

Raimundo Jenner Paraiso Pessoa Júnior

Impacto do gênero na rigidez arterial, remodelamento cardíaco e pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem 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
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pessoa Júnior, Raimundo Jenner Paraiso

Impacto do gênero na rigidez arterial, remodelamento cardíaco e pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem apneia obstrutiva do sono / Raimundo Jenner Paraiso Pessoa Júnior. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Pressão arterial 2.Apneia do sono tipo obstrutiva 3.Rigidez vascular 4.Ventrículos do coração 5.Homens 6.Mulheres 7.Análise da onda de pulso

USP/FM/DBD-444/15

Dedicatória

Primeiramente à **Deus** e seu filho e **Salvador Jesus Cristo** a quem sempre esteve presente na minha vida; todo poder e glória. Amém

À minha mãe, **Ivete**, sem qual minha jornada não teria nem começado. Fortaleza da nossa família, matriarca exemplo de dedicação, honestidade e caráter. Também dedico essa tese ao meu pai, **Raimundo** (*in memoriam*) que certamente estaria muito alegre com a conclusão dessa etapa.

À minha queridíssima vó **Hermínia**, a quem completou 100 anos. Minha grande admiração por saber lidar com o tempo com sabedoria e paciência, apesar de toda debilidade que a idade traz.

Às minhas irmãs, **Ione e Rosália**, as quais tenho profunda admiração e respeito. Suas presenças sempre me trazem paz e alegria. E com suas orações, me dão forças.

Aos meus sobrinhos, **Vel, Paulinho, Tobias, Gabriel e Amanda**, pela unidade e cumplicidade que formamos como família. Amo todos vocês.

Ao querido cunhado, **Paulo**, por compreensão e alegria de viver, um dos pilares da nossa família.

Á **Rosa**, que apesar da distância e da debilidade sempre estará presente comigo.

E finalmente à minha amada esposa **Denise** por transformar minha vida numa aventura incrível, dando-me os melhores anos da minha vida. E a **Luisa**, nossa filha, nosso tesouro, que me fez querer ser uma pessoa melhor. Meu amor sempre com você, minha princesa.

Agradecimientos

Ao meu orientador e amigo **Prof. Dr. Luciano Drager**, por investir em mim, acreditar no meu potencial, pela paciência e confiança depositada. Exemplo de dedicação à pesquisa tem a perseverança como braço direito e otimismo como ideologia. À você, minha eterna gratidão.

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho** por me aceitar no grupo sem nunca ter me visto, pela paciência e exemplo de dedicação à pesquisa. Seu entusiasmo sempre é contagiante.

À **Dr. Pedro Genta**, amigo, professor, exemplo de retidão e caráter, sempre disposto a passar seus conhecimentos sem nada em troca. Batalhador e exemplo a ser seguido. Eternamente grato.

À **Vanderléia**, secretária do Laboratório do Sono, sempre me ajudando com os problemas enfrentados no dia-dia. Obrigado Vandinha!

Aos técnicos do Laboratório do Sono, por ajudar a transformar essa tese em realidade.

À minha turma de *fellows*, **Fábio, Marcelo, Érika e LÍlian**, pela amizade e companheirismo de sempre.

Ao **Carlão (Carlos Uchoa)**, pela parceria e aos favores que certamente, nunca conseguirei fazer metade. Meu muito obrigado.

Aos **colegas da pós-graduação**, sempre ajudando um ao outro para conseguir sobreviver e acabar as teses. Foi muito bom conviver com todos vocês.

Às secretárias da pós-graduação da **Cardiologia** e funcionários da **Pesquisa Clínica** que sempre me orientaram e nunca tiveram má vontade.
Agradeço demais a ajuda de vocês.

Aos amigos e colegas de trabalho do **Hospital Universitário**, sempre dispostos e compreensíveis com a vida atribulada de um pós-graduando.

Por fim, gostaria muito de agradecer aos meus sogros, **Edwiges e José Vanni** e toda família pela ajuda, disponibilidade e compreensão com as minhas faltas e impaciência devido às atribulações da pós-graduação. Muito obrigado!

