

FERNANDA FATURETO BORGES

Avaliação prospectiva do comportamento da pressão arterial,
rigidez arterial e parâmetros ecocardiográficos de pacientes
hipertensos com e sem a apneia obstrutiva do sono

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Fernanda Fatureto

Avaliação prospectiva do comportamento da pressão arterial, rigidez arterial e parâmetros ecocardiográficos de pacientes hipertensos com e sem a apneia obstrutiva do sono / Fernanda Fatureto Borges. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Pressão arterial 2.Hipertensão
3.Terapêutica 4.Apneia do sono tipo obstrutiva
5.Rigidez vascular 6.Ecocardiografia

USP/FM/DBD-013/18

Responsável: Kátia Maria Bruno - CRB-8/6008

Dedicatória

Ao meu pai Ronaldo e à minha mãe Fatima, meus exemplos de vida, amor, caráter, perseverança e bondade. Minha admiração direcionou minha escolha profissional e o convívio me ajuda a crescer cada dia mais, nessa jornada. Meu porto seguro!

*“Ainda que eu fale as línguas dos homens e dos anjos,
se não tiver amor, serei como o sino que ressoa
ou como o prato que retine (...)
O amor é paciente, o amor é bondoso (...)
Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.
O amor nunca falha (...)”*

1 Coríntios 13:1;4;7;8

A minhas irmãs Renata e Luciana, companheiras de vida, minhas grandes amigas, meus exemplos e meu suporte.

Ao meu irmão Rogério, pela cumplicidade e carinho.

A meus sobrinhos Lucas e Rafael: vocês me motivam a querer ser melhor a cada dia.

*“Any time at all, any time at all, any time at all,
All you've gotta do is call and I'll be there.
(...) If you're feeling sorry and sad, I'd really sympathize.
Don't you be sad, just call me tonight.
Any time at all, any time at all, any time at all,
All you've gotta do is call and I'll be there.
If the sun has faded away, I'll try to make it shine,
There's nothing I won't do
If you need a shoulder to cry on I hope it will be mine.
Call me tonight, and I'll come to you.
Any time at all, any time at all, any time at all,
All you've gotta do is call and I'll be there.
Any time at all, all you've gotta do is call and I'll be there.”*

John Lennon, Paul McCartney

Ao Professor Dr. Luciano F. Drager, exemplo de dedicação à ciência.
Que oportunidade incrível aprender com você!

“Se não fosse imperador, desejaria ser professor.

*Não conheço missão maior e mais nobre que a de dirigir as inteligências
jovens e preparar os homens do futuro”.*

D. Pedro II

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Luciano F. Drager por sua dedicação, paciência e presença, por ter confiado em mim. Seu profissionalismo e incansável busca pelo refinamento científico são inspiradores. Não há como agradecer o bastante por essa oportunidade de aprendizado que tive com você nos últimos anos.

Ao Prof. Dr. Luiz A. Bortolotto pela acolhida na Unidade de Hipertensão. Seu exemplo de atuação clínica e científica me inspiraram desde a residência de cardiologia. Obrigada pelo excelente convívio nos últimos anos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger pela oportunidade de participar do Projeto GeneHy e desenvolver essa tese.

Aos professores de minha banca de qualificação Dr. Luiz A. Bortolotto, Dr. Marcelo Luiz C. Vieira e Dr. Pedro R. Genta pelas excelentes sugestões.

Aos médicos da Unidade de Hipertensão Dr. Heno F. Lopes, Dr. Thiago A. de Macedo, Dra. Fernanda M. C. Colombo, Dr. José Jayme G. de Lima e Dr. Dante M. A. Giorgi pelo acolhimento e aprendizado que me proporcionaram.

À amiga Dra. Valéria C. Hong. Você foi professora, orientadora, estatística e uma grande companheira nessa caminhada.

Aos companheiros de pós-graduação, já doutores, Henrique C. S. Muela, Carine T. Sangaleti, Carlos H. G. Uchoa e Raimundo J. P. Pessoa Jr. pela troca de experiências e sugestões.

À Comissão de pós-graduação e às Sras. Neusa R. Dini, Juliana L. Sobrinho, Mônica Souto e Valdecira Ferreira pelo auxílio e gentileza.

Às funcionárias da Unidade de Hipertensão Sras. Márcia Divina B. dos Santos e Janice P. Sales pela presteza e atenção que sempre demonstraram.

À Enfermeira Sandra Teixeira, Dr. Elias Marum, Dra. Silvia B. Cavasin, Sra. Silvia Garrubbo pelo suporte técnico no protocolo GeneHy.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

Aos amigos e familiares pelo apoio, companheirismo e torcida.

A minha irmã, sócia, amiga e companheira Luciana, por tornar essa tese possível. Você foi minha revisora de tese, aluna ouvindo meus preparos de aulas, parceira de congresso para apresentar resultados preliminares deste trabalho, corretora ortográfica. Você trabalhou dobrado para que eu pudesse me dedicar a esse projeto. Muito obrigada!

Aos meus pais, minhas irmãs, meu cunhado e meus sobrinhos por todo apoio nessa caminhada!

A Deus, pela saúde e pelo dom da vida.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	
	LISTA DE SÍMBOLOS.....	
	LISTA DE FIGURAS.....	
	LISTA DE TABELAS.....	
	RESUMO.....	
1.0	INTRODUÇÃO.....	01
2.0	OBJETIVOS E HIPÓTESES	09
2.1	Objetivo primário.....	10
2.2	Objetivo secundário.....	10
2.3	Hipóteses.....	10
3.0	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
3.1	Casuística.....	12
3.2	CrITÉRIOS de inclusão.....	12
3.3	CrITÉRIOS de exclusão.....	13
3.4	Fluxo do estudo.....	13
3.4.1	Anamnese e exame físico.....	14
3.4.2	Bioquímica.....	15
3.4.3	Monitorizao ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	16
3.4.4	Velocidade da onda de pulso (VOP).....	17
3.4.5	Ecocardiograma transtorácico.....	18
3.4.6	Polissonografia noturna e avaliao ps polissonografia noturna.....	21
3.4.7	Avaliações durante o seguimento.....	25
3.5	Análise estatística.....	26
4.0	RESULTADOS.....	28
4.1	Dados gerais.....	29
4.2	Análise basal	30
4.3	Análise prospectiva	33
4.3.1	Análise da PA pela MAPA.....	33
4.3.2	Análise de controle pressórico	39
4.3.3	Medicações anti-hipertensivas	40

4.3.4	Análise de rigidez arterial	41
4.3.5	Análise da ecocardiografia transtorácica.....	42
5.0	DISCUSSÃO.....	49
6.0	CONCLUSÃO	58
7.0	ANEXOS.....	60
8.0	REFERÊNCIAS.....	62

Listas

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AE	Átrio Esquerdo
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRA	Bloqueador dos Receptores da Angiotensina
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DAE	Diâmetro do Átrio Esquerdo
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
E/A	Relação da Velocidade da Onda E com Velocidade da Onda A
EEG	Equações de Estimação Generalizadas
EP	Erro Padrão
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IMVE	Índice de Massa Ventricular Esquerda
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

N1	Estágio 1 do Sono
N2	Estágio 2 do Sono
N3	Estágio 3 do Sono
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SaO₂	Saturação da Oxihemoglobina
SC	Superfície Corporal
TDE	Tempo de Desaceleração do Fluxo Mitral
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
TTS	Tempo Total de Sono
VAE	Volume de Átrio Esquerdo Indexado
VOP	Velocidade de Onda de Pulso

bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
dL	Decilitros
ev/h	Eventos por hora
g	Gramas
h	Hora
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
L	Litros
m	Metro
mg	Miligramas
min	Minuto
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
s	Segundos
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual que

Figura 1	Ilustração da técnica da obtenção da velocidade da onda de pulso (VOP), fórmula baseada na equação de Moertweg, imagem das curvas de onda de pulso.....	18
Figura 2	Questionário de Berlim.....	23
Figura 3	Escala de sonolência de Epworth.....	24
Figura 4	Fluxograma do Protocolo GeneHy.....	25
Figura 5	Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes.....	29
Figura 6	Comparação da redução da pressão arterial (PA) nas 24h em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem a apneia obstrutiva do sono (AOS).....	36
Figura 7	Comparação da redução da pressão arterial (PA) na vigília em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem a apneia obstrutiva do sono (AOS).....	37
Figura 8	Comparação da redução da pressão arterial (PA) no período do sono em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem a apneia obstrutiva do sono (AOS).....	38
Figura 9	Porcentagem de controle da pressão arterial segundo grupos e momentos.....	39

Tabela 1	Características gerais de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	30
Tabela 2	Resultados de exames laboratoriais de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	31
Tabela 3	Medicações em uso de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	31
Tabela 4	Dados sobre questionários de Berlim e de <i>Epworth</i> e derivados da polissonografia noturna de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	32
Tabela 5	Dados sobre Índice de Massa Corpórea no basal, em 6 e 18 meses.....	33
Tabela 6	Descrição das pressões arteriais avaliadas pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) (em mmHg) segundo grupos e momentos (média \pm DP) e resultado das análises comparativas ajustadas.....	34
Tabela 7	Descrição do descenso noturno atenuado da pressão arterial segundo grupos e momentos e resultado das análises comparativas ajustadas.....	35
Tabela 8	Número de classes de anti-hipertensivos em basal, 6 e 18 meses.....	40
Tabela 9	Tabela evolutiva por porcentagem de classes de anti-hipertensivos no total e entre os grupos.....	41
Tabela 10	Descrição da velocidade de onda de pulso (VOP) segundo grupos e momentos (média \pm DP) e resultados das análises comparativas ajustadas.....	42
Tabela 11	Resultados das comparações múltiplas de parâmetros estruturais pela ecocardiografia entre os grupos e momentos de avaliação (média \pm DP).....	43
Tabela 12	Resultado das comparações múltiplas de volume de átrio esquerdo indexado (VAE) entre os grupos e momentos de avaliação.....	44

Tabela 13	Resultado das comparações múltiplas de parâmetros estruturais e de função cardíaca pela ecocardiografia entre os grupos e momentos de avaliação (média \pm DP).....	45
Tabela 14	Descrição dos parâmetros de função diastólica (média \pm DP) segundo grupos e momentos, e resultado das análises comparativas ajustadas.....	46
Tabela 15	Resultado das comparações da relação E/E' entre os grupos e momentos de avaliação	46
Tabela 16	Resultado das comparações do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) entre os grupos e momentos de avaliação	47
Tabela 17	Descrição da presença de disfunção diastólica segundo grupos e momentos, e resultado das análises comparativas ajustadas.....	47
Tabela 18	Resultado das comparações múltiplas da disfunção diastólica entre os grupos e momentos de avaliação sem ajuste.....	48
Tabela 19	Porcentagem de classes anti-hipertensivas prévias a entrada no estudo, de acordo com apneia obstrutiva do sono (AOS).....	61

Resumo

Borges FF. *Avaliação prospectiva do comportamento da pressão arterial, rigidez arterial e parâmetros ecocardiográficos de pacientes hipertensos com e sem a apneia obstrutiva do sono* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A variabilidade de resposta pressórica e de melhora de parâmetros de lesão de órgãos-alvo frente ao ajuste do tratamento medicamentoso na Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pode sofrer influências de comorbidades pouco investigadas na prática clínica. Neste contexto, estudos prévios demonstram que a apneia obstrutiva do sono (AOS), condição muito associada à HAS, está relacionada à elevação da pressão arterial (PA) e lesões de órgãos-alvo em pacientes hipertensos. No entanto, não é conhecido se durante o tratamento anti-hipertensivo, a AOS não tratada pode contribuir para um pior controle pressórico, bem como para uma menor redução da rigidez arterial e de alterações ecocardiográficas. **Objetivos:** Avaliar o comportamento da PA, rigidez arterial e parâmetros ecocardiográficos em pacientes hipertensos com e sem AOS em tratamento medicamentoso para PA ao longo de 18 meses. **Métodos:** Recrutamos pacientes hipertensos que foram submetidos ao uso padronizado de hidroclorotiazida 25mg e enalapril 20mg 2x ao dia (ou losartan 50mg 2x ao dia) por 30 dias. Após avaliação clínica, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), polissonografia noturna, medida da rigidez arterial pela velocidade de onda de pulso (VOP) carótida-femoral e ecocardiograma transtorácico, os pacientes foram seguidos com um protocolo padronizado de adição de anti-hipertensivos, visando o controle da PA. A AOS foi definida por um índice de apneia e hipopneia ≥ 15 eventos/hora de sono. Foram realizadas reavaliações da MAPA, do ecocardiograma e da VOP aos 6 meses e 18 meses de seguimento. O tratamento foi orientado sem o conhecimento da presença ou não da AOS. Usamos equações de estimação generalizada para comparação dos grupos e dos tempos de avaliação de forma não ajustada e, posteriormente, com ajuste para fatores de confusão tais como sexo, idade, índice de massa corpórea, diabetes, estimativa de taxa de filtração glomerular e número de medicamentos anti-hipertensivos. **Resultados:** Após recrutarmos inicialmente 125 pacientes, 94 foram analisados (idade média: 55 ± 9 anos). A frequência da AOS foi de 55% (52 pacientes). Comparados aos pacientes sem AOS, pacientes com AOS tinham um predomínio do sexo masculino (31% vs. 53,8%; $p=0,026$) e maior circunferência cervical ($37,7 \pm 4$ vs. $40,4 \pm 3,7$ cm; $p=0,001$), respectivamente. Não observamos diferenças nas medidas de PA sistólica (127 ± 17 vs. 133 ± 16 mmHg; $p=0,259$), diastólica (80 ± 11 vs. 81 ± 12 mmHg; $p=0,590$) e média (96 ± 13 vs. 99 ± 13 mmHg; $p=0,542$) entre os grupos sem AOS e com AOS após 30 dias da medicação padronizada descrita acima (período basal). Comparado ao período basal, não observamos diferenças significativas na redução da PA sistólica e

diastólica de 24hs e da vigília aos 6 meses e 18 meses entre os grupos com e sem AOS. A PA sistólica durante o sono também não teve diferenças significantes, mas a PA diastólica no sono foi reduzida de forma mais pronunciada no grupo com AOS do que sem AOS (6 meses: $-4,9 \pm 11,8$ vs. $-0,3 \pm 10,3$ mmHg; e 18 meses: $-6,7 \pm 11,1$ vs. $-1,2 \pm 10,6$ mmHg; $p=0,027$), respectivamente. Após ajustes, encontramos uma forte tendência de maior redução da PA diastólica durante o sono no grupo com AOS ($p=0,057$). A taxa de controle da PA nas 24hs ($<130 \times 80$ mmHg) foi semelhante entre os grupos com e sem AOS (basal: 42,3 vs. 45,2%; 6 meses: 46,9 vs. 57,5%; 18 meses: 66,7 vs. 61,5%), respectivamente. Não houve diferença na evolução na quantidade e classes de medicações anti-hipertensivas usadas no seguimento. O índice de massa corpórea teve um discreto aumento no seguimento, mas sem diferença entre os grupos. Com relação à rigidez arterial, o grupo com AOS apresentou VOP maior comparado aos pacientes sem AOS na avaliação basal ($10,3 \pm 1,9$ vs. $9,2 \pm 1,7$ m/s; $p=0,024$). Evolutivamente, ambos os grupos apresentaram redução semelhante da VOP ao longo do seguimento. Não encontramos diferenças entre os grupos na análise basal e evolutiva do ecocardiograma transtorácico após ajustes. **Conclusão:** O tratamento anti-hipertensivo combinado promoveu uma resposta similar na redução da PA de 24hs, na melhora da rigidez arterial e na evolução de parâmetros ecocardiográficos em pacientes hipertensos com e sem AOS.

