a grande maioria), a utilização de monitores portáteis pode tornar mais precoce o diagnóstico¹⁸. Tais dispositivos apresentam boa correlação com a PSG¹⁹. Nosso grupo recentemente concluiu estudo de validação (dados não-publicados) de dispositivo de PP (Somnocheck). Seu emprego foi avaliado tanto no laboratório, durante PSG, quanto no domicílio, em ordem definida por randomização. O índice de correlação com a PSG no laboratório foi de 0,95 e no domicílio foi de 0,88.

Uma vez diagnosticada, a SAOS pode ser manejada principalmente através do emprego de dispositivo que fornece pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), promovendo a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes e possivelmente auxiliando no controle dos níveis pressóricos.

Assim, ainda não se estabeleceu se existe ou não associação independente entre SAOS e HAS resistente, bem como se é possível investigá-la em larga escala, com métodos mais facilmente utilizáveis.

Referências Bibliográficas:

¹ Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC *et al.* Inadequate control of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Méd*, v. 339, p. 1957–1963, 1998.

² Degli Esposti E, di Martino M, Sturani A *et al.* Risk factors for uncontrolled Hypertension in Italy. *J Hum Hypertens*, v. 18, p. 207–213, 2004.

³ Amar J, Chamontin B, Genes N *et al.* Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*, v. 21, p. 1199–1205, 2003.

⁴ Salako BL, Ayodele OE. Observed factors responsible for resistant hypertension in a teaching hospital setting. *Afr J Med Med Sci*, v. 32, p. 151, 2003.

⁵ Knight EL, Bohn RL, Wang PS *et al.* Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*, v. 38, p. 809–814, 2001.

⁶ The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensina-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, v. 288, p. 2981–2997, 2002.

⁷ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH *et al.* Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, v. 350, p. 757–764, 1997.

-
- ⁸ Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010.
- ⁹ VIDT DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med*, v. 94, p. 201–214, 2003.
- ¹⁰ Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
- ¹¹ McGrath BP, and on Behalf of the National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation of Australia. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA* 2002;176:588-92.
- ¹² Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(supplI):13:34.
- ¹³ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951–957.
- ¹⁴ Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- ¹⁵ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- ¹⁶ D Drager LF, Ladeira RT, Brandao-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM. [Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-6.
- ¹⁷ Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-25.
- ¹⁸ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002; 347:498-504.
- ¹⁹ Westbrook PR, Levendowski DJ, Cvetinovic M, Zavora T, Velimirovic V, Henninger Description and validation of the apnea risk evaluation system: a novel method to diagnose sleep apnea-hypopnea in the home. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2166-75.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Hipertensão arterial sistêmica e risco cardiovascular

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está na raiz das doenças cardiovasculares. É responsável por aproximadamente 25% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica, por 40% da etiologia dos acidentes vasculares encefálicos e é a causa da cardiopatia hipertensiva. Por essas associações com cardiopatia isquêmica e hipertensiva, é importante fator etiológico de insuficiência cardíaca. Devido ao acometimento isquêmico e a alterações glomerulares diretas, é uma das mais freqüentes causas de insuficiência renal crônica. Essa multiplicidade de conseqüências coloca a hipertensão arterial na origem das mais graves doenças crônico-degenerativas e, portanto, como uma das causas de maior redução da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos²⁰.

Os riscos foram claramente determinados pela análise conjunta de 61 estudos que avalia um milhão de indivíduos (12,7 milhões de pessoas-ano), com incidência de 56.000 mortes por eventos cardiovasculares²¹. O risco para eventos cardiovasculares aumenta de forma constante a partir de 115 mmHg de pressão sistólica usual e de 75 mmHg de pressão diastólica usual, dobrando a cada 20 mmHg no primeiro caso e a cada 10 mmHg no segundo caso, sem ponto que delimite claramente valores normais e anormais.

De acordo com o sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)²², a estimativa de prevalência de HAS em todo o mundo seja de aproximadamente um bilhão de pessoas, resultando em 7,1 milhões de mortes anualmente. Estudos brasileiros mostram uma prevalência entre 12% e 20% em diferentes comunidades, porém,

utilizaram o valor de 160/95 mmHg da pressão arterial casualmente aferida para o diagnóstico^{23,24}.

A redução da pressão arterial é certamente o principal mecanismo pelo qual se promove a prevenção da doença cardiovascular. A magnitude deste benefício é proporcional à intensidade de elevação da pressão arterial e ao risco basal dos indivíduos²⁵.

1.2. Controle da HAS e HAS Resistente

Apesar dessas considerações, a prevalência de HAS não-controlada, definida como a manutenção da PA em níveis iguais ou superiores a 140/90 mmHg em vigência de tratamento, é elevada. Em estudos observacionais, nos quais foram verificados registros de atendimentos ambulatoriais^{26,27,28,29,30} ou mesmo em ensaios clínicos randomizados^{31,32,33} sua prevalência situou-se em torno de 40%.

No estudo ALLHAT, com 14.722 participantes acima de 55 anos randomizados para diferentes esquemas anti-hipertensivos escalonados, 47% apresentavam HAS não-controlada ao final de um ano, a despeito dos cuidados de um ensaio clínico deste porte. Nesse estudo, 27% dos pacientes utilizavam três fármacos anti-hipertensivos no quinto ano de seguimento³¹. São considerados alarmantes os baixos níveis de controle da PA em diversos contextos, pois se deixa de oferecer ao paciente o inequívoco benefício da redução da PA^{22,34}.

Dentre os casos de HAS não controlada, define-se como HAS resistente aqueles em que não se atingem níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg em vigência de três ou mais fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo-se um diurético.²² Estima-se prevalência de HAS resistente em torno de 15 a 20% dos casos de HAS não-controlada³⁵, podendo atingir 50% em serviços de referência, em pacientes com mais co-morbidades como insuficiência renal³⁶.

Conforme o método de avaliação da PA, pode-se classificar um indivíduo em diferentes categorias, com diferentes implicações prognósticas. Estudos com

monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) vêm criando novo paradigma no controle da PA, mas que ainda carece de melhor avaliação.

Indivíduos com níveis pressóricos elevados no consultório e normais na MAPA são considerados portadores de Hipertensão do Avental Branco (HAB)³⁷. Verdecchia e colaboradores analisaram quatro estudos de coorte com seguimento médio de 5,4 anos de pacientes submetidos à MAPA. A prevalência de hipertensão do avental branco foi de 9%. A incidência de acidente vascular cerebral (AVC) foi 3,5% em normotensos, 5,9% naqueles com HAB e 6,5% em indivíduos com e hipertensão pela MAPA. As razões de risco para HAB e Hipertensão pela MAPA foram respectivamente de 1,15 (IC 95%: 0,61-2,16) e de 2,01 (IC 95%:1,31-3,08). Embora não tenha atingido significância estatística, HAB não pode ser considerada com segurança uma condição benigna³⁸.

Indivíduos com níveis pressóricos normais no consultório e elevados na MAPA são considerados portadores de hipertensão mascarada³⁷. Sua prevalência é estimada em torno de 10% dos hipertensos³⁹. Além do impacto em desfechos intermediários⁴⁰, esses pacientes parece apresentarem maior risco também em desfechos primordiais. Em uma coorte de 578 homens seguidos por um período médio de 8,4 anos, com uma incidência de 2,4% de desfechos cardiovasculares como morte, AVC e revascularização miocárdica, foram comparados indivíduos com HAS sustentada (PA elevada no consultório e na MAPA), HAS mascarada e indivíduos normotensos em ambos os métodos. Análise multivariada, ajustada para outros fatores de risco, demonstrou aumento independente da morbidade cardiovascular tanto nos com HAS mascarada (RR = 2,77; IC 95%: 1,15-6,68) quanto nos com HAS sustentada (RR = 2,94; IC 95%: 1,49-5,82) em comparação aos normotensos. Este estudo sugere que a MAPA, assim como pode ocorrer com a aferição domiciliar da PA⁴¹, revela um grupo de importante implicação prognóstica⁴².

Uma das causas mais citadas de hipertensão não-controlada é a má-adesão do paciente ao tratamento⁴³. Trata-se de uma situação que se apresenta com várias causas, como a má relação médico-paciente, a complexidade do esquema terapêutico prescrito, o aparecimento de efeitos adversos do tratamento, limitações financeiras ou de acesso aos serviços de saúde. O grande problema da má adesão consiste na sua identificação, pois costuma ser facilmente confundida por resistência

ao tratamento. Um estudo avaliou 41 pacientes com HAS resistente, com PA em média de 156/106 mmHg, durante dois meses⁴⁴. Foram mantidas as mesmas medicações em uso, porém, passaram a ser administradas em dispositivos eletrônicos que registravam a abertura do frasco. Apenas com essa medida isolada, um terço dos pacientes passou a apresentar níveis satisfatórios de PA, enquanto a má adesão ficou documentada (pelos registros do dispositivo eletrônico) em outros 20%.

Existem abordagens padronizadas para a identificação de má adesão, como o questionário de Morisky⁴⁵. Existem evidências de que o manejo multidisciplinar dessa situação aumente a adesão ao tratamento e melhore as taxas de controle pressórico.

1.3. Síndrome das Apnéias Obstrutivas do Sono, Hipertensão e Hipertensão Resistente

Tecidos com grande demanda de energia, como cérebro e músculos, produzem ATP numa taxa menor do que consomem e necessitam de períodos de menor gasto energético⁴⁶ para repor estoques de glicogênio⁴⁷ e ATP⁴⁸, o que ocorre durante o sono. Para o coração, o sono é a principal oportunidade de restauração. O aumento do tono parassimpático reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial⁴⁹. Os distúrbios do sono, entretanto, interferem com o repouso do sistema nervoso e dos músculos, principalmente o músculo cardíaco, trazendo conseqüências apenas parcialmente elucidadas.

Artigo de revisão⁵⁰ cita 15 estudos de longo prazo, em diversos países como Japão⁵¹, Estados Unidos⁵² e Suécia⁵³, mostrando que número reduzido ou aumentado de horas de sono associa-se com aumento entre 30 e 40% do risco de mortalidade⁵⁴. Esta evidência epidemiológica baseia-se em dados de milhares, em alguns estudos de milhões, de pessoas. Além dos aspectos de morbi-mortalidade, ressalta-se o profundo impacto dos distúrbios do sono na qualidade de vida. Aspectos como a cognição, a sensação de bem-estar e auto-estima são afetados em grau significativo. Em 2001, o Sleep Heart Health Study, patrocinado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute, acompanhando mais de seis mil pessoas desde

1995, relatou com base nos dados transversais que desfechos cardiovasculares estão associados a distúrbios do sono⁵⁵.

Em 2003, o sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)²² listou as apnéias do sono em primeiro lugar entre as nove causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica. Em 2004, comitê do National Heart, Lung, and Blood Institute propôs linhas de pesquisa para o futuro e concluiu que corrigir os défices de conhecimento sobre as conseqüências dos distúrbios do sono nas cardiopatias terá profunda repercussão no cuidado dos indivíduos com ambas as condições⁵⁶.

Os transtornos respiratórios do sono podem ser de causa central – dependente do comando do sistema nervoso central – ou obstrutiva, envolvendo alterações sono-dependentes no nível da faringe. Estas podem variar desde o simples aumento da resistência das vias aéreas superiores e o roncar no sono até a presença de marcada hipoxemia causada por hipopnéias, apnéias e hipoventilação alveolar. Esses eventos de perturbação respiratória são interrompidos com o despertar do paciente, permitindo o retorno da ventilação e a normalização do oxigênio no sangue arterial. Por isso, os transtornos obstrutivos, além de causar aumento do trabalho respiratório, levam à fragmentação do sono. Sono fragmentado resulta em sensação de sonolência diurna excessiva, fadiga, diminuição da libido, cefaléia e distúrbios de humor ou de ansiedade, dificuldade de concentração, irritabilidade e apatia.^{57,58} As conseqüências mais temidas são as cardiovasculares: hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, arritmias, acidentes vasculares encefálicos e cardiopatia isquêmica. Entre os mecanismos para desenvolvimento de cardiopatia, destacam-se o aumento do tono simpático⁵⁹ e o estresse oxidativo decorrente dos episódios repetitivos de hipoxemia-reoxigenação⁶⁰.

