

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Monitorização ambulatorial intensiva da pressão arterial e polissonografia em indivíduos com
apneia do sono

Laura Rahmeier

Orientador: Denis Martinez

Dissertação de Mestrado

2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Monitorização ambulatorial intensiva da pressão arterial e polissonografia em indivíduos com apneia do sono

Laura Rahmeier

Orientador: Denis Martinez

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para a obtenção do
título de Mestre.*

2011

Agradecimentos

Agradeço minha família pela educação que recebi. E pelo apoio em todos os momentos.

Ao prof. Dr. Denis Martinez pela oportunidade de entrar no mestrado.

Ao prof. Dr. Miguel Gus agradeço pela disponibilidade em me orientar, generosidade e paciência, especialmente na conclusão do trabalho.

Ao prof. Dr. Flávio Danni Fuchs agradeço pelo auxílio na análise estatística.

Agradeço ao Rafael e ao Théo por estarem sempre comigo, e especialmente por repetirem várias vezes “não desiste, calma, vai dar certo”. Muito obrigado.

SUMÁRIO

Resumo	7
1. Introdução	8
2. Revisão de literatura	9
2.1 Pressão arterial e risco cardiovascular	9
2.2 Utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial na determinação do risco cardiovascular	10
2.3 Importância da aferição da pressão arterial noturna na determinação do risco cardiovascular	12
2.4 Sono Normal	15
2.4.1 Vigília	15
2.4.2 Sono NREM	16
Estágio N1	17
Estágio N2	17
Estágio N3: Sono de ondas lentas	18
2.4.3 Sono REM	18
2.5 Distúrbios respiratórios do sono: apneia e hipopneia	19
2.6 Associação entre distúrbios respiratórios do sono e alterações pressóricas	22
3. Objetivos	27
4. Referências	28
5. Artigo em Inglês	34
6. Considerações finais	48
7. Anexos	49

Lista de abreviaturas

MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial

PA: pressão arterial

AS: apneia do sono

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IAM: infarto agudo do miocárdio

AVC: acidente vascular cerebral

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

HA: hipertensão arterial

PSG: polissonografia

IAH: índice de apneia e hipopneia

IMC: índice de massa corporal

ECG: eletrocardiograma

EEG: eletroencefalograma

EOG: eletrooculograma

EMG: eletromiografia

ESS: Epworth sleepiness scale

ATP: adenosinatrifosfato

Lista de figuras

Figura 1. Apneia central.....	19
Figura 2. Apneia obstrutiva.....	20
Figura 3. Apneia mista.....	20
Figura 4. Registro do microfone na polissonografia, mostrando o momento exato em que o monitor infla o manguito e se iniciam os estalidos que assinalam a desinflação (setas).....	52

Lista de tabelas

Tabela 1. Valores de pressão arterial (mmHg) no consultório e MAPA que caracterizam efeito do avental branco, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.....	12
--	----

Resumo

Introdução: Estudos têm mostrado que a pressão arterial noturna é um parâmetro importante no prognóstico cardiovascular. Desta forma não têm sido adequadamente comparadas às médias pressóricas nas diferentes incidências do sono.

Objetivos: Investigar as médias pressóricas nas diferentes incidências que ocorrem durante o período de sono em indivíduos com síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Métodos: Recrutaram-se 16 pacientes, 13 homens, todos com suspeita de apneia do sono, que realizaram polissonografia diagnóstica e que concordaram em participar do estudo, usando monitor ambulatorial de pressão arterial (Spacelasbs 90207) durante exame do sono. Um microfone foi acoplado ao monitor da pressão arterial para registrar os sons da atividade do monitor e permitir classificar cada medida da monitorização da pressão arterial durante o acordar ou sono eletrograficamente determinado. Comparou-se a pressão arterial sistólica e (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) nos estágios acordado, despertar e sono REM.

Resultados: A idade foi de 38 ± 11 anos, índice de massa corporal (IMC) 32 ± 8 kg/m², índice de apneia-hipopneia (IAH) 28 ± 34 AH/hora. Não houve diferença significativa na PAS e PAD quando comparados apenas os períodos de maior atividade simpática. Quando se comparou o período de despertares e dormindo (maior e menor atividade simpática, respectivamente) encontrou-se diferença significativa na PAD ($84,2 \pm 12,4$ mmHg versus $78,8 \pm 13$; $P=0,035$). Houve uma tendência a significância em relação à PAS ($147,9 \pm 10,4$ mmHg versus $140,7 \pm 18,2$ mmHg; $P=0,095$).

Conclusão: O período de sono é constituído de diferentes estágios que podem apresentar diferenças significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. Este achado poderia ter implicação na avaliação mais detalhada da influência da pressão arterial noturna sobre o prognóstico cardiovascular abrindo-se novas intervenções terapêuticas considerando-se, não o sono como um todo, mas sim suas diferentes fases e intercorrências.

1 Introdução

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma ferramenta cada vez mais importante no manejo de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Desta forma valores de pressão arterial (PA) obtidos pela MAPA durante o ciclo sono-vigília permitem traçar um perfil de variação da PA, sendo as medidas de 24 horas melhor preditores de risco cardiovascular do que medidas isoladas.

Nas últimas décadas, evidências apontam fortemente a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) como um importante fator envolvido na ocorrência de doenças cardiovasculares. Dados demonstram que a apneia do sono é importante causa secundária de HAS também indicam que a SAOS está independentemente associada a um pior controle pressórico, alteração do descenso noturno da PA e a presença de lesões de órgãos alvo.

2 Revisão de literatura

2.1 Pressão arterial e risco cardiovascular

Evidências baseadas em amplos estudos confirmam a participação da hipertensão arterial sistêmica (HAS) como fator de risco para desenvolvimento de complicações cardiovasculares tais como acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência renal (IR).

Na avaliação do risco individual de um paciente hipertenso deve-se levar em conta a coexistência de determinantes de risco cardiovascular, alterações que evidenciam lesão em órgão alvo, além de possíveis alterações metabólicas, o que pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares^{1,2}. Considerando-se a relação contínua entre pressão arterial sistólica e diastólica e risco cardiovascular já a partir de valores de 110/75mmHg, a HAS poderia explicar 60 a 40% dos casos incidentes de AVC e infarto agudo do miocárdio (IAM)³.

No Brasil as doenças cardiovasculares têm sido a principal causa de morte, sendo que em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório. Estudos brasileiros indicam uma prevalência de HAS entre 12 e 20% em diferentes grupos, utilizando valores de referência de 160/90mmHg da PA casualmente aferida para o diagnóstico. Considerando-se valores de pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, estudos de base populacional encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%. Considerando-se indivíduos mais idosos esta prevalência chega a 50% e acima de 75% nas faixas etárias de 60 e 69 anos e acima de 70 anos respectivamente^{4,5}.

Em metanálise que incluiu 61 estudos prospectivos com aproximadamente um milhão de indivíduos, mostrou que a partir de 115mmHg de PA sistólica e 75mmHg de PA diastólica, tanto as mortalidades por cardiopatia isquêmica quanto por AVC aumentam

progressivamente, e o estudo ainda colocou que os riscos aumentados estão presentes em indivíduos com idade de 40 a 89 anos. Para cada aumento de 20mmHg na PA sistólica ou 10mmHg na PA diastólica está demonstrada a duplicação do risco de mortes por doença coronariana e por AVC⁶.

2.2 Utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial na determinação do risco cardiovascular

O diagnóstico de HAS através da aferição em consultório é sujeito a erros, pois se baseia em medidas isoladas, ocasionando, portanto uma inaccurada estimativa da pressão arterial usual. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um método de registro indireto e intermitente da PA com várias aferições durante 24 horas ou mais, permitido que o indivíduo realize suas atividades habituais durante os períodos de vigília e de sono^{7,2}. Apresenta como característica única a possibilidade de identificar alterações do ciclo circadiano da PA e alterações pressóricas durante o sono fornecendo importantes informações sobre o nível da PA durante o sono como hipertensão noturna e “non-dipping”. É crescente sua utilização na definição da necessidade e na avaliação da eficácia do tratamento anti-hipertensivo.

Estudos populacionais e em hipertensos já demonstraram a melhor eficácia do método para a estratificação de risco cardiovascular quando comparado ao método tradicional de aferição em consultório. Estudos longitudinais fornecem evidências inequívocas da associação independente entre a pressão arterial ambulatorial e o risco de doença cardiovascular. Porém Conen e col.⁸ demonstraram que cada elevação de 10mmHg da pressão sistólica de 24 horas associa-se a risco 27% maior de evento cardiovascular, independentemente da pressão arterial do consultório.

Em metanálise de quatro estudos prospectivos realizados na Europa demonstraram que a pressão arterial sistólica da vigília e a do sono apresentam importância prognóstica para mortalidade cardiovascular, doença coronariana e acidente vascular cerebral, independentemente da PA do consultório. A PA do sono e a razão sono\vigília da PA demonstraram significado prognóstico para todos os desfechos cardiovasculares, já a PA de vigília não demonstrou exatidão prognóstica⁹.

