



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

**EFEITO DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE FUNÇÃO
DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA EM INDIVÍDUOS COM
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

TESE DE DOUTORADO

JULIANO AFONSINO JORGE

Porto Alegre

2019

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

**EFEITO DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE FUNÇÃO
DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA EM INDIVÍDUOS COM
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Juliano Afonsino Jorge

Orientadora: Profa. Dra. Sandra C. Fuchs
Coorientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

*Tese submetida como requisito para obtenção
do grau de Doutor ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Jorge, Juliano Afonsino

Efeito do Tratamento Anti-Hipertensivo sobre Função Diastólica Ventricular Esquerda em Indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial: Um Ensaio Clínico Randomizado / Juliano Afonsino Jorge. -- 2019.

70 f.

Orientador: Sandra C. Fuchs.

Coorientador: Murilo Foppa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Coração. 3. Diurético. 4. Ecocardiografia. 5. Disfunção diastólica. I. Fuchs, Sandra C., orient. II. Foppa, Murilo, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

- À minha família: Minha **mãe**, por sempre acreditar em mim, me apoiando incondicionalmente para conquistar o título mais importante de todos: a felicidade; ao meu **pai**, por ser um exemplo de caráter e perseverança, me estimulando a crescer e ajudar a tornar o mundo melhor para todos; ao meu **irmão**, por vibrar pelas minhas conquistas e pelo coração puro que carrega; e a minha querida **irmã**, por estar sempre junto comigo, desde o começo, me recebendo em sua casa todos esses anos, meus sinceros agradecimentos.
- À minha esposa, **Maria Fernanda**, por entender a necessidade da minha ausência, por entender a falta de paciência que muitas vezes surge pela sobrecarga de trabalho e apesar disso estar sempre ao meu lado me ajudando a conquistar esse tão sonhado título. Ao meu filho **Arthur**, por ter nascido praticamente junto com essa tese, pelas incontáveis participações na escrita (ainda bem que tudo estava salvo) e por ser meu estímulo de vida, que minhas conquistas sirvam de inspiração para você também tornar esse mundo melhor.
- À Professora **Sandra Fuchs**, por ter me ajudado tanto nessa caminhada, não só a mim como a tantos outros que cruzam pelo seu caminho. Sua abnegação, companheirismo e comprometimento ficarão para sempre em minha memória.
- Ao Professor **Murilo Foppa**, por participar diretamente na construção desse projeto, pelas brilhantes contribuições e pela disponibilidade dispensada durante todos esses anos.
- Aos Professores **Flávio Fuchs** e **Ângela Santos**, pelas pitadas de sabedoria acrescentadas nesse projeto e pelo apoio logístico fundamental para que tudo acontecesse.
- Ao colega **Fábio Cichelero**, pelas horas de trabalho e conversas divididas durante todos esses anos, que nosso esforço renda frutos.
- Aos bolsistas de iniciação científica, **Marcelo Balbinot Lucca** e **Geórgia Pante de Oliveira**, pelas contribuições fundamentais para conclusão desse projeto.
- Aos amigos **Guilherme Prates Sesin**, **Cássio Morosini Costa** e **Caroline Nespolo de David**, pela parceria e pelos inúmeros apuros que me salvaram.
- Aos **pacientes**, por serem o foco principal desse projeto, por acreditarem e se entregarem pelo bem comum de todos, meu eterno agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)	11
1.2 FISIOPATOLOGIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	11
1.2.1 Polissonografia	12
1.2.2 Monitores portáteis de uso domiciliar	12
1.2.3 Critério diagnóstico.....	13
1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	13
1.4 IMPACTO DA AOS SOBRE DOENÇA CARDIOVASCULAR	14
1.5 FUNÇÃO DIASTÓLICA	15
1.5.1 Ecocardiograma na avaliação da função diastólica	15
1.6 <i>STRAIN</i>	16
1.7 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL	18
1.8 EFEITO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SOBRE FUNÇÃO DIASTÓLICA E DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA.....	18
1.9 TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	20
2 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO	22
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ARTIGO 1 - Effect of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function in subjects with obstructive sleep apnea and hypertension: A randomized controlled trial	34
ARTIGO 2 - Efeito do tratamento anti-hipertensivo no <i>strain</i> longitudinal global esquerdo e direito em pacientes com apneia obstrutiva do sono e hipertensão: Um ensaio clínico randomizado.....	57
CONCLUSÕES	70

LISTA DE ABREVIATURAS

24h ABPM	24-Hour Ambulatory Monitoring
AE	Átrio esquerdo
AHI	<i>Apnea and hypopnea index</i>
AIT	Ataque isquêmico transitório
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia / <i>American Society of Echocardiography</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BP	<i>Blood pressure</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas / <i>Continuous positive airway pressure</i>
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i>
EAE / EACI	Associação Europeia de Ecocardiografia / <i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>
FE	Fração de ejeção
GLS	<i>Strain</i> global longitudinal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HTN	<i>Hypertension</i>
IAH	Índice de apneia e hipopneia
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICSD-3	Classificação Internacional Distúrbios do Sono
iLAV	<i>Indexed left atrial volume</i>
iLVM	<i>Indexed left ventricular mass</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPM	Índice de performance miocárdica
IVST	<i>Interventricular septal thickness</i>
LV	<i>Left ventricle/ventricular</i>
LVDD	<i>Left ventricular end-diastolic diameter</i>
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
NT-proBNP	pró-Peptídeo natriurético tipo B N-terminal
OSA	<i>Obstructive sleep apnea</i>
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PSG	Polissonografia
PWT	<i>Posterior wall thickness</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
RWT	<i>Relative wall thickness</i>
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>
STE-2D	<i>Speckle tracking</i> bidimensional
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figure 1 - Study flow diagram	51
--	----

ARTIGO 2

Figura 1. Efeito de oito semanas de tratamento com clortalidona associada a amilorida e anlodipino sobre o GLS do VE (à esquerda) e GLS do VD (à direita).....	69
---	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 - Characteristics of the study population at baseline	52
Table 2 - 24-hour ambulatory blood pressure values according to treatment groups	53
Table 3 - Left ventricle structural parameters according to the treatment group	54
Table 4 - Diastolic function parameters according to the treatment group	55
Table 5 - Diastolic function parameters in participants with 24h BP \geq 130/80 mmHg according to the treatment group	56

ARTIGO 2

Tabela 1 - Características da população em estudo e parâmetros ecocardiográficos na linha de base	67
Tabela 2 - Monitorização ambulatorial de pressão artéria de 24 horas, de acordo com os grupos de tratamento.....	68

RESUMO

Objetivos: A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido associada à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e hipertensão (HAS). O tratamento da HAS com diuréticos pode reduzir a retenção de líquidos e a redistribuição rostral de fluidos em pacientes com AOS, levando a alterações nos parâmetros de função diastólica do VE ou influenciando diretamente esses parâmetros por meio de sua ação sobre a pressão arterial (PA). Neste ensaio clínico randomizado, comparamos os efeitos de uma associação de diuréticos ou anlodipino sobre os parâmetros ecocardiográficos de função diastólica do VE em indivíduos com AOS e HAS. **Métodos:** Pacientes com HAS e índice de apneia-hipopneia entre 10 e 40 eventos/ hora foram randomizados para receber clortalidona mais amilorida (25-5 mg por dia) ou anlodipino (10 mg por dia) por oito semanas. A PA foi medida através da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas. Foi investigado o efeito das intervenções nos parâmetros de função diastólica do VE (relações E/A, E/e' septal, E/e' lateral e E/e' média). Variações dentro dos grupos foram avaliadas pelo teste t pareado e a variação entre os grupos intervenção e controle foi comparada usando um teste t para amostras independentes. **Resultados:** Dos 66 participantes randomizados, 62 completaram o estudo. A PA sistólica e diastólica (24 horas) diminuiu entre o início e o final do estudo nos grupos diurético ($135,8 \pm 13,9$ para $124,9 \pm 7,4$ mmHg; $P < 0,001$) e anlodipino ($136,6 \pm 13,1$ para $125,0 \pm 8,8$ mmHg; $P < 0,001$), sem diferenças entre os tratamentos. Houve um maior incremento no descenso noturno da PA sistólica (PAS) no grupo diurético em comparação ao grupo anlodipino ($P = 0,01$). Os seguintes deltas foram encontrados entre os grupos clortalidona mais amilorida e anlodipino, respectivamente: relação E/A, $0,006 \pm 0,05$ vs. $-0,006 \pm 0,03$ ($P = 0,8$); relação E/e' septal, $-0,20 \pm 0,36$ vs. $0,08 \pm 0,36$ ($P = 0,6$); relação E/e' lateral $-0,14 \pm 0,22$ vs. $0,66 \pm 0,38$ ($P = 0,07$); e relação E/e' média $-0,19 \pm 0,21$ vs. $0,43 \pm 0,32$ ($P = 0,1$). **Conclusão:** Pacientes com AOS e HAS tratados por oito semanas com clortalidona associada a amilorida ou anlodipino apresentaram reduções semelhantes na pressão arterial e nas medidas estruturais do VE ao ecocardiograma. A tendência de maior efeito da associação de diuréticos sobre os parâmetros diastólicos e sobre o descenso noturno da PAS sugere que eles podem ter efeitos cardíacos benéficos no manejo da PA a longo prazo.

Palavras-chaves: Apneia obstrutiva do sono; Coração; Diurético; Ecocardiografia; Função diastólica; Hipertensão.

ABSTRACT

Objectives: Obstructive sleep apnea (OSA) and hypertension (HTN) have been associated with worsening of left ventricular (LV) diastolic function and myocardial strain parameters. Treatment of hypertension with diuretics may reduce fluid retention and rostral fluid redistribution in OSA patients, leading to changes in cardiac function parameters or directly influencing these parameters through its action on blood pressure (BP). In this randomized controlled trial, we compared the effects of a combination of diuretics or amlodipine on the echocardiographic parameters of LV diastolic function and left and right ventricular subclinical systolic dysfunction in individuals with OSA and HTN. **Methods:** Patients with HTN and apnea-hypopnea index between 10 and 40 events / hour were randomized to receive chlorthalidone plus amiloride (25-5 mg per day) or amlodipine (10 mg per day) for eight weeks. BP was measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The effect of interventions on LV diastolic function and myocardial strain parameters was investigated. Groups were compared by paired t-test within groups and the variation between intervention and control groups was compared using a t-test for independent samples. **Results:** Of the 66 randomized participants, 62 completed the study. Systolic and diastolic BP (24 hours) decreased between the beginning and the end of the study in both groups, with no differences between treatments. Nighttime systolic blood pressure (SBP) dipping was higher in the diuretic group compared to the amlodipine group ($P = 0.01$). The following deltas of diastolic function parameters were found between the chlorthalidone plus amiloride and amlodipine groups, respectively: E/A ratio, 0.006 ± 0.05 vs. -0.006 ± 0.03 ($P = 0.8$); septal E/e' ratio, -0.20 ± 0.36 vs. 0.08 ± 0.36 ($P = 0.6$); lateral E/e' ratio -0.14 ± 0.22 vs. 0.66 ± 0.38 ($P = 0.07$); and average E/e' ratio -0.19 ± 0.21 vs. 0.43 ± 0.32 ($P = 0.1$). For myocardial strain parameters, there was a significant improvement in the LV global longitudinal strain (GLS) in both groups, but without differences between treatments at the end of the study ($P = 0.9$). **Conclusion:** Patients with OSA and HTN treated for eight weeks with chlorthalidone associated with amiloride or amlodipine showed similar reductions in blood pressure and LV structural measurements on echocardiography. The trend towards greater effect of diuretic association on diastolic parameters and nocturnal SBP decline suggests that they may have specific favorable cardiac effects in long-term BP management. Improvement of LV GLS in both groups corroborates this beneficial effect of blood pressure reduction.

Keywords: Diastolic function; Diuretic; Echocardiography; Heart; Hypertension; Obstructive sleep apnea; Subclinical systolic dysfunction; Strain.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por obstruções recorrentes, completas ou parciais, do trato respiratório superior acompanhados de hipoxemia intermitente e microdespertares durante o sono, levando a ativação do sistema nervoso simpático. Apresenta etiologia multifatorial e suas manifestações clínicas principais são ronco noturno, sonolência diurna, cefaleia matutina e diminuição do desempenho cognitivo, além de elevar de forma significativa o risco de acidentes laborais e de trânsito.