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAOS) combina o achado de mais de cinco apnéias ou hipopnéias por hora de sono com sintomas de sono perturbado, em geral, sonolência diurna. Sua prevalência, em diferentes países e populações, varia de 1 a 10% dos adultos, com o dobro da freqüência em homens^{6,61}.

A obstrução parcial da via aérea, sem que ocorra apnéia, configura a chamada síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), que tem sido considerada estágio inicial na evolução da SAOS. A prevalência em homens e mulheres é semelhante, e a média de idade dos pacientes é em torno de 30 anos⁶². Apesar de sua menor repercussão sobre o processo respiratório, a SRVAS também parece estar associada com alterações no controle da pressão arterial sistêmica⁶³.

Em trabalhadores com idade entre 30 e 60 anos foi observada prevalência de transtornos respiratórios do sono – definido como mais de 5 apnéias e hipopnéias (AH) por hora de sono – de 9% em mulheres e de 24% em homens. Esse estudo, citado mais de 1600 vezes na literatura, mostrou que 2% das mulheres e 4% dos homens apresentavam, além de 5 AH por hora, sonolência excessiva diurna, preenchendo o critério clínico para diagnóstico de SAOS⁶⁴.

A SAOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas seu pico de prevalência situa-se entre os 50 e 60 anos de idade⁶⁵. A partir dos 60 anos, a percentagem de indivíduos do sexo masculino com SAOS se reduz. Isto tem sido explicado por mortalidade maior dos homens com SAOS do que os com respiração normal durante o sono. Na faixa dos 40 anos, o sexo masculino é duas vezes mais acometido do que o feminino, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, principalmente relacionadas à distribuição da gordura corporal⁶⁶. Em mulheres, a SAOS ocorre mais no período pós-menopausa, sugerindo influência hormonal na fisiopatologia do colapso da faringe durante o sono⁶⁷. Na terceira idade, a prevalência quase se iguala.

Contrastando com a prevalência de 2 e 4% na população geral, em diversos outros estudos, foram demonstradas prevalências bem maiores, de até 50% de SAOS em hipertensos⁶⁸ e de até 83% em hipertensos resistentes²⁹.

1.4. Evidências da associação entre SAOS e HAS

Muitas das alterações bioquímicas, hematológicas e fisiológicas encontradas na HAS podem ser explicadas pelos distúrbios respiratórios do sono. Desde os

primeiros trabalhos publicados, a associação entre HAS e SAOS era considerada imprecisa por existirem numerosos traços comuns entre os hipertensos e os apnéicos. A idade, obesidade e o consumo de álcool eram fatores citados como potencialmente causadores das duas condições, confundindo, portanto, a relação de causa-efeito⁶⁹.

As primeiras evidências datam da década de 80, Lavie e cols estudando uma população de 50 pacientes masculinos e femininos hipertensos entre 30 e 60 anos encontraram SAOS em 26%⁷⁰. Fletcher e cols numa análise de 46 pacientes masculinos hipertensos comparados com 34 controles constataram prevalência de 30% de distúrbio respiratório do sono, definido como IAH maior que 10 AH/hora, nos hipertensos contra 7% no grupo controle⁷¹. Na década de 90, surgiram os primeiros estudos de populações nos quais se controlaram fatores como sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Estudo realizado entre servidores públicos do estado de Wisconsin, publicado em 1994, analisou a SAOS e sua associação com HAS em 147 pacientes que foram submetidos à polissonografia e monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA). Diagnosticou-se SAOS em 53 pacientes (36%). No grupo com SAOS, 36% eram hipertensos comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAOS. Pacientes com SAOS apresentaram maior prevalência de HAS independente da idade, obesidade e sexo⁷².

O maior estudo transversal sobre este assunto realizado até o momento⁷³ utilizou dados da avaliação basal do Sleep Heart Health Study, estudo de coorte de base populacional, com 6132 pessoas com idade superior a 40 anos, objetivando avaliar a relação entre sono e doenças cardiovasculares. Na amostra, observou-se prevalência de HAS diretamente proporcional ao IAH, controlada para potenciais fatores de confusão como idade e obesidade. Naqueles com IAH maior que 30 AH/hora a razão de chance para a presença de HAS foi de 1,37 (IC 95%: 1,03-1,83) em relação àqueles com IAH inferior a 1,5.

Resultados mais recentes da coorte de Wisconsin⁷⁴ referem-se ao seguimento, por pelo menos quatro anos, de 709 de um grupo de 1060 indivíduos com estudo polissonográfico e MAPA⁷⁵. Identificou-se associação positiva e linear, tipo dose-resposta, entre o IAH e a presença de HAS em quatro anos, independente

de fatores como idade, sexo, diferentes indicadores de obesidade, tabagismo e consumo de álcool. O risco torna-se evidente mesmo em categorias com mínimo transtorno respiratório do sono. Surpreende o achado de que, mesmo indivíduos com IAH considerado normal, entre 0,1 a 4,9 AH/hora, têm risco 42% maior para a presença de HAS no seguimento do que aqueles com IAH igual a zero na avaliação inicial.

Outro estudo transversal⁷⁶ com 2677 pacientes encaminhados à PSG por suspeita de SAOS demonstrou novamente significativa associação entre SAOS e HAS. Por regressão logística múltipla, ajustada para fatores de confusão conhecidos, identificou-se que cada ponto no IAH aumenta em 1% o risco de o paciente ter HAS. O risco de HAS aumenta 11% para cada aumento de 10 pontos no IAH. Muitos casos de HAS resistente poderiam ser justificados pela presença de SAOS. Lavie e cols. avaliaram 393 pacientes que vinham utilizando anti-hipertensivos dentre 1485 pacientes com SAOS submetidos à polissonografia. Constataram que naqueles sem controle adequado da pressão arterial, quando comparados com pacientes com bom controle pressórico, a SAOS era significativamente mais grave⁷⁷.

Em estudo transversal de 41 pacientes com HAS resistente, submetidos à PSG, encontrou-se SAOS em 83%, definida por IAH igual ou superior a 10 AH/hora⁷⁸, prevalência superior à encontrada em hipertensos em geral. Cabe ressaltar que a limitação principal deste estudo consiste na ausência de grupo-controle.

Evidências da associação entre SAOS e HAS acumularam-se durante décadas até a inclusão das apnéias do sono como causa de HAS no JNC-7. Sendo a SAOS bastante prevalente, sua associação com HAS pode representar risco de elevada magnitude, devido ao grande número de expostos. Tal associação deve ser insistentemente considerada em hipertensos resistentes, nos quais pode ser um fator modificável^{69,79,80}.

1.5. Mecanismos da associação entre SAOS e HAS

Ainda não se esclareceu plenamente a relação fisiopatológica entre SAOS e HAS. Hipóteses vêm sendo formuladas e testadas em modelos experimentais e clínicos. Modelos animais, sem os fatores de confusão habituais em humanos como dieta, tabagismo e álcool, comprovam que apnéias do sono podem causar HAS. Apesar de existirem diversos modelos, em diferentes espécies, o paradigma que reproduz mais fielmente o que ocorre durante a apnéia do sono foi desenvolvido por Eliot Phillipson, em Toronto. Nesse experimento, cães traqueostomizados são monitorados constantemente por telemetria através de sensores de eletroencefalografia e eletromiografia. Cada vez que o sistema computadorizado detecta que o animal adormeceu, uma válvula fecha a traqueostomia, simulando o que ocorre com os pacientes pelo fechamento da faringe. Quando a hipóxia se instala, os animais acordam e, imediatamente, a válvula se abre, como no paciente que desperta para encerrar a apnéia⁸¹. Submetidos ao ensaio constantemente, ao longo de três meses, os cães desenvolvem HAS diurna e noturna. Para confirmar que o efeito se deve às apnéias e não aos despertares repetidos, seis meses depois, o grupo de cães foi submetido a despertares provocados por ruído intenso; nesse experimento, os animais desenvolveram HAS apenas noturna⁸².

Em outro experimento, ratos expostos a episódios curtos e repetitivos de hipóxia simulando o padrão observado na SAOS, ao longo de 35 dias, apresentaram elevação da PA média de 10 a 14 mmHg que persistiu por várias semanas após a cessação dos períodos de hipóxia⁸³.

Em humanos, observou-se que em pacientes com SAOS o descenso pressórico noturno é prejudicado. Há elevação cíclica da PA em cada episódio de apnéia⁴³ por descarga simpática devida ao despertar e à hipóxia (Figura 1). Esses surtos de atividade simpática durante o sono se prolongam na vigília, podendo justificar a HAS sustentada durante o dia⁴⁴.

Os barorreceptores carotídeos são estimulados repetitivamente pelas variações de PA nos episódios de diminuição da pressão intrapleural durante as apnéias. Elevações curtas e repetidas de PA por meses ou anos podem dessensibilizar os

barorreceptores. Carlson e cols. apontam a diminuição da sensibilidade do estímulo barorreflexo e conseqüente elevação da atividade simpática como possível mecanismo do desenvolvimento de HAS em pacientes com SAOS⁸⁴. O uso durante o sono do aparelho que impede o colapso da faringe e elimina as apnéias por manter pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP - do inglês "*Continuous Positive Airway Pressure*") proporciona a redução da atividade simpática⁸⁵.

Marrone e cols. observaram, em estudo controlado, a excreção diurna e noturna de norepinefrina e epinefrina na urina em indivíduos normotensos com SAOS e indivíduos normotensos sem SAOS durante 24 horas. No primeiro grupo a excreção de catecolaminas é maior tanto durante o sono quanto na vigília⁸⁶. Esses resultados ilustram o aumento da atividade adrenal nessa síndrome, já manifesta em indivíduos normotensos e mais evidente quando o estado hipertensivo se instala, refletindo meses de adaptação fisiopatológica à atividade autonômica aumentada por segundos durante o sono nas repetidas apnéias⁸⁷.

O fato de numerosos pacientes apresentarem concomitância de obesidade, HAS e SAOS indica mecanismos comuns às três condições. A redução da capacidade excretora de sódio, por ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona está presente nas três situações⁸⁸. Pacientes com HAS resistente foram submetidos a dosagens de renina e aldosterona plasmáticos e ao questionário de Berlim, estimando a chance de serem portadores de SAOS. Valores diagnósticos de hiperaldosteronismo primário foram encontrados em 36% daqueles com alta probabilidade de SAOS e em 19% dos com baixa probabilidade ($p < 0,05$)⁸⁹. Pressupõe-se que a SAOS possa contribuir para o aparecimento de HAS resistente através do aumento na produção de aldosterona.

Níveis plasmáticos elevados de leptina, que tem primariamente efeito redutor do apetite, são encontrados em pacientes obesos, provavelmente devido a aumento da resistência periférica a esta substância⁹⁰. A hiperleptinemia prolongada parece provocar elevação da pressão arterial e, em alguns estudos, demonstrou-se que pacientes com SAOS apresentam níveis de leptina mais elevados do que controles sem SAOS, mesmo pareados para o peso⁹¹.