Descritores: pressão arterial; hipertensão; terapêutica; apneia do sono tipo obstrutiva; rigidez vascular; ecocardiografia.

Abstract

Borges FF. *Prospective evaluation of blood pressure behavior, arterial stiffness and echocardiographic parameters in hypertensive patients with and without obstructive sleep apnea* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: The blood pressure (BP) response and improvement of target organ damage parameters are variable in response to drug therapy of hypertension (HTN) and may be influenced by comorbidities frequently underdiagnosed in clinical practice. In this context, previous studies show that obstructive sleep apnea (OSA) is very common in HTN and associated with elevated BP and target organ damage in hypertensive patients. However, it is unknown whether untreated OSA may contribute to impair BP control, as well as to a lower reduction of arterial stiffness and echocardiographic parameters during antihypertensive treatment. **Objectives:** To evaluate BP behavior, arterial stiffness and echocardiographic parameters in response to blood pressure treatment during 18 months in hypertensive patients with and without obstructive sleep apnea. **Methods:** We recruited hypertensive patients who underwent standardized use of hydrochlorothiazide 25mg daily and enalapril 20mg twice a day (or 50mg losartan twice a day) for 30 days. After clinical evaluation, ambulatory BP monitoring (ABPM), nocturnal polysomnography, arterial stiffness measurement by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and transthoracic echocardiogram, all patients were followed up using a standardized protocol adding anti-hypertensives aiming BP control. OSA was defined by an apnea-hypopnea index ≥ 15 events/hour of sleep. The ABPM, echocardiogram and PWV were reassessed at 6 months and 18 months of follow-up. Physicians responsible for BP treatment did not have access to sleep data. We used generalized estimation equations to compare the groups and the evaluation times in an unadjusted manner and further adjusted for confounding variables such as gender, age, body mass index, diabetes, estimated glomerular filtration rate and number of antihypertensive drugs. **Results:** After initially recruiting 125 patients, 94 were analyzed (mean age: 55 ± 9 years). The frequency of OSA was 55% (52 patients). Compared to patients without OSA, patients with OSA had a predominance of males (31% vs. 53.8%, $p=0.026$) and larger cervical circumference (37.7 ± 4 vs. 40.4 ± 3.7 cm; $p=0.001$), respectively. We did not observe differences in the 24hs systolic (127 ± 17 vs. 133 ± 16 mmHg, $p = 0.259$), diastolic (80 ± 11 vs. 81 ± 12 mmHg, $p=0.590$) and mean BP (96 ± 13 vs. 99 ± 13 mmHg; $p=0.542$) between groups after 30 days of the standardized medication described above (baseline period). Compared to baseline, we did not observe significant differences in the reduction of 24hs, daytime systolic and diastolic BP at 6 months and 18 months between OSA and no OSA groups. The nighttime systolic BP also did not have significant differences, but

the nighttime diastolic BP decreased significantly in the OSA group compared to no OSA group (6 months: -4.9 ± 11.8 vs. -0.3 ± 10.3 mmHg; 18 months: -6.7 ± 11.1 vs. -1.2 ± 10.6 mmHg; $p=0.027$), respectively. After adjustments, we found a strong tendency for a greater reduction of nighttime diastolic BP in the OSA group ($p=0.057$). The BP control rate at 24 hours ($<130 \times 80$ mmHg) was similar between the groups with and without OSA (baseline: 42.3 vs. 45.2%; 6 months: 46.9 vs. 57.5%; 18 months: 66.7 vs. 61.5%), respectively. There was no difference in the amount and classes of antihypertensive medications prescribed during the follow-up. Body mass index had a slight increase in the follow-up, but similar in both groups. Regarding arterial stiffness, patients with OSA had higher PWV compared to patients without OSA at baseline (10.3 ± 1.9 vs. 9.2 ± 1.7 m/s; $p=0.024$). However, both groups presented similar PWV reductions in the follow-up. We did not find differences between the groups in the basal and follow-up echocardiogram analysis after adjustments. **Conclusions:** Combined anti-hypertensive treatment aiming BP control promoted similar 24-hour BP reduction, arterial stiffness improvement and echocardiographic parameters evolution in hypertensive patients with and without OSA.

Descriptors: arterial pressure; hypertension; therapeutics; sleep apnea, obstructive; vascular stiffness; echocardiography.

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. A HAS tem alta prevalência – em torno de 31% no Brasil, em recente meta-análise¹ – constituindo um dos mais importantes problemas de saúde pública. A elevação da PA é relacionada a cerca de 80% dos casos de acidente vascular encefálico (AVE), está presente em 69% dos pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, e contribui de forma variável para insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e doença renal hipertensiva.² No Brasil, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, à frente de causas externas e neoplasias, com 339.672 óbitos em 2013 (29,8% dos óbitos no país naquele ano). Estatísticas mundiais confirmam que a hipertensão pode contribuir para até 45% da mortalidade cardiovascular², seguida por outros fatores de risco, como tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo e alterações de glicemia. Apesar de avanços no tratamento medicamentoso, a HAS continua sendo uma doença de difícil controle (cerca de 50% dos adultos americanos atingem níveis satisfatórios com o tratamento).³ A associação de fatores de risco e comorbidades é uma possível explicação para esse controle inadequado, além da má adesão ao tratamento. Entre as doenças associadas à HAS, a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) desperta interesse devido a crescentes evidências mostrando que ela pode modular a evolução e a apresentação clínica da HAS, sendo, atualmente, considerada uma causa secundária de HAS.^{3, 4}

A AOS é uma doença caracterizada por episódios repetitivos de redução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) do fluxo aéreo durante o sono, com duração mínima de 10 segundos por evento, promovendo redução da pressão intratorácica, hipoxemia intermitente e fragmentação do sono.⁵ Em comparação a outras doenças associadas com a HAS (tais como a obesidade), a AOS é uma morbidade relativamente nova em termos de reconhecimento clínico. No início da década de 90, o estudo populacional *Wisconsin Sleep Cohort Study* mostrou de maneira clara que a AOS tem alta prevalência na população, independentemente de sintomas.⁶ Este estudo, conduzido em adultos entre 30 e 60 anos, utilizou o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) para diagnóstico e estimativa de gravidade. Homens e mulheres tinham prevalências diferentes, com o sexo masculino apresentando maiores valores: 24% dos homens e 9% das mulheres com IAH ≥ 5 eventos por hora de sono (consideradas todas as formas da AOS: leve, moderada e importante); 9% dos homens e 4% das mulheres com IAH ≥ 15 eventos por hora de sono (considerada AOS moderada a importante).⁶ Outros estudos também mostraram maior prevalência no sexo masculino, com uma relação próxima a 2:1 e 3:1.⁷⁻⁹ Recentes estudos populacionais demonstram um aumento na prevalência da AOS, seja devido à epidemia da obesidade¹⁰, ou à melhora dos métodos diagnósticos e mudanças nos critérios polissonográficos.¹¹⁻¹³ Ao reavaliar a prevalência da AOS 20 anos após sua primeira publicação, o grupo *Wisconsin Sleep Cohort Study* detectou aumento na prevalência no sexo masculino de 9% para 13% (IAH ≥ 15 eventos por hora de sono) e no sexo feminino de 4% para 5,6%.¹⁴ No Brasil, o estudo EPISONO, envolvendo 1042 participantes representativos da cidade de São Paulo, encontrou uma maior prevalência: homens com 25% e mulheres com

9,6% para IAH ≥ 15 eventos por hora de sono.¹⁵ Um estudo populacional envolvendo 2121 participantes na cidade de Lausanne, Suíça, encontrou uma prevalência de 50% para homens e 23% para mulheres (considerando IAH ≥ 15 eventos/hora de sono).¹⁶ Do exposto, fica evidente que a prevalência da AOS está tomando proporções alarmantes.

Em pacientes com HAS, a prevalência de AOS é ainda maior. Cerca de um terço dos hipertensos em estudo populacional possui AOS.¹⁷ Em hipertensos atendidos em um centro terciário, a frequência da AOS foi de 56%.¹⁸ E em um contexto de hipertensão resistente, a frequência variou entre 64 a 83%.^{19, 20} A AOS não está apenas associada, mas parece também contribuir para aumentar a incidência de HAS. Peppard e colaboradores mostraram em uma coorte observacional que a AOS moderada a importante (IAH ≥ 15 eventos por hora de sono) está associada a um risco quase três vezes maior de desenvolver HAS em relação aos grupos sem AOS.²¹ Estes mesmos autores mostraram uma relação dose-resposta entre a gravidade da AOS e o surgimento de HAS, independente de fatores de confusão.

Os mecanismos pelos quais a AOS influencia no surgimento ou na progressão das doenças cardiovasculares são diversos. Como mencionado, a obstrução das vias aéreas superiores provoca micro despertares (fragmentação do sono), alterações na pressão intratorácica e hipoxemia com posterior reoxigenação (a chamada hipóxia intermitente).²² Ao induzir episódios repetitivos de hipóxia intermitente, a AOS altera a resposta autonômica e hemodinâmica ao sono. A hipoxemia estimula os quimiorreceptores centrais e periféricos, levando a aumento da atividade simpática, com consequente vasoconstrição. O efeito

dessa hiperativação simpática persiste durante o dia,²³ estando relacionado à elevação de níveis pressóricos em pacientes com AOS. Além disso, os eventos recorrentes de hipóxia-reoxigenação e múltiplos despertares aumentam a reatividade vascular pela liberação de substâncias vasoativas vasoconstritoras, tais como a endotelina-1 (potente peptídeo vasoconstrictor presente nas células vasculares endoteliais humanas).²⁴ A hipóxia intermitente também desencadeia processos inflamatórios, com aumento da produção de mediadores inflamatórios,^{25, 26} expressão de moléculas de adesão²⁷ e produção de espécies reativas de oxigênio²⁸, e consequente disfunção endotelial.²⁹ A hiperativação simpática, por sua vez, leva ao aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona em portadores de AOS. Møller et al demonstraram níveis plasmáticos de aldosterona e angiotensina II mais elevados em pacientes com AOS comparados a controles saudáveis.³⁰ No entanto, o grupo com AOS tinha maior IMC que o grupo controle.³⁰ Outro estudo demonstrou correlação de mais altos níveis plasmáticos de aldosterona e gravidade da AOS em pacientes com HAS resistente, comparados a indivíduos com mesma gravidade de AOS sem HAS, sugerindo que o hiperaldosteronismo pode induzir ou exacerbar AOS.³¹ Metanálise recente concluiu que pacientes com AOS têm níveis séricos mais elevados de angiotensina II que controles saudáveis, e pacientes hipertensos com AOS têm maiores níveis de aldosterona que controles.³² Dessa forma, o paciente com AOS tem múltiplos fatores que contribuem para o desenvolvimento/agravamento de HAS.

Além de aumentar a PA e o risco de desenvolver a HAS, a AOS está envolvida no aparecimento de lesões de órgãos-alvo em pacientes com HAS. Há contundente evidência sobre o impacto da AOS na rigidez arterial de pacientes

hipertensos. Rigidez arterial é a redução da complacência das artérias de condução ou, ainda, é a resistência elástica à deformação dos vasos.³³ A rigidez pode ser aferida por diferentes métodos, sendo a medida pela velocidade da onda de pulso (VOP) entre os sítios carótido-femoral (aorta) a mais utilizada. Esta técnica é capaz de prever eventos cardiovasculares.³⁴ Diversos estudos mostraram a importância da VOP. Em metanálise em 2010, Vlachopoulos e colaboradores associaram o aumento na VOP a futuros eventos cardiovasculares e à mortalidade, principalmente em pacientes com mais fatores de risco cardiovascular (doença coronariana, diabetes, HAS ou doença renal avançada), independentemente da idade.³⁵ Outros estudos apontaram a VOP como preditor de eventos cardiovasculares em diversas populações, como idosos³⁶ e hipertensos.³⁷ O aumento da VOP também é preditor de doença coronariana, AVE e eventos cardiovasculares, em pacientes mais jovens.³⁸ Devido à importância crescente da medida da rigidez arterial, principalmente com a VOP carótido-femoral (que infere a rigidez arterial da aorta), as Sociedades Europeias de Hipertensão e de Cardiologia (*European Society of Hypertension, European Society of Cardiology*), em suas Diretrizes para Hipertensão, consideram aumento da VOP (>10 m/s ou >12 m/s sem fator de correção) como lesão de órgão-alvo assintomática.³⁹ A VOP é influenciada fortemente pela PA e idade, e apenas de forma modesta por outros fatores, o que torna possível sua adição a modelos de predição de riscos conhecidos, melhorando a confiabilidade destes para estimar eventos futuros.⁴⁰ A AOS está associada ao aumento da VOP em relação a pacientes sem AOS, como demonstrado em estudo do nosso grupo.⁴¹ De forma interessante, encontramos que o IAH se correlacionou independentemente com a VOP ($r=0,61$), sugerindo

pela primeira vez que a AOS estava associada à rigidez arterial. Outros estudos corroboraram essa associação.^{42, 43} Tsioufis et al avaliaram pacientes com HAS essencial de diagnóstico recente sem tratamento medicamentoso, e encontraram maior VOP em pacientes com AOS comparados a sem AOS ($8.56 \pm 0.49\text{m/s}$ vs $7.85 \pm 0.93\text{m/s}$, $P = 0.001$).⁴⁴ Em outro trabalho do nosso grupo, a associação da AOS e da HAS relacionou-se com maior VOP, quando comparada a qualquer uma dessas morbidades isoladas.⁴⁵ Portanto, a associação da HAS com AOS está ligada a piora nos valores da VOP, podendo aumentar o risco cardiovascular. O tratamento da AOS com pressão positiva contínua de vias aéreas superiores (CPAP) reduziu a VOP, independente da PA, sugerindo que a AOS é uma causa para aumento da VOP.^{46, 47}

Em relação a alterações estruturais cardíacas e de função ventricular, as evidências sugerem que a AOS aumenta o risco de insuficiência cardíaca e a frequência da hipertrofia do ventricular esquerda (HVE), independentemente de outros fatores de confusão, incluindo a HAS.⁴⁸ Na avaliação de 2058 pacientes no *Sleep Heart Health Study* (SHHS), AOS importante (IAH ≥ 30 eventos por hora) foi associada com maior risco de HVE (OR de 1,78, IC 95% 1,14-2,79), independentemente de sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC), HAS ou prevalência de doenças cardiovasculares.⁴⁸ Em outro estudo com 121 pacientes com diagnóstico recente de HAS, AOS moderada a importante foi associada a maior incidência de remodelamento concêntrico, comparada a AOS leve ou ausência AOS.⁴⁹

Evidências também suportam a relação de AOS e disfunção diastólica.⁵⁰ Um estudo brasileiro com ecocardiografia tridimensional demonstrou aumento

significativo do volume atrial esquerdo associado a prejuízo da função diastólica (avaliada por Doppler tecidual) em pacientes com AOS comparados a pacientes sem AOS.⁵¹ Em uma coorte de 91 pacientes hipertensos tratados, Lisi et al demonstraram uma relação E/A ajustada para idade menor no grupo com AOS leve a moderada, comparado a pacientes sem AOS ($0,89 \pm 0,25$ vs. $1,1 \pm 0,30$; $p < 0,001$).⁵⁰ Além disso, foi demonstrado em estudo prospectivo que o tratamento da AOS com CPAP pode reverter parcialmente as alterações de função diastólica, encontradas mais frequentemente neste grupo de pacientes que em controles.⁵² Uma das possíveis explicações fisiopatológicas para a associação de AOS e disfunção diastólica é que o esforço inspiratório que ocorre durante os eventos de apneia-hipopneia reduza a pressão intratorácica, levando ao aumento da pressão transmural ventricular esquerda e consequente aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo. Essas alterações causam, então, mudança no padrão de enchimento ventricular.