A prevalência de AOS varia com o método diagnóstico empregado, características da população investigada, situando-se entre 0,9% e 36% (1), aumentando com a idade (2) e a taxa crescente de obesidade (1). No entanto, mais de 80% dos pacientes podem permanecer não detectados, especialmente mulheres e aqueles com índice de massa corporal (IMC) normal. Estudo com enfoque diagnóstico realizado em São Paulo entre voluntários que se submeteram a polissonografia diagnosticou AOS em 32,8% dos participantes (3). Nesses indivíduos, aproximadamente 16,9% apresentavam acometimento de intensidade moderada a grave (3). Em algumas populações essa prevalência é ainda mais alta, chegando a 60-70% em pacientes que apresentaram ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC) (4) e 70-80% em pacientes sob avaliação para cirurgia bariátrica (5).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

O colapso da via aérea superior durante o sono é resultante de um desbalanço entre a atividade dos músculos dilatadores da faringe e a pressão intraluminal negativa durante a inspiração. Acredita-se que o deslocamento noturno do fluido acumulado nos membros inferiores para a região cervical, com conseqüente estreitamento das vias aéreas superiores, possa ser um dos fatores causais da AOS.

Em indivíduos saudáveis, a transferência de fluído das pernas pela aplicação de pressão positiva na parte inferior do corpo foi responsável por aumentar a circunferência do pescoço, resistência e colapsabilidade do fluxo de ar e em reduzir o calibre das vias aéreas superiores (6). Comparando-se pacientes com hipertensão resistente a indivíduos com hipertensão controlada, foi estabelecida uma relação direta e positiva sugerindo que quanto mais elevada a pressão arterial, maior é o acúmulo de líquido corporal, o deslocamento noturno desse fluído para a região cervical e a gravidade da AOS, avaliada pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) (7). Em homens portadores de insuficiência cardíaca, patologia caracterizada pelo acúmulo de fluído corporal, identificou-se associação entre o deslocamento noturno desse líquido para as regiões superiores do corpo como possível causadora de apneia do sono obstrutiva e apneia do sono central (8).

1.2.1 Polissonografia

Polissonografia (PSG) tipo 1 é o teste padrão (previamente chamado de padrão-ouro) para o diagnóstico da AOS (9, 10). Consiste na avaliação de, no mínimo, sete canais para captação de variáveis fisiológicas incluindo eletroencefalograma, eletromiograma (mentoniano e tibial), eletrooculograma, fluxo aéreo, esforço respiratório, saturação do oxigênio, eletrocardiograma, posição corporal e ronco. É realizada em laboratório de sono, assistida por técnico de polissonografia com mínimo de seis horas de monitorização, sendo os dados interpretados por um médico habilitado para emissão de um laudo (11-15). Entretanto, trata-se de exame de alto custo, que requer colaboração do paciente, além de necessitar de laboratório específico com disponibilidade limitada (16, 17).

1.2.2 Monitores portáteis de uso domiciliar

Monitores portáteis de uso domiciliar parecem ser boa alternativa para caracterizar o diagnóstico, tanto pela praticidade, quanto pelo menor custo. Avaliam-se variáveis ventilatórias (esforço ventilatório, fluxo na via aérea, ocorrência de ronco), saturação de hemoglobina (oximetria de pulso) durante a noite através de monitorização domiciliar. Estudos avaliaram pacientes com suspeita de AOS submetendo os a monitorização domiciliar e ao teste padrão. Os resultados

apresentaram sensibilidade variando de 88-100% e especificidade de 79-88% (18-21). Diretriz da Academia Americana de Medicina do Sono, publicada em 2017, recomenda que PSG ou teste de apneia do sono em casa com um dispositivo tecnicamente adequado, seja usado para o diagnóstico de AOS em pacientes adultos não complicados que apresentem sinais e sintomas indicativos de risco aumentado de AOS moderada a grave (22).

1.2.3 Critério diagnóstico

A terceira edição da Classificação Internacional Distúrbios do Sono (ICSD-3) define AOS por índice de apneia e hipopneia (IAH \geq 5 eventos/h associados aos sintomas típicos da AOS (por exemplo, sono refratário, sonolência diurna, fadiga ou insônia, despertar com uma sensação ofegante ou sufocante, ronco alto ou apneias testemunhadas), ou IAH \geq 15 eventos/h, mesmo na ausência de sintomas (23). Gradua-se a AOS em leve (IAH de 5 a 14 eventos/hora), moderada (IAH de 15 a 30 eventos/hora) e grave (IAH $>$ 30 eventos/hora) (24).

1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é outra condição prevalente, principalmente entre indivíduos mais velhos, chegando até 60% entre aqueles com mais de 60 anos e 90% naqueles entre a oitava e nona décadas de vida (25). A associação entre AOS e HAS é comum (26), sendo que cada episódio de apneia ou hipopneia adicional por hora de sono aumenta em aproximadamente 4% a chance de desenvolver HAS (27). Não apenas a associação é frequente, como AOS eleva quase cinco vezes o risco de hipertensão resistente (*odds ratio*: 4,8; IC95%: 2,0-11,7), independentemente de sexo, idade, índice de massa corporal e duração da HAS (28).

Análise de acordo com faixa etária permite detectar uma associação entre ronco ou AOS e HAS em participantes jovens e de meia-idade, porém não em indivíduos idosos (29-33). Em estudo realizado em 6.120 participantes, com IAH \geq 15, detectou-se associação independente de AOS com HAS em indivíduos com idade inferior a 60 anos, com *odds ratio* ajustado de 2,38 (IC95%: 1,30-4,38), enquanto nenhuma relação foi encontrada entre essas patologias em indivíduos acima dessa idade (30).

1.4 IMPACTO DA AOS SOBRE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Hipoxemia intermitente crônica secundária à AOS pode aumentar o risco de doença cardiovascular através de diversos mecanismos, como disfunção autonômica (34, 35), disfunção endotelial (36), estresse oxidativo, variações da pressão intratorácica (36, 37) e inflamação (36, 38). Estudos prévios têm demonstrado associação entre AOS e anormalidades de condução (35, 39), arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca (40). Shahar *et al.* demonstraram aumento de 2,4 vezes no risco de desenvolver insuficiência cardíaca em pacientes com AOS, independentemente de outros fatores de risco (40). Na coorte de Wisconsin – estudo de base populacional mais longo realizado até o momento – entre os 1.522 indivíduos adultos submetidos a PSG para diagnóstico de AOS e acompanhados por 18 anos, ocorreram 80 óbitos, sendo 25 (31%) por doença cardiovascular (41). Identificou-se risco de mortalidade cardiovascular em portadores de AOS não tratada com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) 5.2 vezes aquele de participantes sem AOS, independentemente de fatores de confusão.

Foi detectada também associação entre AOS e AVC. Estudo de coorte com 1.022 pacientes e seguimento médio de 3,4 anos concluiu que a AOS aumenta significativamente o risco de AVC ou morte por qualquer causa, independente de fatores de confusão, incluindo HAS (*hazard ratio*: 1,97; IC95%: 1,12-3,48) (42). Estudo de coorte de base populacional, com sujeitos mais velhos, entre 70 e 100 anos, acompanhados por seis anos, concluiu que AOS grave, no início do estudo, foi associada ao aumento significativo do risco de desenvolver AVC (*hazard ratio* ajustada: 2,52, IC95%: 1,04-6,01) (43).

1.5 FUNÇÃO DIASTÓLICA

O enchimento e esvaziamento ventricular esquerdo é um complexo ciclo interdependente conceitualmente dividido em duas partes: a sístole e a diástole. O evento diastólico inicial é o relaxamento miocárdico isovolumétrico, iniciado após o fechamento da valva aórtica. Quando a pressão do ventrículo esquerdo (VE) cai abaixo da pressão do átrio esquerdo (AE), a valva mitral se abre, e um enchimento diastólico rápido e precoce se inicia. Normalmente, 75-80% do enchimento do VE ocorre nessa fase. Durante o enchimento diastólico precoce, a pressão do VE continua a decair até o completo relaxamento miocárdico antes de aumentar após alcançar a pressão mínima. Adiante, a contração atrial produz um gradiente de pressão transmitral positivo, contabilizando 20-25% do enchimento do VE em condições normais. O término da diástole é marcado pelo fechamento da valva mitral (44).

O VE normal deve ser capaz de acomodar um volume significativo de sangue sem provocar elevação da pressão diastólica. Desse modo, a proporção do enchimento ventricular durante as fases inicial e final da diástole é dependente do relaxamento miocárdico, do recolhimento elástico, da complacência do VE e da pressão do AE, que derivam da interação entre o processo de enfermidade cardíaca e a volemia (45).

1.5.1 Ecocardiograma na avaliação da função diastólica

O exame ecocardiográfico assume papel fundamental na avaliação da função diastólica, devido ao caráter não invasivo e facilidade de repetição no acompanhamento do paciente. Os parâmetros ecocardiográficos apresentam boa correlação com o cateterismo cardíaco, método padrão ouro para a avaliação da função diastólica (46). O fato de a disfunção diastólica preceder a sistólica na maioria das cardiopatias, faz com que o seu diagnóstico seja de suma importância, pois permite a detecção de disfunção ventricular em fase ainda precoce, o que pode levar a significativo benefício no manejo desses pacientes.

As variáveis básicas recomendadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia/Associação Europeia de Ecocardiografia (ASE/EAE) para a avaliação e graduação da disfunção diastólica do VE incluem as velocidades de fluxo transmitral, mensuradas através das ondas E (enchimento ventricular precoce) e A (contração atrial), relação E/A, velocidade e' do anel mitral, razão E/ e' , velocidade de pico do refluxo tricúspide e volume indexado do AE (47).

Um dos passos iniciais na avaliação da função diastólica é a mensuração da velocidade de deslocamento do anel mitral (e') pelo Doppler tecidual, um marcador que se correlaciona significativamente com a constante de tempo de relaxamento do VE (48). É medido usualmente nas paredes septal e lateral, com valores menores na região septal. Isso é feito em conjunto com medidas do volume do AE. Pacientes com função diastólica comprometida geralmente apresentam velocidade e' septal menor que 7 cm/s e e' lateral menor que 10 cm/s. Dependendo do estágio da doença, o índice de volume indexado do AE pode estar aumentado ($> 34 \text{ ml/m}^2$).

As pressões de enchimento do VE avaliadas pela relação E/ e' predizem o prognóstico em inúmeras patologias (49-51), inclusive em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) (52). De acordo com as diretrizes da ASE/EAE (47), as pressões de enchimento do VE estão elevadas se a relação E/ e' septal > 15 , E/ e' lateral > 13 ou E/ e' média > 14 . Uma relação E/ e' média < 8 ocorre na presença de uma pressão atrial esquerda normal, enquanto uma relação E/ e' média entre 9-14 requer uma abordagem mais abrangente para sua correta avaliação.

1.6 STRAIN

Avaliação do *strain* através do ecocardiograma surgiu como uma ferramenta poderosa para quantificar com precisão a mecânica miocárdica, incluindo encurtamento e torção longitudinal, circunferencial e radial. Embora a aplicação clínica do *strain* do VE tenha iniciado com uma abordagem baseada no Doppler, isso tem sido largamente substituído pelo método do *speckle tracking* bidimensional (STE-2D), cuja avaliação independe do ângulo (43).

A técnica do STE-2D consiste na utilização de algoritmos de processamento de imagem ao modo bidimensional, em que pequenas pegadas ou manchas (*speckles*) geradas pela interação miocárdio-ultrassom são identificadas dentro de uma região de interesse definida. Monitoradas quadro a quadro dentro do ciclo cardíaco, as distâncias ou seu deslocamento espaço-temporal fornecem informações sobre a deformação global e segmentar do miocárdio (54). *Strain* longitudinal que mensura a deformação da base ao ápice é avaliado através das janelas apicais, ao passo que os *strains* radiais ou circunferenciais são avaliados através das janelas paraesternais de eixo curto.