Pacientes com SAOS apresentam indícios de disfunção endotelial, independente de outros fatores como obesidade⁹². Além de níveis elevados de Proteína C-Reativa, endotelina-1 e insulina^{93,94}. Demonstrou-se níveis reduzidos de óxido nítrico, um marcador de disfunção endotelial reconhecidamente associado à HAS, em pacientes com SAOS; esses níveis elevaram-se após tratamento com CPAP^{95,96}. Outros estudos, que avaliaram a vasodilatação dependente do endotélio como parâmetro de disfunção endotelial, demonstraram disfunção endotelial em pacientes com SAOS que melhora durante tratamento com CPAP^{97,98,99}. Recentemente, Drager e cols. Demonstraram que em pacientes de meia-idade com SAOS, sem doença cardiovascular manifesta, há sinais precoces de aterosclerose identificada por diferentes métodos não-invasivos¹⁰⁰.

1.6. Avaliação do paciente com suspeita de SAOS

1.6.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico da SAOS pode ser feito com base nos achados clínicos. As queixas mais comuns dos pacientes são roncar noturno, sono não-reparador e sonolência diurna. O mais importante é suspeitar do diagnóstico em hipertensos que apresentem sintomas de distúrbio do sono. Atualmente, apenas pequena parcela dos pacientes com SAOS tem sido devidamente diagnosticada¹⁰¹.

A entrevista clínica com objetivo de identificar pacientes que devam ser investigados com polissonografia é ferramenta útil, pois pode ser utilizada por qualquer profissional¹⁰².

Alguns questionários têm sido testados^{103,104,105}. A escala de sonolência de Epworth foi validada em estudos com polissonografia^{77,78} mostrando relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado. A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

O Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apnéia do sono¹⁰⁶. São avaliados o grau de ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade e de hipertensão. Sua utilidade na identificação de pacientes em atendimento em nível

primário foi avaliada, encontrando-se sensibilidade de 86% para detectar SAOS definida por IAH maior do que cinco. Em estudo publicado recentemente, Hiestand e cols. entrevistaram por telefone uma amostra de 1506 indivíduos, representativa para a população de adultos norte-americanos. Preencheram critérios para alto risco de apresentarem SAOS 31% dos homens e 21% das mulheres¹⁰⁷.

1.6.2. Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico. O exame tem custo semelhante à tomografia computadorizada e necessita que o paciente passe a noite em laboratório específico^{108,109,110}. Nesse exame, monitora-se eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma, permitindo estagiar o sono. Adicionalmente, se registram eletrocardiograma, fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, que, juntamente com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantificam o número de apnéias e hipopnéias durante o sono.

Define-se apnéia como a interrupção completa do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos e hipopnéia como a redução parcial do fluxo que se acompanhe de dessaturação da hemoglobina ou de evidência de despertar no eletroencefalograma⁴. Apnéias e hipopnéias diferem em grau de obstrução da faringe, mas têm fisiopatologia e impacto clínico semelhantes¹¹¹.

No diagnóstico dos transtornos respiratórios do sono, a variável mais valorizada é o índice de apnéias-hipopnéias (IAH), que é determinado dividindo o número total de episódios de apnéia e hipopnéia pelo número de horas de sono. Considera-se o IAH normal até 5 AH/hora. Se o IAH estiver entre 5 e 15 AH/hora o caso será considerado leve; IAH entre 16 e 30 AH/hora, moderado; e acima de 30 AH/hora, acentuado¹¹¹.

1.6.3. Outros métodos

Apesar da evidência crescente da SAOS ser um importante problema de saúde pública em todo o mundo e comprometer a produtividade e a segurança,

estimativas revelam que mais de dois terços das mulheres e homens com SAOS moderada a severa permanecem sem o diagnóstico¹¹². Um dos principais fatores para explicar esses números é a necessidade de PSG para o diagnóstico, um exame caro cuja disponibilidade tem sido julgada insuficiente em países desenvolvidos. Estimativas conservadoras referem que seriam necessárias cerca de 2.310 PSG para 100.000 pessoas-ano para atender à demanda do diagnóstico de SAOS moderada a severa. Esse número excede em 10 vezes a capacidade atual de realização de PSG da maioria dos países desenvolvidos¹¹³.

Monitores portáteis podem ser utilizados em hospital, laboratório do sono e domicílio. Os diferentes tipos de monitores portáteis variam basicamente pelo número de variáveis registradas, como movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, presença de ronco, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente. Um dos estudos mais recentes sobre validação de métodos mais simples e menos onerosos para o diagnóstico de SAOS, encontrou uma correlação entre PSG convencional e PSG Portátil (PP) no laboratório de 0.96 e correlação de 0.88 quando a PP foi realizada em casa¹¹⁴.

Nosso grupo recentemente concluiu estudo de validação (dados não-publicados) de dispositivo de PP (Somnocheck). Seu emprego foi avaliado tanto no laboratório, durante PSG, quanto no domicílio, em ordem definida por randomização. O índice de correlação com a PSG no laboratório foi de 0,95 e no domicílio foi de 0,85. Cabe ressaltar que esta menor correlação quando comparados PP no domicílio e PSG deveu-se a maior incidência de eventos respiratórios no exame domiciliar. Este achado permite inferir que, em casa, com menor aparato de monitorização, em ambiente familiar, sem ser observado por terceiros, o indivíduo fique mais relaxado e, conseqüentemente, mais propenso à ocorrência de SAOS. Além disso, para o exame em casa, o indivíduo tende a tomar menos cuidados de evitar bebidas alcoólicas e medicamentos sedativos do que tomaria se o exame fosse no laboratório do sono.

O emprego de monitores que avaliam pelo menos quatro variáveis simultaneamente se torna cada vez mais freqüente para triagem, mas não substitui a polissonografia como exame definitivo^{115,116,117,118,119,120}. Em recente revisão, pondera-se que, em centros onde a PSG não é facilmente disponível (a grande

maioria), a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com SAOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico⁶⁷.

1.7. Impacto do tratamento da SAOS sobre a pressão arterial

Considerando-se que o tratamento da SAOS controla a HAS, isso se constitui em mais um indício de relação causa-efeito. O problema tem sido tratar a SAOS. A síndrome resulta de numerosos processos anatômicos e fisiopatológicos o que torna difícil se estabelecer fórmula única que contemple todos os casos. O tratamento da SAOS encontra-se em seus primórdios, estágio em que não se concebe a cura da doença, apenas seu controle; estágio em que se depende muito das características individuais do paciente e da sua adaptação e adesão ao tratamento. Seis estratégias diferentes podem ser empregadas para tratar a SAOS: 1) medidas comportamentais como evitar álcool e drogas relaxantes musculares à noite, forçar o decúbito lateral, etc; 2) perda de peso; 3) cirurgia da via aérea superior; 4) tratamento farmacológico; 5) aparelhos orais; e 6) aparelho de CPAP.

A eficácia do tratamento farmacológico da SAOS nunca foi estabelecida. Apesar de existirem estudos de pequenos números de pacientes com vários tipos de medicamentos, uma revisão recente da biblioteca Cochrane encontrou entre mais de 50 artigos nove que puderam ser incluídos na meta-análise. Nenhum dos fármacos testados demonstrou utilidade¹²¹.

A mesma escassez de evidências de estudos randomizados se aplica à mudança de comportamento, perda de peso e cirurgia. A utilidade dessas modalidades terapêuticas deve ser avaliada caso a caso. Por exemplo, em casos de obesidade mórbida, a perda de peso pode resolver a SAOS. O tratamento cirúrgico, com traqueostomia ou ampliação das vias aéreas superiores só pode ser considerado em no grupo de pacientes com anormalidades anatômicas específicas que exijam correção ou que sejam refratários ao tratamento convencional.

Aparelhos orais têm boa aceitação pelos pacientes. Um ensaio clínico randomizado com delineamento cruzado avaliou o uso por períodos de quatro semanas de aparelho oral comparando com outro aparelho similar projetado para

servir como placebo em 61 pacientes com SAOS. Houve redução de 50% do IAH avaliado pela PSG e redução de 3,3 e 3,4 mmHg respectivamente para a PA sistólica e diastólica no período tratado em relação ao placebo¹²².

O manejo da SAOS com uso de aparelho de CPAP é a forma de tratamento mais eficaz e está bem estabelecido na literatura¹²³. Na maioria dos casos em que o paciente aceita o tratamento e adere ao uso do aparelho os sintomas revertem. Estudo observacional avaliou 168 pacientes com SAOS, seguidos por cinco anos, comparando desfechos clínicos entre os que toleraram (107 pacientes) com os que não toleraram (61 pacientes) o tratamento com CPAP. Embora a gravidade da SAOS fosse maior nos tratados, estes apresentaram menor mortalidade total (7% x 15%) e menor mortalidade cardiovascular (2% x 15%) em relação aos não-tratados¹²⁴.

Embora seu emprego seja autorizado nos Estados Unidos em pacientes com IAH igual ou maior a 15 AH/hora ou com IAH entre 5 e 14 AH/hora acompanhado por hipertensão¹²⁵, não existe evidência definitiva de estudos bem controlados e com suficiente número de pacientes que demonstre que o uso de CPAP possa ser indicado como tratamento de HAS. Revisão da Biblioteca Cochrane, atualizada em agosto de 2001, de 12 estudos randomizados, comparando CPAP com placebo ou outros tratamentos, não encontrou efeito do CPAP na HAS¹²⁶.

Entre estudos mais recentes, o de Logan e cols. demonstrou em 11 pacientes com HAS resistente e SAOS que o emprego noturno de aparelho de CPAP por dois meses reduziu a média da PA sistólica nas 24 horas, avaliada pela MAPA, em 11 mmHg¹²⁷. Resultado semelhante foi encontrado por Dhillon e cols¹²⁸. Porém, em ambos os estudos, a ausência de grupo controle impede que seja quantificada qual a proporção de queda da PA ocorreu simplesmente por regressão à média.

O efeito do tratamento da SAOS sobre a PA foi avaliado em 68 normotensos, em ensaio clínico randomizado, com desenho cruzado, para receberem CPAP ou um comprimido placebo por via oral durante um mês. A PA foi avaliada por MAPA, antes e ao final de cada período. Houve discreta, mas significativa queda da PA diastólica nas 24 h (1,4 mmHg) durante o período com CPAP¹²⁹.

Pepperell avaliou 118 pacientes com diagnóstico de SAOS por PSG e com mais de 10 pontos na escala de sonolência de Epworth¹³⁰. Os pacientes foram randomizados para receberem CPAP ajustado com nível terapêutico de pressão nas vias aéreas ou ajustado com nível subterapêutico como placebo durante um mês. A PA foi avaliada por MAPA antes e após o período com CPAP. Houve queda significativa da PA média nas 24 horas de 2,5 mmHg no grupo que recebeu níveis terapêuticos e elevação de 0,8 mmHg no grupo controle. O efeito sobre a PA foi semelhante nos pacientes com e sem HAS e mais intenso naqueles com SAOS mais acentuada.

Em estudo semelhante, porém com menor poder, foram avaliados 60 pacientes com diagnóstico de SAOS, a maioria hipertensos, todos com IAH superior a 5 AH/h e mais de dez pontos na escala de sonolência de Epworth¹³¹. Foram randomizados para receber CPAP terapêutico ou subterapêutico, como placebo, por período médio de nove semanas. Houve significativa redução da PA média em 10,5 mmHg (-18,5 a -2,4; $p=0,01$) no grupo tratado em relação aos controles, os quais não apresentaram queda pressórica.

Outras pesquisas, todas com número pequeno de casos, indicam efeito do tratamento com CPAP na pressão arterial, mas não resolvem a dúvida quanto à indicação de tratamento da SAOS para tratar HAS em longo prazo. Até o momento desta dissertação, o tratamento da SAOS está indicado por controlar a sonolência e os demais sintomas próprios da síndrome, com definidos benefícios para a qualidade de vida dos pacientes. O controle da PA ainda carece de maior investigação.