Embora existam estudos consistentes de que a AOS pode contribuir para elevação da PA e lesão de órgãos-alvo em pacientes com HAS, conforme exposto acima, a AOS é muito subdiagnosticada na prática clínica.⁵³ Isto significa que os pacientes hipertensos estão, frequentemente, sendo tratados para HAS com ajuste de tratamento medicamentoso realizado de forma indistinta para pacientes com e sem AOS. Em teoria, a AOS não tratada poderia não só contribuir para pior qualidade do sono e de vida dos pacientes hipertensos, mas também ser um fator de dificuldade para o controle pressórico e maior persistência de lesão de órgãos-alvo. Dessa forma, elaboramos este estudo que abordará os seguintes objetivos e testará as seguintes hipóteses:

2. Objetivos e hipóteses

2.1 Objetivo Primário

Avaliar prospectivamente a PA nas 24 horas (avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial, MAPA) em paciente hipertensos com e sem AOS.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar prospectivamente a rigidez arterial em pacientes hipertensos com e sem AOS.
- Avaliar prospectivamente parâmetros ecocardiográficos em pacientes hipertensos com e sem AOS.

2.3 Hipóteses

Fazemos a hipótese de que a AOS não tratada contribuirá para um pior controle pressórico e menor impacto na melhora da rigidez arterial e parâmetros ecocardiográficos de pacientes hipertensos em tratamento anti-hipertensivo.

3. Casuística e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como subestudo do projeto GeneHy (CAPPESQ:1190/09) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1 Casuística

Durante o período de junho de 2010 a dezembro de 2012, recrutamos voluntários de forma consecutiva no Ambulatório de Hipertensão Arterial da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) de São Paulo, recém-admitidos ou em acompanhamento, em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão abaixo.

3.2 Critérios de inclusão

1. Pacientes hipertensos, segundo VI Diretrizes Brasileiras de HAS (PA ≥ 140 e/ou 90mmHg em duas ou mais ocasiões).⁵⁴ No nosso estudo, por sermos um centro terciário de cardiologia, estes pacientes já estavam em uso de um ou mais anti-hipertensivos (mesmo que de forma irregular) na admissão.
2. Comprometimento em realizar o seguimento proposto.

3.3 Critérios de exclusão

1. Creatinina >2,0 mg/dL;
2. Quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana, AVE e insuficiência venosa periférica nos últimos 06 meses;
3. Paciente em tratamento específico para a AOS;
4. Presença de outras causas secundárias de HAS (que não a AOS);
5. Não aceitação em participar do protocolo após o (a) paciente ser devidamente esclarecido (a);
6. Presença de doenças incapacitantes ou que limitem a sobrevida do voluntário.

3.4 Fluxo do estudo

O fluxo dos voluntários seguiu a mesma metodologia de atendimento do Projeto GeneHy. De forma breve, o Projeto GeneHy consistiu em estabelecer um protocolo de atendimento assistencial interdisciplinar aos pacientes hipertensos, com objetivo de correlacionar marcadores genéticos (polimorfismos funcionais), fenótipos intermediários e variáveis clínicas com lesão de órgãos alvo e/ou evolução para eventos clínicos e a resposta à terapia anti-hipertensiva. Com consultas regulares e atendimento padronizado envolvendo profissionais das áreas de medicina, nutrição, enfermagem e farmácia, foi criado um banco de

dados dos pacientes ambulatoriais que incluiu aspectos genéticos, caracterização dos fenótipos intermediários, da evolução clínica e da resposta ao tratamento anti-hipertensivo, além de resultados de diversos exames que foram realizados durante a pesquisa. Para tal, o GeneHy foi organizado em um ambulatório de pesquisa em que os pacientes recrutados foram acompanhados de forma sistematizada no que tange aos aspectos terapêuticos e de roteiro diagnóstico, durante o período mínimo de seguimento de 19 meses (1 mês de padronização inicial da medicação anti-hipertensiva e 18 meses de seguimento, com ajuste de medicação se necessário). Após avaliação em consulta inicial, as medicações anti-hipertensivas eram padronizadas para associação de diurético tiazídico (hidroclorotiazida 25mg ao dia) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA, enalapril 20mg duas vezes ao dia) ou bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA, losartan 50mg duas vezes ao dia) - em caso de intolerância ao enalapril. Após 1 mês de uniformização do tratamento, os voluntários realizavam os exames propostos.

As seguintes avaliações foram realizadas:

3.4.1 Anamnese e exame físico

Dados da história, antecedentes pessoais e familiares e exame físico detalhado, incluindo coleta de dados antropométricos e medida da PA.

O peso e altura foram aferidos na mesma balança (Filizola, São Paulo). As medições das circunferências cervical e abdominal foram realizadas

seguindo técnicas padronizadas: circunferência abdominal – medida por uma fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca superior e a última costela⁵⁵ e circunferência cervical – medida por uma fita métrica envolvendo o pescoço sobre a cartilagem cricóide e ponto médio na região posterior do pescoço, com a cabeça na posição horizontal de Frankfort e a fita sempre perpendicular ao longo eixo do pescoço.^{56, 57}

A PA foi medida 03 vezes, com manguito adequado para circunferência do braço de cada voluntário, respeitando as normas de aferição segundo as diretrizes brasileiras.⁵⁴ A primeira medida era descartada; a segunda e terceira medidas anotadas, todas com intervalo mínimo de 02 minutos. Se houvesse diferença maior que 10% nos valores dessas aferições, uma quarta medida era realizada e usada com a mais próxima obtida da 2ª ou 3ª medida para obtenção da média. A frequência cardíaca (FC) foi anotada na segunda aferição. Todas as medidas foram feitas por médicos treinados não envolvidos com a presente tese.

3.4.2 Bioquímica

Os pacientes realizaram rotineiramente exames bioquímicos gerais incluindo glicose de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ácido úrico e creatinina. Esses dados foram coletados na avaliação basal (após 30 dias do tratamento padronizado descrito acima). A taxa de filtração glomerular (eTFG)

foi estimada de acordo com a equação CKD-EPI⁵⁸, sem correção para raça, conforme sugerido para a população brasileira.^{59, 60}

3.4.3 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

Todos os pacientes eram submetidos à MAPA, padronizada a colocação do manguito no braço não dominante, se a diferença da PA sistólica (PAS) fosse menor que 10mmHg entre os dois braços. Os participantes foram orientados a manter as atividades habituais, de acordo com as recomendações da IV Diretriz de MAPA.⁶¹ Foram calculados os valores médios e os respectivos desvios-padrão para a PAS, PA diastólica (PAD) e PA média (PAM), para os períodos de 24 horas e subperíodos de vigília e sono. Consideramos o valor de controle da MAPA quando a PA de 24 horas foi <130x80mmHg.⁶² Também foram calculados os valores absolutos e relativos da queda da PA sistólica e diastólica durante o sono. Alterações no descenso noturno foram consideradas quando não houve uma redução de pelo menos 10% da PA do sono em relação à vigília.⁶¹

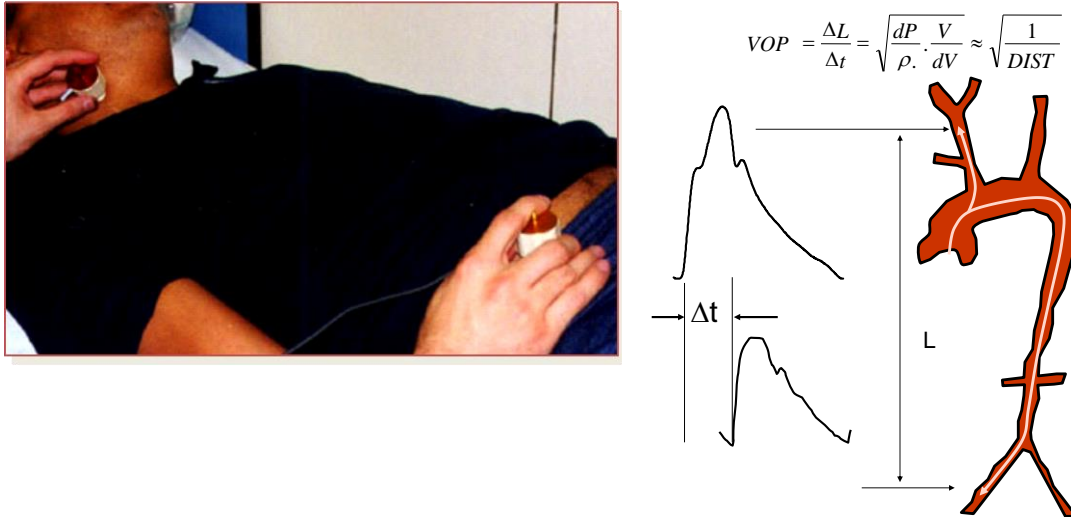
3.4.4 Velocidade de onda de pulso (VOP)

O cálculo da VOP, um marcador não invasivo de rigidez arterial, foi realizado de acordo com as recomendações de um posicionamento europeu.⁶³

Todos os exames foram realizados com o paciente em decúbito dorsal por pelo menos 10 minutos, em ambiente silencioso, com temperatura controlada e estável. Todas as medidas foram realizadas pela manhã por um mesmo pesquisador.

A VOP carótido-femoral, a mais utilizada e recomendada por apresentar resultados superiores³⁴, foi o método escolhido para a medida da rigidez arterial. Nesta técnica, são posicionados dois sensores mecânicos nas artérias carótida comum esquerda e femoral ipsilateral. A distância entre esses pontos é medida por meio de uma fita métrica e, de acordo com recomendações mais recentes, corrigida pelo fator 0,8.⁶⁴ Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina o início da onda nos dois locais (pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão) e deduz, em função da distância medida, a VOP (Figura 1) em metros por segundo. A medida automática foi realizada pelo aparelho existente no laboratório o Complior® (Colson, Gargesles Genosse, France), já validado e utilizado em diversos estudos.⁶⁵ Para obter o valor da VOP, foram selecionadas pelo menos dez curvas para análise.

Figura 1- Ilustração da técnica da obtenção da velocidade da onda de pulso (VOP), fórmula baseada na equação de Moertweg, imagem das curvas de onda de pulso.



Na ilustração, o posicionamento dos sensores mecanográficos nas artérias carótida e femoral. Na figura à direita, a fórmula baseada na equação de Moertweg em que VOP está inversamente relacionada com a distensibilidade, e imagem das curvas de onda de pulso captadas nas artérias carótida e femoral.⁶⁵

3.4.5 Ecocardiograma Transtorácico

Os exames foram realizados com os pacientes em posição de decúbito lateral esquerdo, com o aparelho Sequóia 512 (Acuson – California – USA), com transdutor de 1,8 a 3,6MHz (3V2c), sob monitorização eletrocardiográfica e com registro de imagens em discos ópticos para posterior análise. Foi obtida, também, a medida não invasiva da PA no momento do exame.

As imagens foram obtidas nas projeções paraesternal (eixos longo e curto), apical (duas, três, quatro e cinco câmaras) e subcostal, através das técnicas bidimensional (2D), Modo-M e técnicas ecocardiográficas de Doppler. As relevantes orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)⁶⁶

foram seguidas para aquisição e análise de imagens pelas técnicas acima citadas. Para cada variável ecocardiográfica foram analisados pelo menos 3 ciclos cardíacos. Importante ressaltar que todos os exames foram avaliados por um mesmo ecocardiografista experiente.

Pelo método bidimensional foram obtidas medidas lineares das dimensões ventriculares diastólicas finais e sistólicas finais, assim como espessura da parede posterior, do septo ventricular e dos seios aórticos. A função sistólica foi avaliada pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (pela Fórmula de *Teichholz*).⁶⁷ De acordo com as recomendações da ASE, a massa ventricular esquerda foi calculada por uma validada fórmula matemática e indexada para área de superfície corpórea; indicando hipertrofia quando o índice de massa ventricular esquerda foi $>95\text{g/m}^2$ para mulheres e $>115\text{g/m}^2$ para homens. O cálculo da espessura relativa de parede (ERP) permitiu categorizar o aumento de massa ventricular em concêntrico ($\text{ERP}>0,42$) ou excêntrico ($\text{ERP}\leq 0,42$) e identificar o remodelamento concêntrico (índice de massa ventricular esquerda normal com aumento de ERP). Para análise, esse conjunto de alterações geométricas relacionadas à hipertensão arterial (remodelamento concêntrico, HVE concêntrica e HVE excêntrica) foi denominado alterações geométricas do VE.

As medidas do átrio esquerdo foram obtidas pelo método bidimensional: medida linear anteroposterior, na projeção paraesternal, eixo longo e pelo método dos discos (volume atrial), similar ao usado para medida de volume de ventrículo esquerdo, indexado para superfície corpórea.

A função diastólica foi avaliada pelo método bidimensional e por técnicas de Doppler.⁶⁸ O padrão de influxo mitral foi obtido com o cursor posicionado entre

os folhetos mitrales, com a técnica de Doppler pulsado. Foram adquiridas as seguintes variáveis: velocidades de pico de enchimento ventricular precoce (onda E) e tardia (onda A), a relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDE), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e duração da onda A. O fluxo das veias pulmonares foi avaliado na projeção 4 câmaras, com posicionamento do cursor pelo menos 0,5cm dentro da veia pulmonar superior direita. Foram medidas as velocidades de pico sistólica (onda S) e diastólica (onda D), a duração e o pico de velocidade do fluxo reverso atrial. O Doppler tecidual foi realizado na projeção apical, com obtenção das velocidades diastólicas precoce (E') e tardia (A') e da velocidade sistólica (S') nas paredes septal e lateral, no nível do anel mitral. Os padrões de enchimento ventricular foram classificados como normal, disfunção diastólica discreta (Grau I), disfunção diastólica moderada (Grau II) e disfunção diastólica severa (Grau III).⁵⁴ O padrão normal foi definido por uma relação E/A entre 0,8 e 1,5 e valores normais de TDE (160-200ms) e TRIV (70-100ms). Disfunção grau 1 (alteração de relaxamento) foi identificada pela relação E/A < 0,8, e prolongamento de TDE (>200ms) e TRIV (≥100ms). Disfunção grau 2 foi determinada por uma relação E/A normal (0,8-1,5) com redução de pelo menos 50% durante a manobra de Valsalva, e valores normais de TDE e TRIV. Disfunção grau III identifica os padrões restritivos de enchimento ventricular com relação E/A ≥2, TDE < 160ms e TRIV ≤60ms.