Strain global longitudinal (GLS) tem se mostrado mais reprodutível e útil clinicamente que o *strain* radial e circunferencial (55). Demonstrou que é tão preciso quanto a sonomicrometria e ressonância nuclear magnética (RNM) na avaliação do *strain* miocárdico (56, 57), além de prever a mortalidade em diferentes configurações clínicas (58, 59). Entretanto apresenta algumas limitações, principalmente em relação a diferença significativa entre fornecedores na identificação precisa de anormalidades regionais (60, 61) e na necessidade de imagens com boa qualidade e *frame rates* adequados (62).

Em algumas doenças valvares e miocárdicas a avaliação da disfunção subclínica do VE através do GLS mostrou-se um parâmetro mais robusto que a FE em prever desfechos cardiovasculares desfavoráveis (63, 63). Variáveis clínicas também influenciam nos seus valores. Aumento da idade, sexo masculino e obesidade tendem a diminuir o GLS (65-67), ao passo que o incremento da frequência cardíaca ao exercício físico tende a aumentar seus valores (68).

Metanálise incluindo 24 estudos realizados entre 2009 e 2011 com 2.597 voluntários saudáveis evidenciou o GLS do VE variando entre -15,9% a -22,1% (média: -19,7%; IC95%: -18,9 a -20,4%) (69). Valores para o GLS do VE abaixo de $-20\% \pm 2\%$ e abaixo de -20% para a parede livre do VD são considerados normais pelas diretrizes atuais (54, 70), nunca esquecendo que os valores do *strain* são fortemente influenciados pela variabilidade do teste, fatores técnicos e características clínicas específicas do paciente.

1.7 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL

Em seres humanos, o peptídeo natriurético cerebral (BNP) é sintetizado tanto pelos átrios quanto pelo miocárdio ventricular (71). O aumento do estiramento das paredes atrial e ventricular durante a diástole estimula a sua síntese e liberação pelos cardiomiócitos, e é considerado o principal estímulo controlador de sua produção (72). É produzido de forma equimolar ao seu pró-hormônio, o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), cuja mensuração tem sido preferida pela sua maior estabilidade *in vitro* e *clearance* mais prolongado, além de refletir alterações do hormônio antes de sua ligação aos receptores (73, 74). Fatores clínicos e laboratoriais influenciam os níveis séricos dos peptídeos natriuréticos. Idade avançada, gênero feminino, disfunção renal e anemia elevam tanto os níveis do BNP quanto do NT-proBNP (75, 76). Por outro lado, obesidade determina níveis mais baixos destes marcadores (77).

Níveis de BNP correlacionam-se com a relação E/e' avaliada pelo Doppler tecidual ($r = 0,48$) e podem fornecer, de maneira confiável, estimativas das pressões de enchimento do VE (78). Em pacientes hipertensos com função sistólica preservada o NT-proBNP apresentou correlação positiva com a relação E/e' ($r = 0,80$, $P < 0,0001$), sendo que o valor de 119 pg/ml apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 100% para predizer E/e' > 15 (79).

1.8 EFEITO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SOBRE FUNÇÃO DIASTÓLICA E DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA

AOS, assim como HAS, apresenta impacto sobre função diastólica ventricular esquerda. O comprometimento da função diastólica do VE é uma das principais causas de ICFEP, responsável por mais de 40% dos casos de insuficiência cardíaca, apresentando prognóstico similar quando comparada com a insuficiência cardíaca com FE reduzida (ICFER) [80, 81]. A prevalência relatada de disfunção diastólica entre os pacientes com AOS varia de 23-56%, dependendo do tamanho da amostra estudada e do método de avaliação da disfunção diastólica empregado [82-85]. Entre indivíduos sem outros fatores de riscos ou doenças cardiovasculares, portadores de AOS moderada a grave submetidos à ecocardiografia, foi detectado comprometimento

da função diastólica do VE, avaliada através da relação E/A ($P = 0,01$) e e' do anel mitral lateral ($P = 0,02$), aumento da espessura do septo interventricular ($P = 0,02$) e dilatação atrial esquerda ($P = 0,04$), comparativamente aos indivíduos com polissonografia normal ou AOS discreta (86). O índice de performance miocárdica (IPM), que avalia a função global ventricular esquerda (sisto-diastólica), apresentou valores significativamente maiores entre pacientes com AOS moderada (média de $0,8 \pm 0,1$) a grave ($0,8 \pm 0,2$) do que em pacientes com acometimento discreto ($0,5 \pm 0,1$; $P < 0,01$) (87). Quando maior o IPM pior é a função ventricular esquerda global.

Estudo que arrolou 62 pacientes, submetendo-os a PSG e ecocardiografia com Doppler tecidual, classificou-os segundo a gravidade em AOS discreta ou moderada ($n = 18$), AOS grave ($n = 24$) e selecionou controles sem AOS ($n = 20$) (88). Somente a velocidade diastólica inicial (e') foi significativamente menor no grupo com AOS grave (e' : $-6,2 \pm 0,3$ vs. $-7,1 \pm 0,3$ vs. $-7,3 \pm 0,3$ cm/s, respectivamente, para os 3 grupos, $P = 0,023$). Outros parâmetros ecocardiográficos de função diastólica, como tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração, relação E/ e' e relação entre as velocidades sistólica e diastólica das veias pulmonares, foram comparáveis entre os três grupos.

Disfunção sistólica miocárdica subclínica causada pela AOS ocorre possivelmente pela exacerbação de eventos isquêmicos durante o sono secundários a hipóxia repetitiva induzida pela obstrução respiratória que leva ao comprometimento da interação entre demanda e oferta de oxigênio miocárdico (89, 90). Função diastólica e GLS do VE foram avaliados em pacientes portadores de AOS com IAH > 40 e apresentaram comprometimento significativo quando comparados a controles sem AOS (91). Outro estudo de caso-controle também evidenciou associação da diminuição do GLS em indivíduos com AOS quando comparado a indivíduos sem AOS, com piora gradativa da deformação miocárdica do VE de acordo com o aumento do nível de IAH (92). Altekin *et al.* avaliaram o GLS da parede livre do VD através do STE-2D e também demonstraram correlação significativa do *strain* do VD com a gravidade da AOS quando comparado a indivíduos sem obstrução respiratória (saudável: $-34,05 \pm -4,29$; leve: $-31,4 \pm -5,37$; moderada: $-22,75 \pm -4,89$; grave: $-20,89 \pm -5,59$; $P < 0,003$) (93).

1.9 TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

O uso de CPAP é o tratamento padrão para a AOS. Diversos estudos demonstraram efeitos benéficos com melhora da frequência dos episódios de apneia-hipopneia noturnos com o uso desse dispositivo (94), assim como de parâmetros ecocardiográficos das funções diastólica (95) e sistólica do VE (96). Estudo que utilizou ecocardiograma bidimensional, tridimensional e Doppler tecidual para avaliação dos parâmetros sisto-diastólicos e estruturais do VE evidenciou que em pacientes com AOS de intensidade moderada a grave, o uso de CPAP, por um seguimento médio de 26 semanas, resultou em redução da espessura da parede posterior ($P = 0,02$) e melhora na fração de ejeção do VE ($P < 0,05$), velocidade sistólica ($P < 0,05$) e parâmetros diastólicos de comprometimento do VE (97). Shim *et al.* evidenciaram em ensaio clínico randomizado, com controle *sham*, com seguimento de três meses que o uso de CPAP, em pacientes com AOS grave, melhorou a função diastólica do VE quando comparado ao tratamento placebo, avaliada através do aumento significativo da velocidade anular diastólica precoce (e') ($0,65 \pm 1,70$ vs. $-0,61 \pm 1,85 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, respectivamente, $P = 0,014$) (98). Atribuiu-se a diminuição do deslocamento de fluido dos membros inferiores para região do pescoço como um dos fatores benéficos do uso de CPAP (8).

O impacto do uso do CPAP em indivíduos com AOS também foi avaliado em relação a deformação miocárdica. Estudo mensurou o GLS do VE através do STE-2D em portadores de AOS e FE normal e avaliou o efeito agudo do CPAP sobre o *strain* antes e após o sono. Antes do tratamento houve uma diminuição significativa do GLS durante a noite de sono ($-20,9 \pm 2,3$ para $-18,9 \pm 2,2$, $P < 0,005$), sendo que após três meses de tratamento com pressão positiva a redução significativa da deformação longitudinal durante o sono não foi mais vista ($-21,3 \pm 1,9$ para $-20,7 \pm 1,6$, $P = \text{NS}$) (99). D'Andrea *et al.* evidenciaram que o uso do CPAP por um período médio de seis meses em indivíduos com AOS, além de melhorar de forma significativa o GLS do VE ($-11,5 \pm 4,1$ para $-14,8 \pm 4,5$, $P < 0,05$), também apresentou impacto positivo sobre o GLS do VD ($-13,8 \pm 5,2$ para $-14,6 \pm 6,2$, $P < 0,05$) avaliados pelo STE-2D (100).

Considerando-se que o acúmulo noturno de líquido na região do pescoço possa ser fator etiológico na AOS (8), gerou-se a hipótese de que a administração de terapia diurética seja uma escolha racional para o tratamento de pacientes com HAS e AOS. A espironolactona foi utilizada em indivíduos portadores de HAS resistente associada a distúrbio do sono e melhorou significativamente a gravidade da obstrução das vias aéreas superiores, avaliadas através do IAH, assim como o índice de hipóxia, levando a uma redução de 39,8 para 22 apneias/hora, após oito semanas de tratamento em pacientes com HAS resistente (101). Metazolona, um diurético tiazídico, associada à espironolactona, foi utilizada em pacientes com pressão arterial não controlada evidenciando melhora dos parâmetros da polissonografia, bem como diminuição do deslocamento de fluídos dos membros inferiores para região do pescoço e do edema de laringe (102). Único ensaio clínico randomizado publicado até o momento descobriu que, em homens com AOS grave, terapia diurética ou dieta com restrição de sódio resultou em uma ligeira diminuição do IAH em comparação ao placebo (103). Metanálise sobre o efeito de medicamentos anti-hipertensivos sobre a gravidade da AOS concluiu que o tratamento com esses agentes confere redução estatisticamente significativa, embora pequena, na gravidade da AOS que pode ser ainda mais pronunciada com o uso de diuréticos (104).

2 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

Retenção de líquidos parece contribuir para a patogênese da AOS. O benefício da terapia diurética na gravidade da AOS foi demonstrado em alguns estudos. Entretanto, o efeito da terapia diurética sobre parâmetros de função diastólica e deformação miocárdica em indivíduos com AOS e HAS ainda não foi testado em ensaios clínicos randomizados. Encontrar uma classe anti-hipertensiva que tenha efeito benéfico e sinérgico nessas duas patologias comumente associadas tem enorme relevância clínica.

Para testar esta hipótese, um ensaio clínico randomizado foi projetado para avaliar os efeitos de uma combinação de clortalidona mais amilorida vs. anlodipino administrada por um período de oito semanas sobre os parâmetros ecocardiográficos da função diastólica do VE e disfunção sistólica subclínica do VE e VD em pacientes portadores de AOS e HAS.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99:1592-9.
2. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010, 11:441-6.
4. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(2):131-7.
5. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(7):1865-71.
6. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 15;174(12):1378-83.
7. Friedman O, Bradley DT, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010;56:1077-82.
8. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M-C, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: A unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121:1598-605.
9. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002 Aug 15;347(7):498-504.
10. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360(9328):237-45.
11. Ross SD, Sheinait MA, Harrison KI, Kvasz M, Connelly JE, Shea AS, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep.* 2000 Jun 15;23(4):519-32.

12. Andreas S, von Breska B, Magnusson K, Kreuzer H. Validation of automated sleep stage and apnoea analysis in suspected obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1993;6:48-52.
13. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep* 2011 Mar 1;34(3):379-88.
14. Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, et al. The indications for polysomnography and related procedures. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*. 1997;20:423-87.
15. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499-521.
16. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985 Aug;103(2):190-5.
17. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: An ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest*. 1992 May;101(5):1221-7.
18. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, Lebeau B, Guilleminault C. A laboratory validation study of the diagnostic mode of the Autoset system for sleep-related respiratory disorders. *Sleep*. 1996;19(6):502-5.
19. Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F, Cornette A, Rakotonanahary D, Meslier N, et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998;12(4):770-5.
20. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration*. 2001;68(3):307-12.
21. Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LF, Goncalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
22. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.

23. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine; 2014.
24. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
25. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017 Oct;70(4):736-42.
26. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2169-76
27. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746-52.
28. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, De Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A case-control study. *Chest*. 2007;132:1858-62.
29. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000 Aug 14-28;160(15):2289-95.
30. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111(5):614-21.
31. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svärdsudd K, Hetta J, Boman G. Snoring and hypertension: A 10 years follow-up. *Eur Respir J*. 1998;11(4):884-9.
32. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7)602-7.
33. Lindberg E, Berne C, Franklin KA, Svensson M, Janson C. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women-a population-based study. *Respir Med*. 2007;101(6)1283-90.

34. Cortelli P, Lombardi C. Sleep and autonomic nervous system dysfunction. In: Guilleminault C. ed. *Clinical neurophysiology or sleep disorders. Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier. 2005:343-53.
35. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:669-77.
36. Dursunoglu N, Dursunoglu D. Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis. *Tuberk Toraks*. 2005;53:299-306.
37. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: Association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. 2001;119(4):1085-91.
38. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005;46:801-9.
39. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med*. 1982;73:317-21.
40. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
41. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Javier Nieto F, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Winconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1071-8.
42. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
43. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2317-21.
44. Connolly HM. Evaluation of diastolic function. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 9th ed.
45. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2005:473-82.

46. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94.
47. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
48. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997 Apr 1;79(7):921-8.
49. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):360-7.
50. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005 Jan;23(1):183-91.
51. Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E'ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 1;100(5):860-5.
52. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):637-47.
53. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(Suppl 1):9-22.
54. Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.

55. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: Results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):833-40.
56. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93.
57. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: An update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Feb;20(2):165-70.
58. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
59. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947-57.
60. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Oct;28(10):1171-81.
61. Mirea O, Pagourelis ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, et al. Intervendor differences in the accuracy of detecting regional functional abnormalities: A report from the EACVI-ASE strain standardization task force. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):25-34.
62. Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjønås D, Schirmer H, D'hooge J. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: A study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;16(10):1137-47.
63. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:356-64.

64. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1301-9.
65. Zghal F, Bougteb H, Réant P, Lafitte S, Roudaut R. Assessing global and regional left ventricular myocardial function in elderly patients using the bidimensional strain method. *Echocardiography.* 2011 Oct;28(9):978-82.
66. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, et al., JUSTICE investigators. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J.* 2012;76(11):2623-32.
67. Barbosa JA, Mota CC, Simões e Silva AC, Nunes Mdo C, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;14(9):882-9.
68. Cifra B, Mertens L, Mirkhani M, Slorach C, Hui W, Manlhiot C, et al. Systolic and diastolic myocardial response to exercise in a healthy pediatric cohort. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Jul;29(7):648-54.
69. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Feb;26(2):185-91.
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
71. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90(1):195-203.
72. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology.* 1993;132(5):1961-70.

73. Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):471-87.
74. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide-where are we now? *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(11):1507-14.
75. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
76. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NTproBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(8):787-94.
77. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151(5):999-1005.
78. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J.* 2004;148(5):895-902.
79. Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FB. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: Correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(3):253-9.
80. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:320-32.
81. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355:260-9
82. Bodez D, Lang S, Meuleman C, Boyer-Châtenet L, Nguyen XL, Soulat-Dufour L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: an observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:480-90.

83. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):375-83.
84. Baguet JP, Barone-Rochette G, Lévy P, Vautrin E, Pierre H, Ormezzano O, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;36:1323-9.
85. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002 Feb;121(2):422-9.
86. Aslan K, Deniz A, Cayli M, Bozdemir H, Sarica Y, Seydaoglu G. Early left ventricular function alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol J*. 2013;20(5):519-25.
87. Altintas N, Aslan E, Helvaci A, Malhotra A. Relationship between obstructive sleep apnea severity index and left ventricular function and volume. *Ann Saudi Med*. 2012;32(4):384-90.
88. Kim SH, Cho G-Y, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101:1663-8.
89. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;34(6):1744-9.
90. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest*. 2005 Jan;127(1):15-22.
91. Varghese MJ, Sharma G, Shukla G, Seth S, Mishra S, Gupta A, et al. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: A case control study using speckle tracking imaging. *Indian Heart J*. 2017;69(3):305-10.
92. Zhou NW, Shu XH, Liu YL, Shen H, Li WJ, Gong X, et al. A novel method for sensitive determination of subclinical left-ventricular systolic dysfunction in subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 2016;61(3):366-75.

93. Altekin RE, Karakas MS, Yanikoglu A, Ozel D, Ozbudak O, Demir I, et al. Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J*. 2012;19(2):130-9.
94. Balk EM, Moorthy D, Obadan No, Patel K, Ip S, Chung M, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Rockville, MD: AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; 2011.
95. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2000;67:367-71.
96. Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62298.
97. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail*. 2012;5:226-33.
98. Shim CY, Kim D, Park S, Lee CJ, Cho HJ, Ha JW, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular diastolic function: A randomised, sham-controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2018;51(2):pii: 1701774.
99. Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, Tsubota N, Shintome R, Nakai H, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: Demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):352-8.
100. D'Andrea A, Martone F, Liccardo B, Mazza M, Annunziata A, Di Palma E, et al. Acute and chronic effects of noninvasive ventilation on left and right myocardial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*. 2016 Aug;33(8):1144-55.
101. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant Hypertension: A preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010 Aug;24(8): 532-7.

102. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):673-80.
103. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezerá L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep*. 2018 Apr 1;41(4).
104. Khurshid K, Yabes J, Weiss PM, Dharia S, Brown L, Unruh M, et al. Effect of antihypertensive medications on the severity of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(8):1143-51.

ARTIGO 1

**EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT ON LEFT
VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN SUBJECTS WITH
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HYPERTENSION: A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

Effect of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function in subjects with obstructive sleep apnea and hypertension: A randomized controlled trial

Juliano Afonsino Jorge, MD¹; Murilo Foppa, PhD^{1, 2}; Fábio Tremea Cichelero, PhD¹; Denis Martinez, PhD¹; Marcelo Balbinot Lucca, MD¹; Geórgia Pante, MD³; Flávio Danni Fuchs, PhD^{1, 2}; Sandra Costa Fuchs, PhD¹

- ¹ Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
- ² Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.
- ³ School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence:

Sandra C. Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica

Rua Ramiro Barcellos, 2350, 5^o andar

90035-903 - Porto Alegre, RS

Brazil

sfuchs@hcpa.edu.br

Tel.: +55-51-3359-7621

This work was carried out at Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract

Study objectives: Obstructive sleep apnea (OSA) has been associated with left ventricular (LV) diastolic dysfunction and hypertension (HTN). Treating HTN with diuretics could reduce fluid retention and rostral fluid shift in patients with OSA, leading to changes in LV diastolic parameters. We compared the effects of an association of diuretics or amlodipine on echocardiographic LV diastolic parameters in this patients profile.

Methods: Patients with HTN and an apnea-hypopnea index between 10 and 40 events/hour were randomized to receive chlorthalidone plus amiloride (25 mg/5 mg) daily or amlodipine (10 mg/daily) for eight weeks. The changes on echocardiographic LV diastolic function parameters were the primary outcome.

Results: 62 participants completed the study. Systolic and diastolic BP (24h) decreased between baseline and the end of the trial in diuretic and amlodipine groups, without between-treatment differences. Nighttime SBP dipping was higher in the diuretic group than the amlodipine group ($P = 0.01$). The following deltas were found between diuretic and amlodipine groups, respectively: E/A ratio, 0.006 ± 0.05 vs. -0.006 ± 0.03 ($P = 0.8$); septal E/e' ratio, -0.20 ± 0.36 vs. 0.08 ± 0.36 ($P = 0.6$); lateral E/e' ratio -0.14 ± 0.22 vs. 0.66 ± 0.38 ($P = 0.07$); and mean E/e' ratio -0.19 ± 0.21 vs. 0.43 ± 0.32 ($P = 0.1$).

Conclusion: Patients with OSA and HTN treated for eight weeks with chlorthalidone plus amiloride or amlodipine showed similar reductions in BP and LV structural measurements in echocardiograms. The trend for the association of diuretics to have a greater effect on diastolic parameters and nocturnal SBP dipping suggest it can have beneficial cardiac effects in the long-term management of BP.

Clinical Trial Registration: Clinical Trials NCT 02896621
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02896621>

Keywords: Diastolic function; Diuretic; Echocardiography; Heart; Hypertension; Obstructive sleep apnea.

STATEMENT OF SIGNIFICANCE

Fluid retention seems to contribute to the pathogenesis of obstructive sleep apnea (OSA). The benefits of diuretic therapy on OSA severity have been demonstrated in a few studies. We tested in this randomized controlled trial whether specific effects of diuretics could affect left ventricular (LV) diastolic parameters in patients with OSA and elevated blood pressure. We found that using antihypertensive drugs for 8 weeks affected LV structural measurements, but not LV diastolic parameters, despite a tendency toward improvement in these indicators. We could further explore whether a specific drug class effect on LV diastolic function could be elicited if diuretics were tested in patients with higher blood pressure levels or more severe OSA.

INTRODUCTION

Hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) are highly prevalent in the adult population.^{1, 2} OSA is present in 30% of individuals with essential hypertension and in over 80% of those with resistant hypertension.³⁻⁵ OSA and hypertension have impact on cardiovascular disease,⁶⁻⁸ including abnormalities in left ventricular (LV) diastolic function parameters.^{9, 10} The possibility that OSA and hypertension can interact to promote LV dysfunction has been proposed, but the mechanisms are not well known.

The dislocation of leg fluid to the cervical region during sleep seems to be involved in the etiology of OSA.¹¹ In patients with resistant hypertension, a direct and positive association has been found between blood pressure (BP) and body fluid accumulation, and greater fluid displacement to the cervical region has been associated with more severe OSA.¹² Metolazone plus spironolactone resulted in a significant improvement in apnea-hypopnea index (AHI) in patients with OSA and uncontrolled hypertension, decreasing cervical fluid and laryngeal edema.¹³ Intense short-term diuretic therapy with intravenous furosemide associated with spironolactone showed similar results, corroborating this possible mechanism.¹⁴

Continuous positive airway pressure (CPAP), the standard treatment for OSA, has improved in diastolic function indicators in individuals with moderate to severe OSA.¹⁵ This effect could be mediated by the effects of CPAP on BP or by other direct deleterious consequences of OSA. Diuretics could have beneficial effects on the cardiac consequences of OSA, either by reducing the intensity of OSA by lowering fluid retention and its rostral displacement or by directly acting on BP and, therefore, on the heart. Our study explored both potential mediators for the cardiac consequences of OSA, assessing the effect of diuretics on OSA, BP and diastolic function in a randomized, double-blind, clinical trial. We chose amlodipine as the comparator, since it does not have effect on the fluid balance and has leg edema as a typical adverse effect. Neither the association of chlorthalidone and amiloride nor amlodipine reduced the intensity of OSA, and they did not differ by treatment type in a related analysis in this trial.¹⁶ In this report, we present the effects of a combination of chlorthalidone plus amiloride vs. amlodipine administered over a period of eight weeks on echocardiographic parameters of diastolic function in patients with OSA and hypertension.

METHODS

Study design

This study protocol was approved by the research ethics committee (GPPG: 2015-0274) of our Institution, which is accredited by the Office of Human Research Protection as an institutional review committee (IRB0000921). The protocol was registered at clinicaltrials.gov (NCT: 02896621) and published.¹⁷ All participants provided written informed consent.