1.8. Considerações gerais:

A associação entre SAOS e HAS está bem estabelecida. Atualmente a SAOS é listada como causa identificável de HAS e sua investigação é recomendada principalmente em hipertensos resistentes¹³². Por outro lado, por serem freqüentemente concomitantes, a associação independente entre SAOS e HAS-resistente ainda não foi adequadamente esclarecida.

O tratamento da SAOS, principalmente através do uso de CPAP, promove a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes e pode auxiliar no controle dos níveis pressóricos. Há evidências de que possa ser útil em pacientes com HAS-resistente. Porém, não existiriam recursos instalados para realizar polissonografia em todos os casos de HAS, nem mesmo se fossem investigados apenas os resistentes.

Desta forma, constitui-se em intrigante questão de pesquisa a verificação de se existe ou não associação independente entre SAOS e HAS resistente, bem como se é possível investigá-la em larga escala, com métodos mais facilmente utilizáveis.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primário:

Avaliar a associação entre SAOS e HAS resistente

2.2. Objetivo secundário:

Avaliar a prevalência de SAOS nas quatro classes de hipertensão determinadas pela MAPA:

- a) Hipertensão resistente em consultório com MAPA alterada (verdadeiros-resistentes);
- b) Hipertensão resistente em consultório com MAPA normal (hipertensão do avental branco);
- c) Hipertensão controlada em medidas de consultório com MAPA anormal (hipertensão mascarada);
- d) Hipertensão controlada por medidas de consultório com MAPA normal (verdadeiros-controlados).

3. BIBLIOGRAFIA:

-
- ²⁰ Fuchs FD. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 3.ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
- ²¹ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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; 360:1903-1913.
- ²² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Complete Version. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- ²³ Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *B da Saúde da SSMA-RS* 1985; 12:2-72.
- ²⁴ Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63:473-479.
- ²⁵ Goncalves SC, Silva EOA, Bertoluci C, Manfroi WC, Fuchs FD. Hipertensão arterial não-controlada: causas e condutas. *Hipertensão* 2005;8:56-59.
- ²⁶ Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC *et al.* Inadequate control of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Méd*, v. 339, p. 1957–1963, 1998.
- ²⁷ Degli Esposti E, di Martino M, Sturani A *et al.* Risk factors for uncontrolled Hypertension in Italy. *J Hum Hypertens*, v. 18, p. 207–213, 2004.
- ²⁸ Amar J, Chamontin B, Genes N *et al.* Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*, v. 21, p. 1199–1205, 2003.
- ²⁹ Salako BL, Ayodele OE. Observed factors responsible for resistant hypertension in a teaching hospital setting. *Afr J Med Med Sci*, v. 32, p. 151, 2003.
- ³⁰ Knight EL, Bohn RL, Wang PS *et al.* Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*, v. 38, p. 809–814, 2001.
- ³¹ The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensina-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, v. 288, p. 2981–2997, 2002.

-
- ³² Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH *et al.* Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, v. 350, p. 757–764, 1997.
- ³³ Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010.
- ³⁴ Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, Lehnert H, Tschöpe D, Krause P, Hofer M, Pfister H, Bramlage P, Unger T; HYDRA Study Group. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens*. 2004 Mar;22(3):479-86.
- ³⁵ VIDT DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med*, v. 94, p. 201–214, 2003.
- ³⁶ Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
- ³⁷ Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(suppl):13:34
- ³⁸ Verdecchia P; Reboldi GP; Angeli F; Schillaci G; Schwartz JE; Pickering TG; Imai Y; Ohkubo T; Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45(2):203-8
- ³⁹ Pickering, TG, Davidson, K, Gerin, W, Schwartz, JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40:795.
- ⁴⁰ Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, *et al.* Masked Hypertension and Target Organ Damage in Treated Hypertensive Patients. *AJH* 2006;19:880-6.
- ⁴¹ Bobrie G; Chatellier G; Genes N; Clerson P; Vaur L; Vaisse B; Menard J; Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291(11):1342-9.
- ⁴² Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107(9):1297-302.
- ⁴³ Goncalves SC, Silva EOA, Bertoluci C, Manfroi WC, Fuchs FD. Hipertensão arterial não-controlada: causas e condutas. *Hipertensão* 2005;8:56-59.
- ⁴⁴ Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, *et al.* Electronic compliance monitoring in resistant hypertension : the basis for rational therapeutics decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-41.
- ⁴⁵ Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24(1):67-74.
- ⁴⁶ Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254:6-12.

-
- ⁴⁷ Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci*. 2002 Jul 1;22(13):5581-7.
- ⁴⁸ Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-96.
- ⁴⁹ Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: M.H. Kryger, T. Roth and W.C. Dement, Editors, *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4th ed.), W.B. Saunders, Philadelphia (2005), pp. 192–202.
- ⁵⁰ Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8(3):159-74.
- ⁵¹ Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study. *Sleep* 2004; **27**: 51–54.
- ⁵² Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(2):131-6.
- ⁵³ L. Mallon, J.-E. Broman, J. Hetta, Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Int Med* 2002;251:207–216
- ⁵⁴ Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:131-6.
- ⁵⁵ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 19–25.
- ⁵⁶ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951–957.
- ⁵⁷ Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
- ⁵⁸ Martinez D. In: PALOMBINI, Bruno C. et al. *Doenças das vias aéreas: Uma Visão Clínica Integradora (Viaerologia)*. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001. 435-438p.
- ⁵⁹ Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
- ⁶⁰ Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder, *Sleep Med Rev* 2003;7:35–51.
- ⁶¹ Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.

-
- ⁶² Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome – one decade later. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:461-7.
- ⁶³ Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest*. 1996 Apr;109(4):901-8.
- ⁶⁴ Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993;328:1230-1235.
- ⁶⁵ Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- ⁶⁶ Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
- ⁶⁷ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002; 347:498-504.
- ⁶⁸ Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- ⁶⁹ Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2002 Jun;6(3):157-73.
- ⁷⁰ Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE - Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76.
- ⁷¹ Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB - Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med* 1985;103:190-95.
- ⁷² Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep Apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-88.
- ⁷³ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- ⁷⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000;342:1378-84.
- ⁷⁵ Young TB, Peppard P, Palta M, et al - Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
- ⁷⁶ Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479-82.
- ⁷⁷ Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.
- ⁷⁸ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.

-
- ⁷⁹ Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289: 2560- 2572.
- ⁸⁰ Mion Jr D, Machado CA, Gomes MAM, et al. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 Suppl 4:7-22.
- ⁸¹ Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, Kozar LF, Lue F, Slutsky AS, Phillipson EA. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
- ⁸² 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;99:106-9.
- ⁸³ Fletcher EC. Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001;90:1600-5.
- ⁸⁴ Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG - Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-96.
- ⁸⁵ Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255-62.
- ⁸⁶ Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, et al - Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993;103:722-27.
- ⁸⁷ Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al - Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-68.
- ⁸⁸ Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
- ⁸⁹ Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112-7.
- ⁹⁰ Savoia C, Schiffrin EL. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin North Am* 2004;88:39-62.
- ⁹¹ Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002;39:496-501.
- ⁹² Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;21;102:2607-10.
- ⁹³ Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. *Circulation* 2002 May 28;105:2462-4. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.
- ⁹⁴ Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 1;165:670-6.

-
- ⁹⁵ Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):348-53.
- ⁹⁶ Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1067-74.
- ⁹⁷ Carlso JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelial-dependent vascular relaxation in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.
- ⁹⁸ Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993;S15-S21.
- ⁹⁹ Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea Syndrome by nasal continuous positive airway pressure. *Circ J* 2005;69:221-6.
- ¹⁰⁰ Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):613-8.
- ¹⁰¹ Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-25.
- ¹⁰² Ross SD, Sheinrait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep*. 2000;23:519-32.
- ¹⁰³ Johns MW - A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-45.
- ¹⁰⁴ Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376-81.
- ¹⁰⁵ Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:21-4.
- ¹⁰⁶ Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.
- ¹⁰⁷ Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in the US Population: Results From the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest* 2006;130(3):780-6.
- ¹⁰⁸ Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.
- ¹⁰⁹ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002; 347:498-504.
- ¹¹⁰ Stoohs R, Guilleminault C - MESAM 4: An Ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:1221-27.

-
- ¹¹¹ American Academy of Sleep Medicine Task Force. 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;22:667-89.
- ¹¹² Young T, Blustein J, Finn L, et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20:608–613
- ¹¹³ Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, et al. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:668–672
- ¹¹⁴ Westbrook PR, Levendowski DJ, Cvetinovic M, Zavora T, Velimirovic V, Henninger. Description and validation of the apnea risk evaluation system: a novel method to diagnose sleep apnea-hypopnea in the home. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2166-75.
- ¹¹⁵ Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, et al. A laboratory validation study of the diagnostic mode of the autaset system for sleep-related respiratory disorders. *Sleep* 1996;19:502-5.
- ¹¹⁶ Mayer P, Meurice JC, Phillip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory based comparisons of ResMed Autaset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Resp J* 1998;12:770-5.
- ¹¹⁷ Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, et al. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration* 2001;68:307-12.
- ¹¹⁸ Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, et al. Home diagnosis of Sleep Apnea: A systematic Review of the literature. *Chest* 2003;124:1543-1579.
- ¹¹⁹ Li CK, Flemons WW. State of home sleep studies. *Clin Chest Med* 2003;24:283-95.
- ¹²⁰ Boehlecke B. Controversies in monitoring and testing for sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:372-80.
- ¹²¹ Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003002.
- ¹²² Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004;27:934-41.
- ¹²³ White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2): CD001106.
- ¹²⁴ Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.

-
- ¹²⁵ Kryger MH. Sleep disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine., 7th ed, Elsevier Saunders Philadelphia, 2005.
- ¹²⁶ White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD001106.
- ¹²⁷ Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Resp J 2003;21:241-7.
- ¹²⁸ Dhillon S, Chung SA, Fargher T, et al. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. Am J Hypertens 2005;18:594-600.
- ¹²⁹ Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. 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;163:344-8.
- ¹³⁰ Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. 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.
- ¹³¹ 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.
- ¹³² Drager LF, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica: Uma nova forma de hipertensão secundária. Hipertensão 2003;6(3):112-117.

Anexo A

Termo de Consentimento Livre e Informado

Anexo A

Termo de Consentimento Livre e Informado

Protocolo: “APNÉIA DO SONO AVALIADA POR MONITORIZAÇÃO DOMICILIAR DE VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO RESISTENTE”

Investigador Principal: Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

Co-investigadores: Dr. Miguel Gus, Dr. Denis Martinez, Erlon Oliveira de Abreu Silva, Carolina Bertoluci, Isabela Dutra, Thais Branchi, Dr. Flávio Fuchs.

OBJETIVOS

Solicitamos sua permissão para incluí-lo num protocolo de pesquisa.

A apnéia do sono é uma alteração da respiração que ocorre enquanto a pessoa dorme. Geralmente podemos observar pausas na respiração durante o sono nas pessoas que têm este problema. O objetivo deste estudo é verificar se existe relação entre a apnéia do sono e o tratamento da hipertensão (pressão alta).

CONTATOS

Se você tiver qualquer dúvida relacionada a este estudo, poderá entrar em contato com o Drs. Sandro Cadaval Gonçalves ou Flávio Fuchs pelo telefone **2101.8287** ou no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (zona 12) nas segundas e quartas-feiras, das 16 às 19 horas. Você pode também ligar para o Grupo de Pesquisa do Hospital, telefone **2101.8304**. Se tiver dúvidas sobre algum exame realizado, pode ligar a qualquer hora (dia e noite) para o telefone **2101.8288**.

PROCEDIMENTOS

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.

Você poderá desistir de participar do estudo agora ou em qualquer outro momento, sem que isso afete seus cuidados médicos regulares neste hospital. Se você concordar em participar, serão realizados dois exames ambulatoriais e uma coleta de sangue.