Em estudo realizado por Sega e col.¹⁰ que acompanharam 2.051 indivíduos por aproximadamente 11 anos, encontraram correlação direta entre os valores de PA coletados no consultório, MAPA e medida residencial da PA com o risco de mortalidade cardiovascular. A relação com desfecho de mortalidade foi maior para as medidas da MAPA, esta relação também foi maior para a pressão sistólica do que para a diastólica, da mesma forma para a pressão durante o sono do que para a pressão da vigília.

A análise conjunta da aferição da pressão arterial e MAPA permitem o estabelecimento de quatro padrões diagnósticos, com implicações prognósticas progressivas. Controlados-verdadeiros: medidas normais tanto no consultório quanto na MAPA. Hipertensão do avental branco: quando o paciente apresenta medidas de PA elevadas no consultório ($\geq 140/90$ mmHg) e normais na MAPA. HAS mascarada: caracterizada por valores normais de PA no consultório ($< 140/90$ mmHg). Resistentes-verdadeiros: medidas elevadas tanto no consultório quanto na MAPA e medidas elevadas da PA na MAPA durante o período de vigília².

A tabela1 indica os atuais valores de normalidade para MAPA considerando-se os diferentes períodos de 24 horas e os critérios para os quatro padrões diagnóstico mencionados acima.

Tabela 1. Valores de pressão arterial (mmHg) no consultório e MAPA que caracterizam efeito do avental branco, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.

	Consultório	MAPA vigília
Normotensão ou Hipertensão controlada	<140\90	≤130\85
Hipertensão	≥140\90	>130\85
Hipertensão do avental branco	>140\90	<130\85
Hipertensão mascarada	<140\90	>130\85

2.3 Importância da aferição da pressão arterial noturna na determinação do risco cardiovascular

Estudos têm mostrado que a pressão arterial noturna é um parâmetro importante no prognóstico cardiovascular, provendo com mais precisão a ocorrência de eventos cardiovasculares, independente de outros fatores de confusão^{11,12} também demonstram que erros em definir com precisão o período de sono resultam em uma mistura de pressões vigília e sono levando a uma possível superestimação da PA noturna¹³. Na década de 60 surgiram os primeiros estudos que monitoraram a pressão arterial e os estágios do sono em indivíduos normais e em hipertensos^{14,15}. Os autores observaram que nos estágios de sono profundo ocorre diminuição do débito cardíaco, frequência cardíaca e diminuição de 8 a 14% na pressão arterial média.

No final da década de 80 O'Brien definiu padrões de comportamento pressórico considerando-se a relação da pressão arterial durante os períodos de sono e vigília¹⁶. Indivíduos que apresentam descenso da PA entre os períodos de vigília e sono foram definidos como "dippers". Aqueles sem descenso ou com elevação pressórica durante o sono

foram classificados como “non-dippers” e “inverted dippers”, respectivamente. Sabe-se que a pressão arterial sofre descenso de 10 a 20% no período de sono e que a ausência de tal fenômeno indica pior prognóstico na evolução da cardiopatia hipertensiva. O descenso da PA durante o sono pode ser calculado da seguinte forma (média da pressão de vigília – média da pressão do sono) x 100 ÷ média da pressão de vigília^{17,18}. Em 1991 Verdecchia¹⁹ estudando uma população de 137 pacientes hipertensos através da MAPA, encontrou uma prevalência de 40% de indivíduos “non-dippers”.

Um dos mais importantes estudos a investigar o significado prognóstico da MAPA, analisou a relação entre o declínio noturno da PA e o risco de mortalidade cardiovascular em indivíduos com e sem valores elevados de PA de 24 horas²⁰. O objetivo do estudo foi realizar uma análise detalhada com base em dados de nove anos de acompanhamento, para esclarecer se o declínio da PA noturna pode ter um significado prognóstico diferenciado em indivíduos com e sem valores elevados de 24 horas de monitorização da pressão arterial.

Houve uma relação linear entre a queda noturna da PA e mortalidade cardiovascular. Em média, cada redução de 5% no declínio da pressão arterial sistólica e diastólica noturna foi associada com um risco aproximadamente 20% maior de mortalidade cardiovascular. Não houve interação significativa para o risco entre 24 horas de monitorização da pressão arterial sistólica e diastólica e valores contínuos para o declínio da PA noturna (p para interação >0,6). A diminuição da PA sistólica e diastólica noturna foi associada com um risco aumentado de mortalidade cardiovascular. Este foi o primeiro estudo a demonstrar que indivíduos considerados sem declínio da PA noturna, ou seja, com menos de 10% de redução da medida da PA diurna para a noturna, têm aumento de risco cardiovascular mesmo quando não apresentam valores elevados da pressão arterial.

Em estudo de 611 indivíduos hipertensos nunca tratados que foram submetidos a dois períodos de 24 horas de monitoramento da PA em intervalos de uma a quatro semanas, mostrou que mais de 90% dos pacientes com hipertensão sustentada na primeira monitorização permaneceu na mesma categoria no segundo monitoramento. Também mostrou um dado importante que 53,4% dos pacientes com hipertensão noturna isolada na primeira monitorização tinham PA normal durante o dia e também na segunda monitorização que se aconteceu quatro semanas depois²¹.

Em estudo observacional sobre a importância clínica de pressões noturnas Fan e col.²² monitoraram a PA e os resultados de saúde de 8.711 indivíduos durante o seguimento de dez anos. Destes 577 indivíduos não tratados tiveram hipertensão noturna isolada e 994 indivíduos não tratados tinha hipertensão isolada durante o dia na medição ambulatorial. Durante o seguimento do estudo ocorreram 1.284 mortes destas 501 por causas cardiovasculares e 1.109 participantes experimentaram um evento cardiovascular fatal ou não fatal, podendo concluir que indivíduos com médias de PA noturna elevadas estavam com risco aumentado para mortalidade mesmo depois de considerar as diferenças em sexo, idade e outras variáveis.

Em metanálise realizada por Fagard e col.⁹ sobre dados individuais de 3.468 indivíduos com tempo médio de seguimento de aproximadamente seis anos, concluíram que a PA noturna é em geral melhor preditor de resultado para mortalidade do que a PA diurna elevada em pacientes hipertensos, e a relação da PA dia-noite prediz mortalidade mesmo após ajuste para PA de 24 horas. Os resultados foram semelhantes para homens e mulheres assim como para pacientes jovens e em mais velhos e também para pacientes hipertensos tratados e não tratados.

2.4 Sono normal

Define-se o sono como “estado fisiológico caracterizado por abolição da consciência e aumento do limiar de resposta a estímulos do meio ambiente”. Pela reposição intracelular de ATP o sono restaura as condições que o cérebro apresentava no início da vigília²³. Em 1935 surgiu à primeira tentativa em estagiar o sono²⁴. Sabe-se que o hipotálamo é o principal regulador sono-vigília²⁵. Desta forma a polissonografia (PSG) permite visualizar a arquitetura de uma noite de sono seu caráter cíclico dos processos do sono e a alternância dos estágios do sono.

A caracterização das fases do sono pode ser feita com base em três variáveis fisiológicas aferidas por eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG) e eletromiografia (EMG). O EEG mostra uma sucessão ordenada e cíclica de ondas cerebrais de diferentes amplitudes e frequências que marcam a variação entre os quatro estágios do sono não-REM (NREM) e para o sono REM (do inglês, *rapid eye movements*), descrevendo uma arquitetura característica, com proporções definidas de cada estágio que variam segundo a faixa etária²⁶, podendo cada ciclo durar em média de 90 a 110 minutos.

2.4.1 Vigília

Na vigília temos atividade rápida no EEG cortical e quanto maior a atividade cortical, menor a amplitude do EEG, apresentando ritmos alfa e beta e elevação do tônus muscular na EMG. Vários mecanismos neurais estão envolvidos na geração e manutenção do ciclo vigília-sono. Os diversos elementos neurais encontram-se no tálamo, tronco encefálico, hipotálamo e prosencéfalo basal fazendo agir diversos neurotransmissores. Em 1949 Moruzzi e Magoun²⁷

verificaram que através da estimulação elétrica da formação reticular induzia-se a vigília e a ativação cortical.

Existem pelo menos duas vias que se projetam ao córtex cerebral: via dorsal (talamocortical) inerva o tálamo, usa o glutamato como neurotransmissor excitatório, via ventral (extra-talâmica) inerva o hipotálamo e prosencéfalo basal, tem a acetilcolina como principal neurotransmissor. Estas duas vias ativam o córtex através de dessincronização, produzindo atividade de alta frequência no EEG, enquanto a sincronização destas vias produz a formação de fusos e sono de ondas lentas. A acetilcolina classificada como neurotransmissor colinérgico participa da dessincronização cortical, noradrenalina, dopamina, serotonina neurotransmissores monoaminérgicos estimulam e aumentam a ativação cortical e o alerta. Além de neurotransmissores existem peptídios que participam da ativação cortical. As hipocretinas também chamadas de orexinas têm importante papel no comportamento alimentar, na promoção da vigília, atividade motora e funções neuroendócrinas²⁸.