Study population

Potentially eligible participants were selected from patients who underwent complete PSG in the sleep laboratory and had high blood pressure or were taking antihypertensive drugs. The included patients were aged 40 years or older, with OSA – AHI between 10 and 40 events/hour – and hypertension diagnosed by 24-hour ambulatory monitoring (24h ABPM) \geq 130/80 mmHg or office BP \geq 140/90 mmHg in individuals taking no or one BP-lowering drug. Those taking antihypertensive drugs underwent to a *washout period* of two weeks. Patients were excluded if they had an allergy or intolerance to the drugs used in this study, a diagnosis of myocardial infarction or stroke in the last three months, sustained arrhythmias, heart failure, secondary hypertension, or if they were being treated for OSA, were pregnant, had low life expectancy, or had participated in another clinical trial in the last six months.

Intervention

The participants were randomized to receive a combination of chlorthalidone 25 mg plus amiloride 5 mg or amlodipine 10 mg, administered for eight weeks as a single daily dose in the morning without dose titration.

Randomization and allocation concealment

Treatment allocation was randomized and stratified by sex and OSA severity (AHI 10-25 and 26-40 events/hour) in blocks of varying sizes. Prior to patient enrollment, the randomization list was generated by an independent researcher (who had no contact with the participants) in Random Allocation Software 1.0 and was stored in the Research Electronic Data Capture platform (REDCap – Vanderbilt University;

Tennessee, USA). The participants, doctors, and researchers were blinded to treatment groups until the end of the study.

Outcomes

The primary end point was the variation in diastolic function parameters (E/A, septal E/e', lateral E/e' and mean E/e' ratios) at eight weeks. Secondary outcomes were changes in left atrial volume index, E and A waves, septal and lateral waves, deceleration time, left ventricular ejection fraction, indexed LV mass, relative wall thickness, and 24h ABPM.

Echocardiography

All participants underwent a transthoracic echocardiographic examination (Phillips CX-50; Bothell, WA, USA) with an adult sector transducer (1-5 MHz) by the same trained certified echocardiographer (JAJ), who was blinded to the drugs being used by the participants. Two-dimensional and Doppler images were acquired according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACI).¹⁸

Measurements were taken during three consecutive heart beats and the means were used in the analysis. In the parasternal longitudinal view, LV diastolic and systolic diameters, septal and posterior diastolic wall thickness were measured to calculate LV mass and relative parietal thickness ($2 \times \text{posterior wall} / \text{LV diastolic diameter}$). Final LV diastolic and systolic and left atrial systolic volumes were measured in 4-chamber and 2-chamber apical views using a modified Simpson's rule. LV mass and left atrial volume were indexed to body surface area.

Early (E-wave) and late (A-wave) peak velocity and E-wave deceleration time were measured in transmitral inflow spectral traces. Tissue Doppler was used to obtain the initial septal mitral annulus displacement velocities (septal e' wave), the left ventricular lateral wave (lateral e' wave) and to calculate the E/A, septal, lateral and mean E/e' ratios.

Blood pressure measurement

An Ambulo 2400 (Mortara, Milwaukee, USA) monitor with an appropriate cuff size was used to measure 24h ABPM in the non-dominant arm. BP was recorded every 15 minutes while awake and every 20 minutes during the sleep period. In two visits,

office BP was measured in duplicate in a standardized fashion with an oscillometric monitor (Microlife BP 3BTO-A; Micromed, Brasília, Brazil) and the mean was calculated. Nighttime BP dipping was defined as the difference between daytime mean systolic pressure and nighttime mean systolic pressure expressed as a percentage of the day value.

Polysomnography

Conventional polysomnography was performed with a BrainNet digital instrument (EMSA, Rio de Janeiro, Brazil), which recorded electroencephalogram (EEG; C4-A1, F4-A1, O2-A1), left and right electrooculogram, and submental and tibial electromyography. Airflow was measured with a nasal cannula attached to a pressure transducer (Ultima, Braebon, Kanata, Canada). Respiratory effort was assessed by respiratory inductance plethysmography (QRIP, Braebon, Kanata, Canada), oxygen saturation was assessed by pulse oximetry (XPOD, Nonin, Plymouth, MN, USA) and electrocardiogram was recorded in one derivation, DII, performed at night in the sleep laboratory. Obstructive apnea was defined as inspiratory airflow reduction > 90% with at least 10 seconds of respiratory effort. Hypopnea was defined as respiratory flow reduction > 30% associated with > 3% desaturation or an arousal. AHI was defined as the number of apnea-hypopnea events per hour of sleep.

At baseline, anthropometric evaluation (weight and height) was performed to calculate body mass index (kg/m^2), cervical circumference was measured, laboratory tests (creatinine, potassium, fasting glucose and NT-proBNP), transthoracic echocardiography and 24h ABPM were performed, and total body water was measured with bioimpedance (Biospace InBody 230; Biospace Co., Seoul, South Korea). These measures were repeated at the end of the study. Adverse events were investigated through self-reported symptoms and responses to a semi-structured questionnaire.

Sample size calculation and statistical analysis

Sample size estimation (Epidat version 3.1; Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia; OPS-OMS) was based on the results of a trial with an intervention with CPAP.¹⁵ Assuming that the difference in E/A ratio was on average, at least 0.3 ± 0.4 at the end of the study, for an 80% power and an alpha of 0.05, 28 participants per

group were required. Taking into account these estimates and potential losses in follow-up, the sample was expanded to 33 participants per group.

The results are presented as mean and standard deviation and the frequencies are presented as percentages. NT-proBNP was transformed logarithmically. For continuous variables, baseline and follow-up values were compared in each group with a paired *t*-test, and variation between groups was compared with a *t*-test for independent samples. The statistical analysis was performed in SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), with $P < 0.05$ considered statistically significant and a P -value between 0.05 and 0.10 considered a trend.

RESULTS

The participants were screened between December 2014 and February 2017. Of the 66 eligible participants, 33 were randomized to the diuretic group (chlorthalidone plus amiloride) and 33 to the amlodipine group. As shown in Figure 1, follow-up losses included one participant in the diuretic group and three in the amlodipine group. One participant in the amlodipine group discontinued the intervention due to ankle edema, but returned at the end of eight weeks for the final visit.

As shown in Table 1, the mean participant age was 52 years, and most were overweight or obese men with moderate-to-severe OSA. Total body water, evaluated by bioimpedance and NT-proBNP, was also similar between groups.

There was a significant reduction in 24-hour, daytime and nighttime systolic and diastolic BP in both groups during the study (Table 2). Nighttime SBP dipping was higher in the diuretic group compared to the amlodipine group.

Table 3 shows that at the end of the study there was a similar reduction in LV mass index and relative wall thickness and an increase in ejection fraction in both groups, but there was no change in indexed left atrial volume. There was no between-group interaction.

There was no significant variation between the two groups in echocardiographic parameters of LV diastolic function at the end of follow-up (Table 4). Lateral E/e' ratio decreased in the diuretic arm and increased in the amlodipine arm, with a trend for between-group interaction ($P = 0.07$).

An exploratory analysis (Table 5) showed that, among participants with higher BP levels (24h BP $\geq 130/80$ mmHg in ABPM), there was a more evident reduction of

lateral E/e' in the diuretic group (6.08 ± 1.33 to 5.69 ± 1.05 in the intervention group vs. 6.43 ± 1.56 to 7.21 ± 2.18 in the control group; $P = 0.04$ between groups), as well as a reduction in mean E/e' ratio ($P = 0.05$).

Reproducibility analysis of echocardiographic and Doppler measurements for intra-observer assessment of LVEF (Simpson) and E/e' mean showed a coefficient of variation of 1,9% and 2,1 %, respectively, with the corresponding intraclass correlation coefficient of 0.86 (95% CI: 0.64 - 0.95) and 0.99 (95% CI: 0.97 - 0.99), respectively. This reproducibility was adequate according the literature.

Self-reported adverse events at the end of the study were similar between groups. More participants in the amlodipine group reported lower limb edema (48.4%) in comparison with the diuretic group (27.3%), but this difference was not statistically significant ($P = 0.12$).

DISCUSSION

The results of this study indicate that in patients with OSA and hypertension, administering an association of chlorthalidone with amiloride for eight weeks did not result in significant modification of LV diastolic function parameters compared to amlodipine. To our knowledge, this was the first randomized clinical trial to evaluate the effects of diuretic therapy on LV diastolic function in this population.

Observational studies have suggested that OSA contributes to the development of LV diastolic dysfunction and subsequent heart failure, even in patients with preserved ejection fraction.^{9, 10} However, the findings were more consistent in patients with severe OSA.¹⁹ In addition, there was discrepancy in the parameters used to define LV diastolic dysfunction, which at times involved early diastolic velocity (e')⁹ and at other times the E/A ratio.¹⁹

Nocturnal leg fluid displacement to the cervical region with consequent narrowing of the upper airways seems to be a triggering factor for OSA.^{11, 12} This hypothesis was tested in patients with heart failure and reduced ejection fraction, a pathology characterized by body fluid accumulation,²⁰ and individuals with OSA and central sleep apnea had similar rostral fluid displacement, suggesting that this pathophysiological mechanism contributes to an increased AHI in both forms of apnea.

Based on this possible mechanistic effect, a number of nonrandomized studies were conducted in an attempt to improve OSA with diuretic therapy. Positive results

were observed, including significant improvement in AHI, in a trial using spironolactone associated with metolazone in uncontrolled hypertensive individuals,¹³ as well as in a trial with 12 individuals with resistant hypertension²¹ who received spironolactone. A recent randomized clinical trial found that, in men with severe OSA, diuretic therapy or sodium-restricted diet resulted in a slight AHI decrease compared to placebo.²² However, the hypothesis that this decrease in AHI also improves LV diastolic function indicators in patients with hypertension and OSA has not yet been tested.

The effects of CPAP on LV diastolic function have been previously tested.^{15, 23} The LV diastolic function parameters of severe OSA patients who were treated with CPAP for three months improved compared to placebo treatment, including a significant increase in e' velocity.²⁴ This benefit was attributed to reduced leg fluid displacement to the neck region through CPAP.²⁰

Our study showed that neither the association of chlorthalidone and amiloride nor amlodipine had a treatment effect on the intensity of OSA,¹⁶ indicating the unlikelihood that this effect could mediate the influence of these drugs over echocardiographic diastolic parameters in a short-term period. In this report, we showed that there were also no substantial effects on diastolic function that could be mediated by the BP-lowering effect of these drugs. The trend for diuretics to have a significant effect on the lateral E/e' ratio, more evident in participants with higher BP, suggests that the combination of chlorthalidone plus amiloride might have some beneficial effect on diastolic function parameters. The increased proportion of individuals with a nighttime SBP dipping in participants treated with diuretics reinforces this possibility. This effect could be beneficial in the long term in individuals with OSA, who have lack or attenuation of nocturnal decline in BP.^{25, 26} Patients with hypertension and lower intensity of nocturnal dipping are at higher risk of suffering cardiovascular events and death.²⁷

In conclusion, patients with obstructive sleep apnea and hypertension treated for eight weeks with amiloride plus chlorthalidone or amlodipine showed similar reductions in blood pressure and in echocardiographic LV structural measurements, without evidence of change in LV diastolic parameters. The trend for the association of chlorthalidone and amiloride to have a more intense effect on diastolic parameters and nocturnal BP dipping suggests that they may be superior to amlodipine in the long-term prevention of cardiac consequences of high BP.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the staff of the Clinical Research Center for their professionalism and warmth. To the researchers and friends Guilherme Prates Segin, Cássio Morosini Costa and Caroline Nespolo de David for the unconditional support and friendship built in these years of coexistence and to all the patients who participated for their availability and patience.

DISCLOSURE STATEMENT

Financial support: This study was supported by grants and scholarships from the CNPq (National Council for Scientific and Technological Development), CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel) and FIPE-HCPA (Fundo de Apoio a Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Non-financial disclosure: None.