Um dos exames é a **MAPA** (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial). Este é um exame solicitado com muita frequência para hipertensos. Talvez até já tenha sido solicitado para você durante seu tratamento. É feito com um aparelho portátil que mede a pressão arterial várias vezes durante as 24 h (colocado no braço, semelhante ao usado nas consultas). É posto num dia e retirado no outro. Nesse dia você deve fazer suas atividades normalmente com o aparelho.

O outro exame realizado é a **MVV** (Monitorização de Variáveis Ventilatórias durante o sono) que mede algumas variáveis enquanto você dorme (fluxo de ar pelo nariz, nível de oxigenação do sangue e se houve ronco ou não) através de um sensor (semelhante a um canudinho de refrigerante), do lado de fora do nariz. Você leva este pequeno aparelho portátil para casa e coloca antes de dormir, dorme normalmente com ele e retira pela manhã ao acordar, quando deve devolvê-lo no hospital.

Além da MVV e da MAPA, será coletada uma amostra de sangue que será congelada, identificada apenas por um número, para análise futura de substâncias tais como endotelina e BNP, que são produzidas pelo seu sistema cardiovascular e podem estar relacionados com sua hipertensão.

Todos esses exames serão gratuitos para você.

RISCOS

Os exames realizados são chamados de não-invasivos, ou seja, simplesmente verificam, de forma externa, alguns parâmetros como a sua respiração e pressão arterial, não acarretando riscos significativos. A coleta de sangue será feita por profissional experiente.

BENEFÍCIOS

O conhecimento de fatores que influenciam no tratamento da hipertensão pode ajudar a definir formas de melhorar o sucesso deste tratamento, tanto para você quanto para um grande número de outras pessoas.

CONFIDENCIAL

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 não 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.

ASSINATURAS

- Eu confirmo que a proposta desta pesquisa, os procedimentos do estudo e os possíveis riscos e desconfortos, bem como os potenciais 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 concordo em participar do estudo.

Paciente

Data

Assinatura Adicional (se necessário)

Data

Eu expliquei o objetivo deste estudo, os procedimentos do estudo, identificando aqueles considerados 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.

Representante do Estudo

Data

Obstructive sleep apnea is a strong risk factor for resistant hypertension: a case-control study

Sandro Cadaval Goncalves¹, Denis Martinez¹, Miguel Gus^{1,2}, Ana Cláudia Tonelli de Oliveira², Erlon Oliveira de Abreu Silva¹, Carolina Bertoluci¹, Isabela Dutra¹, Thais Branchi¹, Leila Beltrami Moreira^{2,3}, Sandra Costa Fuchs^{2,4}, Flávio Danni Fuchs^{1,2}.

From the ¹Division of Cardiology and Post-graduate Program in Cardiology, ²Post-graduate Program in Medical Sciences, ³Division of Clinical Pharmacology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and ⁴Department of Social Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence: Flávio Danni Fuchs, MD, PhD
Serviço de Cardiologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2350
90035-903. Porto Alegre, RS, Brazil
Phone/Fax: +5551-2101-8420
e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

This study was funded by CNPq, FAPERGS and FIPE-HCPA.

4. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Associação independente entre Síndrome das Apnéias-Hipopnéias Obstrutivas do Sono e Hipertensão Resistente em estudo de Casos e Controles.

Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Bertoluci C, Silva EOA, Dutra I, Branchi T, Fuchs FD.

Correspondências para: Sandro Cadaval Gonçalves

Rua Tiradentes, 333 – 3º andar

CEP: 9056003. Porto Alegre-RS

Brasil

RESUMO

Introdução: Evidências crescentes apontam a Síndrome das Apnéias-hipopnéias Obstrutivas do Sono (SAOS) como fator de risco independente para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Demonstrou-se alta prevalência de SAOS entre hipertensos e, em estudos não-controlados, prevalência ainda maior em hipertensos resistentes. Entretanto, essa associação pode ser enviesada por fatores de confusão como sexo, idade e obesidade.

Objetivo: Avaliar se existe associação independente entre SAOS e HAS resistente.

Delineamento: Estudo de casos e controles.

Pacientes e Métodos: Foram avaliados 63 pacientes com HAS resistente (casos) definidos por pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg em vigência de tratamento com pelo menos três anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo um diurético e 63 pacientes com PA $\leq 140/90$ mmHg em vigência de tratamento (controles). Todos foram oriundos do mesmo ambulatório de hipertensão de um hospital universitário. Sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) foram pareados entre os dois grupos. Todos os pacientes foram submetidos a polissonografia portátil (PP) e monitorização ambulatorial da PA (MAPA). SAOS foi definida como índice de apnéia-hipopneia (IAH) ≥ 10 episódios/hora de sono.

Resultados Casos e controles apresentaram mesmas distribuições em termos de sexo, idade e IMC. A prevalência de SAOS foi 71% em casos e 38% em controles ($P < 0,001$). Quando apenas os pacientes com HAS no consultório e na MAPA foram comparados com aqueles com PA controlada em ambos, essa diferença se torna maior (72% vs. 33% em controles; $p < 0,001$). Em modelo de regressão logística, controlando-se para idade, sexo, IMC e duração de HAS, apenas o IAH foi significativamente associado à HAS resistente (RR 1,9; 95% CI 1,3 – 2,9).

Conclusões: SAOS é altamente prevalente e independentemente associada à HAS resistente. Os presentes resultados justificam a incorporação do rastreamento da SAOS na rotina de investigação de hipertensos resistentes.

INTRODUÇÃO

A despeito do inequívoco benefício, o adequado controle da pressão arterial (PA) é pouco freqüente^{133,134,135,136,137,138,139,140}. Dentre os casos de HAS não-controlada, define-se como HAS resistente aqueles em que não se atingem níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg em vigência de três ou mais fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo-se um diurético¹³⁵. Estima-se prevalência de HAS resistente em torno de 15 a 20% dos casos de HAS não-controlada¹⁴¹. Pacientes com HAS resistente encontram-se sob elevado risco cardiovascular¹⁴². A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) pode distribuir os pacientes em quatro subgrupos: hipertensão do avental-branco (medidas elevadas no

consultório e normais na MAPA), HAS mascarada (medidas normais no consultório e elevadas na MAPA), verdadeiros-resistentes (medidas elevadas tanto em consultório quanto na MAPA) e verdadeiros-controlados (medidas normais em consultório e na MAPA). Lesões em órgãos-alvo estão mais diretamente associadas com valores da MAPA do que de consultório^{143,144}.

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAOS) combina o índice de apnéias ou hipopnéias por hora de sono (IAH) superior a cinco por hora com sintomas de sono perturbado, em geral, sonolência diurna. A SAOS é considerada fator causal da hipertensão^{135,145}. Foram demonstradas prevalências de até 50% de SAOS em hipertensos¹⁴⁶. Um importante estudo em pacientes com HAS resistente encontrou 83% de SAOS definida por IAH \geq 10 episódios/hora. Esse estudo, porém, não incluiu grupo controle nem ajuste para fatores associados como sexo, idade e principalmente obesidade¹⁴⁷. Diretrizes brasileiras e internacionais recomendam a investigação de SAOS em hipertensos, principalmente nos com HAS não-controlada. Porém, apenas pequena parcela dos pacientes com SAOS tem sido devidamente diagnosticada^{148,149}.

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico. Porém, é um exame trabalhoso, complexo, custoso e pouco disponível. Pondera-se que, em centros onde a PSG não seja facilmente disponível (a grande maioria), a utilização de monitores portáteis pode tornar mais precoce o diagnóstico¹⁵⁰. Tais dispositivos apresentam boa correlação com a PSG¹⁵¹.

Uma vez diagnosticada, a SAOS pode ser manejada principalmente através do emprego de dispositivo que fornece pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), promovendo a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes e possivelmente auxiliando no controle dos níveis pressóricos.

Assim, ainda não se estabeleceu se a associação entre SAOS e HAS resistente é realmente independente de fatores de confusão. Também, não está determinado se é possível investigar SAOS em larga escala, com métodos mais facilmente utilizáveis.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre SAOS e HAS resistente. O objetivo secundário foi identificar a prevalência de SAOS nas quatro classes de hipertensão determinadas pela MAPA.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento:

Estudo de casos e controles.

Pacientes:

Os pacientes foram arrolados entre aqueles em atendimento regular no ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde são realizados aproximadamente 50 atendimentos por semana, em sua maioria revisão de pacientes já em acompanhamento. Novos casos vêm da rede pública de saúde ou através de encaminhamento interno de outros serviços do Hospital. Foram convidados a participar pacientes que estivessem em consultas de seguimento (após as três consultas de avaliação inicial com objetivo de classificação e estratificação do risco) no período de março de 2004 a junho de 2006.

Foram incluídos pacientes com idade entre 40 e 70 anos, de ambos os sexos, índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 40 Kg/m² que concordassem em participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo).

Critérios para seleção de casos:

Pacientes há pelo menos duas consultas consecutivas com PA \geq 140/90 mmHg em vigência de tratamento com pelo menos três fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo um diurético.

Critérios para seleção de controles:

Pacientes hipertensos, controlados com medicação há pelo menos duas consultas consecutivas (PA <140/90 mmHg).

Critérios de exclusão:

Os critérios de exclusão foram: suspeita de má adesão ao tratamento farmacológico durante a entrevista clínica, diagnóstico prévio de distúrbio respiratório do sono, gestação, diabetes melito em uso de insulina, cardiopatia isquêmica sintomática (angina ou equivalente), revascularização ou infarto do miocárdio nos últimos seis meses, disfunção sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca em classe funcional II ou superior (New York Heart Association), valvulopatias sintomáticas ou com disfunção maior do que leve, diagnóstico de doença cerebrovascular ou patologia pulmonar em uso de medicação (broncodilatadores, corticosteróides, oxigênio), diagnóstico de neoplasias e doenças inflamatórias do

colágeno. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Protocolo do estudo:

Este foi um estudo observacional, de casos e controles. Os pacientes foram submetidos a entrevista e exame físico e foram coletados dados referentes a exames complementares solicitados como rotina daquele ambulatório. Aplicaram-se questionários padronizados, incluindo perguntas sobre hábitos relacionados ao sono, ronco e sonolência. Também se questionou sobre o uso de fármacos hipnóticos e sedativos. Todos os voluntários foram submetidos a MAPA de 24 horas e Polissonografia Portátil (PP). Os dados desses exames foram analisados por médicos treinados, com ampla experiência nos respectivos métodos, cegos para o outro exame ou ao grupo a que pertencia o paciente, bem como para os resultados dos questionários.

Aferição da pressão arterial de consultório:

Realizada por estagiário do Ambulatório de Hipertensão do HCPA, treinado conforme rotina protocolar, com esfigmomanômetro calibrado, com manguito inflável de tamanho adequado ao perímetro braquial, com pelo menos duas medidas em cada consulta, de acordo com as diretrizes brasileiras e internacionais^{152,153}.

Análise da MAPA:

Utilizaram-se aparelhos Spacelabs 90702 (Redmond, WA, USA) com seu respectivo software de interpretação. A monitorização seguiu as recomendações da diretriz brasileira de MAPA¹⁵², sendo realizada durante 24 horas, com programação para verificação da pressão arterial a cada 15 minutos entre as 7 e 23 h e a cada 20 minutos entre as 23 e 7 h, sendo considerados adequados os exames com mais de 80% de aferições bem sucedidas. Os pacientes registraram o horário em que dormiram e despertaram. Além da média sistólicas e diastólicas em cada uma das 24 h de monitorização, foram computadas as médias sistólicas e diastólicas nas 24 horas, vigília e sono e o descenso sistólico e diastólico durante o sono.