2.4.2 Sono NREM

Em humanos, divide-se o sono NREM em quatro estágios. Cada estágio é reconhecido por características específicas de ondas no eletroencefalograma, sendo que cada estágio é numerado de acordo com o aparecimento seqüencial, que vão do sono mais superficial, estágio 1, até o mais profundo, que apresenta ondas delta que é o estágio 4.

Jouvet e col.²⁹ em 1960 identificaram os neurotransmissores que participavam do ciclo vigília-sono. Foram identificados os neurônios monoaminérgicos na formação reticular e suas projeções para o sistema nervoso. A adenosina, um neuromodulador inibitório do sistema nervoso central, age sob várias redes neurais, como nos sistemas colinérgicos e

monoaminérgicos. Acredita-se que a adenosina tem papel na geração do sono de ondas lentas.

Estágio N1

O estágio N1 representa a transição da vigília para o sono. O EEG passa a mostrar ondas teta, apresenta movimentos lentos dos olhos e redução da eletromiografia. Neste estágio a respiração encontra-se irregular podendo apresentar padrão crescente-decrescente tendo em vista os ciclos de sono e vigília. Este estágio é a transição entre a vigília e o estágio N2 do sono, podendo corresponder de 5 até 10% do tempo de sono. EEG apresenta ondas cerebrais de baixa voltagem, com variação de 2 a 7cps, chamadas ondas teta.

Estágio N2

O estágio N2 é o mais persistente, ocorre ao longo de toda a noite por períodos variáveis e corresponde de 45 a 55% do tempo de sono. Fusos e complexos K caracterizam o estágio N2, sobrepondo-se ao ritmo teta de fundo. A eletromiografia se reduz e os olhos permanecem imóveis. As ondas do complexo K do EEG propagam-se no eletrooculograma, mas estão em fases. A respiração torna-se mais regular que na vigília ou estágio N1. Os complexos K consistem de uma onda bifásica de grande amplitude. Os fusos são uma seqüência de 5 a 7 ondas com 12 a 15Hz em forma de “crescendo-decrescendo”.¹⁸ Têm duração de dois segundos e ocorrem em média três a cinco vezes por segundo e ocorrem em média 3 a 5 vezes por minuto. Como o estágio N1 pode aparecer por alguns minutos e dar lugar a vigília novamente, sem que a pessoa perceba que acordou, considera-se o estágio N2 como o verdadeiro início do sono NREM.

Estágio N3: Sono de ondas lentas

O início do sono de ondas lentas é gradual e é caracterizado pela lentificação da frequência das ondas cerebrais no EEG, após quinze a vinte minutos de sono surgem no EEG ondas delta. No sono de ondas lentas a eletromiografia encontra-se reduzida assim como o fluxo sanguíneo e a utilização de glicose, tem-se ausência de movimentos oculares e a respiração permanece regular.

Ocorre uma inibição dos sistemas ativadores do tronco encefálico, hipotálamo e prosencéfalo basal. Também ocorre uma mudança do modo de operação de disparos tônicos e rápidos para disparos fásicos e lentos, refletidos pelos fusos e atividades de ondas lentas no EEG.

2.4.3 Sono REM

No sono REM o EEG apresenta ritmo teta podendo apresentar ondas em dente de serra, caracterizadas como ondas de baixa voltagem, já a EMG atinge seu nível mínimo podendo ser observada com a redução acentuada da eletromiografia mentoniana. O sono REM ocorre em ciclos de 90 minutos, e é caracterizado pela presença de sonhos. Observam-se movimentos oculares rápidos como ondas em oposição de fase, os períodos em que estão ocorrendo movimentos oculares denominam-se REM fásico, e os períodos sem movimentos em que persiste apenas a atonia denominam-se REM tônico. A respiração torna-se irregular, e esta característica aparece antes mesmo de surgirem os movimentos oculares que sinalizam o estágio REM.

A frequência cardíaca e a pressão arterial tornando-se variáveis durante este estágio, a pressão arterial flutua consideravelmente, porém se encontra geralmente aumentada de 4 a 6% acima dos valores encontrados no estágio de sono de ondas lentas.

2.5 Distúrbios respiratórios do sono: apneias e hipopneias

A *American Academy of Sleep Medicine* (1999)³⁰ define apneia por diminuição do fluxo respiratório a $\leq 10\%$ do basal, ou parada do fluxo aéreo por mais de 10 segundos. A *American Academy of Sleep Medicine* em 2007 definiu hipopneia como a redução do fluxo aéreo em $\geq 30\%$ do basal, associada a 4% de queda na saturação de oxigênio. As hipopneias também podem ser denominadas como redução do fluxo em $\geq 50\%$ do basal, associada a 3% de queda de saturação de oxigênio.

As apneias podem ser de três tipos:

Apneia central – quando não ocorre fluxo aéreo nem movimentos respiratórios, sendo geralmente decorrente de fatores neurológicos que prejudicam o automatismo ventilatório do tronco cerebral, ocorre principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca^{31,32}.

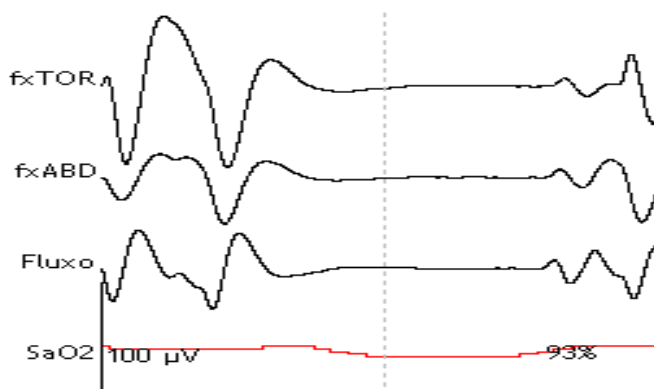


Figura 1. Apneia central

Apneia obstrutiva – ocorre parada do fluxo aéreo, persistindo movimentos respiratórios sendo geralmente decorrente de fatores mecânicos que impedem a passagem de ar pelas vias aéreas superiores.

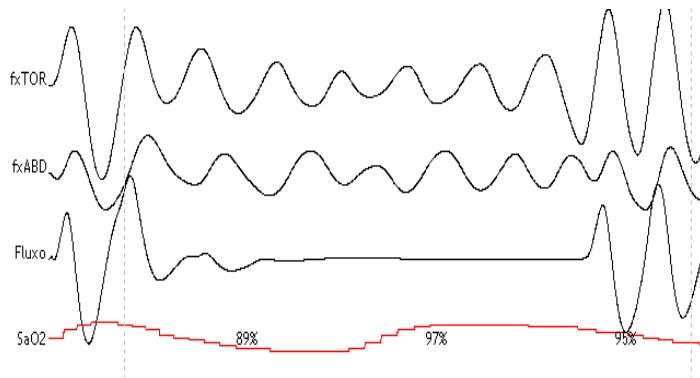


Figura 2. Apneia obstrutiva

Apneia mista – inicia-se com um apneia central e termina com movimentos respiratórios característicos da apneia obstrutiva.

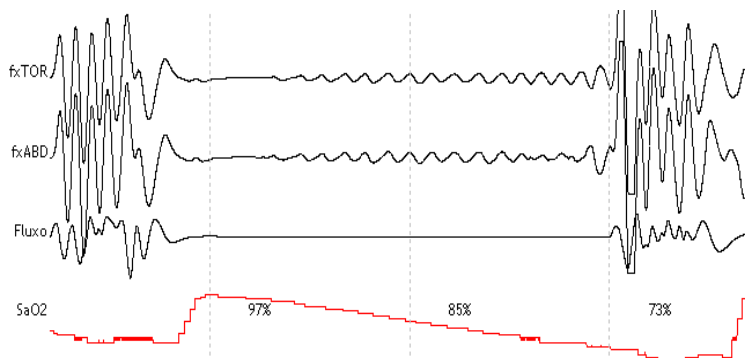


Figura 3. Apneia mista

O mesmo indivíduo apresenta mais de um tipo de apneia, a classificação para este indivíduo é conforme o tipo de apneia predominante. Sendo que a apneia obstrutiva representa mais de 90% dos casos^{33,34}.

O índice de apneias hipopneias (IAH) é a soma das apneias e hipopneias dividido pelo tempo de registro polissonográfico. A gravidade da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono é definida de acordo com o IAH por hora. São considerados sem SAHOS indivíduos

com IAH < 5. Leve quando na PGS o IAH é ≥ 5 até 15; moderada com IAH >15 até ≤ 30 e grave quando o IAH >30.

Desta forma a SAOS caracteriza-se por diversos episódios de cessações do fluxo respiratório durante o sono, estes episódios de forma cíclica causam hipoxemia e hipercapnia arterial importante. A apneia termina com um despertar passageiro autonômico ou cortical este ciclo leva a fragmentação do sono, e sabe-se que o sono desta forma perde sua arquitetura normal, altera os estágios do sono e gera respostas acentuadas do sistema nervoso autônomo³⁵.