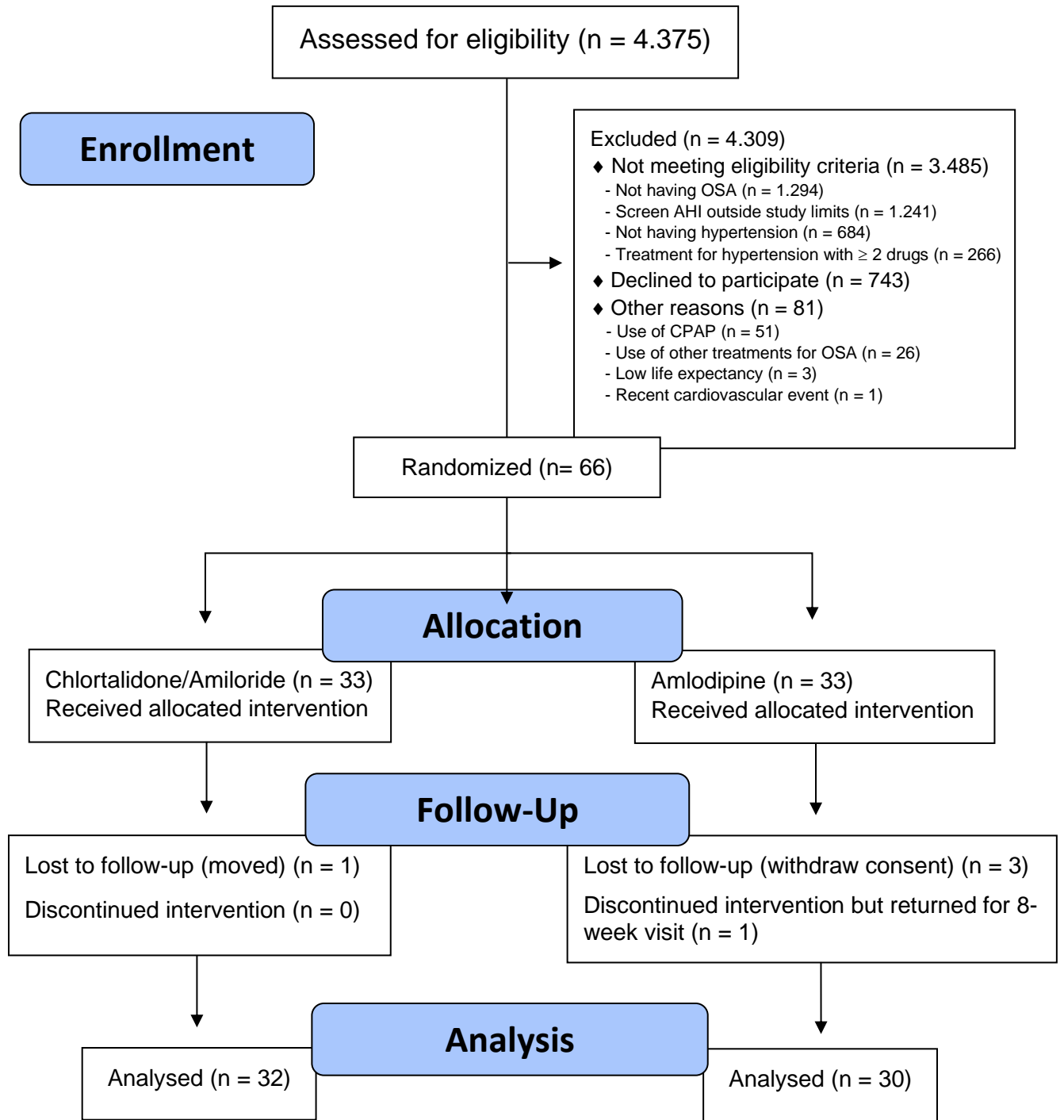
IRB Approval: This parallel randomized clinical trial, implemented in a university hospital, was approved by the institutional research ethics committee (GPPG: 2015-0274). This committee is accredited by the Office of Human Research Protection as an institutional review committee (IRB0000921). The protocol was registered in clinicaltrials.gov (NCT: 02896621).

REFERENCES

1. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. 2008;52(5):818-27.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6.
3. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
4. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet*. 1984;2(8410):1005-8.
5. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
7. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28(3):596-602.
8. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1662-9.
9. Kim SH, Cho GY, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1663-8.

10. Aslan K, Deniz A, Cayli M, Bozdemir H, Sarica Y, Seydaoglu G. Early left ventricular functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol J*. 2013;20(5):519-25.
11. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(12):1378-83.
12. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.
13. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):673-80.
14. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest*. 2007;132(2):440-6.
15. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):226-33.
16. Cichelero FT. Efeito de anti-hipertensivos na apneia do sono: Ensaio clínico randomizado. 2016. <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/148839>. Accessed November 29, 2019.
17. Cichelero FT, Martinez D, Fuchs SC, Gus M, Moreira LB, Fuchs FD. The effect of antihypertensive agents on sleep apnea: Protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:1.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
19. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Tomiyama H, Kurohane S, Hashimura Y, et al. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men. *Sleep Med*. 2013;14(2):155-9.

20. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: A unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
21. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: A preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532-7.
22. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezerá L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep* 2018;41(4).
23. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2000;67(4):367-71.
24. Shim CY, Kim D, Park S, Lee CJ, Cho HJ, Ha JW, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular diastolic function: A randomised, sham-controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2018;51(2).pii:1701774.
25. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2014;32(2):267-75.
26. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(6):795-800.
27. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: A cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219-29.



(OSA: Obstructive Sleep Apnea; AHI: Apnea Hipopnea Index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure)

Figure 1. Study flow diagram

Table 1. Characteristics of the study population at baseline

	Chlorthalidone + Amiloride (n = 33)	Amlodipine (n = 33)
Male	23 (69.7)	22 (66.7)
Age (years)	52.1 ± 7.4	54.5 ± 7.7
Education (years)	15.4 ± 3.4	14.4 ± 3.8
BMI (kg/m ²)	29.2 ± 3.7	30.2 ± 4.6
Cervical circumference (cm)	39.9 ± 4.9	40.9 ± 3.4
AHI (events/h)	32.6 ± 9.3	28.5 ± 9.9
24h SBP (mmHg)	134 ± 14	137 ± 13
24h DBP (mmHg)	83 ± 7	84 ± 7
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
Potassium (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.3
Fasting blood glucose (mg/dL)	95 ± 19	92 ± 17
NT-proBNP (pg/mL)	38 ± 30	38 ± 37
NT-proBNP log	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4
Total body water (kg)	44.4 ± 9.3	43.9 ± 8.0

Data presented as mean ± SD or n (%).

AHI = apnea and hypopnea index; SBP 24h = 24-hour systolic blood pressure; 24-hour DBP = 24-hour diastolic blood pressure.

Table 2. 24-hour ambulatory blood pressure values according to treatment groups

	Chlorthalidone + Amiloride			Amlodipine			P-value between groups [†]
	Baseline (n = 28)	Follow-up (n = 28)	P-value within group*	Baseline (n = 26)	Follow-up (n = 26)	P-value within group*	
24h SBP (mmHg)	135.8 ± 13.9	124.9 ± 7.4	< 0.001	136.6 ± 13.1	125.0 ± 8.8	< 0.001	0.8
24h DBP (mmHg)	83.7 ± 7.2	78.8 ± 5.1	< 0.001	84.0 ± 7.6	78.7 ± 5.0	< 0.001	0.8
Daytime SBP (mmHg)	140.4 ± 14.3	130.0 ± 7.9	< 0.001	141.0 ± 12.4	128.8 ± 9.4	< 0.001	0.6
Daytime DBP (mmHg)	86.6 ± 7.3	81.5 ± 6.0	< 0.001	86.9 ± 7.5	81.0 ± 4.9	< 0.001	0.6
Nighttime SBP (mmHg)	126.8 ± 16.8	113.7 ± 10.9	< 0.001	127.2 ± 17.3	117.0 ± 11.6	0.008	0.5
Nighttime DBP (mmHg)	77.5 ± 7.7	72.7 ± 5.8	0.002	77.5 ± 9.4	73.6 ± 7.0	0.013	0.6
Nighttime SBP dip (%)	16 (59.3)	20 (74.1)	0.16	14 (56.0)	10 (40.0)	0.3	0.01 ^λ
Nighttime DBP dip (%)	14 (51.9)	16 (59.3)	0.4	12 (48.0)	11 (44.0)	0.8	0.3 ^λ

Data presented as mean ± SD or n (%).

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

* Paired *t*-test.

† *T*-test for delta-independent samples

^λ Pearson's χ^2 Test.

Table 3. Left ventricle structural parameters according to the treatment group

	Chlorthalidone + Amiloride			Amlodipine			P-value between groups†
	Baseline (n = 32)	Follow-up (n = 32)	P-value within group*	Baseline (n = 30)	Follow-up (n = 30)	P-value within group*	
iLAV (ml/m ²)	29.5 ± 9.2	28.6 ± 8.2	0.3	31.1 ± 7.0	30.4 ± 7.7	0.5	0.9
LVDD (mm)	46.5 ± 5.1	46.7 ± 4.9	0.7	47.2 ± 4.8	47.5 ± 4.7	0.7	1
IVST (mm)	10.1 ± 1.1	9.7 ± 1.3	0.04	10.6 ± 1.5	10.2 ± 2	0.09	1
PWT (mm)	9.3 ± 1.2	8.5 ± 1.4	0.001	9.5 ± 1.3	8.6 ± 1.3	< 0.001	0.7
LVMI (g/m ²)	79.1 ± 19.0	73.0 ± 16.4	0.009	84.4 ± 18.3	78.0 ± 20.0	< 0.001	0.9
RWT	0.40 ± 0.05	0.37 ± 0.06	0.003	0.40 ± 0.06	0.37 ± 0.06	0.01	0.7
LVEF (%)	63.5 ± 5.6	65.7 ± 5.4	0.02	64.2 ± 5.4	66.7 ± 4.5	0.03	0.9

Data presented as mean ± SD.

iLAV = indexed left atrial volume; LVDD = left ventricular end-diastolic diameter; IVST = interventricular septal thickness; PWT = posterior wall thickness; iLVM = indexed left ventricular mass; RWT = relative wall thickness; LVEF = left ventricular ejection fraction.

* Paired *t*-test.

† *T*-test for delta independent samples.

Table 4. Diastolic function parameters according to the treatment group

	Chlorthalidone + Amiloride			Amlodipine			P-value between groups [†]
	Baseline (n = 32)	Follow-up (n = 32)	P-value within group [*]	Baseline (n = 30)	Follow-up (n = 30)	P-value within group [*]	
E-wave (cm/s)	67.2 ± 12.9	66.0 ± 15.0	0.5	69.0 ± 14.8	70.4 ± 13.8	0.5	0.3
A-wave (cm/s)	65.2 ± 16.4	61.8 ± 15.6	0.08	65.6 ± 18.9	67.2 ± 19.2	0.5	0.09
E/A	1.10 ± 0.41	1.10 ± 0.29	0.9	1.12 ± 0.34	1.11 ± 0.33	0.8	0.8
DT (ms)	238.7 ± 48.6	234.8 ± 46.6	0.7	246.2 ± 70.1	225.9 ± 47.2	0.06	0.2
Lateral e' (cm/s)	11.5 ± 2.6	11.7 ± 2.6	0.4	11.1 ± 2.5	10.5 ± 2.7	0.2	0.1
Septal e' (cm/s)	7.5 ± 1.9	7.3 ± 1.6	0.5	7.6 ± 1.9	7.5 ± 1.5	0.6	0.8
Lateral E/e'	6.11 ± 1.44	5.97 ± 1.75	0.5	6.44 ± 1.72	7.10 ± 2.11	0.09	0.07
Septal E/e'	9.30 ± 2.17	9.10 ± 1.78	0.6	9.56 ± 2.67	9.64 ± 2.00	0.8	0.6
Average E/e'	7.25 ± 1.58	7.16 ± 1.60	0.4	7.59 ± 1.88	8.06 ± 1.90	0.2	0.1

Data are presented as mean ± SD.

E wave, early peak diastolic velocity; wave A, peak velocity of atrial contraction; DT, E-wave deceleration time; e', early mitral annular velocity, E/e', relationship between early mitral flow filling wave and early diastolic mitral annular myocardial velocity.

* Paired t-test.

† T-test for delta independent samples.