Análise da PP:

A PP foi realizada com o polígrafo tipo III Somnocheck (Weinmann, Alemanha) e software específico, com registro de fluxo aéreo, oximetria, frequência de pulso, volume do roncar e posição do paciente. Consideraram-se válidos estudos com duração da monitorização superior a 6 horas. Foram computadas as seguintes

variáveis: a) Hipopnéia, definida como redução de pelo menos 50% do fluxo ventilatório com duração de pelo menos 10 segundos ou como redução inferior a 50% do fluxo ventilatório por pelo menos 10 segundos acompanhada por queda da saturação da hemoglobina maior que 3%. b) Apnéia, definida como interrupção ou redução de 90% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos. c) Índice apnéia-hipopnéia (IAH) definido como o número total de episódios de apnéia ou hipopnéia dividido pelo número de horas de registros sem artefatos (movimentação, perda de sinal ou deslocamento de sensor). Para a definição de portadores de SAOS o ponto de corte no IAH foi igual ou superior a 5 episódios/h ou, quando indicado, 10 episódios/h por ser este valor freqüentemente empregado na literatura¹⁴⁷.

Análise Estatística:

Cálculo de tamanho da amostra:

Considerando-se prevalência de SAOS observada na literatura de 40% nos hipertensos e de 70% nos pacientes com HAS resistente, para chance de erro alfa de 5% e poder de 90%, calculou-se uma amostra de 62 pacientes em cada grupo.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS – Chicago, IL) versão 13.0. Os dados quantitativos são apresentados como média e desvio padrão. As diferenças nos grupos de comparação foram analisadas com teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t de Student para variáveis contínuas. A descrição das associações entre variáveis quantitativas foi inicialmente avaliada com a utilização do coeficiente de correlação de Pearson. Para avaliação do efeito conjunto dos diversos fatores em estudo e para controlar possíveis fatores de confusão foi realizada análise estratificada e empregados modelos de regressão logística e regressão linear múltipla.

O IAH foi avaliado tanto como variável categórica quanto contínua. Por ter distribuição não-normal, os dados foram analisados utilizando-se transformação logarítmica e emprego de teste não-paramétrico correspondente, como o *rô* de Spearman nas correlações, teste de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon. Não se observando diferenças substanciais em relação a análise paramétrica, foram exibidos os resultados dos testes paramétricos.

RESULTADOS

Características da população estudada:

Completaram a realização de MAPA e PP 126 pacientes. Foram excluídos aqueles cujas monitorizações não preenchessem os critérios de qualidade técnica ou de duração do exame pré-estabelecidos, mesmo após tentativa de repetição do exame, o que ocorreu em menos de 10% dos casos. As características clínicas e demográficas basais dos 126 pacientes estão descritas na Tabela 1. De acordo com a PA de consultório obtiveram-se dois grupos: 63 casos com HAS resistente e 63 controles, com HAS controlada com medicação.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a gênero, idade e IMC. Em ambos os grupos, o sexo feminino representa 65% do total. Os resistentes apresentavam valores pressóricos sistólicos e diastólicos significativamente mais elevados, tanto para as medidas de consultório quanto ambulatoriais. Em relação aos controles, os casos utilizavam em média um fármaco anti-hipertensivo a mais e sabiam-se hipertensos há mais tempo, porém, essas diferenças não foram significativas.

Tabela 1. Características demográficas e basais dos grupos em estudo.

	CASOS n = 63	CONTROLES n = 63	p
Sexo Feminino	42 (67%)	40 (63%)	0,71
Idade; anos	59 ± 7	59 ± 7	0,65
IMC; kg/m ² ;	30 ± 3	29 ± 4	0,31
PAS consultório; mmHg	167 ± 21	127 ± 8	<0,01
PAD consultório; mmHg	93 ± 15	79 ± 6	<0,01
PAS MAPA 24 h; mmHg	141 ± 17	121 ± 10	<0,01
PAD MAPA 24 h; mmHg	84 ± 12	74 ± 7	<0,01
Diabete melito;	12 (22%)	12 (19%)	0,19
IAH; eventos/h. mediana [variação interquartil]	14 [9-31]	8 [3-16]	<0,01
Número de drogas anti-hipertensivas	3,4 ± 0,9	2,3 ± 0,8	<0,01
Anos de hipertensão	19 ± 6	16 ± 8	0,06

Os dados são descritos como média ± Desvio Padrão e frequência (percentual) ou conforme especificado. IMC: Índice de massa corporal (peso x altura²), PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial. IAH: Índice de apnéias-hipopnéias por hora de sono

Polissonografia Portátil:

A prevalência de SAOS definida por IAH ≥ 5 episódios/hora foi de 84% nos 63 indivíduos com HAS resistente (casos) e de 67% nos 63 com HAS controlada (controles) ($p=0,02$). Se for utilizado IAH ≥ 10 episódios/hora como ponto de corte a prevalência passa para 71% e 38% entre casos e controles, respectivamente ($p<0,01$). Os indivíduos do sexo masculino apresentam IAH ≥ 10 em 86% dos casos e as mulheres em 64%. Entretanto, nas mulheres, a associação entre HAS resistente e IAH ≥ 10 é maior do que em homens ($X^2= 9,7$ vs $5,7$). (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de IAH ≥ 10 em casos e controles, estratificada por sexo.

Sexo	IAH ≥ 10 em Casos	IAH ≥ 10 em Controles	P
Masculino; n (%)	18/21 (86%)	12/23 (52%)	0,016
Feminino; n (%)	27/42 (64%)	12/40 (30%)	0,002
Total	45/63 (71%)	24/63 (38%)	$p<0,01$

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial:

Dos 63 controles, 11 (17%) apresentaram valores anormais na MAPA (hipertensão mascarada) enquanto nos 63 casos, 13 (21%) apresentaram MAPA normal (hipertensão do avental branco). A prevalência de SAOS em cada um desses grupos está ilustrada na figura 1.

Observa-se que indivíduos com PA normal tanto em consultório quanto na MAPA são os que apresentam menor prevalência de SAOS e menor valor médio do IAH. Na medida em que os valores pressóricos na MAPA ou em consultório são alterados, em apenas uma ou em ambas as situações, há maior prevalência de SAOS e maior valor de IAH (Figura 1).

Não se observaram correlações significantes entre sexo, idade e IMC e as medidas de PA noturnas e diurnas. O descenso pressórico durante o sono, em percentagem, foi menor nos resistentes, mas a diferença não é significativa (9 e 10% para a sistólica e 11 e 12% para a diastólica, respectivamente para casos e controles).

Correlações:

AH correlacionou-se positiva e significativamente com todas as medidas de PA, tanto de consultório quanto da MAPA, sendo as associações mais fortes entre IAH e PA sistólica de consultório ($r\hat{o}= 0,392$; $P<0,01$) e IAH e PA sistólica noturna ($r\hat{o}= 0,292$; $p= 0,001$).

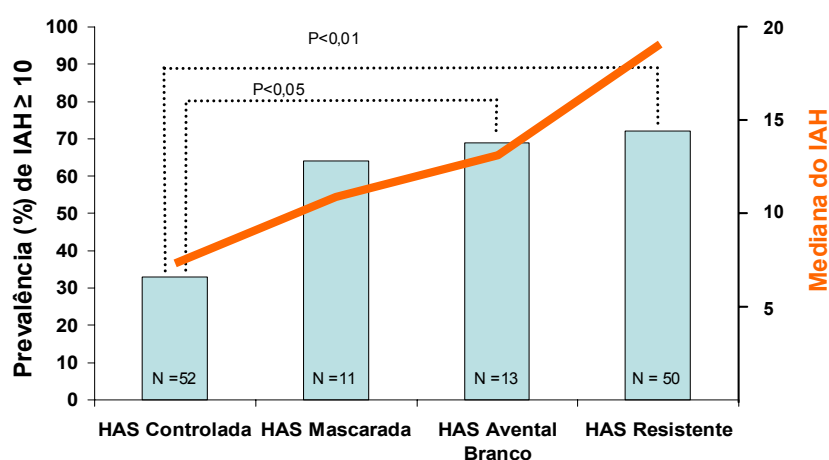
As comparações entre PA no período de vigília e sono demonstram associação inversa significativa entre IAH e descenso pressórico sistólico durante o sono ($r\hat{o}= -0,263$; $p=0,003$). Quando estratificado entre grupos, o IAH permaneceu significativamente associado à diminuição do descenso.

Análise multivariada:

Regressão logística, para prever se o indivíduo pertence ao grupo de casos ou de controles, mostrou que a única variável significativa é o IAH ($p< 0,001$) ajustando-se as probabilidades para sexo, idade, IMC e duração da HAS. Após transformação logarítmica, a intensidade dessa associação se reduz, mas permanece significativa ($p= 0,002$).

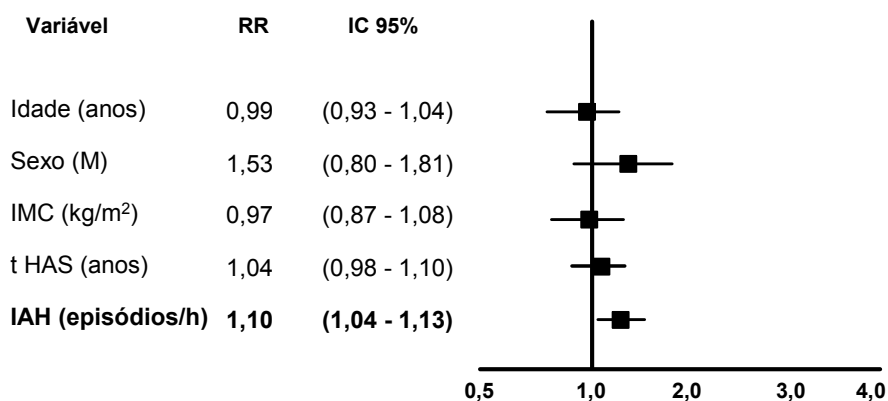
Controlando-se para sexo idade, IMC e tempo de HAS, as correlações entre IAH e medidas de PA de consultório e da MAPA permanecem significantes, mas não o descenso sistólico ($p=0.08$) (figura 2).

Figura 1. Prevalência e gravidade da SAOS em cada subgrupo conforme pressão arterial de consultório e na MAPA.



HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IAH: Índice de apnéias-hipopnéias por hora de sono.

Figura 2. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica resistente: resultados do modelo de regressão logística.



DISCUSSÃO

De acordo com nossa revisão, este é o primeiro estudo controlado que avalia a associação entre SAOS e HAS resistente por meio de PP. Nossos achados estão de acordo com a literatura e atual e expandem o conhecimento nesse campo.

As prevalências encontradas estão dentro da ampla faixa descrita por outros estudos. Outros autores descrevem 20 a 70% de SAOS em hipertensos em geral, utilizando, porém diferentes métodos e critérios nessa população heterogênea. Em hipertensos resistentes, Logan e cols. descreveram 83% de SAOS¹⁴⁷, número superior ao encontrado em nosso estudo, 71%, mas a diferença não é significativa. Além disso, a menor prevalência de SAOS em nossos pacientes com HAS resistente pode ser explicada pela maioria de mulheres em nossa amostra. Pelo menos quatro suposições justificariam tal proporção: 1) pequena diferença com predomínio de mulheres atendidas naquele ambulatório; 2) mais exclusões por co-morbidades entre os homens; 3) mais exclusões por má-adesão, confessa ou suspeita, ao tratamento farmacológico; 4) mais recusas em participar entre homens.

Apesar de apresentarem diferenças na prevalência de HAS em idades mais jovens, mulheres após a menopausa têm elevação da PA a níveis semelhantes ou superiores aos homens¹⁵⁴. SAOS, após a menopausa é também bastante freqüente e associada a maior risco cardiovascular em mulheres¹⁵⁵. Perfil de risco

cardiovascular é mais distinto entre gêneros antes da menopausa. Uma vez que todos os participantes do estudo têm mais de 40 anos, a maioria das mulheres está em pós-menopausa, o que tornando nossa amostra menos heterogênea.