Os eventos respiratórios obstrutivos repetitivos têm como consequência alterações nas variáveis hemodinâmicas e a atividade autonômica oscila entre períodos de normalidade ventilatória e períodos de obstrução. A SAOS combina índice de apneias e hipopneias (IAH) maior que 5AH por hora de sono, acompanhado de queixa de sonolência excessiva e sonolência diurna. Aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial ocorrem de 5 a 7 segundos após o final da apneia, coincidindo com microdespertar, o pico da ventilação e o nadir da saturação.

Os sinais e sintomas mais comuns da apneia do sono são ronco, sonolência diurna excessiva, além de pausas respiratórias testemunhadas por companheiros durante o sono. A escala de sonolência de Epworth³⁶ avalia a probabilidade de adormecer em oito diferentes situações, ativas e passivas. O escore alcança valor máximo de 24 sendo considerados valores anormais acima de 10.

O diagnóstico da SAOS apresenta tanto sintomas subjetivos como sono perturbado, sonolência diurna excessiva, presença de eventos respiratórios obstrutivos registrados pela polissonografia mais de cinco eventos respiratórios obstrutivos por hora de sono. O achado de

mais de 15 eventos\hora também caracteriza diagnóstico de apneia do sono mesmo na ausência de sintomas.

2.6 Associação entre distúrbios respiratórios do sono e alterações pressóricas

Somam-se evidências crescentes de que a SAOS é um importante fator envolvido na ocorrência de doenças cardiovasculares. Entre as complicações cardiovasculares comprovadamente associadas a SAOS destacam-se a HAS^{37,38,39,40,41,42}. Além disso, a prevalência de apneia do sono é mais alta em populações com DCV⁴³, insuficiência cardíaca^{44,45}, doença arterial coronariana^{46,47}, arritmias cardíacas^{48,49}, redução da variabilidade cardíaca⁵⁰, fibrilação atrial^{51,52}, acidente vascular cerebral^{53,54,55} e morte súbita⁵⁶.

Além de ser citada em primeiro lugar entre nove causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica (HAS)³⁸ a associação entre HAS e a SAOS foi difícil de ser estabelecida em função dos fatores comuns entre as duas doenças como idade, obesidade e consumo de álcool, confundindo a eventual relação de causa-efeito dificultando a distinção entre as consequências diretas da apneia do sono e do seu papel no agravamento da doença cardiovascular concomitante⁵⁷. Contudo, o papel independente da SAOS na morbidade e mortalidade cardiovascular está bem estabelecido^{58,59}. E foi a partir de 1994 que foram publicados os primeiros estudos populacionais que controlaram possíveis fatores de confusão como idade, sexo e índice de massa corporal⁶⁰.

As primeiras evidências da associação entre SAOS e HAS foram relatadas por Lavie e col.⁶¹, que após estudar 50 indivíduos hipertensos de ambos os sexos, com idades entre 30 e 60 anos, encontraram apneia do sono em 26% dos indivíduos. Um ano após Fletcher e col.⁶², estudou 46 indivíduos hipertensos do sexo masculino comparou com 34 controles, encontraram IAH >10 AH/hora em 30% dos hipertensos contra 7% dos controles.

O estudo *Sleep Heart Health Study*^{40,63}, uma coorte prospectiva iniciada em 1995 utilizou pacientes de Framingham e de outras coortes. Analisou domiciliarmente 6.132 indivíduos e os acompanhou por três anos, detectando uma forte associação independente entre a SAOS e a incidências de HAS. Quando em estudo transversal de 2677 indivíduos demonstrou associação expressiva entre SAOS e HA, em análise por regressão logística ajustada para fatores confundidores, identificou que o risco de HA aumenta 11% para cada aumento de 10 pontos no IAH⁶⁴.

No *Wisconsin Sleep Cohort Study*^{41,65} que de um grupo de 1.069 indivíduos, acompanhou por pelo menos quatro anos 709 indivíduos com estudo polissonográfico e MAPA. Identificou uma associação positiva e aumento linear significativo na pressão arterial diurna com o aumento do IAH tipo dose-resposta. Também trouxe a evidência de que IAH considerado normal, variando de 0.1 e 4.9 por hora é suficiente para aumentar o risco de desenvolvimento de HAS em 42%.

Em 1997 estudo de Young e col.⁶⁶ um dos mais citados na literatura, demonstrava que a prevalência de SAOS na população em geral era em torno de 2% nas mulheres e de 4% nos homens, já estudo em pacientes hipertensos demonstravam prevalência de apneia do sono de até 50%⁶⁷. Recente estudo de grupo brasileiro⁶⁸ avaliou a prevalência da SAOS em população adulta de São Paulo aproximadamente 1.042 indivíduos, com idade entre 20 e 80 anos, 55% mulheres e 60% de indivíduos com IMC > 25 Kg/m². Apneia do sono foi observada em 32,8% sugerindo que o distúrbio é bem mais comum do que se pensava. Também mostraram que 1% das mulheres de 20 a 30 anos apresentaram IAH > 5 e acima dos 70 anos 94% das mulheres apresentavam IAH acima desses limites. Nos pacientes com HAS a prevalência da SAOS é ainda maior. Nos hipertensos a prevalência varia entre 38 e 56% e pode chegar a 82% em indivíduos com HAS refratária.

Pacientes com SAOS podem apresentar hipertensão arterial diastólica isolada como primeira manifestação de HAS^{69,70}. Na prática clínica, é comum observar HAS, principalmente na sua forma refratária com SAOS⁷¹. Gonçalves e col.⁷² confirmaram esta hipótese em estudo caso-controle demonstrando que 71% dos indivíduos com hipertensão resistente em tratamento convencional, em uso de três drogas apresentaram apneia do sono grave. No grupo controle de hipertensos controlados esta proporção foi de 38%. Essa diferença é estatisticamente significativa e indica que os indivíduos com hipertensão resistente têm risco quase cinco vezes maior de terem SAOS.

As elevações passageiras da PA em pacientes com apneia do sono podem ser consequência de três fenômenos: hipoxemia, despertar repetido e aumento da negatividade da pressão intratorácica. Os despertares estão relacionados ao aumento súbito do tono simpático e da PA, sendo que maiores elevações da PA são observadas no momento do despertar assim que termina uma apneia. Esta ativação simpática é confirmada pelos níveis aumentados de norepinefrina no sangue e por registro eletroneurográfico da atividade do simpático no nervo fibular. A hipoxemia e acidose estimulam os quimiorreceptores carotídeos levando a vasoconstrição e conseqüente aumento da resistência vascular periférica. Alguns estudos mostram que a adaptação à hipoxemia pode alterar os quimiorreceptores carotídeos, a sensibilidade central à hipóxia, além de uma maior quimiossensibilidade periférica, tendo como efeito hipertensão mantida. Pressões inspiratórias mais negativas já que oclusões da via aérea podem afetar o retorno venoso e a fração de ejeção, levando a mudanças da PA⁷³.

Descrevem-se os mecanismos da HAS em pacientes com SAOS como multifatoriais. Zamarron-Sanz e col. encontraram os níveis de marcadores da função endotelial elevados⁷⁴. Carlson e col. descrevem a diminuição da sensibilidade do barorreflexo como uma das causas possíveis para o surgimento de HAS em indivíduos com apneia do sono⁷⁵. Estudo de grupo

chinês relata que indivíduos com SAOS apresentam níveis reduzidos de óxido nítrico, o que expõe estes indivíduos a risco maior de doenças cardiovasculares⁷⁶.

O ritmo circadiano da atividade autonômica desses pacientes foi estudado por Noda e cols. que encontraram elevação da atividade simpática, no período noturno e diurno, acompanhado com supressão na atividade parassimpática pela manhã⁷⁷. Esses mecanismos tentam explicar os episódios noturnos de hipertensão, durante a apneia do sono e sua relação com a condição clínica da HAS.

O conjunto das evidências apontam para uma relação direta entre aferições pressóricas aferidas pela MAPA durante o sono e eventos cardiovasculares. No entanto, a demonstração da relação entre SAOS e HAS indicam que distúrbios da arquitetura e das diferentes fases do sono podem ser determinantes desta relação. Insere-se nesse contexto uma correta decomposição dos diferentes estágios do sono e suas respectivas alterações pressóricas. Indivíduos com apneia do sono são modelos humanos que propiciam uma melhor análise sobre esta questão, pois estariam acentuadas, nessa condição clínica, as possíveis diferenças pressóricas nos respectivos estágios do sono.

Um melhor entendimento do comportamento pressórico, utilizando-se instrumento habitual da prática clínica como a MAPA poderia auxiliar em futuras intervenções terapêuticas. E melhor ainda se for possível identificar e corrigir as medidas da MAPA noturna para o verdadeiro período em que o indivíduo encontra-se dormindo. O estudo realizado por Lenz⁷⁸ em 2006 que deu origem ao presente estudo foi o primeiro na literatura identificar o momento exato da coleta da medida da MAPA desmembrando o período do sono em suas diferentes fases com respectivas médias pressóricas. Tal abordagem abriria perspectiva para intervenções nas incidências específicas que ocorrem durante o período do sono. Em 36 indivíduos portadores de SAOS realizou-se PSG e MAPA durante o período de

sono. Assim foi possível identificar as médias pressóricas durante o período total de sono, durante os períodos de acordar, de despertar e nos períodos REM e NREM. Concluiu-se que as médias pressóricas do período total de sono eram significativamente maiores que nos períodos considerados de sono real. Demonstrou-se assim que despertares que ocorrem na maioria dos indivíduos, principalmente aqueles com SAOS, poderiam contribuir de forma significativa para a elevação pressórica durante o período total de sono. Entretanto, considerando-se que o protocolo utilizado contemplou apenas duas medidas de PA por hora, identifica-se que durante os períodos de sono REM houve um número limitado de aferições pressóricas, apenas uma em média.