3.4.6 Polissonografia noturna e avaliação pós polissonografia noturna

A polissonografia noturna consiste em um sistema de registro de diversos parâmetros fisiológicos durante o sono, por meio da utilização de multicanais que monitorizam, em ambiente calmo e apropriado, o eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca.

No presente protocolo, foi utilizado o aparelho da marca Embla (Flagahf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland). As fases do sono foram monitorizadas com eletroencefalograma, eletro-oculograma (em ambos olhos), e eletromiograma em região submentoniana, para detectar, por exemplo, os períodos de hipotonia que ajudam identificar o surgimento do sono REM - *rapid-eyes-movement*. Estes parâmetros permitem também estabelecer as porcentagens de cada fase do sono, bem como sua latência e períodos de despertar. As diferentes fases do sono estão classificadas em sono não-REM (sendo esta subdividida nas fases 1, 2 e 3) e sono REM, de acordo com a recomendação da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*.¹¹ As mudanças no fluxo de ar foram registradas pelo uso de sensor térmico oronasal (para o diagnóstico das apneias) e por um transdutor nasal de pressão (para o diagnóstico das hipopneias).¹³ A saturação de oxigênio arterial foi detectada pela oximetria. Para a monitorização da frequência cardíaca e de possíveis arritmias durante o sono, foi utilizado o eletrocardiograma com uma derivação. A apneia do tipo obstrutiva foi definida quando houve redução de mais de 90% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, observado pelo termistor, com presença de esforço respiratório

verificado pelas cintas abdominal e torácica.¹³ A hipopneia foi definida por uma queda de pelo menos 50% do fluxo aéreo, observado pela cânula nasal, obrigatoriamente associado a micro despertares ou queda na saturação de 3% da oxihemoglobina. A apneia do tipo central, por sua vez, tem a mesma queda do fluxo aéreo que a apneia obstrutiva, porém, sem esforço respiratório observado pelas cintas.¹³ A soma dos eventos de apneia e hipopneia resultaram no IAH por hora de sono. Os pacientes foram considerados com AOS quando o IAH foi ≥ 15 eventos por hora de sono com eventos predominantemente (>50%) do tipo obstrutivo. Para a análise do exame, um mesmo médico especialista em Medicina do Sono analisou todas as polissonografias, sem o conhecimento dos resultados obtidos com os demais exames. Excluímos pacientes que apresentaram predominância de apneias do tipo central e categorizamos o grupo de hipertensos em pacientes com e sem AOS. Para casos em que houve problemas técnicos ou duração do sono insuficiente (<4 horas de sono durante o registro) foi marcada uma nova polissonografia noturna. A escolha pelo critério de 15 ou mais eventos por hora de sono para definição da AOS (limitando-se aos casos moderados a importantes) justifica-se pelo fato de termos evidências crescentes sugerindo que a AOS leve não tem impacto cardiovascular significativo, como compilado em uma recente revisão sistemática da *American Thoracic Society*.⁶⁹

Após realização da polissonografia noturna, foi marcada uma consulta individual com médico especialista em sono. Nesta consulta foram realizados o questionário de Berlim (que avalia o risco de AOS) e a escala de sonolência de *Epworth*. Os questionários estão mostrados nas figuras 2 e 3.

Figura 2- Questionário de Berlim.

Questionário de Berlim	
Escolha a resposta correta para cada questão	
<p>Categoria 1</p> <p>1. Você ronca? <input type="checkbox"/> a. Sim. <input type="checkbox"/> b. Não. <input type="checkbox"/> c. Não sei.</p> <p>2. Intensidade do ronco: <input type="checkbox"/> a. Tão alto quanto a respiração. <input type="checkbox"/> b. Tão alto quanto falar. <input type="checkbox"/> c. Mais alto que falar. <input type="checkbox"/> d. Muito alto, pode ser ouvido nos quartos próximos.</p> <p>3. Frequência do ronco: <input type="checkbox"/> a. Quase todo dia. <input type="checkbox"/> b. 3-4 vezes por semana. <input type="checkbox"/> c. 1-2 vezes por semana. <input type="checkbox"/> d. 1-2 vezes por mês. <input type="checkbox"/> e. Nunca ou quase nunca.</p> <p>4. O seu ronco incomoda outras pessoas? <input type="checkbox"/> a. Sim. <input type="checkbox"/> b. Não. <input type="checkbox"/> c. Não sei.</p> <p>5. Com que frequência suas paradas respiratórias são percebidas? <input type="checkbox"/> a. Quase todo dia. <input type="checkbox"/> b. 3-4 vezes por semana. <input type="checkbox"/> c. 1-2 vezes por semana. <input type="checkbox"/> d. 1-2 vezes por mês. <input type="checkbox"/> e. Nunca ou quase nunca. <input type="checkbox"/> f. Não aplicável – paciente dorme sozinho.</p>	<p>Categoria 2</p> <p>6. Com que frequência você se sente cansado ou fadigado depois de uma noite de sono? <input type="checkbox"/> a. Quase todo dia. <input type="checkbox"/> b. 3-4 vezes por semana. <input type="checkbox"/> c. 1-2 vezes por semana. <input type="checkbox"/> d. 1-2 vezes por mês. <input type="checkbox"/> e. Nunca ou quase nunca.</p> <p>7. Você se sente cansado ou fadigado durante o dia? <input type="checkbox"/> a. Quase todo dia. <input type="checkbox"/> b. 3-4 vezes por semana. <input type="checkbox"/> c. 1-2 vezes por semana. <input type="checkbox"/> d. 1-2 vezes por mês. <input type="checkbox"/> e. Nunca ou quase nunca.</p> <p>8. Você alguma vez dormiu enquanto dirigia? <input type="checkbox"/> a. Sim. <input type="checkbox"/> b. Não. <input type="checkbox"/> c. Não aplicável.</p> <p>Categoria 3</p> <p>9. Você tem pressão alta? <input type="checkbox"/> a. Sim. <input type="checkbox"/> b. Não. <input type="checkbox"/> c. Não sei.</p> <p>IMC:</p>
<p><u>Pontuação das Categorias:</u></p> <p><u>Categoria 1</u> é positiva com 2 ou mais respostas positivas (destacadas dentro da caixa de texto) para as questões 1 a 5.</p> <p><u>Categoria 2</u> é positiva com 2 ou mais respostas positivas (destacadas dentro da caixa de texto) para as questões 6 a 8.</p> <p><u>Categoria 3</u> é positiva com 1 resposta positiva e/ou IMC > 30Kg/m².</p> <p>Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS.</p>	

Figura 3- Escala de sonolência de Epworth.

Escala de Sonolência de Epworth				
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?				
Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder a cada questão.				
0 = nenhuma chance de cochilar				
1 = pequena chance de cochilar				
2 = moderada chance de cochilar				
3 = grande chance de cochilar				
Situação	Chance de cochilar			
Sentado e lendo.	0	1	2	3
Assistindo TV.	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (cinema, igreja, sala de espera).	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar.	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem.	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém.	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool).	0	1	2	3
Dirigindo carro que está parado por alguns minutos em trânsito intenso.	0	1	2	3

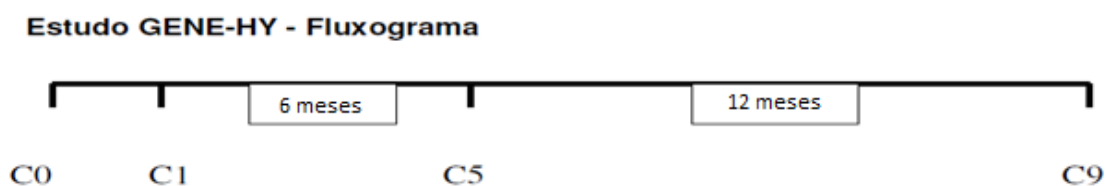
Ao final da consulta, o voluntário recebia o resultado da polissonografia noturna. Pacientes com as formas moderadas a importantes da AOS foram encaminhados para seguimento no ambulatório do Sono do InCor, mas habitualmente não receberam tratamento específico, uma vez que esse tratamento da AOS não está disponível de forma sistematizada pelo Sistema

Único de Saúde até o presente momento. Para pacientes que se dispuseram a tratar a AOS durante o estudo, optamos pela exclusão da análise.

3.4.7 Avaliações durante o seguimento

Esta avaliação completa (C1), incluindo consulta clínica, MAPA, polissonografia noturna, VOP, ecocardiograma transtorácico e exames laboratoriais, foi realizada 30 dias após o recrutamento e padronização de tratamento medicamentoso na consulta inicial. Consideramos este momento de uniformização de tratamento como basal para análise. Os pacientes prosseguiram, então, no protocolo de atendimento padronizado. As consultas médicas ambulatoriais com ajuste de medicamentos anti-hipertensivos foram realizadas 1, 2 e 4 meses após C1. Uma segunda avaliação clínica (C5) incluindo MAPA, VOP, ecocardiograma e exames laboratoriais foi realizada 6 meses após C1, com intuito de identificar progressão de lesões de órgãos alvo (Figura 4). O acompanhamento ambulatorial continuou com consultas em 3, 6 e 9 meses após C5. A avaliação final (C9), similar a C5, foi realizada 18 meses após a avaliação basal.

Figura 4 - Fluxograma do Protocolo GeneHy.



Deve-se destacar que, além dos médicos responsáveis pelo acompanhamento clínico e ajuste de tratamento medicamentoso desconhecerem o diagnóstico de AOS, os profissionais responsáveis pela realização do ecocardiograma e da VOP não tinham conhecimentos dos ajustes na medicação e da presença ou não da AOS. Os ajustes de medicamentos eram feitos de acordo com as medidas de PA na consulta clínica, visando PAS <140mmHg e PAD <90mmHg. A terceira droga acrescentada era sempre bloqueador de canal de cálcio. A partir da quarta droga, a decisão da classe medicamentosa cabia ao avaliador no momento da consulta, de acordo com perfil clínico e de comorbidades do paciente (em geral betabloqueador, espironolactona, agonista alfa-2 adrenérgico ou hidralazina).

3.5 Análise Estatística

Para o cálculo amostral fizemos estimativas de diferenças, uma vez que não existiam estudos semelhantes na literatura. Partindo-se do pressuposto que a AOS poderia contribuir para o aumento pressórico, estimamos uma diferença de 5mmHg na PAS das 24 horas pela MAPA ao longo do seguimento de 18 meses. Supondo um desvio padrão de 8mmHg, poder do teste de 80% com um nível de significância de 5% (teste bicaudal), estimamos uma amostra de 40 pacientes por grupo.

Para as características basais quantitativas usamos média, desvio padrão, mediana, percentis 25 e 75 e comparamos os grupos com uso de testes t-Student não pareados.⁷⁰ As características basais qualitativas foram descritas

com o uso de frequências absolutas e relativas e verificadas a existência de associações com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher.⁷⁰

Os parâmetros da MAPA, VOP e ecocardiograma foram descritos, segundo a presença ou não da AOS e os momentos de avaliação, com o uso de equações de estimação generalizadas (EEG), com distribuição marginal normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem entre os momentos para os parâmetros quantitativos.⁷¹ Para os parâmetros qualitativos, foram usadas EEG com distribuição marginal binomial e função de ligação logito, com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem entre os momentos. Todas as comparações foram realizadas não ajustadas e as comparações dos parâmetros da MAPA foram ajustadas por sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de medicamentos anti-hipertensivos. Para as comparações da VOP e dos parâmetros do ecocardiograma, além dessas variáveis citadas, foram realizados ajustes, também, pela PAM da vigília. As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni⁷² conforme resultado da análise de EEG, para saber entre quais grupos ou momentos ocorreram as diferenças.

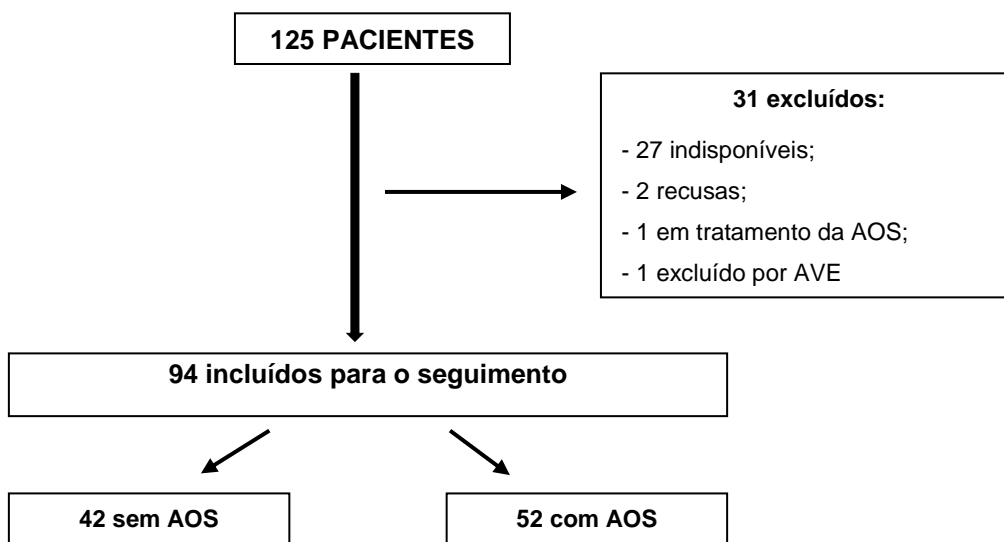
Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1 Dados gerais

Durante o período de recrutamento, 125 pacientes foram inicialmente selecionados. Desses, 31 foram excluídos. Dessa forma, 94 pacientes realizaram a polissonografia noturna (53 mulheres, 56%). Os dados das medicações em uso destes pacientes previamente à entrada no estudo estão reportados no anexo 1. Detalhes do recrutamento e causas das exclusões estão apresentadas na Figura 5. Conforme detalharemos adiante, por problemas técnicos ou recusas, o número de avaliações foi menor que o número de pacientes durante o seguimento.

Figura 5 - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes.



4.2 Análise basal

Dados gerais

A frequência geral da AOS foi de 55% (52 pacientes). A tabela 1 mostra a caracterização dos grupos no momento do recrutamento para o estudo, de acordo com a presença de AOS. Os pacientes estudados eram em média de meia idade, com sobrepeso e tinham frequentes comorbidades como diabetes e dislipidemia. Comparado ao grupo sem AOS, pacientes com AOS eram mais velhos, tinham maior porcentagem de homens, IMC e circunferência cervical. Observamos uma tendência para maior circunferência abdominal no grupo com AOS. Não foram observadas diferenças em relação às morbidades ou valores de PA entre os grupos neste momento (Tabela 1).

Tabela 1- Características gerais de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Características	Total (N=94)	Sem AOS (N=42)	Com AOS (N=52)	p
Idade (anos)	53±10	51±9	57±9	0,002*
Sexo masculino%	43,6	31	53,8	0,026
IMC (Kg/m ²)	29,8±4,9	28,6±4,7	30,7±4,9	0,039*
Circ. Cervical (cm)	39,2±4	37,7±4	40,4±3,7	0,001*
Circ. Abdominal (cm)	99±12	96,5±10,9	100,9±12,6	0,087
PAS (mmHg)	153±23	150±21	155±24	0,283
PAD (mmHg)	99±14	96±13	96±15	0,862
Diabetes%	24,7	26,2	23,5	0,767
Dislipidemia%	52,2	53,7	51	0,798
Tabagismo atual ou progresso %	45,7	42,9	48,1	0,614
DRC %	20	8	12	0,635
Hipotireoidismo%	2,1	2,4	1,9	>0,999**

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; DRC: Doença Renal Crônica. Teste qui-quadrado, *Teste t-Student, **Teste exato de Fisher.