Uma importante característica deste estudo é que casos e controles estão bem pareados para os fatores de confusão mais importantes, como sexo, idade e IMC, diabetes e tempo de duração da HAS. Além disso, co-morbidades como doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca foram excluídas. Estudos anteriores não conseguiram isolar o efeito de fatores importantes como a obesidade¹⁵⁶ e idade¹⁵⁷. Logan e cols¹⁴⁷ estudaram mais homens, com IMC maior, 34 kg/m², em relação a nossa amostra, 30 kg/m² ($p < 0,001$). Obesidade está associada a maior gravidade de SAOS e isso pode contribuir para a diferença nos resultados entre os dois estudos.

Outra diferença em nosso estudo foi o uso de monitorização portátil. A maioria dos estudos em apnéia do sono utiliza PSG convencional para a determinação do IAH. Teste padrão permanece sendo a PSG. Entretanto, é um exame de baixa disponibilidade, alto custo, com elevado espera, além de ser um método trabalhoso. Muitos autores demonstraram que monitores portáteis, com único ou múltiplos canais podem representar uma boa alternativa¹⁵⁸. Nosso grupo recentemente concluiu estudo de validação (dados não-publicados) de dispositivo de PP (Somnocheck). Seu emprego foi avaliado tanto no laboratório, durante PSG, quanto no domicílio, em ordem definida por randomização. O índice de correlação com a PSG no laboratório foi de 0,95 e no domicílio foi de 0,88. No presente estudo, a PP mostrou-se uma boa ferramenta de rastreamento diagnóstico, com baixo custo de manutenção, acessível e de fácil compreensão por parte de pacientes e técnico-operadores.

Especificamente o dispositivo usado, Somnocheck, caracteriza-se por medir o fluxo aéreo com cânula nasal, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, ocorrência de ronco e posição do paciente. Ficker e cols¹⁵⁹ validaram este equipamento e encontraram em 51 pacientes submetidos a PSG correlação de 0,98. Quando SAOS foi definida por IAH ≥ 10 episódio/hora como em nosso estudo, a sensibilidade foi de 97% e a especificidade de 100%. Porém, uma vez que a maioria dos estudos de validação deste método faz a comparação com PSG realizada

simultaneamente, nosso grupo realizou paralelamente a este projeto, estudo de validação deste dispositivo (dados não-publicados). Foram avaliados 130 pacientes com PP domiciliar e PSG em ordem definida por randomização. Além disso, durante a PSG também foi repetida a monitorização com PP. O índice de correlação com a PSG no laboratório foi de 0,95 e de 0,88 em casa. É importante ressaltar que esta última diferença deveu-se a maiores valores de IAH em casa, talvez por maior relaxamento em ambiente mais habitual. Assim, uma vez que o dispositivo é adequadamente acurado, é pouco provável que se tenham deixado de diagnosticar pacientes. Além disso, a análise dos dados foi cega para o grupo a que pertencia o paciente ou a qualquer outra variável, pois os exames eram identificados apenas por um número em código. Tanto casos quanto controles receberam a mesma abordagem.

A MAPA revelou 17% de hipertensão mascarada em dos controles e hipertensão do avental branco em 21% dos casos. Esses números estão de acordo com 10% e 20%, respectivamente, geralmente descritos¹⁵². A prevalência de SAOS considerando apenas os extremos nos quais os valores pressóricos de consultório e MAPA foram concordantes (figura 1) aumenta nos verdadeiro-resistentes (n=50) para 72% e reduz-se para 33% nos verdadeiro-controlados (n=52). Essa alteração de prevalência não encontra significância estatística com a presente amostra. Entretanto, o maior poder discriminatório da MAPA para risco cardiovascular em estudos de maior porte em hipertensos, poderia ser explicado pela melhor associação entre a SAOS e PA na MAPA do que com a PA de consultório. Outros estudos de maior porte podem elucidar esse achado.

Staessen e cols.¹⁶⁰ demonstraram que na MAPA o parâmetro que melhor se associa à morbidade cardiovascular é a PA sistólica durante o sono. Nossos dados mostram que o IAH foi significativamente associado à PA sistólica durante o sono. Além do equilíbrio de potenciais confundidores entre os grupos, como gênero e IMC, também foi realizada análise multivariada (figura 2). Nesta, o IAH representa um fator de risco independente para HAS resistente, ajustado para sexo, idade, IMC e tempo de hipertensão. O aumento do tono simpático durante os episódios de SAOS deve ser em parte responsável por essa associação. Até o momento, nenhum estudo adequadamente cotejou o valor prognóstico da MAPA com os valores do

IAH. O efeito de maior IAH sobre a PA noturna e o prognóstico cardiovascular ainda merece ser melhor explorado.

Embora não existam series específicas de hipertensos resistentes, infere-se seu elevado risco pelos valores pressóricos expressos. Em nosso estudo, o grupo de hipertensos resistentes tem 40 e 14 mmHg em média, para a sistólica e a diastólica, respectivamente, além dos controles, representando um risco de pelo menos 4 vezes mais desfechos como morte e acidente vascular encefálico¹⁶¹. Considerando-se que uma abordagem de investigar SAOS com PP possa ser 42% mais custo-efetiva¹⁶² e que empregando essa tecnologia demonstramos alta prevalência de SAOS neste estudo, se confirmados nosso achados, pode-se considerar o uso desse método como parte integrante do atendimento a hipertensos.

Conclui-se que SAOS é altamente prevalente e independentemente associada à hipertensão resistente. Esse achado confirma estudos prévios menores não-controlados. A investigação de SAOS em hipertensos resistentes deve ser fortemente estimulada.

Continuidade do Projeto:

Nossos achados são geradores de novas hipóteses.

A disponibilidade da PP em nosso meio está possibilitando seu emprego na avaliação de hipertensos. Em um futuro breve, teremos dados prospectivos da relação do IAH nesses pacientes com sua evolução clínica.

Já foi encaminhado projeto de pesquisa em nosso hospital para estudo de marcadores de risco cardiovascular como disfunção endotelial, avaliada por vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial, em pacientes com SAOS.

Como o tratamento de escolha desses pacientes é através de CPAP, já encaminhamos projeto de pesquisa para a avaliação dessa medida, em ensaio clínico randomizado, em hipertensos resistentes com SAOS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

-
- ¹³³ Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC *et al.* Inadequate control of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Méd*, v. 339, p. 1957–1963, 1998.
- ¹³⁴ Degli Esposti E, di Martino M, Sturani A *et al.* Risk factors for uncontrolled Hypertension in Italy. *J Hum Hypertens*, v. 18, p. 207–213, 2004.
- ¹³⁵ Amar J, Chamontin B, Genes N *et al.* Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*, v. 21, p. 1199–1205, 2003.
- ¹³⁶ Salako BL, Ayodele OE. Observed factors responsible for resistant hypertension in a teaching hospital setting. *Afr J Med Med Sci*, v. 32, p. 151, 2003.
- ¹³⁷ Knight EL, Bohn RL, Wang PS *et al.* Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*, v. 38, p. 809–814, 2001.
- ¹³⁸ The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensina-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, v. 288, p. 2981–2997, 2002.
- ¹³⁹ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH *et al.* Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, v. 350, p. 757–764, 1997.
- ¹⁴⁰ Lindhom LH, Ibsen H, Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction nin hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010.
- ¹⁴¹ VIDT DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med*, v. 94, p. 201–214, 2003.
- ¹⁴² Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
- ¹⁴³ McGrath BP, and on Behalf of the National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation of Australia. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA* 2002;176:588-92.
- ¹⁴⁴ Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(supplI):13:34.
- ¹⁴⁵ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951–957.

-
- ¹⁴⁶ Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- ¹⁴⁷ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- ¹⁴⁸ D Drager LF, Ladeira RT, Brandao-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM. [Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-6.
- ¹⁴⁹ Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-25.
- ¹⁵⁰ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002; 347:498-504.
- ¹⁵¹ Westbrook PR, Levendowski DJ, Cvetinovic M, Zavora T, Velimirovic V, Henninger Description and validation of the apnea risk evaluation system: a novel method to diagnose sleep apnea-hypopnea in the home. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2166-75.
- ¹⁵² Mion Jr D, Machado CA, Gomes MAM, et al. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 Suppl 4:7-22.
- ¹⁵³ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Complete Version. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- ¹⁵⁴ Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995;25: 305–313.
- ¹⁵⁵ Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251-6.
- ¹⁵⁶ Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and Cardiovascular Disease. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:625-662.
- ¹⁵⁷ Martinez-Garcia M, Gómez-Aldaravi R, Gil-Martinez T, et al. Sleep-disordered breathing in patients with difficult to control hypertension. *Arch Bronconeumol* 2006;42(1):14-20.
- ¹⁵⁸ Pang KP, Terris DJ. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol* 2006;27:112:118.
- ¹⁵⁹ Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, et al. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected OSA. *Respiration* 2001;68(3):307 - 12.

¹⁶⁰ Staessen JA, Hond ED, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the Physicians's Office. *JAMA* 2004;291:955-64.

¹⁶¹ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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; 360:1903-1913.

¹⁶² Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW, Douglas NJ. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;21(2):253-9.

5. ARTIGO EM INGLÊS

ABSTRACT

Background: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has been linked to resistant hypertension, but the magnitude of this association and its independence of confounding were not established to date.

Methods: We investigated the frequency of OSAS in 63 patients with resistant hypertension (BP \geq 140/90 mmHg using at least three blood pressure-lowering drugs, including a diuretic), and in 63 patients with controlled BP under drug treatment. Controls were frequency-matched to cases based upon age, gender and BMI. Patients underwent home portable polysomnography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). OSAS was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) \geq 10 episodes per hour of sleep.

Results: Cases and controls were well-matched for confounding. OSAS was present in 45 (71%) cases and in 24 (38%) controls ($P < 0.001$). In a logistic regression model, OSAS was strongly and independently associated with resistant hypertension (OR 4.8; 95% CI 2.0 – 11.7). The AHI in patients with normal BP in the office and in ABPM ($n = 52$), in controls with hypertension in ABPM (masked hypertension, $n = 11$), in cases with normal BP in ABPM (white coat hypertension, $n = 13$), and in patients with BP uncontrolled in the office and ABPM ($n = 50$) was 9.9 ± 8.8 , 13.4 ± 11.4 , 15.2 ± 14.9 and 22.5 ± 18.0 episodes per hour, respectively ($P < 0.001$).

Conclusions: OSAS is highly prevalent and independently associated with resistant hypertension. Screening OSAS with portable sleep monitors in patients with resistant hypertension is feasible and should be encouraged.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, resistant hypertension

INTRODUCTION

Despite the availability of many effective therapies for hypertension, there is a vexing proportion of patients with uncontrolled hypertension around the world (1-4). Among patients with uncontrolled hypertension, 15 to 20% are using at least three blood pressure-lowering drugs, including a diuretic, and as such, are defined as patients with resistant hypertension (5).

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may have a causative role in hypertension (6,7) Prevalence rates up to 50% of OSAS have been described in patients with hypertension (8). OSAS was listed as one among the identifiable causes of hypertension, and its screening is justified in clinical practice (1). The prevalence rates of OSAS may be higher among patients with resistant hypertension. In a case-series, 83% of patients with resistant hypertension had OSAS, defined as apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 10 episodes per hour (9). The absence of a control group, however, precluded to controlling for confounding, as gender, age, and obesity.

The aims of this case-control study were to investigate if the association between OSAS and resistant hypertension is independent of confounding and to estimate the magnitude of risk.