Considerando tais aspectos desenvolveu-se o presente estudo com protocolo mais intenso de aferição pressórica durante a realização da PSG estabelecendo-se os seguintes objetivos.

3. Objetivos

Objetivo Geral

Investigar as médias pressóricas nas diferentes incidências que ocorrem durante o período de sono em indivíduos com SAOS.

Objetivos Específicos

1. Descrever as médias pressóricas durante o período total de sono, período do sono em que o indivíduo encontrava-se acordado no momento da aferição, período do sono em que o indivíduo despertou no momento da aferição, período do sono em que o indivíduo encontrava-se realmente dormindo no momento da aferição e as médias nos estágios NREM e REM do sono.
2. Descrever as diferenças pressóricas entre as incidências que ocorrem durante o sono considerando-se as seguintes comparações: as medidas da MAPA do sono total de maior e menor atividade simpática que são os despertares e período real do sono dormindo; comparação entre as médias do sono total de maior atividade simpática, acordar, despertar e sono REM.
3. Identificar as reais causas de despertares durante a realização da MAPA.

Referências

- ¹Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras de Cardiol 2006 Fev:1-48.
- ²Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq. Bras. Cardiol 2010;95:1-51.
- ³Mancia G, De Backer, Dominiczak A, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal Hypertension 2007;25:1105-87.
- ⁴Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. B da saúde da SSMA-RS 1985;12:2-72.
- ⁵Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Arq Bras Cardiol 1994;63:473-79.
- ⁶Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Preto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13.
- ⁷IV Diretriz para o uso da monitorização ambulatorial e II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial. Arq Bras Cardiol 2005;85.
- ⁸Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2008 Jul;26(7):1290-9. Review.
- ⁹Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2008 Jan;51(1):55-61.
- ¹⁰Sega R, Facchetti R, Bombelli M, *et al.* Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
- ¹¹Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.

- ¹²Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235–41.
- ¹³Logan AG. Ambulatory blood pressure monitoring: its time to move on! *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2000-2.
- ¹⁴Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic Changes during sleep. *J Appl Physiol*. 1967;22(5): 867-73.
- ¹⁵Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic Changes during sleep in hypertensive patients. *Circulation* 1969;39(6):785-90.
- ¹⁶O'Brien, Sheridan J, O'Maley K. Dippers and Non-dippers. *Lancet*, 1988.
- ¹⁷Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997 Nov;10(11):1201-7.
- ¹⁸Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996 Jan;27(1):130-5.
- ¹⁹Verdecchia P.; et al. Dippers versus non-dippers. *J. Hypertens* 1991; Suppl. 9(8): S42-4.
- ²⁰Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure : the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-89.
- ²¹Cuspidi C, Meani S, Sala C, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A, et al. How reliable is isolated clinical hypertension defined by a single 24-h ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens* 2007; 25:315–20.
- ²²Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28:2036–45.
- ²³Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev*. 2002;6(4):321-32.
- ²⁴Loomis AL, Harvey EN, Horbart G. Further observations on potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;82:198-200.

- ²⁵Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Neuroscience Rev* 2002;3:591-605.
- ²⁶Martinez D. *Prática da medicina do sono*. São Paulo, BYK, 1999:27-28.
- ²⁷Moruzzi G, Magoun HW. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455.
- ²⁸Yamanaka A, Tsunematsu. New approaches for the study of orexin function. *J. Neuroendocrinol* 2010;22(7):818-24.
- ²⁹Jouvet M. Recherches sur les structures nerveuses et les mechanisms responsables des different phases du sommeil physiologique. *Arch Ital Biol* 1962; 100;125-206.
- ³⁰AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22:667-89,1999.
- ³¹Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II : central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-26.
- ³²Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Resp*. 2007;4:63-69.
- ³³Guilleminault C, Partinen M. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome Clinical Research and Treatment*.; 1988.
- ³⁴Butkov N. *Atlas of clinical polysomnography*. Synapse Media Ashland, OR, 1996.
- ³⁵Bhadriraju S, Kemp CR Jr, Cheruve M, et al. Sleep apnea syndrome: implications on cardiovascular diseases. *Crit Pathw Cardiol*. 2008;7(4):248-53.
- ³⁶Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Med* 2003;4:195-99.
- ³⁷Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160:2289-95.
- ³⁸Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA*. 2003; 289: 2560-72.
- ³⁹Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- ⁴⁰Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing,

Sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.

⁴¹Peppart PE, Young T, Palta M, *et al.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000; 342:1378-84.

⁴²Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010 Apr 15;105(8):1135-9.

⁴³Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):203-20.

⁴⁴Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Mathias W Jr, Krieger EM, Júnior RF, Negrão CE, Lorenzi-Filho G. Day-night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart failure with and without sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2009 Nov 16.

⁴⁵Chan J, Sanderson J, Chan W, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest.* 1997;111:1488-93.

⁴⁶Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev.* 2008;12(1):19-31.

⁴⁷Nelson CA, Wolk R, Somers VK. Sleep-disordered breathing: implications for the pathophysiology and management of cardiovascular disease. *Compr Ther.* 2005 Spring;31(1):21-7.

⁴⁸Leung, RS. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):324-38.

⁴⁹Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, *et al.* Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9:471-72.

⁵⁰Wang W, Tretriluxana S, Redline S, Surovec S, Gottlieb DJ, Khoo MC. Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res.* 2008;17(3):251-62.

⁵¹Asirvatham SJ, Kapa S. Sleep apnea and atrial fibrillation: the autonomic link. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2084-6.

⁵²Gami AS, Pressman G, Caples SM, *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364–67.

⁵³Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, *et al.* Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003;26:293-97.

- ⁵⁴Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 25.
- ⁵⁵Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
- ⁵⁶Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1206-14.
- ⁵⁷Fava C, Montagnana M, Favalaro EJ, Guidi GC, Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):280-97.
- ⁵⁸Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8): e 1000132.
- ⁵⁹Pepperell JC, Davis RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2002 Jun;6(3):157-73.
- ⁶⁰Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Am Intern Med* 1994;120:382-88.
- ⁶¹Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76.
- ⁶²Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med* 1985;103:190-95.
- ⁶³Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 19–25.
- ⁶⁴Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951-57.
- ⁶⁵Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
- ⁶⁶Young T, Peppart PE, Palta M, *et al*. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157:1746-52.
- ⁶⁷Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3: 209-15.

- ⁶⁸Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010; 11 (5): 441-6.
- ⁶⁹Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens.* 2003; 16 (3): 236-9.
- ⁷⁰Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005; 23 (3): 521-7.
- ⁷¹Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mecanismos e tratamento da hipertensão arterial refratária. *Arq. Bras. Cardiol* 2007; 88: 6.
- ⁷²Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132(6):1858-62.
- ⁷³Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90 (1):47-112.
- ⁷⁴Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res.* 2006 May; 37(4):552-5.
- ⁷⁵Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*1996; 154(5):1490-6.
- ⁷⁶Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1;169(3):348-53.
- ⁷⁷Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *JHypertens* 2000;18:539-44.
- ⁷⁸Lenz MC, Martinez D. Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2007 Feb;12(1):9-15.
- ⁷⁹Rechtschaffen A, Kales AA. *Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washinton, DC: Public Health Service, 1968.

6. Artigo em inglês

Intensive ambulatory blood pressure monitoring in individuals with sleep apnea

Laura Rahmeier¹, Denis Martinez², Miguel Gus³

¹ Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

² Cardiology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA); Sleep Clinic Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Cardiology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

ABSTRACT

BACKGROUND: Nocturnal blood pressure monitoring is an important therapeutic parameter for improving cardiovascular prognosis. Previous study do not adequately compared to the average pressure in the different complications of the sleep.

AIM: To investigate the blood pressure averages in the different incidences that occur during the sleeping period in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

METHODS: The study recruited 16 patients, 13 men, all with suspected sleep apnea who underwent diagnostic polysomnography and who agreed to participate in the study, using ambulatory blood pressure monitor (Spacelabs 90207) during the polysomnography. A microphone attached to the blood pressure monitor recorded its sounds of the activity of the monitor and to permit the classification of each measurement of the monitoring of the blood pressure during awakening or the sleep electrographic determined. The systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were compared in the stages, awake, arousal and REM sleep.

RESULTS: The average age was 38 ± 11 years, body mass index (BMI) 32 ± 8 kg/m², apnea-hypopnea index (AHI) 28 ± 34 AH/h. There was no significant difference in the (SBP) and (DBP) when compared only the periods of the highest sympathetic activity. When comparing the period of awakening and the sleep (highest and lowest sympathetic activity, respectively) there was a significant difference in DBP (84.2 ± 12.4 mmHg versus $78, 8 \pm 13$, P

= 0.035). There was also a tendency toward significance in relation to SBP (147.9 ± 10.4 mmHg versus 140.7 ± 18.2 mmHg, $P = 0.095$).