Em relação aos exames laboratoriais no início do acompanhamento, não encontramos diferenças significativas entres os grupos nas avaliações de glicemia, ácido úrico, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides e eTFG. O LDL colesterol foi maior no grupo sem AOS. (Tabela 2).

Tabela 2- Resultados de exames laboratoriais de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Características	Total (N=94)	Sem AOS (N=42)	Com AOS (N=52)	p
Colesterol total (mg/dL)	198±38	205±36	193±40	0,139
LDL colesterol (mg/dL)	127±35	135±35	120±34	0,039
HDL colesterol (mg/dL)	46±11	46±10	46±12	0,797
Triglicérides (mg/dL)	139±83	126±83	149±81	0,190
Glicemia (mg/dL)	117±42	110±31	122±50	0,194
Ácido úrico (mg/dL)	6,2±1,8	5,8±1,7	6,5±1,9	0,109
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m ²)	77,5 ± 19,2	80,4 ± 20,5	74,9 ± 17,8	0,191

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; Teste t-Student.

A Tabela 3 mostra as medicações que os pacientes estavam em uso por ocasião do início do protocolo além das medicações anti-hipertensivas padronizadas. Não houve diferença entre os grupos com e sem AOS.

Tabela 3- Medicações em uso de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Medicações	Total (N=94)	Sem AOS (N=42)	Com AOS (N=52)	p
Estatinas %	35	35,7	38,5	0,784
Outros hipolipemiantes %	2	0	3,8	0,500**
Hipoglicemiantes orais %	21	21,4	23,1	0,849
Insulina %	2,1	2,4	1,9	>0,999**
L-tiroxina%	2,1	2,4	1,9	>0,999**

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono. Teste qui-quadrado, **Teste exato de Fisher.

Dados do sono

Em relação ao questionário de Berlim, não foi observado superioridade significativa da porcentagem de alto risco nos participantes com AOS, em relação aos sem AOS. De forma similar, o questionário de sonolência de *Epworth* não mostrou diferenças entre os grupos, não permitindo inferir que os hipertensos com AOS estudados tivessem maior sonolência diurna do que aqueles sem AOS.

Diversos dados polissonográficos, como esperado, mostraram diferenças entre os grupos com e sem AOS (Tabela 4). Entretanto, não foram evidenciadas diferenças entre os grupos quanto à eficiência do sono, tempo total de sono e na estrutura do sono. Apenas o primeiro estágio do sono não REM (N1) foi significativamente maior nos participantes com AOS.

Tabela 4- Dados sobre questionários de Berlim e de *Epworth* e derivados da polissonografia noturna de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Sono/Polissonografia	Total (N=94)	Sem AOS (N=39)	Com AOS (N=46)	p
Berlim Alto risco%	50	38,5	58,8	0,056
<i>Epworth</i>	8,6 ± 5,5	8,6 ± 5,6	8,7 ± 5,5	>0,999*
Sonolência excessiva diurna%	36	43,6	37,3	0,543
Tempo total de sono (min)	334 ± 78	338 ± 76	332 ± 81	0,77*
Eficiência do sono%	75 ± 16	78 ± 14	73 ± 17	0,085*
N1 %	13 ± 8	10 ± 5	16 ± 9	0,001*
N2 %	52 ± 8	54 ± 8	51 ± 8	0,080*
N3 %	19 ± 8	20 ± 7	19 ± 8	0,361*
REM %	15 ± 6	16 ± 5	15 ± 7	0,539*
IAH (ev/h)	22 ± 19	6,9 ± 4,7	33,8 ± 17,3	<0,001*
Saturação basal O ₂ %	97 ± 2	98 ± 2	97 ± 2	0,108*
Saturação mínima O ₂ %	82 ± 8	87 ± 6	79 ± 8	<0,001*
SaO ₂ <90% (% do TTS)	4,6 ± 9,3	2,6 ± 8	6,1 ± 10	<0,001*
Índice de despertares/h	26 ± 13	19 ± 8	31 ± 14	<0,001*

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; N1: estágio I do sono; N2: estágio II; N3: estágio III; REM: *Rapid Eye Movement*; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; SaO₂: Saturação da Oxihemoglobina; TTS: Tempo Total de Sono. Teste de qui-quadrado; *Teste Mann-Whitney

4.3 Análise prospectiva

Durante o seguimento, nenhum paciente com AOS recebeu tratamento específico para este distúrbio do sono.

A tabela 5 mostra a evolução dos pacientes hipertensos com e sem AOS, com relação ao IMC. Durante o seguimento de 18 meses, pacientes com AOS mantiveram em média IMC maior que pacientes sem AOS. No entanto, os dois grupos apresentaram de forma similar um discreto aumento no IMC ao longo do acompanhamento.

Tabela 5- Dados sobre Índice de Massa Corpórea no basal, em 6 e 18 meses.

Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
IMC				0,025	0,015	0,882
Sem AOS	28,6 ± 4,7	28,8 ± 4,5	29,1 ± 4,6			
Com AOS	30,7 ± 4,9	30,8 ± 4,9	31,2 ± 4,9			

IMC: Índice de Massa Corpórea; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono. Dados em Kg/m².

4.3.1 Análise da PA pela MAPA

Foram realizadas 94 avaliações de MAPA no basal, 89 em 6 meses (49 pacientes com AOS) e 78 em 18 meses (48 com AOS).

Conforme observado na Tabela 6, houve redução da PAS, PAD e PAM das 24hs, vigília e sono, em ambos os grupos, ao longo do seguimento de 18 meses. Nas comparações múltiplas de Bonferroni, constatamos que essas reduções ocorreram em 6 e em 18 meses em relação ao basal. Essa diferença

não foi confirmada na análise ajustada para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de anti-hipertensivos.

Tabela 6- Descrição das pressões arteriais avaliadas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em mmHg, segundo grupos e momentos (média \pm DP), e resultado das análises comparativas ajustadas.

Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p _{Apneia}	p _{Momento}	p _{Interação}
PAS 24h				0,077*	<0,001*	0,821*
				0,259**	0,107**	0,440**
Sem AOS	127 \pm 17	122 \pm 13	120 \pm 14			
Com AOS	133 \pm 16	125 \pm 14	124 \pm 15			
PAS Vigília				0,072*	<0,001*	0,920*
				0,276**	0,123**	0,637**
Sem AOS	132 \pm 17	125 \pm 14	124 \pm 14			
Com AOS	137 \pm 16	129 \pm 14	128 \pm 15			
PAS Sono				0,223*	<0,001*	0,295*
				0,429**	0,105**	0,168**
Sem AOS	117 \pm 18	114 \pm 15	113 \pm 14			
Com AOS	123 \pm 17	116 \pm 15	114 \pm 15			
PAD 24H				0,848*	<0,001*	0,429*
				0,590**	0,268**	0,172**
Sem AOS	80 \pm 11	78 \pm 10	75 \pm 10			
Com AOS	81 \pm 12	76 \pm 10	75 \pm 11			
PAD Vigília				0,756*	<0,001*	0,591*
				0,695**	0,251**	0,292**
Sem AOS	84 \pm 12	81 \pm 11	79 \pm 10			
Com AOS	84 \pm 12	79 \pm 11	78 \pm 11			
PAD Sono				0,592*	0,014*	0,174*
				0,824**	0,259**	0,081**
Sem AOS	70 \pm 13	69 \pm 11	68 \pm 9			
Com AOS	72 \pm 13	67 \pm 11	66 \pm 11			
PAM 24H				0,800*	<0,001*	0,256*
				0,542**	0,010**	0,092**
Sem AOS	96 \pm 13	93 \pm 11	91 \pm 11			
Com AOS	99 \pm 13	91 \pm 16	91 \pm 11			
PAM Vigília				0,602*	<0,001*	0,735*
				0,469**	0,116**	0,390**
Sem AOS	100 \pm 13	96 \pm 11	95 \pm 11			
Com AOS	102 \pm 13	96 \pm 11	95 \pm 11			
PAM Sono				0,709*	0,002*	0,195*
				0,567**	0,134**	0,098**
Sem AOS	86 \pm 14	85 \pm 11	83 \pm 10			
Com AOS	90 \pm 14	84 \pm 11	82 \pm 12			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem; *Não ajustado; ** Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de anti-hipertensivos.

Não houve, também, diferença durante o seguimento de 6 e 18 meses entre os grupos, em relação a proporção de pacientes com descenso noturno atenuado da PA (Tabela 7).

Tabela 7- Descrição do descenso noturno atenuado da pressão arterial segundo grupos e momentos e resultado das análises comparativas ajustadas.

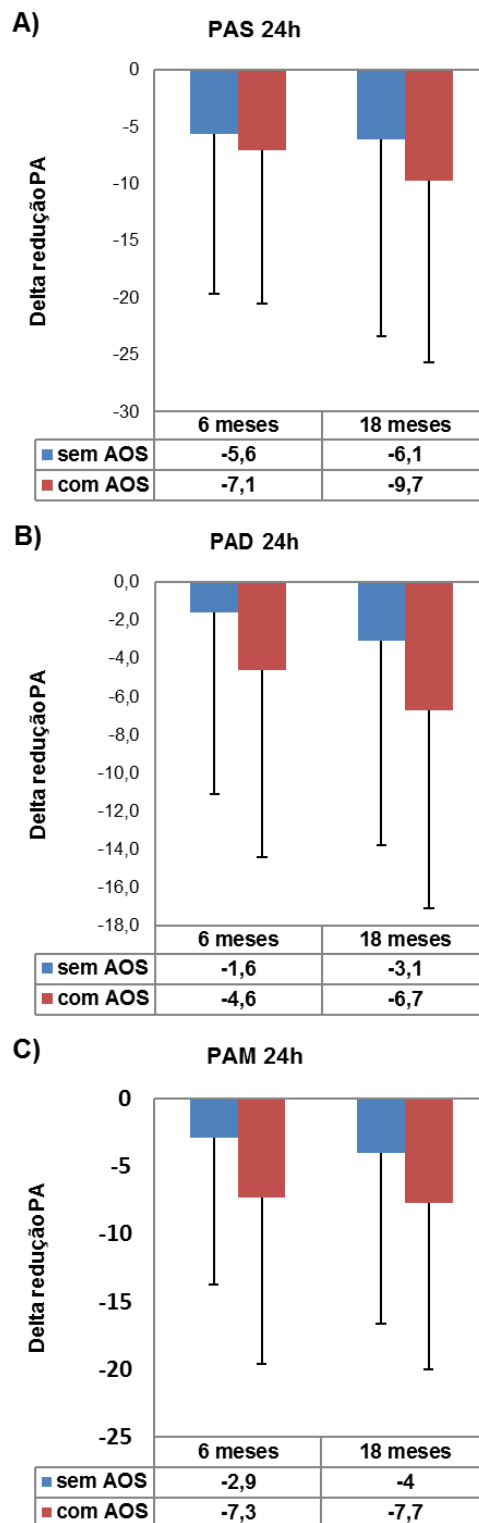
Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
Descenso atenuado PAS				0,612*	0,448*	0,215*
				0,455**	0,922**	0,363**
Sem AOS - n/N (%)	15/42 (35,7)	20/40 (50)	21/39 (53,8)			
Com AOS - n/N (%)	27/52 (51,9)	26/49 (53,1)	22/48 (45,8)			
Descenso atenuado PAD				0,371*	0,703*	0,798*
				0,441**	0,911**	0,877**
Sem AOS - n/N (%)	11/42 (26,2)	11/40 (27,5)	10/39 (25,6)			
Com AOS - n/N (%)	13/52 (25)	11/49 (22,4)	8/48 (16,7)			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressiva de primeira ordem; *Não ajustado; ** Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de anti-hipertensivos.

Quando avaliamos a redução da PA em 6 e 18 meses em relação ao basal, observamos que a diferença de PA (delta) foi semelhante nas 24h do exame e durante o período de vigília (Figuras 6 e 7).

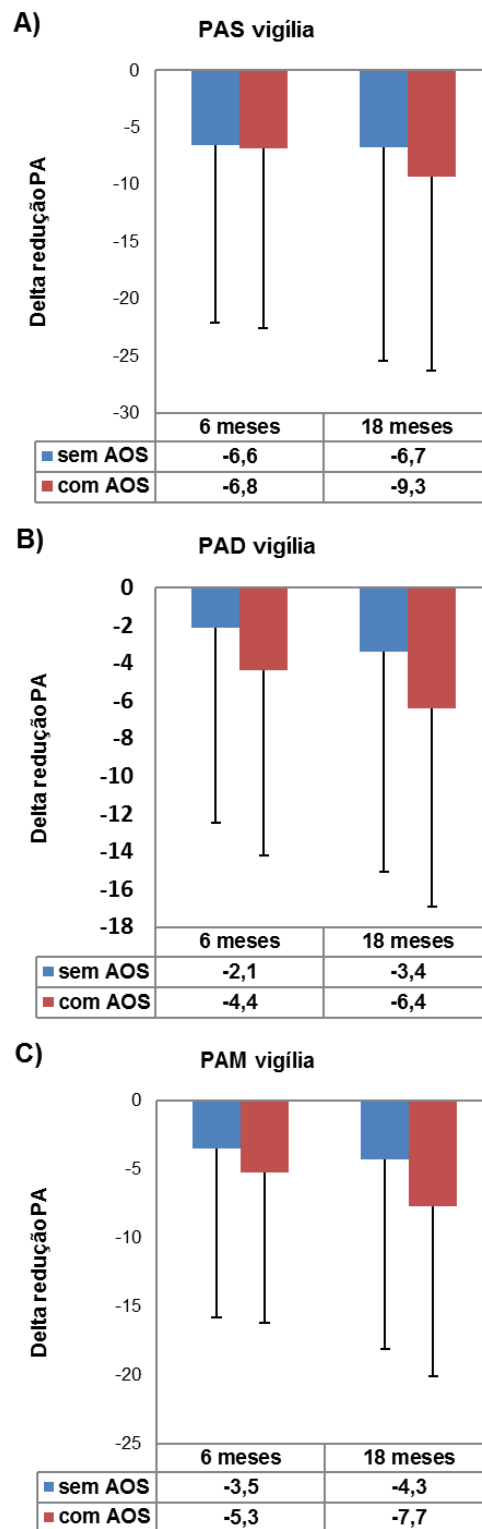
A avaliação do período do sono, no entanto, mostrou maior redução da PAD e da PAM no grupo com AOS. Na análise ajustada, manteve-se uma tendência de maior redução da PAD no sono no grupo com AOS ($p=0,057$) (Figura 8).

Figura 6- Comparação da redução da pressão arterial (PA) nas 24h em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS).