Table 5. Diastolic function parameters in participants with 24h BP \geq 130/80 mmHg according to the treatment group

	Chlorthalidone + Amiloride			Amlodipine			P-value between groups [†]
	Baseline (n = 20)	Follow-up (n = 20)	P-value within group*	Baseline (n = 22)	Follow-up (n = 22)	P-value within group*	
Septal E/e'	9.44 \pm 1.90	8.71 \pm 1.37	0.03	9.31 \pm 2.59	9.36 \pm 1.68	0.9	0.16
Lateral E/e'	6.08 \pm 1.33	5.69 \pm 1.05	0.1	6.43 \pm 1.56	7.21 \pm 2.18	0.1	0.04
Average E/e'	7.35 \pm 1.37	6.86 \pm 1.15	0.05	7.55 \pm 1.77	8.02 \pm 1.78	0.3	0.05

Data are presented as mean \pm SD.

E/e', relationship between early mitral flow filling wave and early diastolic mitral annular myocardial velocity.

* Paired *t*-test.

[†] *T*-test for delta-independent samples with P-value.

ARTIGO 2

EFEITO DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO NO *STRAIN* LONGITUDINAL GLOBAL ESQUERDO E DIREITO EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

EFEITO DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO NO *STRAIN* LONGITUDINAL GLOBAL ESQUERDO E DIREITO EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Juliano Afonsino Jorge (sojuliano@hotmail.com), MD¹

Murilo Foppa (mfoppa@gmail.com), MD, PhD^{1, 2}

Angela Barreto Santiago Santos (abssantos@hcpa.edu.br) MD, PhD^{1, 2}

Fábio Tremea Cichelero (dr.fabio1@gmail.com), MD, PhD¹

Denis Martinez (dm@ufrgs.br), MD, PhD¹

Flávio Danni Fuchs (ffuchs@hcpa.edu.br), MD, PhD^{1, 2}

Sandra Costa Fuchs (sfuchs@hcpa.edu.br), MD, PhD¹

¹ Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondência:

Profa. Dra. Sandra C. Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Centro de Pesquisa Clínica, Laboratório PREVER, 5º andar

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035- 903 - Porto Alegre, RS

Brazil

sfuchs@hcpa.edu.br

Tel.: +55-51-3359-7621

INTRODUÇÃO

Hipóxia repetitiva induzida por apneia obstrutiva do sono (AOS) pode levar a exacerbação de eventos isquêmicos durante o sono, afetando a interação entre demanda e oferta de oxigênio ao miocárdico, potencialmente levando ao desenvolvimento de disfunção sistólica subclínica biventricular (1, 2). Essa associação tem sido observada em estudos utilizando ecocardiografia bidimensional através do método de *speckle tracking* (2D-STE), que fornece aferições não invasivas, independentemente do ângulo, e permite avaliar a função sistólica subclínica dos ventrículos esquerdo e direito (3, 4).

Uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) parece melhorar a disfunção cardíaca subclínica, provavelmente por redução na pós-carga e hipoxemia intermitente (5, 6). Uso de terapia diurética em indivíduos portadores de AOS e hipertensão arterial (HAS) mostrou redução do índice de apneia-hipopneia (IAH) (7, 8), atribuído a diminuição da redistribuição rostral de fluídos durante decúbito dorsal no período noturno (9). Entretanto, ainda não foi avaliado se terapia com diuréticos apresenta impacto sobre a função sistólica subclínica em pacientes com AOS.

O efeito da terapia combinada de clortalidona e amilorida ou com anlodipina não resultou em redução do IAH nos participantes em estudo aninhado (10). Não houve, também, diferença entre os tratamentos (10). No presente relato, investigamos se os tratamentos referidos podem ter efeito diferencial sobre parâmetros de função sistólica subclínica, avaliado por *strain* longitudinal global (GLS) pelo 2D-STE decorrentes de seus efeitos hemodinâmicos.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (GPPG: 2015-0274) de nossa instituição, que é credenciado pelo *Office of Human Research Protection* como um comitê de revisão institucional (IRB0000921). O protocolo foi registrado no *clinicaltrials.gov* (NCT: 02896621). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

População do estudo

Participantes foram pré-selecionados entre aqueles submetidos à polissonografia (PSG) completa em laboratório do sono e com pressão elevada. Foram incluídos indivíduos com 40 anos ou mais, com IAH entre 10 e 40 eventos/hora e hipertensão diagnosticada por monitoramento ambulatorial de 24 horas (MAPA 24h) $\geq 130/80$ mmHg ou pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg no consultório ou em uso de um medicamento anti-hipertensivos. Aqueles que tomavam anti-hipertensivos foram submetidos a um período de *wash out* de duas semanas. Excluíram-se pacientes com alergia ou intolerância aos medicamentos utilizados no *trial*, diagnóstico de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos três meses, arritmias sustentadas, insuficiência cardíaca, mulheres grávidas, com baixa expectativa de vida, diagnóstico de hipertensão secundária, em tratamento para AOS ou participantes de outro ensaio clínico nos últimos seis meses.

Intervenção

Participantes foram randomizados para receber uma de duas intervenções, a combinação de clortalidona 25 mg e amilorida 5 mg ou anlodipino 10 mg, administrados em dose única diária, sem titulação de dose, durante oito semanas.

Randomização e sigilo da alocação

Alocação dos tratamentos foi realizada através de randomização estratificada por sexo e gravidade da AOS (IAH 10-25 e 26-40 eventos/hora), em blocos de tamanhos variados. A lista de randomização foi gerada antes do início do estudo, por pesquisador independente, sem contato com os participantes, utilizando o software (*Random Allocation Software*; versão 1.0) sendo armazenada na plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap – Vanderbilt University; Tennessee, USA). Participantes, médicos e pesquisadores foram cegados para os grupos de intervenção até o final do estudo.

Desfechos

O desfecho primário foi a variação nos parâmetros de função sistólica subclínica do VE (GLS) e VD (GLS) em oito semanas. Entre os desfechos secundários, avaliaram-se variações na PA na MAPA de 24h.

Ecocardiografia

Todos os participantes foram submetidos a exame ecocardiográfico transtorácico (Phillips CX-50; Bothell, WA, EUA) com transdutor setorial adulto (1-5 MHz) pelo mesmo ecocardiografista treinado (JAJ), cego para os medicamentos em uso pelos participantes.

Imagens bidimensionais, Doppler e 2D-STE em repouso foram adquiridas e avaliadas segundo as recomendações da *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging* (ASE/EACI) (11). A análise off-line da deformidade miocárdica nas janelas apicais de 4 e 2 câmaras foi realizada utilizando *software* dedicado (TOMTEC *Imaging Systems* Unterschleissheim, Alemanha, versão 4.3).

Aferição da pressão arterial

Pressão arterial de consultório foi aferida de forma padronizada, em duplicata, utilizando-se monitor oscilométrico (Microlife BP 3BTO-A; Micromed, Brasília, Brasil), sendo utilizada a média de duas visitas. Realizou-se MAPA de 24h utilizando-se o monitor Ambulo 2400 (Mortara, Milwaukee, USA), em braço não dominante, com manguito apropriado para a circunferência do braço. As pressões foram registradas a cada 15 minutos no período de vigília e 20 minutos no período habitual de sono informado pelo participante.

Polissonografia

PSG convencional foi realizada com um instrumento digital BrainNet (EMSA, Rio de Janeiro, Brasil), que registrou eletroencefalograma (EEG; C4-A1, F4-A1, O2-A1), eletrooculograma esquerdo e direito e eletromiografia submental e tibial. O fluxo de ar foi medido com uma cânula nasal acoplada a um transdutor de pressão (Ultima, Braebon, Kanata, Canadá). Esforço respiratório foi avaliado por pletismografia de indutância respiratória (QRIP, Braebon, Kanata, Canadá), saturação de oxigênio por oximetria de pulso (XPOD, Nonin, Plymouth, MN, EUA) e eletrocardiograma foi registrado em uma derivação, DII, realizada à noite em laboratório do sono. Apneia obstrutiva foi definida como redução do fluxo aéreo inspiratório > 90% com pelo menos 10 segundos de esforço respiratório. Hipopneia foi definida como redução do fluxo respiratório > 30% associada a dessaturação > 3% ou excitação. O IAH foi definido como o número de eventos de apneia-hipopneia por hora de sono.

Avaliação antropométrica (peso e altura) para cálculo do índice de massa corporal (IMC; kg/m²), medida da circunferência cervical, exames laboratoriais (creatinina e potássio), ecocardiografia transtorácica, MAPA de 24h e mensuração da água corporal total utilizando bioimpedância (Biospace InBody 230; Korea), foram realizadas na linha de base e repetidas ao final do estudo. A partir de um questionário semiestruturado sobre sintomas foram avaliados os eventos adversos.

Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística

Estimativa de tamanho amostral baseou-se em resultados obtidos em *trial* de CPAP (5), assumindo-se que a diferença no GLS do VE fosse, em média, de pelo menos $1,6 \pm 2,0$ ao final do estudo, com poder de 80% e P alfa de 0,05 seria necessário arrolar 24 participantes por grupo. Levando-se em consideração tratar-se de estimativas e haver potenciais perdas no seguimento, planejou-se obter pelo menos 28 participantes por grupo.

Os resultados foram apresentados como médias e desvios-padrões e as frequências como porcentagens. Para as variáveis contínuas, compararam-se os valores entre linha de base e seguimento em cada grupo empregando-se teste t pareado e teste t para amostras independentes na comparação de variações entre os grupos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SPSS software (v. 18, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), sendo o valor $P < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Variabilidade intra-observador foi determinada a partir de avaliação em duplicata do GLS do VE e VD. A reprodutibilidade intra-observador foi avaliada por meio do coeficiente de correlação intra-classe (CCI). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote de *software* STATA (versão 12, Stata Corp).

RESULTADOS

Participantes foram rastreados entre dezembro de 2014 a fevereiro de 2017. Foram rastreados 4.375 indivíduos, sendo a maior parte excluída por não serem portadores de AOS e HAS ou devido a recusa em participar. Entre os participantes elegíveis, 66 foram randomizados e submetidos a ecocardiografia, destes em 55 obtiveram-se imagens adequadas para avaliação do *strain*, 27 do grupo clortalidona e amilorida e 28 do grupo anlodipino.

Tabela 1 mostra que participantes eram constituídos predominantemente por homens, IMC de sobrepeso e portadores de IAH superior a 29, sem haver diferenças marcantes entre os grupos intervenção e controle. Não foram caracterizadas diferenças relevantes entre os grupos quanto a parâmetros basais, tanto estruturais de VE e VD como de função diastólica do VE.

Observa-se, na Tabela 2, que ao final do *trial* houve redução significativa da PA, detectada na monitorização ambulatorial, tanto na PA sistólica quanto na PA diastólica de 24h, evidenciando queda tanto no período de vigília quanto durante o sono. Não houve variação estatisticamente significativa de níveis pressóricos entre os grupos experimentais.

O GLS do VE reduziu-se após o tratamento no grupo diurético ($-22,3 \pm 3,4$ para $-23,5 \pm 3,4$; $P = 0,034$) e no grupo anlodipino ($-21,5 \pm 3,4$ para $-22,8 \pm 3,5$; $P = 0,048$), porém sem diferença entre os grupos ao final do seguimento ($P = 0,9$) (Figura 1, VE). A redução do GLS, caracterizado por valor mais negativo, indica melhora da função sistólica subclínica. Não houve efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre o *strain* do VD em ambos os grupos (Figura 1, VD).

Participantes relataram eventos adversos, sendo mais frequente o edema de membros inferiores. Houve tendência a ser mais frequentemente relatado no grupo anlodipino (48% vs. 27%), mas sem haver diferença significativa entre os grupos.

Análise de reprodutibilidade das medidas ecocardiográficas e Doppler para GLS, através de avaliação intra-observador de deformação longitudinal global do VE e VD mostrou coeficiente de variação de 6,6% e 7,5%, respectivamente, sendo o CCI correspondente 0,88 (IC95%: 0,78-0,98) e 0,65 (IC95%: 0,40-0,90), respectivamente.

DISCUSSÃO

Esse estudo foi capaz de mostrar que em pacientes hipertensos com AOS, o uso tanto de terapia diurética quanto de anlodipino reduziu o GLS do VE, sem haver superioridade de um dos tratamentos. Em relação ao VD, o efeito das intervenções anti-hipertensivas não modificaram os parâmetros do GLS intragrupo e também não houve diferença entre os grupos ao final do seguimento.