CONCLUSION: The sleep is made up of different stages that may have significant differences in blood pressure. This finding could have implications in the evaluation of a more detailed influence of the nocturnal blood pressure on the cardiovascular prognosis, from new therapeutic interventions considering, not only the sleep as a whole, but also its different phases and events.

Key Words: Hypertension, sleep, ambulatory blood pressure monitoring.

INTRODUCTION

The high blood pressure is a risk factor for the developing of cardiovascular complications. Considering the continuous relationship between systolic and diastolic blood pressure and the cardiovascular risk, the hypertension could explain 40 to 60 % of the incident cases of stroke and acute myocardial infarction.¹

The ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is an increasingly important tool in the management of hypertension, since it offers a more accurate measure of the usual pressure. Thus, blood pressure values obtained by ABPM during the sleep cycle allow us to establish a variation profile of the blood pressure, being the 24-hour measurements a more accurate way to determinate the cardiovascular risk.

The meaning of the phenomenon of the sleep on the blood pressure began to be investigated from the 60's with studies in normal and hypertensive patients.^{2,3} Several studies showed evidences of association between hypertension and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), which the increased blood pressure during the sleep increased the cardiovascular damage.^{4,5,6,7,8}

The sleep is considered as a period resulting from the sum of stages that may have different physiological aspects. The period REM (rapid eye movement) and the arousals are composed of greatest in heart rate variation and blood pressure fluctuation, on the other hand, during slow-wave sleep is a restorative cardiovascular period.^{9,10,11}

Considering these aspects, we developed this study in individuals with OSAS in order to check the pressure differences in the various abnormal alterations that occur during sleep.

METHODS

Patients

Patients underwent in-laboratory full-night polysomnography (PSG) and blood pressure monitoring simultaneously, with suspected sleep apnea were invited to participate. Patients in use of antihypertensive drugs and medicines with central nervous system effect, chronic diseases, recent episode of coronary heart disease or stroke were excluded, as well, subjects who refused to sign the consent form or demonstrated poor understanding of the proposed procedures. The consent form was read to the patients and possible doubts were clarified, and patients were instructed to maintain their usual activities during 24 hours blood pressure monitoring (ABPM). Patients filled forms with a sleep questionnaire and the Epworth sleepiness scale (ESS). The research protocol was approved by the Institutional Ethics Committee.

Sleep Studies

Polysomnography was recorded from 23 PM to 7 PM on a polygraph (BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brazil), with record electroencephalogram (EEG; C3-A2 e C4-A1), right and left electroculogram (EOG), submental and right and left tibialis anterior electromyography (EMG) and electrocardiogram (ECG). Respiratory parameters were assessed by inductance plethysmography (Respirtrace, AMI, NY) through thoracic and abdominal sensors calibrated using isovolume maneuvers, and semi-quantitative measures of nasal airflow with pressure transducer connected to nasal cannula. The pulse oximeter was placed on the middle finger to continuously measure the arterial oxygen saturation (BCI, Smiths Medical PM, WI). The body position and movements were recorded by position sensors and monitored by video. All records were stored on computer and scored was in 30-second epochs by trained technicians and board-certified physicians, following the criteria of Rechtschaffen e Kales.¹² Sleep efficiency was calculated as the percentage of time asleep over total procedure time. Apnea-hypopnea index (AHI) was calculated dividing number of events per hours of sleep.

Arousal was defined as a transient α – electroencephalogram activity lasting 3 seconds or longer, preceded by at least 10 seconds of sleep. In REM sleep, an arousal had to be

accompanied by increase in submental EMG activity. Awakening was defined as appearance of α wave and increase in EMG for 15 seconds or longer, preceded by at least 10 seconds of sleep. If an awakening occurred in the epoch elapsing from the beginning to the end of the blood pressure monitoring monitor recordable activity (typically, 30-60 seconds) reading was classified as in awakening. For each arousal or awakening was determined duration, the behavior of the EEG and EMG, and was tempted to recognize the cause of awakening.

Blood pressure measurements

ABPM was performed with a Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA). A microphone was attached to the ABPM to record the characteristic sounds of the monitor activity in one channel of the polygraph. The monitor was programmed to record measurements each 20 minutes from 7 to 23h and each 10 minutes, 23 to 7h. After 24h of ABPM the monitor was returned and each blood pressure measurement from the ABPM reported classified in daytime and nocturnal. After the PSG sleep staging, the classification night (sleep-total) was divided into additional categories. Readings of blood pressure in sleep-total was classified in REM, non REM sleep, arousal, awake and asleep. We considered for the absence of mean, the overall overage of such event.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using a statistical package (SPSS, Statistical Package for Social Sciences, Version 16.0; SPSS, Chicago, IL). Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The difference between the averages obtained during blood pressure monitoring, were compared using Student's paired t-test. Analysis of variance for repeated measurements (ANOVA) with Bonferroni correction were utilized to compare systolic and diastolic blood pressure during nighttime sleep, awake and asleep. Findings with probability of alpha error $< 5\%$ were considered significant.

RESULTS

The means of anthropometric and polysomnographic characteristics are described in Tables 1 and 2. There were predominance of young males and obese. All patients were diagnosed with OSAS. Mild, moderate and severe OSAS were found in 7, 5, and 4 patients, respectively. Twelve participants showed excessive sleepiness in the ESS.

All subjects successfully completed the PSG with at least six hours of simultaneous recording of the ABPM. The ABPM data recorded on average 44 ± 8 and 45 ± 3 of daytime and nighttime measurements, respectively. Note that with the proposed protocol for the performance of ABPM, it was able to obtain more than one measurement in all periods. Systolic and diastolic blood pressure averages obtained from 24-hour ABPM, were 143 ± 16 mmHg and 84 ± 12 mmHg. The minority of the sample were classified as dippers, and a few participants reported that ABPM disrupted the sleep.

Table 3 describes the number of patients and measurements that occurred during each nocturnal additional categories, and averages of systolic and diastolic 24 hours ABPM. It is important to emphasize that even in short sleep stages, such as arousals and the REM stage, there were, on average, more than two measurements. We obtained blood pressure measurements of 14, 16, and 16 patients in REM stage, NREM, and asleep, respectively. Fifteen patients were awake during measurement and 11 patients had measurements with the arousals. Considering only the periods of highest sympathetic activity, there were no differences in the SBP and DBP (Table 4), and comparing periods of highest and lowest sympathetic activity, there was a significant difference in the DBP. There was no statistically significant difference in the SBP, despite the absolute difference of 7.2 mmHg (Table 5).

DISCUSSION

Several studies demonstrated associate the OSAS with hypertension.^{13,14,15} However, the most analyzed blood pressure measures only during day and night, instead of consider different sleep stages. Our study attempted to fill the gap found in the literature and demonstrated that the blood pressure during the different phases of the sleep may have significant differences.

In the meta-analysis of four prospective studies conducted in Europe, Fagard et al.¹⁶ demonstrated that the systolic blood pressure during wakefulness and sleep period constitute stronger prognostic for cardiovascular mortality, coronary heart disease and stroke, independently of the blood pressure of the clinic.

Our investigation identified the exact moment of blood pressure measurement of the during sleep period, and we defined, more precisely, the real moment of the sleep in which the patient was asleep. The results of SBP and DBP were analyzed in the sleep period in which the patient was awake at the time of the measurement by the ABPM, asleep, with arousals, NREM and REM sleep. We found significant differences in SBP and DBP when comparing phases of higher and lower blood pressure activity, such as the arousals. These results indicate that our design was more effective than another longitudinal studies,¹⁷ since we analyzed more accurately blood pressure during the sleep.

Lenz and Martinez¹⁸ was the first in the literature to identify the exact moment of ABPM measurement during different sleep periods. PSG and ABPM were performed during the sleep in 36 individuals with OSAS. It was concluded that the average pressure of the total sleeping period were significantly higher than the periods of sleep considered real, contributing for intervention in specific alterations that occur during the sleep had a limitation. However, this study had a important limitation. The reduced nocturnal measurements in some stages, mainly in REM sleep. Thus, our study tried to overcome this methodological difficulty, including an intensive measurements (14 ± 1 to 45 ± 3 sleep measurements).

Studies have shown that errors in defining precisely the sleep period result in a combination of wakefulness and sleep pressures leading to a possible overestimation of the nocturnal blood pressure.^{19,20,21} In the present study, when comparing the measurements of the ABPM to the total sleep of highest and lowest pressure activity which are the arousals and the actual period of sleep, we found that apparently there was a difference in the averages of 7 mmHg in the systolic blood pressure and 6 mmHg in the diastolic blood

pressure. The lack of formal statistical significances between some comparisons was due to lack of statistical power, since our sample was restricted to 16 individuals with OSAS.