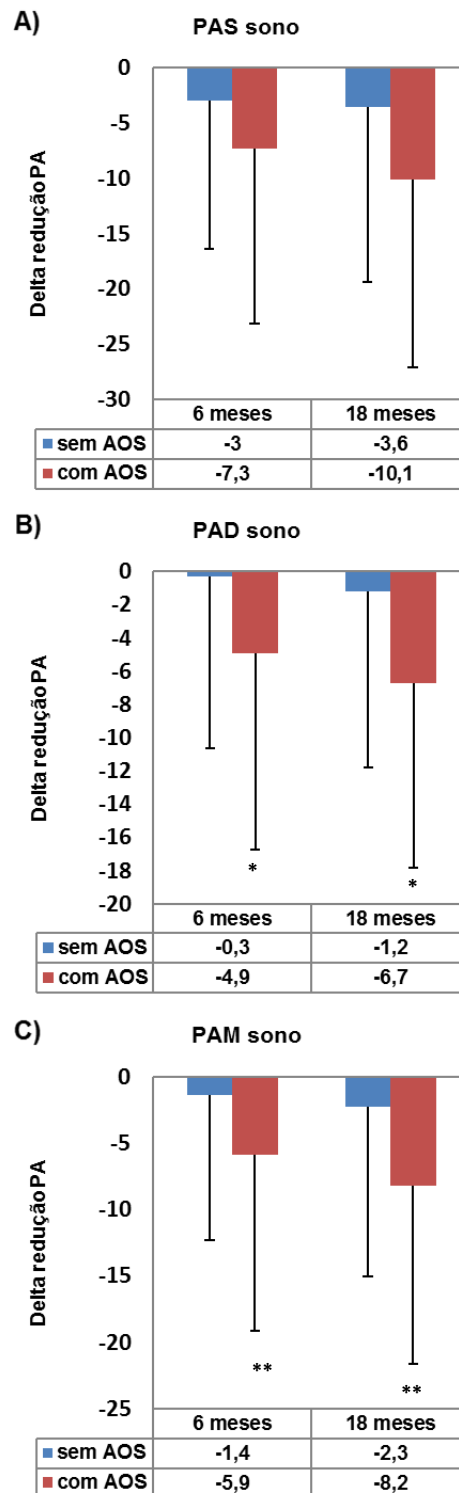
Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem. A) PAS 24h, B) PAD 24h, C) PAM 24h

Figura 7- Comparação da redução da pressão arterial (PA) na vigília em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS).



Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem. A) PAS vigília, B) PAD vigília, C) PAM vigília

Figura 8- Comparação da redução da pressão arterial (PA) no período do sono em 6 e 18 meses em relação ao basal em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS).

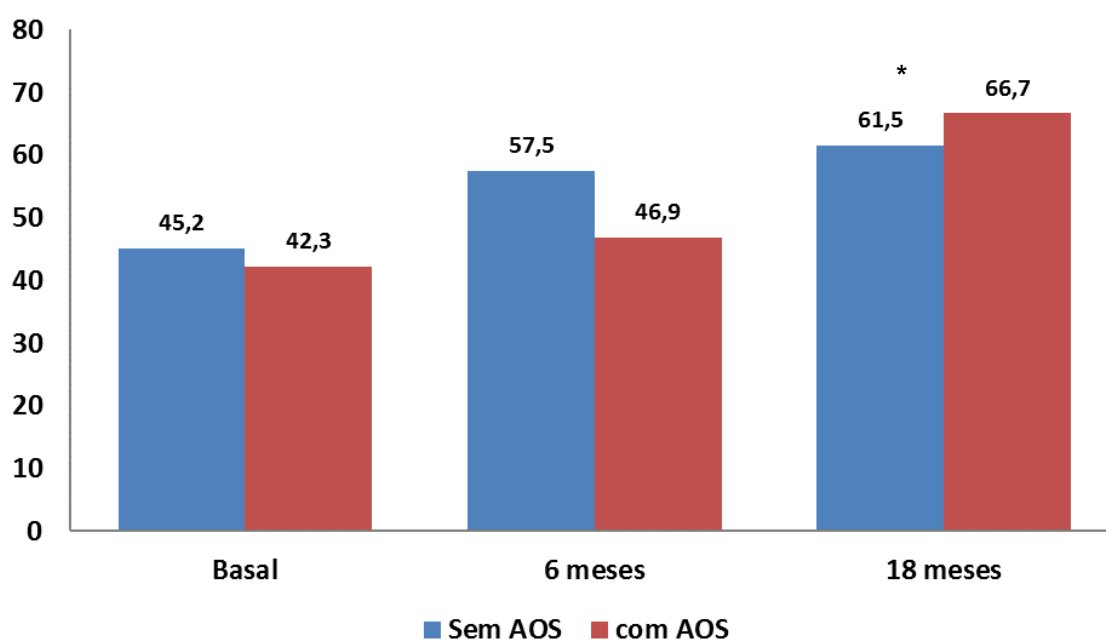


Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem; * $p=0,027$ e ** $p=0,044$ na análise não ajustada. * $p=0,057$ e ** $p=0,082$ na análise ajustada para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de anti-hipertensivos

4.3.2 Análise do controle pressórico

O controle da PA de 24 horas pela MAPA (PAS <130mmHg e PAD <80mmHg) foi similar entre os grupos no período basal, 6 meses e 18 meses (Figura 9).

Figura 9- Porcentagem de controle da pressão arterial (PA) segundo grupos e momentos.



Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem. * $p=0,06$ entre basal e 18 meses na análise não ajustada, independente de AOS.

4.3.3 Medicções anti-hipertensivas

Conforme descrito anteriormente, as medicações anti-hipertensivas foram ajustadas ao longo dos 18 meses para otimização de controle pressórico. Dessa forma, como esperado, o número de medicamentos aumentou com o tempo de seguimento. Não houve, porém, diferença entre os grupos na quantidade de classes anti-hipertensivas utilizadas durante o tratamento (Tabela 8).

Tabela 8- Número de classes de anti-hipertensivos em basal, 6 e 18 meses.

Classes anti-hipertensivos	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
				0,515*	<0,001*	0,644*
				0,660**	<0,001**	0,877**
Sem AOS						
média ± DP	2 ± 0	3 ± 1	3,2 ± 1			
mediana (p25; p75)	2 (2; 2)	3 (2; 6)	3 (2; 5)			
Com AOS						
média ± DP	2 ± 0	3,2 ± 0,9	3,5 ± 1,2			
mediana (p25; p75)	2 (2; 2)	3 (2; 6)	3 (2; 7)			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição Poisson e função de ligação identidade com matriz de correlações auto-regressivas de primeira ordem; *Não ajustado; **Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG.

Também não houve diferença entre os grupos na avaliação por classes de anti-hipertensivos utilizados ao longo do tratamento (Tabela 9).

Tabela 9- Tabela evolutiva por percentagem de classes de anti-hipertensivos no total e entre os grupos.

Variável	AOS		Total	P
	Não	Sim		
Diurético tiazídico				
Basal	42/42 (100)	52/52 (100)	94/94 (100)	#
6 meses	39/41 (95,1)	50/51 (98)	89/92 (96,7)	0,584
18 meses	38/40 (95)	51/51 (100)	89/91 (97,8)	0,190
IECA ou BRA				
Basal	42/42 (100)	52/52 (100)	94/94 (100)	#
6 meses	41/41 (100)	51/51 (100)	92/92 (100)	#
18 meses	40/40 (100)	51/51 (100)	91/91 (100)	#
Bloqueador de canal de cálcio				
6 meses	26/41 (63,4)	40/51 (78,4)	66/92 (71,7)	0,162
18 meses	27/40 (67,5)	41/51 (80,4)	68/91 (74,7)	0,224
Betabloqueador				
6 meses	9/41 (22)	11/51 (21,6)	20/92 (21,7)	>0,999
18 meses	11/40 (27,5)	17/51 (33,3)	28/91 (30,8)	0,649
Agentes ação central				
6 meses	5/41 (12,2)	8/51 (15,7)	13/92 (14,1)	0,767
18 meses	8/40 (20)	12/51 (23,5)	20/91 (22)	0,801
Espironolactona				
6 meses	0/41 (0)	2/51 (3,9)	2/92 (2,2)	0,500
18 meses	2/40 (5)	5/51 (9,8)	7/91 (7,7)	0,460
Alfa bloqueadores				
6 meses	0/41 (0)	0/51 (0)	0/92 (0)	#
18 meses	0/40 (0)	1/51 (2)	1/91 (1,1)	>0,999
Vasodilatadores diretos				
6 meses	2/41 (4,9)	1/51 (2)	3/92 (3,3)	0,584
18 meses	2/40 (5)	1/51 (2)	3/91 (3,3)	0,580

Teste exato de Fisher; # não é possível estimar. AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

4.3.4 Análise de rigidez arterial

Foram realizadas 85 avaliações de VOP no basal (49 pacientes com AOS), 87 em 6 meses (49 com AOS) e 94 em 18 meses (52 com AOS).

Na Tabela 10, observamos os valores de VOP nos 2 grupos ao longo do tempo. Nota-se, na análise não ajustada, que o VOP foi em média estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,024$) independente do momento

de avaliação, havendo uma tendência de maior redução da VOP no seguimento no grupo com AOS em relação ao grupo sem AOS. Após o ajuste para as variáveis selecionadas, a reavaliação mostrou que o VOP apresentou redução do basal para 18 meses nos dois grupos acompanhados, independente da AOS.

Tabela 10- Descrição da velocidade de onda de pulso (VOP) segundo grupos e momentos (média \pm DP) e resultado das análises comparativas ajustadas.

Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
VOP (m/s)				0,024*	<0,001*	0,053*
				0,214**	0,039**	0,670**
Sem AOS	9,2 \pm 1,7	8,8 \pm 1,4	8,2 \pm 1,5			
Com AOS	10,3 \pm 1,9	9,1 \pm 1,9	8,7 \pm 1,8			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressiva de primeira ordem; *Não ajustado; **Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG, número de anti-hipertensivos e PAM vigília

4.3.5 Análise da ecocardiografia transtorácica

Foram realizados 86 ecocardiogramas na avaliação basal (46 pacientes com AOS), 71 em 6 meses (39 com AOS) e 70 em 18 meses (38 com AOS).

Na Tabela 11, observamos os dados ecocardiográficos nos dois grupos ao longo do tempo. Na análise não ajustada de parâmetros estruturais ecocardiográficos, os diâmetros de seios aórticos e átrio esquerdo, as espessuras de septo ventricular e parede posterior, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e o volume de átrio esquerdo indexado foram maiores no grupo com AOS ($p < 0,05$), independente do momento de avaliação. Mesmo com essa evidenciada diferença, é importante destacar que essas variáveis se

encontravam majoritariamente dentro da faixa de normalidade para os dois grupos avaliados.

Tabela 11- Resultado das comparações múltiplas de parâmetros estruturais pela ecocardiografia entre os grupos e momentos de avaliação (média \pm DP).

Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
AO (mm)				0,001* 0,359**	0,100* 0,234**	0,396* 0,578**
Sem AOS	31,5 \pm 2,6	31,3 \pm 3,1	30,9 \pm 2,9			
Com AOS	33,3 \pm 3,2	33,4 \pm 2,9	33,3 \pm 3,4			
DAE (mm)				<0,001* 0,370**	0,834* 0,603**	0,966* 0,733**
Sem AOS	36,4 \pm 3,9	36,8 \pm 3,4	36,7 \pm 3			
Com AOS	39 \pm 3,4	38,9 \pm 3,2	39 \pm 3,6			
SV (mm)				0,018* 0,509**	0,111* 0,534**	0,614* 0,425**
Sem AOS	9,6 \pm 1,2	9,5 \pm 1	9,4 \pm 1			
Com AOS	10,1 \pm 1,4	10,1 \pm 1,2	9,9 \pm 1			
PP (mm)				0,010* 0,430**	0,505* 0,529**	0,733* 0,845**
Sem AOS	9,3 \pm 1	9,3 \pm 1	9,3 \pm 0,9			
Com AOS	9,9 \pm 1,1	9,8 \pm 1,1	9,8 \pm 0,9			
DDVE (mm)				0,039* 0,842**	0,559* 0,553**	0,928* 0,867**
Sem AOS	45,6 \pm 3,4	46,1 \pm 3,6	45,8 \pm 3,3			
Com AOS	47 \pm 4,4	47,8 \pm 4	47,4 \pm 3,7			
VAE (mL/m²)				0,011* 0,097**	0,403* 0,016**	0,484* 0,543**
Sem AOS	16,2 \pm 3,4	15,5 \pm 3	15,5 \pm 2,4			
Com AOS	17 \pm 3,5	16,8 \pm 3,3	17,2 \pm 3,5			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressiva de primeira ordem; *Não ajustado; **Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG, número de anti-hipertensivos e PAM vigília. AO: diâmetro seios aórticos; AE: diâmetro do átrio esquerdo; SV: espessura septo ventricular; PP: espessura parede posterior do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; VAE: volume do átrio esquerdo indexado.

Na análise ajustada (Tabela 12), o volume do átrio esquerdo apresentou redução nos dois grupos entre a avaliação basal e 6 meses ($p=0,012$).

Tabela 12- Resultado das comparações múltiplas de volume de átrio esquerdo indexado (VAE) entre os grupos e momentos de avaliação.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
VAE	Basal - 6 meses	1,51	0,53	1	0,012	0,26	2,77
ambos os	Basal - 18 meses	1,38	0,65	1	0,105	-0,19	2,94
grupos	6 meses - 18 meses	-0,14	0,44	1	>0,999	-1,19	0,92

Comparações múltiplas de Bonferroni

O índice de massa ventricular esquerda também estava, em média, dentro dos limites da normalidade e as funções ventriculares demonstradas por fração de ejeção eram preservadas, sem diferenças entre os grupos. Consequentemente, HVE foi pouco frequente (5 a 20% dos participantes de cada grupo, nas diferentes ocasiões de avaliação), assim como as alterações geométricas do ventrículo esquerdo, que contemplaram, além de HVE, as manifestações mais precoces de remodelamento cardíaco relacionadas a HAS e a AOS. Apesar da aparente redução da porcentagem de HVE ao longo do seguimento de 18 meses, essa mudança não teve significância estatística (Tabela 13).

Tabela 13- Resultado das comparações múltiplas de parâmetros estruturais e de função cardíaca pela ecocardiografia entre os grupos e momentos de avaliação (média \pm DP).

Variável/Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
IMVE (g/m²)				0,103*	0,330*	0,690*
				0,744**	0,637**	0,715**
Sem AOS	82 \pm 17,1	82,8 \pm 16,2	81,4 \pm 14,9			
Com AOS	89 \pm 22,8	89,3 \pm 19,2	85,5 \pm 15,8			
FE (%)				0,458*	0,382*	0,196*
				0,582**	0,658**	0,117**
Sem AOS	63,3 \pm 7,6	63,2 \pm 6,7	65,6 \pm 6,7			
Com AOS	64 \pm 8,7	65,9 \pm 6,9	64,6 \pm 5,5			
HVE – n/N (%)				0,607*	0,195*	0,270*
				0,753**	0,253**	0,444**
Sem AOS	4/40 (10)	4/32 (12,5)	3/32 (9,4)			
Com AOS	9/46 (19,6)	8/39 (20,5)	2/38 (5,3)			
Alt. Geom. VE – n/N (%)				0,104*	0,677*	0,206*
				0,377**	0,866**	0,364**
Sem AOS	15/40 (37,5)	11/32 (34,4)	16/32 (50)			
Com AOS	27/46 (58,7)	21/39 (53,8)	18/38 (47,4)			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressiva de primeira ordem; *Não ajustado; **Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG, número de anti-hipertensivos e PAM vigília. IMVE: índice de massa ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do VE; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; Alt. Geom. VE: alterações geométricas do VE.