METHODS

This case control study was carried out in the hypertension clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil), where is on the way a cohort study of patients with hypertension. Details of this study have been presented in other reports (10-12) Cases and controls were consecutively enrolled between March 2004 and June 2006. Adult patients, with 40 to 70 years of age, of both genders, with BMI ranging from 25 and 40 kg/m², were invited to participate. The Institutional Review Board approved the ethical and methodological aspects of the investigation and patients signed a written informed consent to participate. Cases were patients with hypertension defined as resistant by BP $\geq 140/90$ mmHg, for at least two consecutive visits, receiving at least three antihypertensive drugs in appropriate doses, including a diuretic. Controls had to have BP $< 140/90$ mmHg, on at least two consecutive visits, and to be under drug treatment for hypertension. Controls were frequency-matched to cases based upon age, gender and body-mass index. Secondary hypertension was excluded in cases and in controls by standard screening, which included renal Doppler ultrasound and renin-aldosterone ratio in suspected cases. Patients were also excluded in the presence of suspected non-adherence to pharmacologic treatment or a previous diagnosis of sleep disorders. Pregnancy, insulin-dependent diabetes, symptomatic or invasively-treated coronary artery disease in the last six-months, left ventricular systolic

dysfunction, or any other disease associated with OSAS or compromising the capability to understand or to participate in the study were other criteria of exclusion.

Protocol

BP measurements:

Office BP was measured according to standard guidelines. ABPM was done with a Spacelabs 90207 monitor (Redmond, WA, USA) programmed to take measurements each 20 minutes from 7 AM to 11 PM and each 30 minutes from 11 PM to 7 AM. The cuff size was selected according to the arm circumference. Office hypertension was defined by BP \geq 140/90 mmHg, and 24 hours ABPM hypertension by BP \geq 130/80 mmHg.

Portable polysomnography

We employed the portable monitor Somnocheck (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany). Respiratory parameters were assessed by nasal cannula. A pulse oximeter with a finger probe was used to continuously measure arterial oxyhemoglobin saturation. Body position was detected by position sensor. All recordings were stored on a computer system and scored in 5-minute epochs, by a physician blinded to the case-control condition of the patient, following standard rules. Apneas were defined as reductions of tidal volume and/or airflow below 10% of baseline for 10 seconds or longer; hypopneas, as reductions of tidal volume and/or airflow below 50% of baseline for 10 seconds or longer, accompanied by at least 3% desaturation or unequivocal increasing in heart rate, indicating arousal.

Validation of the portable monitor

The performance of the monitor Somnocheck to diagnose OSAS was high in a study with 51 patients, who had full polysomnography done simultaneously at the sleep laboratory (13). We are presently proceeding to a validation study of this monitor in patients referred to the laboratory of sleep disorders with suspicion to having OSAS. Patients are being submitted to simultaneous conventional polysomnography and portable polysomnography at the sleep laboratory. A proportion of these patients are being submitted, in a random sequence, to home polysomnography before or after the polysomnography in the laboratory. The intraclass correlation coefficient in 144 patients, who had both examinations done at the laboratory, was 0.93. The intraclass correlation coefficient between the polysomnographies done in the laboratory and at home was 0.87 among 114 patients studied to date. Details and full results of this study are being prepared for publication.

Statistical analysis:

A sample size of 62 patients per group was calculated on the basis of an estimated prevalence of OSAS of 40% among controls and 70% among cases, with a power of 90% and an alpha error of 5%. Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The differences between means were compared using Student's t-test. Chi-square test was used

to compare proportions. To model the impact of confounding on the prediction of resistant hypertension, odds ratios were calculated in a logistic regression analysis including gender, age, BMI, AHI, and duration of hypertension as independent variables. We compared the proportion of patients with OSAS in patients with hypertension in the office and during ABPM (truly resistant), in patients with hypertension only in the office (white coat phenomenon), in patients with hypertension only at home (masked hypertension), and in patients with normal blood pressure at office and at home (truly controlled). Means of AHI in these conditions were computed and tested for linear trend in an oneway ANOVA. Analyses were conducted using SPSS for Windows v 13 (SPSS, Chicago, IL). In all analyses, a probability of alpha error of less than 5% was considered significant.

RESULTS

In the total, 143 consecutive patients who fulfilled criteria for enrollment were invited to participate. Ten refused to participate. Of the 133 patients who signed the inform consent, 7 had polysomnography or ABPM inadequate for analysis, leading to 126 patients who were effectively analyzed. Characteristics of cases and controls are displayed in table 1. Gender, age, and BMI were comparable in the two groups, and blood pressure measured at office and by ABPM was obviously lower in patients with controlled blood pressure, despite of having been treated with fewer blood pressure drugs. AHI was significantly higher in cases than controls.

The prevalence OSAS was 71% in cases and 38% in controls, considering 10 AH/hour as cut-off point (Table 2). OSAS was a risk for uncontrolled hypertension both in men and women (Table 2). In a logistic regression model, adjusting for gender, age, BMI, and duration of hypertension, OSAS was strongly and independently associated with resistant hypertension (Figure 1).

In the control group, 11 (17%) individuals had abnormal ABPM (masked hypertension), while, among cases, 13 (21%) had normal ABPM (white coat hypertension). Individuals with normal BP by both methods have the lowest AHI and the lowest prevalence of OSAS (Figure 2). The mean of AHI and the prevalence of OSAS increased in patients with hypertension detected at office or by ABPM, and particularly in patients with hypertension in the office and by ABPM (Figure 2).

DISCUSSION

As far as we know, this is the first controlled study to show an independent association between OSAS and resistant hypertension. The odds ratio close to 5.0 is impressive and strengthens the concept that OSAS is a major cause of resistant hypertension.

The risk of OSAS for hypertension has been demonstrated in several studies (14-16). The association of OSAS with resistant hypertension, however, was poorly investigated to date. In a case series, OSAS was diagnosed in 83% of patients with resistant hypertension (9). This study did not have a control group, and therefore could not exclude other causes for resistant hypertension. In another uncontrolled study, the AHI among patients with difficult-to-control hypertension was 26.2 episodes per hour (17). In our controlled study, patients and controls were well-matched for other causes of resistant hypertension and the risk was independent of them in a multivariate analysis. Despite of the differences in the study design, our findings in patients with resistant hypertension were similar to the prevalence described by Logan et al (9) and with the frequency of AHI described by Martinez-Garcia et al (17). The prevalence of OSAS in cases and controls among women was lower than in men, confirming the gender difference described in other studies (18). The magnitude of the risk, however, was at least as strong as in men.

Another difference between our study and most studies of sleep disorders was the use of a portable monitor. Screening devices have been recommended as an alternative method to diagnose OSAS when polysomnography is not readily available (19). The gold standard for diagnosing OSAS remains the overnight level I PSG. However, it is costly, not fully accessible, and laborious. Screening devices, in the form of single or multiple channel monitoring systems, represent an alternative method to diagnose OSAS. More than to using a portable device as a screening test, we demonstrated that sleep apnea detected with this monitor at home was able to identify clearly the risk of OSAS for resistant hypertension. Ficker et al (13) found a correlation of 0.98 with PSG in 51 patients referred for suspected sleep disorders. Our findings in the validation study, with a larger number of patients, demonstrated a similar correlation when both exams were done at the same moment at the clinic. The intraclass correlation coefficient for exams done in the clinic and outside the clinic was high but lower than the examinations done at the same moment. These differences can be explained, therefore, by the quality of sleep at home and in the laboratory. Since patients sleep at home and not in a laboratory, portable home studies could better identify sleep disorders in the real life. Anyway, even in the absence of conclusive validation studies, our findings show that OSAS diagnosed by home monitoring is a risk factor for resistant hypertension.

The proportion of patients with masked and white coat hypertension in our study was higher than prevalence described in population-based studies (20,21). Patients with masked and white coat hypertension have an intermediate risk between truly normotensive and hypertensive individuals by both methods (21). The gradient of AHI in patients with uncontrolled hypertension by different methods suggest that OSAS may be among the underlying reasons for the occurrence of white coat and masked hypertension.

In conclusion, OSAS is highly prevalent and independently associated with resistant hypertension. Screening OSAS with portable monitors in patients with resistant hypertension should be encouraged.

REFERENCES

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
2. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate control of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
3. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005;112:1651-62.
4. Lindholm LH. The problem of uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 3):S3-8.
5. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
6. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199-205.
7. Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-7.
8. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
9. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
10. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451-5.
11. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001;161:252-5.

12. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens* 1997;15:783-92.
13. 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;68:307-12.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000;342:1378-84.
15. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
16. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
17. Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Gil-Martinez T, Soler-Cataluna JJ, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch Bronconeumol* 2006;42:14-20.
18. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 2006;3:564-70.
19. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347: 498-504.
20. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "Masked Hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
21. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long -term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1-8.

Table 1. Demographics and other characteristics of cases and controls [mean \pm SD or n (%)].

	CASES n = 63	CONTROLS n = 63	P
Gender (female)	42 (67)	40 (63)	0.71
Age; years	59 \pm 7	59 \pm 7	0.65
BMI; kg/m ² ;	30 \pm 3	29 \pm 4	0.31
SBP office; mmHg	167 \pm 21	127 \pm 8	< 0.01
DBP office; mmHg	93 \pm 15	79 \pm 6	< 0.01
SBP ABPM 24 h; mmHg	141 \pm 17	121 \pm 10	< 0.01
DBP ABPM 24 h; mmHg	84 \pm 12	74 \pm 7	< 0.01
Diabetes mellitus;	12 (22)	12 (19)	0.19
AHI; episodes per hour	21 \pm 17.6	10.6 \pm 9.3	< 0.001
Antihypertensive drugs; n	3.4 \pm 0.6	2.3 \pm 0.8	< 0.01
Duration of hypertension	19 \pm 6	16 \pm 8	0.06

Table 2. Prevalence of AHI \geq 10 episodes per hour in cases and controls, by gender (n and %).

Gender	AHI \geq 10	AHI \geq 10	P
	Cases	Controls	
Male	18/21 (86)	12/23 (52)	0.016
Female	27/42 (64)	12/40 (30)	0.002
Total	45/63 (71)	24/63 (38)	< 0.001

Legend for figure 1

Figure 1. Risk factors for resistant hypertension: results of a logistic regression model.

Legend for figure 2

Figure 2. Prevalence of OSAS and frequency of AHI by hypertension defined by the combination of measurements taken at office and by ABPM.

Figure 1

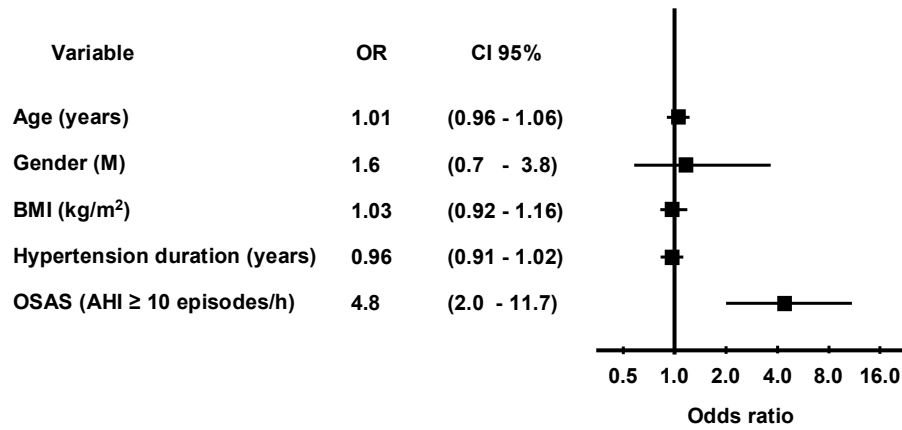


Figure 2