Individuals with OSAS could be a good human experimental model to evaluate the pressure differences that would occur during the phases of the sleep. Recurrent episodes of airway obstruction may trigger mechanisms by which OSAS promotes the increase of the blood pressure, which according to the literature, involve neuro-humoral activation, alteration of the chemoreflex, decrease of the baroreceptor sensitivity, endothelial dysfunction, among others.²² Therefore, there are evidences that OSAS is an important involved factor in the occurrence of cardiovascular diseases.^{23,24,25}

Our study confirms the finding that the average blood pressure the REM exceeds the NREM sleep, and it is usually 4-6% above the values of the sleep of slow-waves. Our study had on average 5 ± 3 readings at this stage of the sleep, and this was only possible due to the intensive ABPM. In the REM sleep, sympathetic hyperactivity occurs with activity rates higher than those of wakefulness.²⁶ In our study, eleven patients had episodes of arousals at the time of the measurement by ABPM. It is known that the deeper and more continuous the sleep, the lower is the nocturnal blood pressure, so the arousals of the sleep cause an increase of the ventilation, heart rate and blood pressure.²⁷

Some limitations of this study should be considered. The small sample size, and the characteristics of the participants. Due to the protocol used in the ABPM, the participants could have been affected by the resulting arousals from intensive measurements. However, the findings of our study show that it is possible to analyze the blood pressure in the different stages of the sleep, which leads to a possible overestimation of the nocturnal blood pressure.

In conclusion, in this group of patients with OSAS, with a larger number of measurements by ABPM than those made in a previous study, the sleep period was analyzed from different stages that may have significant differences in the systolic and diastolic blood pressure, with relevant implications in more detailed evaluation of the influence of nocturnal blood pressure on cardiovascular prognosis. This finding would open the perspective of new therapeutic interventions considering, not the sleep as a whole, but its different phases and events.

TABLES

Table 1. Anthropometric characteristics of the study participants

	Mean ± SD
Sex (M\F)	(13\3)
Age (years)	38 ± 11
Body mass index (Kg/m ²)	32 ± 8
Neck circumference (cm)	42 ± 7
Waist circumference (cm)	103 ± 21

Table 2. Polysomnographic characteristics of the study participants

	Mean ± SD
Epworth sleepiness scale	13 ± 6
Apnea hypopnea index (events/h)	30 ± 36
REM	
Apnea hypopnea index (events/h)	28 ± 34
Time in apnea hypopnea REM (%)	22 ± 25
Time in apnea hypopnea (%)	17 ± 21
Lowest SaO ₂ (%)	84 ± 6
Maximal heart rate (%)	90.5 ± 2
Total time asleep (min)	471 ± 21
Sleep efficiency (%)	80 ± 11
Stages 3-4 NREM sleep (%)	10 ± 7
REM sleep (%)	11 ± 6

AH, apnea-hipopnea;REM,rapid eye movement sleep;NREM,nonrapid eye movement sleep.

Table 3. Mean and standard deviation of ambulatory blood pressure monitoring results

	Ambulatory blood pressure								
	Daytime	24-h	Nighttime – during PSG					NREM	REM
			Total	Awake	Arousal	Asleep			
Patients(n)	16	16	16	15	11	16	16	14	
ABPM readings(n)	44±8	93±9	45±3	8±7	2±3	35±5	33±5	5±3	
SBP (mmHg)	146±15	143±16	141±18	146±17	148±13	141±18	140±18	146±23	
DBP(mmHg)	89±13	84±12	80±13	83±14	84±15	79±13	79±13	82±16	

PSG: polysomnography; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure;
NREM: nonrapid eye movement sleep; REM: rapid eye movement.

Table 4. Comparison between means SBP and DBP considering only periods of increased sympathetic activity during sleep

	Awake	Arousal	REM	n	p
SBP(mmHg)	145,9±16,3	147,9±10,4	145,8±21,7	16	0,842
DBP(mmHg)	83,0±13	84,2±12,4	81,8±15,0	16	0,644

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; REM: rapid eye movement.

Table 5. Comparison means SBP and DBP between periods of high and low sympathetic activity during sleep

	Arousal	Asleep	N	p
SBP(mmHg)	147,9±10,4	140,7±18,2	16	0,095
DBP(mmHg)	84,2±12,4	78,8±13	16	0,035

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure;

REFERENCES

- 1.Mancia G, De Backer, Dominiczak A, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal Hypertension* 2007;25:1105-87.
- 2.Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic Changes during sleep. *J Appl Physiol.* 1967;22(5): 867-73.
- 3.Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic Changes during sleep in hypertensive patients. *Circulation* 1969;39(6):785-90.
- 4.Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76.
- 5.Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller III CC, Unger T - Repetitive, Episodic Hypoxia Causes Diurnal Elevation of Blood Pressure in Rats. *Hypertension* 1992;19:555-61
- 6.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206-52.
- 7.Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.
- 8.Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235–41.
- 9.Latreille V, Carrier J, Montplaisir J, Lafortune M, Gagnon JF. Non-rapid eye movement sleep characteristics in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci.* 2011 Jun 27.
- 10.Budhiraja R. The man who fought in sleep. Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med.* 2007 Jun 15;3(4):427-8.

11. Morgan BJ, Crabtree DC, Puloe DS, Badr MS, Toiber F, Skatrud JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol.* 1996;80:1627-36.
12. Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington, DC: Public Health Service, 1968.
13. Peppart PE, Young T, Palta M, *et al.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000; 342:1378-84.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al.* Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-95.
15. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing, Sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
16. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008 Jan;51(1):55-61.
17. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure : the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20:2183-89.
18. Lenz MC, Martinez D. Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2007 Feb;12(1):9-15.
19. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, *et al.* Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28:2036–45.
20. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension.* 2005;46:156 –61.
21. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348:2407–15.

22. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90 (1):47-112.
23. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):203-20.
24. Nelson CA, Wolk R, Somers VK. Sleep-disordered breathing: implications for the pathophysiology and management of cardiovascular disease. *Compr Ther.* 2005 Spring;31(1):21-7.
25. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Mathias W Jr, Krieger EM, Júnior RF, Negrão CE, Lorenzi-Filho G. Day-night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart failure with and without sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2009 Nov 16.
26. Sommers VK, Dyken ME, Mark A, Abboud F. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl Med* 1993;328:303-07.
27. Loredó JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep.* 2004;27:1097-103.

7. Considerações Finais

O período de sono é constituído de diferentes estágios que podem apresentar diferenças significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. Este achado poderia ter implicação na avaliação mais detalhada da influência da pressão arterial noturna sobre o prognóstico cardiovascular abrindo-se novas intervenções terapêuticas considerando-se, não o sono como um todo, mas sim suas diferentes fases e intercorrências.

Neste estudo investigamos as médias pressóricas nas diferentes incidências que ocorrem durante o período de sono em indivíduos com SAOS, através da monitorização ambulatorial intensiva da pressão arterial. Sendo possível observar que as aferições intensivas pela MAPA foram bem toleradas pelos participantes do estudo.

No presente estudo quando comparamos as medidas da MAPA do sono total de maior e menor atividade pressórica que são os despertares e período real do sono dormindo, observamos que aparentemente ocorreu uma diferença nas médias de 7mmHg na pressão arterial sistólica e 6mmHg na pressão arterial diastólica. As ausências de significâncias estatísticas formais entre algumas comparações deveram-se a falta de poder, já que nossa amostra restringiu-se a 16 indivíduos portadores de SAOS.

Os resultados do presente estudo demonstram que a pressão arterial durante as distintas fases do sono podem apresentar diferenças significativas. Tais resultados indicam que o prognóstico cardiovascular associado ao aumento pressórico durante o sono o qual foi estudado em alguns estudos longitudinais poderia ser analisado de forma diferenciada. Diante deste achado abrir-se-ia a perspectiva de novas intervenções terapêuticas considerando-se, não o sono como um todo, mas sim suas diferentes fases e intercorrências.

8. Anexos

Anexo 1

Monitorização ambulatorial intensiva da pressão arterial e polissonografia em pacientes com síndrome das apneias obstrutivas do sono.

TERMO DE CONSENTIMENTO

INFORMAÇÃO: O estudo tem como objetivo analisar a influência dos despertares que são comuns durante a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e também nos distúrbios do sono sobre a pressão arterial. Cada vez que uma pessoa acorda, o coração acelera e a pressão sobe. Isso pode estar causando erro nos milhares de exames de MAPA que são feitos diariamente no mundo inteiro. Nosso projeto pretende medir o possível erro causado pelos despertares na hora que o aparelho mede a pressão. Serão utilizados os dados da polissonografia que o(a) senhor(a) fará a pedido do seu clínico e, se o(a) senhor(a) for voluntário(a), se acrescentará o exame de MAPA, exame esse que não é realizado rotineiramente na avaliação do sono no laboratório do sono e que consiste em usar no braço direito o manguito do aparelho de pressão, durante 24 horas.