Avaliando-se os parâmetros de disfunção diastólica, a relação E/A foi menor no grupo com AOS, enquanto o TDE foi maior neste grupo (sinais indicativos de alteração de relaxamento ventricular esquerdo). O grupo sem AOS teve melhora da relação E/A no acompanhamento. Essas diferenças não foram observadas após ajustes. O TRIV foi em média diferente entre os momentos de avaliação independente da AOS. A relação E/E' teve aumento no seguimento, mas dentro da faixa da normalidade (quando em valores mais elevados, acima de 13, essa relação indica aumento de pressão atrial esquerda) – Tabela 14.

Tabela 14- Descrição dos parâmetros de função diastólica (média \pm DP) segundo grupos e momentos, e resultado das análises comparativas ajustadas.

Variável/ Grupo	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
E/A				0,020* 0,210**	<0,001* 0,094**	0,201* 0,446**
Sem AOS	0,9 \pm 0,28	0,93 \pm 0,32	0,95 \pm 0,29			
Com AOS	0,75 \pm 0,23	0,86 \pm 0,27	0,82 \pm 0,23			
TDE (ms)				0,016* 0,471**	0,085* 0,446**	0,209* 0,191**
Sem AOS	221,4 \pm 33	220,5 \pm 50,2	240,7 \pm 41,9			
Com AOS	251,7 \pm 53	245,1 \pm 57,1	249,3 \pm 49,7			
TRIV (ms)				0,100* 0,410**	0,001* 0,010**	0,204* 0,304**
Sem AOS	104,3 \pm 16	102,9 \pm 15,4	108,4 \pm 16,3			
Com AOS	113,2 \pm 14,9	104,9 \pm 17	110,3 \pm 15,3			
E/E'				0,911* 0,355**	0,025* 0,116**	0,074* 0,047**
Sem AOS	5,1 \pm 1,8	5,1 \pm 1,9	5,3 \pm 1,3			
Com AOS	4,7 \pm 1,3	5,1 \pm 1,4	5,6 \pm 1,6			

Equações de Estimaco Generalizadas (EEG) com distribuico normal e funo de ligao identidade com matriz de correlao auto regressivas de primeira ordem; *No ajustado; **Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG, nmero de anti-hipertensivos e PAM viglia. TDE: tempo de desacelerao da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumtrico.

Aps ajuste, a relao E/E' apresentou uma tendncia de aumento do basal para 18 meses no grupo com AOS ($p=0,078$) – Tabela 15, no entanto essa variao no se manteve com 18 meses.

Tabela 15- Resultado das comparaoes da relao E/E' entre os grupos e momentos de avaliao.

Variável	Grupo/ Momento	Comparao	Diferena mdia	Erro padro	gl	p	IC (95%)	
							Inferior	Superior
E/E'	Sem AOS	Basal - 6 meses	0,06	0,25	1	>0,999	-0,67	0,80
		Basal - 18 meses	-0,12	0,33	1	>0,999	-1,08	0,84
		6 meses - 18 meses	-0,19	0,24	1	>0,999	-0,90	0,52
	Com AOS	Basal - 6 meses	-0,61	0,27	1	0,340	-1,40	0,18
		Basal - 18 meses	-0,99	0,35	1	0,078	-2,03	0,05
		6 meses - 18 meses	-0,38	0,24	1	>0,999	-1,08	0,32
	Basal	Sem AO - Com AO	0,84	0,38	1	0,413	-0,28	1,96
		6 meses - Sem AO - Com AO	0,17	0,40	1	>0,999	-1,02	1,35
		18 meses - Sem AO - Com AO	-0,03	0,43	1	>0,999	-1,30	1,25

Comparaoes mltiplas de Bonferroni

O TRIV teve redução em ambos os grupos entre basal e 6 meses na análise ajustada. No entanto, essa alteração não foi mantida ao longo do seguimento de 18 meses (Tabela 16).

Tabela 16- Resultado das comparações do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) entre os grupos e momentos de avaliação.

Variável	Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
TRIV	Ambos os grupos	Basal - 6 meses	7,97a	2,759	1	0,012	1,36	14,57
		Basal - 18 meses	4,79	3,363	1	0,464	-3,26	12,84
		6 meses - 18 meses	-3,18	2,393	1	0,552	-8,91	2,55

Comparações múltiplas de Bonferroni

Avaliamos estes parâmetros relacionados à função diastólica em conjunto, categorizando os pacientes de acordo com a presença de disfunção diastólica. Na análise não ajustada da presença de disfunção diastólica, observamos diferenças nos pacientes com AOS e ao longo do tempo (Tabela 17).

Tabela 17- Descrição da presença de disfunção diastólica segundo grupos e momentos e resultado das análises comparativas ajustadas.

Disfunção diastólica	Basal	6 meses	18 meses	p Apneia	p Momento	p Interação
				0,113	0,015	0,027
				0,521**	0,185**	0,039**
Sem AOS						
n/N (%)	20/39 (51,3)	18/32 (56,2)	17/32 (53,1)			
Com AOS						
n/N (%)	37/46 (80,4)	21/39 (53,8)	24/38 (63,2)			

Equações de Estimação Generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade com matriz de correlações auto regressivas de primeira ordem; * Valores ajustados para sexo, idade, IMC, diabetes, tabagismo, eTFG e número de anti-hipertensivos; ** Ajustado por todas as variáveis anteriores e PAM vigília

Especificamente, pacientes com AOS tiveram aumento na proporção de disfunção diastólica do basal para 6 meses ($p=0,002$) quando não ajustado (Tabela 18). Essa tendência não se manteve na avaliação de 18 meses. Após ajuste, houve interação entre tempo e grupo na presença de disfunção diastólica, mas na análise de Bonferroni não identificamos em quais grupos ou momentos esta diferença ocorreu.

Tabela 18- Resultado das comparações múltiplas da disfunção diastólica entre os grupos e momentos de avaliação sem ajuste.

Grupo / Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Sem AOS	Basal - 6 meses	-0,03	0,31	1	>0,999	-0,94	0,87
	Basal - 18 meses	0,07	0,39	1	>0,999	-1,07	1,20
	6 meses - 18 meses	0,10	0,32	1	>0,999	-0,83	1,03
Com AOS	Basal - 6 meses	-1,23	0,32	1	0,002	-2,17	-0,29
	Basal - 18 meses	-0,89	0,41	1	0,414	-2,08	0,30
	6 meses - 18 meses	0,34	0,29	1	>0,999	-0,52	1,19
Basal	Sem AOS - Com AOS	1,33	0,49	1	0,098	-0,11	2,77
6 meses	Sem AOS - Com AOS	0,14	0,46	1	>0,999	-1,22	1,49
18 meses	Sem AOS - Com AOS	0,37	0,48	1	>0,999	-1,03	1,78

Comparações múltiplas de Bonferroni

5 . Discussão

Este estudo prospectivo com seguimento de 18 meses avaliou o comportamento da PA pela MAPA (objetivo primário), rigidez arterial e dados ecocardiográficos (objetivos secundários) em pacientes hipertensos com e sem AOS. Ao contrário da nossa hipótese, pacientes com AOS não tiveram diferenças na redução da PA de 24 horas pela MAPA, na rigidez arterial e nos dados ecocardiográficos em relação aos pacientes sem AOS, após ajustes para fatores de confusão incluindo o IMC e adições de medicações anti-hipertensivas no seguimento. Em conjunto, esses dados sugerem que pacientes não tratados para AOS não têm uma resposta cardiovascular distinta diante do tratamento anti-hipertensivo combinado visando o controle pressórico em relação aos hipertensos sem AOS.

A elaboração desse estudo foi baseada na premissa de que existe uma variabilidade na resposta pressórica ao tratamento anti-hipertensivo.⁷³ Estudos prévios sugerem que para um mesmo tipo de anti-hipertensivo, a resposta pressórica é muito distinta entre os pacientes.⁷³ Existem potenciais explicações para esta heterogeneidade de resposta como, por exemplo, questões relacionadas à farmacogenômica.⁷³ No entanto, ainda é relativamente pouco explorado o papel de comorbidades associadas à HAS. Considerando a alta frequência da AOS neste contexto e os mecanismos fisiopatogênicos que associam a AOS com a elevação da PA, a hipótese inicial de que a AOS não tratada poderia ser um fator de maior resistência aos efeitos anti-hipertensivos têm plausibilidade biológica. Porém, nosso estudo observacional não confirmou nossa hipótese, uma vez que a resposta pressórica, as alterações da rigidez arterial e os dados ecocardiográficos não foram diferentes entre os grupos. Pelo

contrário, houve uma maior tendência de redução da PAD durante o sono no grupo com AOS. As razões para estes achados não estão totalmente claras. Uma possibilidade é de que os anti-hipertensivos usados atuem em diversas vias relacionadas à ativação simpática, sistema renina angiotensina aldosterona, função endotelial, entre outros, mitigando os efeitos relacionados aos eventos respiratórios na AOS. Outra possibilidade é o potencial efeito do diurético na AOS nesse grupo. Essa classe de drogas pode reduzir a hipervolemia e o consequente deslocamento rostral de fluidos durante a noite enquanto o paciente permanece na posição supina.^{74, 75} Este acúmulo de fluidos tem sido consistentemente apontado como um dos fatores que podem predispor ao aumento da colapsabilidade das vias aéreas superiores durante o sono, fato verificado inclusive em hipertensos resistentes.⁷⁵ No nosso protocolo, todos os pacientes usaram diurético tiazídico e uma parcela menor usou espironolactona no seguimento. Isso pode, em teoria, ter contribuído para a redução da gravidade da AOS e, conseqüentemente, dos seus mecanismos relacionados à HAS. No entanto, é importante destacar que o papel dos diuréticos observados na gravidade da AOS parece ser bem modesto⁷⁶, sugerindo que outros fatores como a obesidade são predominantes.

O presente estudo avaliou pacientes hipertensos com AOS que não estavam sob tratamento específico para este distúrbio do sono. O efeito do tratamento da AOS sobre a PA tem sido extensivamente explorado nos últimos anos. A maioria das evidências foi baseada no CPAP⁷⁷, embora alguns estudos tenham sido feitos com outras formas de tratamento tais como o avanço mandibular.^{78, 79} Em geral, os estudos apontam que o CPAP promove reduções

modestas na PA (em torno de 2mmHg para a PAS).⁸⁰ Este efeito parece ser mais relevante em pacientes com HAS resistente (5mmHg em média para a PAS).⁸¹ Em comparação com drogas anti-hipertensivas, o efeito do tratamento da AOS sobre a PA parece ser bastante inferior. Avaliando pacientes sem nenhum tratamento prévio para as duas comorbidades, Pepin e colaboradores demonstraram que o valsartan levou à redução quatro vezes maior da PAM de 24 horas.⁸² A combinação deste BRA com CPAP levou a efeitos aditivos na redução da PA. A grande crítica nesta área, como destacado em revisão recente pelo nosso grupo, é que os estudos direcionados para avaliação do efeito de tratamento da AOS sobre a PA misturaram pacientes normotensos com hipertensos controlados e não controlados.⁷⁷ De modo agravante, na prática clínica muitos pacientes com AOS não são diagnosticados e, por consequência, não tratados.⁵³ Além disso, o CPAP não é oferecido de forma sistemática no Sistema Único de Saúde para o tratamento da AOS. E para aqueles pacientes que conseguem o tratamento, o percentual de adesão está longe do ideal. Portanto, o nosso estudo reflete a realidade do nosso atendimento: limitado acesso ao tratamento da AOS.

Dentro deste contexto de subdiagnóstico, falta de acesso ao CPAP e outras formas de tratamento, falta de adesão ao tratamento da AOS, além do limitado efeito do tratamento da AOS sobre o controle da PA, diversos autores investigaram a possibilidade de termos anti-hipertensivos preferenciais em pacientes hipertensos com AOS. Kraiczi et al compararam 5 classes de drogas comumente utilizadas (atenolol, amlodipino, enalapril, losartan e hidroclorotiazida) e não observaram diferenças na medida de PA ambulatorial diurna.⁸³ Todavia, o atenolol apresentou discreta melhora na PA noturna em

comparação aos demais. Recente estudo publicado por Zielger e colaboradores comparou a resposta da PA em pacientes com AOS tratados com hidroclorotiazida e betabloqueador (nebivolol).⁸⁴ O nebivolol reduziu mais os níveis de PAM que a hidroclorotiazida, e sua resposta uniforme nas 24h de tratamento foi considerada como reflexo da atividade simpática aumentada na AOS, tanto durante vigília quanto durante o sono. Já a clonidina, em publicação da década de 90, promoveu a redução do sono REM e dos episódios de apneia durante essa fase do sono, melhorando a hipoxemia noturna.⁸⁵ Conforme já comentado, o uso da espironolactona pode ter benefícios no tratamento da PA em pacientes com AOS e HAS resistente.⁸⁶ Além do efeito pressórico per se, esses benefícios da espironolactona podem ser mediados pela redução do edema em vias aéreas superiores e conseqüentemente da gravidade da AOS.⁷⁴ Apesar dessas evidências, não existem estudos confrontando a espironolactona versus outros anti-hipertensivos para cancelar a preferência pelo uso desta medicação em pacientes hipertensos com AOS. Por fim, como já discutimos, o valsartan reduziu significativamente a PAM após 8 semanas de tratamento (menos $9,1 \pm 7,2$ mmHg).⁸² Do exposto, não existe consenso para recomendar preferencialmente alguma classe anti-hipertensiva em pacientes com AOS.

Todos os estudos citados anteriormente avaliaram diferentes respostas de tratamentos anti-hipertensivos em pacientes com concomitância de AOS e HAS, sem comparar pacientes hipertensos com e sem AOS como fizemos em nosso trabalho. Em publicação de 2016, avaliando hipertensos recentemente diagnosticados, Thunstrom e colaboradores demonstraram que, quando submetidos a tratamento padronizado para HAS com losartan 50mg em dose

única diária por 6 semanas, pacientes com AOS tiveram uma tendência de menor redução de PA do que pacientes sem AOS.⁸⁷ A redução da PAS e da PAM matinal foi significativamente menor no grupo com AOS (respectivamente 7,4mmHg; p 0,015 e 4,8mmHg; p 0,030). Somente 13% dos pacientes com AOS atingiram a meta pressórica (PAS <130mmHg, PAD < 80mmHg) em 6 semanas, alcançada por 28,6% no grupo sem AOS (p<0,05). Este é o único ensaio clínico com esse desenho na literatura (com AOS versus sem AOS), e a terapia medicamentosa deste trabalho foi usada em dose fixa. Desta forma, não havia até recentemente evidências conclusivas de que a resposta pressórica ao tratamento medicamentoso seria diferente dependendo da presença ou não da AOS. O presente estudo prospectivo foi desenhado para avaliar o comportamento da PA e não para testar o efeito específico de um determinado anti-hipertensivo. Isto reflete mais a prática clínica, onde busca-se o controle pressórico, muitas vezes atingido com a combinação de medicações anti-hipertensivas.³ De fato, os pacientes iniciaram o protocolo já tomando 2 medicações anti-hipertensivas padronizadas. No seguimento, os dois grupos de pacientes usaram em média 3,1 classes na avaliação após 6 meses e 3,3 classes de anti-hipertensivos na avaliação após 18 meses (sem diferenças entre os grupos). Especificamente, todos os pacientes estavam em uso de diurético e IECA ou BRA no início do estudo. Aos 18 meses, 75% estava em uso de bloqueador de canal de cálcio e 30% estava em uso de betabloqueadores. Nesse cenário, os efeitos da AOS não tratada podem ser atenuados pela abordagem terapêutica de múltiplas vias envolvidas na HAS e potencialmente exacerbadas no contexto da AOS, como previamente descrito.⁸⁸

Em relação à rigidez arterial, já foi ressaltado que pacientes com AOS têm esse importante marcador de risco cardiovascular aumentado em relação a pacientes sem AOS, e que em pacientes hipertensos a AOS tem sobre a VOP um efeito aditivo.⁴⁵ Além disso, é conhecido que o tratamento da HAS reduz a rigidez arterial.⁸⁹ Entre nossos pacientes, na análise não ajustada, o grupo com apneia apresentou maior VOP na avaliação com 30 dias de tratamento medicamentoso padronizado de HAS. E em 18 meses, o tratamento da PA promoveu redução da rigidez arterial independente da presença da AOS. Houve uma tendência a maior queda da VOP no grupo com AOS. Como esse era um objetivo secundário do trabalho, o tamanho da amostra provavelmente limitou a significância deste dado.