A melhora dos parâmetros de função sistólica subclínica do VE encontrada no *trial* possivelmente esteja relacionada ao efeito hipotensor dos medicamentos anti-hipertensivos e não foi determinada por redução do IAH (10). Maior disfunção sistólica

subclínica já havia sido caracterizada em indivíduos hipertensos com fração de ejeção preservada comparativamente a indivíduos saudáveis, em estudo de caso-controle (12). Santos et al. evidenciaram que mesmo pequenas diferenças na PA, no início do espectro da HAS, podem impactar na função sistólica subclínica, assim como em parâmetros estruturais do coração (13). O efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre o GLS do VE também mostrou resultados benéficos, principalmente naqueles que receberam maiores doses de anti-hipertensivos e apresentavam maior disfunção sistólica subclínica (14, 15).

Até onde sabemos, esse estudo apresenta uma análise original do efeito de anti-hipertensivos sobre GLS do VE e VD utilizando o 2D-STE em indivíduos hipertensos portadores de AOS. Contudo, algumas limitações deveriam ser consideradas na interpretação dos resultados. Os participantes eram portadores de parâmetros de função sistólica subclínica em um espectro que representa a normalidade, tornando-os menos suscetíveis a modificações propiciada por qualquer intervenção. Ainda assim, houve melhora no GLS do VE para os dois tratamentos anti-hipertensivos. É possível que resultados mais marcantes fossem observados caso os participantes apresentassem maior grau de disfunção sistólica ou pressão sistólica mais elevada. Outro aspecto que deve ser ressaltado é a confiabilidade do 2D-STE, dependente do treinamento do aferidor, mas principalmente da qualidade das imagens ecocardiográficas. Nesse estudo, além de treinamento supervisionado e controle de qualidade, o CCI para *strain* de VE e VD foi adequado, de acordo com a literatura.

Em conclusão, o presente ensaio clínico randomizado demonstra que o tratamento anti-hipertensivo com a associação de diuréticos ou com anlodipino promove melhora do GLS do VE em pacientes com HAS e AOS, independentemente do efeito sobre a intensidade da AOS. Ambos os tratamentos não possuem efeito sobre parâmetros de deformação miocárdica do VD, o que deveria ser avaliado em estudos subsequentes.

REFERÊNCIAS

1. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1744-49.
2. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005;127(1):15-22.
3. Zhou NW, Shu XH, Liu YL, Shen H, Li WJ, Gong X, et al. A novel method for sensitive determination of subclinical left-ventricular systolic dysfunction in subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Care.* 2016;61(3):366-75.
4. Altekin RE, Karakas MS, Yanikoglu A, Ozel D, Ozbudak O, Demir I, et al. Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J.* 2012;19(2):130-39.
5. Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, Tsubota N, Shintome R, Nakai H, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: Demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):352-58.
6. D'Andrea A, Martone F, Liccardo B, Mazza M, Annunziata A, Di Palma E, et al. Acute and chronic effects of noninvasive ventilation on left and right myocardial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography.* 2016 Aug;33(8):1144-55.
7. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezerá L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep.* 2018;41(4).
8. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: A preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):532-37.

9. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):673-80.
10. Cichelero FT. Efeito de anti-hipertensivos na apneia do sono: Ensaio clínico randomizado. 2016. <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/148839>. Accessed November 29, 2019.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
12. Ayoub AM, Keddeas VW, Ali YA, El Okl RA. Subclinical LV dysfunction detection using speckle tracking echocardiography in hypertensive patients with preserved lv ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:85-90.
13. Santos ABS, Foppa M, Bertoluci C, Branchi TV, Fuchs SC, Fuchs FD. Stage I hypertension is associated with impaired systolic function by strain imaging compared with prehypertension: A report from the prever study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Nov;21(11):1705-10
14. Uziębło-Życzkowska B, Krzesiński P, Gielerak G, Skrobowski A. Speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging reveal beneficial effect of pharmacotherapy in hypertensives with asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):334-42.
15. Cheng S, Shah AM, Albisu JP, Desai AS, Hilkert RJ, Izzo J, et al. Reversibility of left ventricular mechanical dysfunction in patients with hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2014;32(12):2479-86.

Tabela 1. Características da população em estudo e parâmetros ecocardiográficos na linha de base

	Clortalidona + Amilorida (n = 27)	Anlodipino (n = 28)
Sexo masculino	21 (77,8)	19 (67,9)
Idade (anos)	51,7 ± 6,9	54,9 ± 8,1
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,4 ± 3,3	29,8 ± 4,6
Circunferência cervical (cm)	40,5 ± 4,5	40,9 ± 3,5
Índice de apneia-hipopneia (eventos/h)	33,4 ± 9,3	29,8 ± 9,8
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Potássio (mmol/L)	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3
Água corporal total (kg)	45,3 ± 7,9	43,5 ± 7,8
Espessura do septo interventricular (mm)	10,2 ± 1,0	10,7 ± 1,5
Espessura da parede posterior (mm)	9,3 ± 1,2	9,5 ± 1,3
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	47,2 ± 4,4	47,2 ± 5,0
FEVE Biplanar (%)	63,6 ± 5,1	63,9 ± 5,4
Massa do VE indexada (g/m ²)	80,7 ± 17,7	85,6 ± 18,4
Volume atrial esquerdo indexado (ml/m ²)	29,4 ± 9,6	31,3 ± 6,6
Diâmetro VD (4C basal) (mm)	35,0 ± 5,7	34,6 ± 4,9
S' no anel tricúspide lateral (cm/s)	12,2 ± 1,4	12,1 ± 1,6
Relação E/A	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3
Relação E/e' septal	9,2 ± 2,1	9,8 ± 2,6
Relação E/e' lateral	6,1 ± 1,5	6,6 ± 1,7
Relação E/e' média	7,3 ± 1,6	7,8 ± 1,9

Dados são apresentados como média ± DP ou n (%).

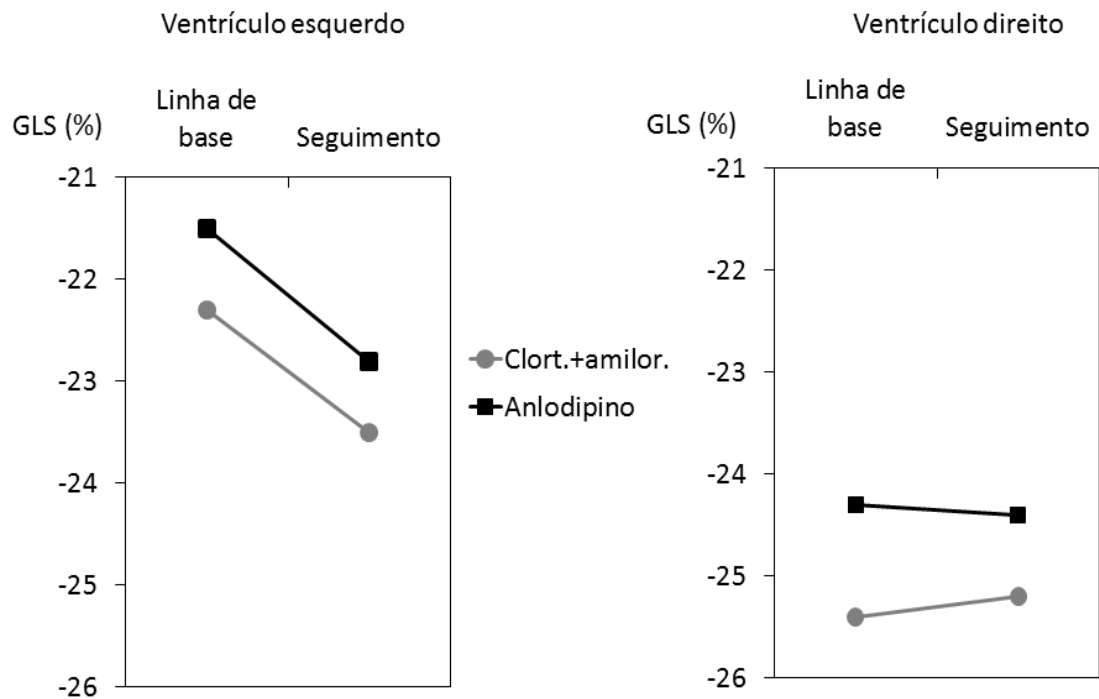
VE, ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo Esquerdo; VD, ventrículo direito e 4C, 4 câmaras.

Tabela 2. Monitorização ambulatorial de pressão artéria de 24 horas, de acordo com os grupos de tratamento

PA (mmHg)	Clortalidona + Amilorida			Anlodipino			Valor P†
	Linha de base (n = 23)	Seguimento (n = 23)	Valor P*	Linha de base (n = 23)	Seguimento (n = 23)	Valor P*	
PAS 24h	135,5 ± 14,4	124,8 ± 7,7	0,001	136,0 ± 13,3	124,2 ± 8,9	< 0,001	0,8
PAD 24h	83,9 ± 7,5	78,8 ± 5,0	< 0,001	84,0 ± 7,9	78,4 ± 5,2	< 0,001	0,7
PAS vigília	140,0 ± 14,8	129,8 ± 8,1	0,002	140,6 ± 12,9	127,9 ± 9,6	< 0,001	0,5
PAD vigília	87,4 ± 7,8	80,6 ± 5,0	< 0,001	87,4 ± 7,8	80,6 ± 5,0	< 0,001	0,4
PAS sono	126,5 ± 17,9	113,5 ± 11,7	0,001	126,6 ± 17,1	116,0 ± 11,5	0,01	0,6
PAD sono	77,4 ± 8,2	72,8 ± 5,9	0,012	77,3 ± 9,3	73,4 ± 7,4	0,02	0,7

Dados apresentados como média ± DP. PAS, pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

* Teste t pareado intragrupo; † Teste t para amostras independentes dos deltas (valor basal-seguimento), com valor P entre grupos de intervenção.



GLS: *Strain* global longitudinal.

Valor $P=0,03$ para grupo clortalidona + amilorida e $P = 0,048$ para anlodipino, em teste t pareado na análise de valores basais e seguimento.

Valor $P = 0,9$ e $P = 0,8$ em teste t para amostras independentes entre deltas de valores basais e seguimento para os grupos clortalidona+amilorida e anlodipino, respectivamente.

Figura 1. Efeito de oito semanas de tratamento com clortalidona associada a amilorida e anlodipino sobre o GLS do VE (à esquerda) e GLS do VD (à direita).

CONCLUSÕES

Esse ensaio clínico randomizado demonstrou, em sua primeira parte, que em pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono e hipertensão o uso de oito semanas da associação de clortalidona e amilorida ou anlodipino apresentam reduções semelhantes da pressão arterial e nas medidas estruturais do ventrículo esquerdo, porém sem evidências de alterações dos parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo.

A tendência de melhora da função diastólica, corroborada pela melhora significativa dos parâmetros de função diastólica em subgrupo de pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono, porém mais hipertensos sugere que o uso da terapia diurética neste perfil de pacientes talvez seja mais vantajoso que o uso de anlodipino. Vantagem essa reforçada pelo maior incremento do descenso noturno da pressão arterial sistólica no grupo que utilizou a associação de clortalidona e amilorida. Entretanto, essas hipóteses merecem ser testadas em novo ensaio clínico randomizado.

O segundo artigo aborda o efeito dos anti-hipertensivos sobre a disfunção sistólica subclínica tanto do ventrículo esquerdo quanto do ventrículo direito e demonstra melhora nos parâmetros de deformação miocárdica do ventrículo esquerdo em ambos os grupos de tratamento. Como o estudo aninhado a esse não demonstrou diminuição do índice de apneia e hipopneia com o uso da terapia diurética, sugere-se que os efeitos sobre os parâmetros de função diastólica e deformação miocárdica sejam secundários ao próprio efeito hipotensor das medicações, com destaque a um possível efeito benéfico específico da associação clortalidona e amilorida sobre parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo. Mas essa análise exploratória necessita ser confirmada em novos estudos.