RISCOS E DESCONFORTOS: A MAPA não acarreta riscos adicionais na avaliação e no tratamento habitual dos distúrbios do sono. Existirá apenas pequeno desconforto adicional, relacionado ao uso do manguito do aparelho de pressão no braço durante 24 horas para a realização da MAPA. Durante o dia, o manguito comprime o braço a cada 20 minutos para a medida da pressão arterial e a cada 10 minutos durante a noite. A qualquer momento o voluntário poderá encerrar o teste retirando o manguito e devolvendo o aparelho à Clínica do Sono. O voluntário corre também o risco de ter que repetir a polissonografia, se a MAPA interferir no seu sono de modo a prejudicar seu diagnóstico.

BENEFÍCIOS: Conhecer melhor as possíveis relações entre o sono e a hipertensão resultará em melhores critérios para o diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica. A hipertensão é condição extremamente comum. Com a sua colaboração, não só os hipertensos a serem examinados no futuro, mas também os voluntários que participarem do estudo e seus familiares poderão ser beneficiados com as descobertas. Se o voluntário for hipertenso, se beneficiará por conhecer os resultados e poder levar o laudo da MAPA ao seu médico.

CONFIDENCIALIDADE: Os pesquisadores comprometem-se a zelar pelo sigilo e anonimato das informações contidas em prontuários e bancos de dados pesquisados e também a zelar pela fidedignidade dos resultados obtidos das análises.

CONTATO: Quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com Dr. Denis Martinez na Clínica do Sono (Rua Eudoro Berlink 80 Porto Alegre – RS ou pelo fone nº 8405-7273).

VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO: A participação no estudo ocorre de forma voluntária, não havendo qualquer imposição à inclusão no mesmo. Aos pacientes que não desejarem participar do estudo fica assegurado um atendimento sem quaisquer restrições. Além disso, todo o participante pode em qualquer fase da pesquisa abandonar o estudo e vetar a utilização de seus dados.

CUSTOS ADICIONAIS: A participação no estudo não acarreta ônus adicionais ao voluntário ou ao exame, os custos correrão por conta da Clínica do Sono.

NOVAS INFORMAÇÕES: Fica assegurado aos participantes o fornecimento das novas informações geradas ao longo do estudo.

ACEITAÇÃO:

() **CONCORDO** em participar do estudo “Monitorização ambulatorial intensiva da pressão arterial e polissonografia em pacientes com síndrome das apneias obstrutivas do sono” e declaro que recebi uma via do presente termo.

Nome: _____ Data: / /

Assinatura: _____

Dr. Denis Martinez – Pesquisador responsável

Anexo 2

Métodos

Foram selecionados 16 pacientes com suspeita de SAOS, que tinham indicação para polissonografia e que aceitaram participar do estudo. Os pacientes foram indicados a manter suas atividades habituais diárias durante a PSG e a MAPA. Não eram incluídos no estudo indivíduos em uso de anti-hipertensivos, nem medicamentos com efeito no sistema nervoso central.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Os pacientes foram instruídos a manter sua rotina durante a utilização da MAPA. A MAPA foi realizada com monitor de pressão arterial (Spacelabs 90207, Redmond, WA, USA). O software utilizado foi o WinMAPA e foram programadas medidas diurnas de 20 em 20 minutos e noturnas de 10 em 10 minutos. Um microfone foi acoplado ao monitor de PA para registrar em um canal da polissonografia a atividade do monitor quando era inflado e medir a PA.

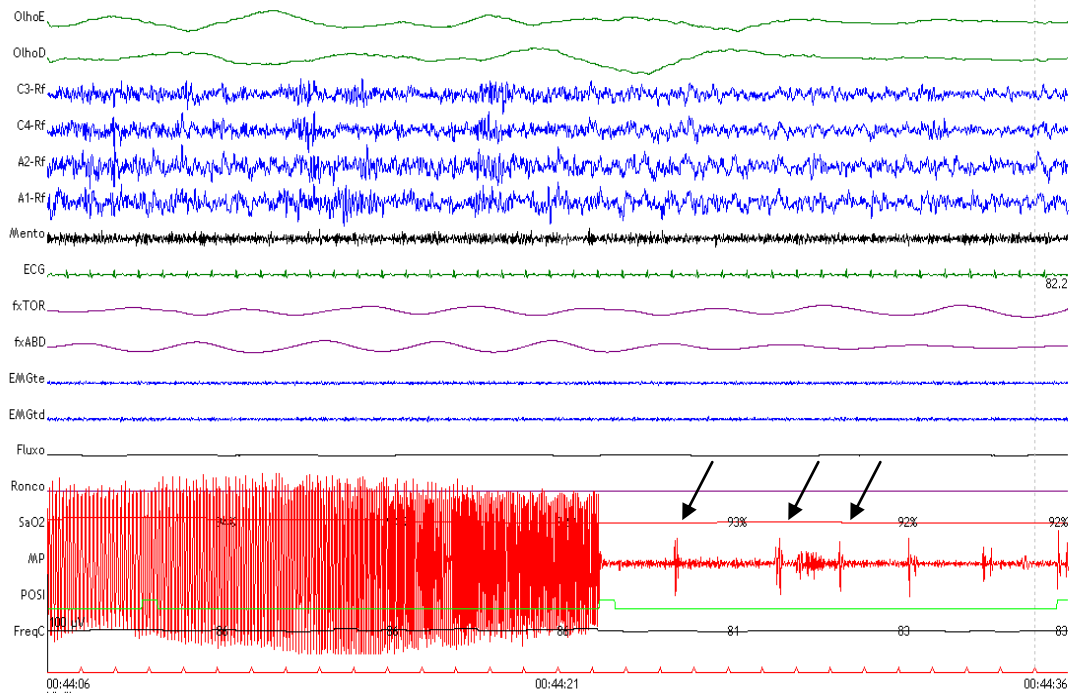


Figura 4. Registro do microfone na polissonografia, mostrando o momento exato em que o monitor infla o manguito e se iniciam os estalidos que assinalam a desinflação (setas).

O desfecho principal foram as diferenças entre as médias das pressões sistólicas e diastólicas medidas em sono total, despertares, acordado, real período dormindo, sono REM e NREM. Hipertensão arterial foi considerada quando a PA foi maior que 125/80 mmHg, tanto no período das 23 às 7 horas, em vigília, sono REM e NREM.

Protocolo de instalação da MAPA

- 1 O indivíduo foi esclarecido sobre o exame e orientado a manter as suas atividades normais diárias durante o exame.
- 2 O perímetro do braço foi medido com fita métrica e o tamanho do manguito selecionado de acordo com essa medida.
- 3 Instalado o manguito no braço não-dominante.
- 4 Manguito posicionado 2 a 3 cm acima da fossa ulnar.

5 Programado o monitor para fazer medidas a cada 20 minutos das 7 às 23 horas e a cada 10 minutos das 23 às 7 horas.

6 Após a colocação do equipamento, a medida obtida pelo monitor da MAPA foi comparada com a medida obtida como esfignomanômetro.

7 Feitas, pelo menos, duas medidas de teste antes de liberar o indivíduo.

Polissonografia

A PSG foi realizada de acordo com o método padrão, com eletroencefalograma (EEG; C3-A2, C4-A1), eletrooculograma (olho esquerdo e olho direito), eletromiograma submentoniano e tibial anterior e eletrocardiograma (ECG), utilizando-se equipamento EMSA (Rio de Janeiro, Brasil). O fluxo aéreo foi medido por cânula nasal ligada a transdutor de pressão, a saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO_2), por oxímetro de pulso colocado no indicador mediu constantemente a saturação arterial de oxigênio (Ohmeda, USA).

O estagiamento do sono foi realizado usando os critérios de Rechtschaffen e Kales.⁷⁹ Apneias foram definidas como a redução do fluxo aéreo a 10% ou menos do basal por segundos ou mais, hipopneias definidas como redução do fluxo aéreo de 50% ou mais associadas a despertar e queda da SaO_2 de 3% mais. O índice de apneias e hipopneias (IAH) foi calculado dividindo o total de apneias e hipopneias (AH) por hora de tempo dormido. Nos casos em que o IAH colocou-se entre 5 e 15 AH/hora o caso foi considerado leve; IAH entre 16 e 30 AH/hora, moderado; e acima de 30 AH/hora, acentuado.

Dois estagiadores independentes avaliaram o estado de sono-vigília durante as medidas da MAPA. Despertar foi definido como a ocorrência de ondas alfa por mais de 3 segundos. Acordar ocorrência de ondas alfa por mais de 15 segundos.

Definição de despertar e acordar

Despertares foram caracterizados pela presença de atividade alfa transitória no EEG por 3 segundos ou mais, precedida de no mínimo 10 segundos de sono. Em sono REM, o despertar deve ser acompanhado de aumento da atividade do EMG submentoniano.

Acordares foram definidos pelo aparecimento de ondas alfa e aumento da atividade na EMG por 15 segundos ou mais, precedido de no mínimo 10 segundos de sono. Se os acordares ocorreram em épocas compreendidas entre o início e o fim da atividade da MAPA (tipicamente 30 a 60 segundos), a medida de PA foi classificada como e-vigília. Se somente o despertar foi visto, as leituras foram classificadas como e-sono. Para cada despertar ou acordar foi determinada a duração do mesmo, o comportamento do EEG e EMG, e foi tentado o reconhecimento da causa do despertar.