No geral, a avaliação ecocardiográfica não mostrou porcentagem significativa de alterações cardíacas secundárias a HAS, com baixa frequência de HVE (5-20% nos dois grupos, em diferentes momentos da avaliação), nem mesmo detectou maior frequência dessas alterações nos pacientes com AOS, como demonstrado em estudos anteriores. A HVE é tanto uma resposta de má adaptação à sobrecarga pressórica crônica, quanto marcador de aumento de risco cardiovascular em pacientes com HAS.^{90, 91} Apesar de trabalhos clássicos demonstrarem frequência de até 50% de HVE em hipertensos⁹⁰, estudos mais recentes têm achado proporções menores desta, mesmo naqueles pacientes de mais alto risco cardiovascular.⁹² Sabe-se que a HVE é causada não apenas pelo aumento da resistência vascular, mas também por mecanismos intermediários como aumento de substâncias neuro-humorais com efeitos tróficos nos miócitos cardíacos⁹³⁻⁹⁵, por mecanismos genéticos determinando variabilidade de resposta a estes estímulos⁹⁶, pela síndrome metabólica⁹⁷ e, como já discutimos

anteriormente, pelas alterações na dinâmica de pressão intratorácica nos episódios de apneia/hipopneia^{98, 99} e da PA no período noturno, verificados em pacientes com AOS.¹⁰⁰ Por outro lado, há ampla disponibilidade de drogas que tratam HAS atuando nestes mecanismos intermediários, principalmente IECA e BRA⁹¹, além de inúmeras possibilidades de associação de anti-hipertensivos³, propiciando melhor controle pressórico e levando a regressão e/ou lenta progressão de HVE. Nossos pacientes já eram acompanhados em centro terciário antes da inclusão no estudo, e já vinham em tratamento com associação de drogas anti-hipertensivas, conforme anexo 1. Isso pode explicar sua menor frequência de alterações geométricas cardíacas relacionadas a HAS, e menor impacto da AOS em sua performance mecânica cardíaca. A baixa frequência de alterações pode ter sido um fator limitante na detecção de diferenças entre os grupos nesta avaliação.

O presente estudo apresenta pontos fortes e limitações a serem discutidos. Entre os pontos fortes destacam-se: 1) padronização inicial e um protocolo de ajuste das medicações no seguimento; 2) opção pelo uso da MAPA ao invés da PA do consultório para evitar a possibilidade de efeito jaleco-branco, além de termos à disposição dados da PA durante o período noturno; 3) utilização da polissonografia, considerada exame de escolha para o diagnóstico da AOS; 4) análises da VOP e do ecocardiograma realizadas por um único observador para cada método, sem o conhecimento da presença da AOS e do tratamento clínico prescrito pela equipe. Entre as limitações podemos citar: 1) a adesão ao tratamento anti-hipertensivo não foi avaliada ao longo do estudo. Na prática clínica, a checagem sistemática da adesão ao tratamento dificilmente é realizada. Além disso, não existe método ideal para confirmar a adesão.¹⁰¹ O uso

de dosagens séricas e urinárias de anti-hipertensivos é promissor, mas ainda não acessível pelo tempo de análise, custo e não disponibilidade para avaliar todos os anti-hipertensivos; 2) a não repetição da polissonografia no seguimento. Embora alterações na gravidade da AOS possam ter ocorrido, o aumento do IMC em 18 meses foi discreto e semelhante em ambos os grupos. Por outro lado, existem evidências de que o uso de diuréticos possa diminuir a gravidade da AOS.⁸⁶ No entanto, os pacientes fizeram uso de forma similar de diuréticos tiazídicos e a porcentagem de uso de espironolactona foi pequena nos dois grupos; 3) embora a padronização das 3 primeiras classes de medicações fosse constituída por diurético tiazídico, IECA ou BRA e bloqueador de canal de cálcio, havia certa flexibilização no uso do 4º anti-hipertensivo em diante. Como exposto na Tabela 9, o betabloqueador foi a quarta classe anti-hipertensiva mais prescrita no estudo (não observamos diferenças entre os grupos). Durante o desenvolvimento do protocolo, não havia evidências claras de qual a melhor 4ª medicação no tratamento da HAS. Mais recentemente, o estudo PATHWAY-2 mostrou que a espironolactona foi mais eficaz do que o betabloqueador (bisoprolol) ou o bloqueador α -1 adrenérgico (doxazosina) como 4ª medicação em pacientes hipertensos resistentes.¹⁰² Embora a espironolactona tenha sido usada em menor proporção (Tabela 9), não tivemos diferenças entre os grupos; 4) finalmente, é importante considerar que, baseado nos dados da PA no período basal e no seguimento e na ausência de alterações ecocardiográficas significantes na maioria dos casos, os indivíduos estudados não eram, em geral, hipertensos resistentes. De fato, no primeiro mês do uso padronizado de diurético tiazídico + IECA (ou BRA), uma parcela significativa dos pacientes obteve controle adequado da PA (43,6%).

6 . Conclusão

Em relação ao nosso objetivo primário, podemos concluir que o comportamento da PA nas 24 horas foi semelhante em pacientes hipertensos com e sem AOS, frente ao ajuste padronizado das medicações anti-hipertensivas ao longo do seguimento de 18 meses.

Na análise dos objetivos secundários, observamos de forma consistente que a rigidez arterial reduziu em paralelo ao tratamento da PA de forma semelhante nos pacientes hipertensos com e sem a presença da AOS. Na análise ecocardiográfica não observamos diferenças significantes ao longo do tratamento anti-hipertensivo entre os grupos.

Embora não suportem um papel da AOS no controle pressórico frente ao ajuste de tratamento anti-hipertensivo, esses achados não devem ser interpretados no contexto de não recomendação para investigar a AOS nos pacientes hipertensos. Isto porque a qualidade do sono e de vida destes pacientes pode ser comprometida a longo prazo sem o tratamento específico da AOS. Além disto, os efeitos deletérios da AOS - não necessariamente mediados pela PA - podem trazer consequências cardiovasculares a longo prazo nesses pacientes hipertensos.

7 . Anexos

Anexo 1**Tabela 19-** Porcentagem de classes anti-hipertensivas prévias à entrada no estudo, de acordo com apneia obstrutiva do sono (AOS).

Classe anti-hipertensiva	Total (N=94)	Sem AOS (N=42)	Com AOS (N=52)	p
Diuréticos (%)	81,9	83,3	80,8	0.7946
IECA (%)	78,7	81	76,9	>0.999
BRA (%)	12,8	9,5	15,4	0.54
Bloqueador de canal de cálcio (%)	56,4	54,8	57,7	0.84
Betabloqueador (%)	54,3	57,1	51,9	0.68
Outros (%)	19,1	21,4	17,3	0.79

Teste exato de Fisher

8 . Referências

1. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48255.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4):e29-322.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Sr., Williamson JD, Wright JT, Jr. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
4. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept,

- Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3 Suppl 3):1-6.
5. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(8):686-717.
 6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328(17):1230-5.
 7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3 Pt 1):608-13.
 8. 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(3 Pt 1):685-9.
 9. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM, Sleep Heart Health Study Research G. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(8):893-900.

10. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010; 303(3):235-41.
11. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22(5):667-89.
12. Iber C A-IS, Chesson AL, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications* (1st edn) ed. 2007, Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
13. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(5):597-619.
14. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9):1006-14.
15. Tufik 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.
16. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M,

- Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(4):310-8.
17. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002; 57(7):602-7.
18. Drager 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; 105(8):1135-9.
19. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(5):811-7.
20. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12):2271-7.
21. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342(19):1378-84.
22. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(1):61-72.

23. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96(4):1897-904.
24. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension.* 2001; 37(2 Pt 2):511-5.
25. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrao CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(8):e12065.
26. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; 51(5):392-9.
27. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, Ohi M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med.* 2000; 109(7):562-7.
28. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003; 7(1):35-51.
29. Ip 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; 169(3):348-53.
30. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2003; 16(4):274-80.

31. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007; 131(2):453-9.
32. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(4):333-43.
33. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107(22):2864-9.
34. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121(4):505-11.
35. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1318-27.
36. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(12):2046-50.
37. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37(5):1236-41.
38. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ,

- Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7):636-46.
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013

- ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28):2159-219.
40. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(1):13-8.
 41. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(5):613-8.
 42. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, Negrao CE, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 208(2):490-5.
 43. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath*. 2012; 16(1):123-33.
 44. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, Stefanadis C, Kallikazaros I. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2007; 25(1):141-6.
 45. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007; 131(5):1379-86.

46. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(7):706-12.
47. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, Chazova IE. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9:229-35.
48. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010; 122(4):352-60.
49. Prejbisz A, Florczak E, Pregowska-Chwała B, Klisiewicz A, Kusmierczyk-Droszcz B, Zielinski T, Makowiecka-Ciesla M, Kolodziejczyk-Kruk S, Sliwinski P, Januszewicz A. Relationship between obstructive sleep apnea and markers of cardiovascular alterations in never-treated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2014; 37(6):573-9.
50. Lisi E, Faini A, Bilo G, Lonati LM, Revera M, Salerno S, Giuli V, Lombardi C, Parati G. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2015; 187:686-92.
51. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchirolli A, de Paola A, Tufik S, Poyares D. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time

- three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(12):1355-61.
52. 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; 112(3):375-83.
53. Costa LE, Uchoa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015; 101(16):1288-92.
54. Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1 Suppl):1-51.
55. Health Nlo, *The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* . 2000 p. 1-80.
56. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, Zhang JD, Du XP, Li YL, Ji Y, Gu XN, Li Y, Beijing Community Diabetes Study G. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care.* 2010; 33(11):2465-7.
57. Kollmann J RJ, Virchow R. . Verständigung über ein gemeinsames craniometrisches Verfahren: Frankfurter Verständigung. . *Archiv für Anthropologie.* 1883; 15:1-8.
58. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A

- new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-12.
59. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, Kirsztajn GM. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra.* 2012; 2(1):293-302.
60. Lotufo PA. Renal disease screening: a potential tool for reducing health inequity. *Sao Paulo Med J.* 2016; 134(1):1-2.
61. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, Atie CS, Giorgi DM, Mion Jr D, Rosa EC, Nobre F, Silva GV, Chaves Jr H, Pascoal IJ, Guimaraes JI, Santello JL, Ribeiro JM, Praxedes JN, Ortega KC, da Costa LS, Bortolotto LA, Gomes MA, Wajngarten M, Gus M, Kohlmann Jr O, Jardim PC, Geleilete TJ, Koch V, Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM]. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 Suppl 2:1-18.
62. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013; 31(9):1731-68.

-
63. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, European Network for Non-invasive Investigation of Large A. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
64. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Artery S, European Society of Hypertension Working Group on Vascular S, Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large A. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30(3):445-8.
65. Bortolotto LA. [Modifications of structural and functional properties of large arteries in diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(2):176-84.
66. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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.
67. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-

- angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976; 37(1):7-11.
68. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2):107-33.
69. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A, Apnea ATSAHCoMOS. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(9):e37-54.
70. Kirkwood BRS, J. A. C *Essential medical statistics.* 2nd ed. ed. 2006, Massachusetts, USA: Blackwell Science.
71. A. MPNJ. *Generalized linear models.* 2nd ed ed. 1989, New York, USA: Chapman and Hall.
72. Neter J. KMH, Nachtsheim C. J., Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4. ed. ed. 1996, Illinois: Richard D. Irwing. 1408p.
73. Citterio L, Lanzani C, Manunta P. Polymorphisms, hypertension and thiazide diuretics. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(11):1587-604.
74. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens.* 2015; 29(6):342-50.
75. 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.

-
76. 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.
 77. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control*. 2016; 9:43-7.
 78. Islam S, Taylor CJ, Ormiston IW. Effects of maxillomandibular advancement on systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53(1):34-8.
 79. Andren A, Hedberg P, Walker-Engstrom ML, Wahlen P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath*. 2013; 17(2):705-12.
 80. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007; 50(2):417-23.
 81. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; 18(2):153-8.
 82. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(7):954-60.

83. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5):1423-8.
84. Ziegler MG, Milic M, Lu X, Gharaibeh M, Elayan H. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39(5):409-415.
85. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(2 Pt 1):435-9.
86. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(8):532-7.
87. Thunstrom E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(3):310-20.
88. Torres G, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest.* 2015; 148(3):824-832.
89. Bellido CA, Iavicoli OR, Rusak EJ, Vazquez ST, Pineiro DJ, Lerman J. Continuous improvement of arterial compliance beyond blood pressure decrease after 5 years of antihypertensive treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8(8):555-60.

-
90. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(1):179-85.
 91. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007; 116(7):700-5.
 92. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang ZM, Bates JT, Neyra JA, Carson TY, Tamariz L, Ghazi L, Cho ME, Shapiro BP, He J, Fine LJ, Lewis CE, Group SRS. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*. 2017; 136(5):440-450.
 93. Anversa P, Olivetti G, et al. Cellular and mechanical adaptations in cardiac hypertrophy and its reversal. *Cardiovascular Reviews and Reports*. 1990; 11(12):8.
 94. Machackova J, Barta J, Dhalla NS. Myofibrillar remodeling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. 2006; 22(11):953-68.
 95. Johnson DB, Dell'Italia LJ. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996; 5(2):186-91.
 96. Simpson T. E. DHM, Buttrick P. M. Molecular genetic mechanisms of cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Risk Factors*. 1995; 5(2):93–108.

-
97. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Palermo A, Incalcaterra F, Giandalia ME, Cerasola G. Impact of the metabolic syndrome on total arterial compliance in essential hypertension patients. *J Cardiometab Syndr.* 2007; 2(2):84-90.
 98. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, Phillipson EA. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(6):1888-96.
 99. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001; 119(6):1827-35.
 100. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990; 81(2):528-36.
 101. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487-97.
 102. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PSG. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008):2059-2068.