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.....	
ABSTRACT.....	
1.0 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Definição e Epidemiologia.....	02
1.2 Apresentação clínica de homens e mulheres com AOS.....	04
1.3 Mecanismos que explicam a maior ocorrência de AOS em homens.....	05
1.4 AOS e doenças cardiovasculares: hipertensão e rigidez arterial.....	10
2.0 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo primário.....	17
2.2 Objetivo secundário.....	17
2.3 Hipóteses.....	17
3.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	18
3.1 Casuística.....	19
3.2 Critérios de inclusão.....	19
3.3 Critérios de exclusão.....	19
3.4 Fluxo do estudo.....	20
3.4.1 Anamnese e exame físico.....	21
3.4.2 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	22
3.4.3 Velocidade da onda de pulso (VOP).....	23
3.4.4 Laboratório.....	24
3.4.5 Ecocardiograma transtorácico.....	25
3.4.6 Polissonografia noturna.....	27
3.4.7 Avaliação pós polissonografia noturna.....	29
3.5 Análise estatística.....	32
4.0 RESULTADOS.....	34
4.1 Dados gerais.....	35

4.2	Análise dos gêneros de acordo com a presença de AOS.....	42
4.2.1	Homens e mulheres.....	42
4.2.2	Comparações entre gêneros.....	49
4.3	Regressões.....	55
5.0	DISCUSSÃO.....	59
5.1	Limitações e vantagens do estudo.....	71
6.0	CONCLUSÃO.....	73
7.0	BIBLIOGRAFIA.....	75

Lista de abreviaturas e siglas

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AE	Átrio Esquerdo
ANOVA	Análise da Variância
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRA	Bloqueador dos Receptores da Angiotensina
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAE	Diâmetro do Átrio Esquerdo
DDistVE	Disfunção Diastólica do Ventrículo Esquerdo
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
DRS	Distúrbios Respiratório do Sono
E/A	Relação da Velocidade da Onda E com Velocidade da Onda A
EP	Erro Padrão
FA	Fibrilação Atrial
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IC	Intervalo de Confiança

ICC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MVE	Massa Ventricular Esquerda
N1	Estágio 1 do Sono
N2	Estágio 2 do Sono
N3	Estágio 3 do Sono
OR	<i>Odds Ratio</i>
OSA	<i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCRus	Proteína C Reativa ultra-sensível
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i>
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

VA	Via Aérea
VE	Ventrículo Esquerdo
VOP	Velocidade de Onda de Pulso

Lista de símbolos

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

Lista de figuras

Figura 1	Alteração no índice de apneia e hipopneia (IAH) pela mudança de peso. Modificado de Newman AB <i>et al. Arch Intern Med</i> 2005; 165: 2408–13.....	06
Figura 2	Ilustração da técnica da obtenção da velocidade da onda de pulso (VOP).....	24
Figura 3	Questionário de Berlim.....	30
Figura 4	Escala de Sonolência de <i>Epworth</i>	31
Figura 5	Panorama geral do Projeto Gene-Hy com ênfase no estudo I e na Polissonografia Noturna.....	32
Figura 6	Fluxograma de seleção dos pacientes.....	
Figura 7	Resultado da velocidade da onda de pulso (VOP) nos participantes com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS)	39
Figura 8	Resultado da velocidade da onda de pulso (VOP) em homens e mulheres hipertensos com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS).....	46
Figura 9	Frequência de apneia obstrutiva do sono (AOS) em homens e mulheres.....	50

Lista de tabelas

Tabela 1	Características gerais de todos os participantes e de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	36
Tabela 2	Medicações em uso de todos os participantes e de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	37
Tabela 3	Dados sobre questionários de Berlim e de <i>Epworth</i> e derivados da Polissonografia Noturna de todos os participantes e de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	38
Tabela 4	Dados da ecocardiografia de todos os participantes e de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)	40
Tabela 5	Dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de todos os participantes e de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)	41
Tabela 6	Resultados dos exames laboratoriais de todos os participantes e de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS).....	41
Tabela 7	Características gerais de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)	43
Tabela 8	Medicações em uso de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)	43
Tabela 9	Dados sobre questionários de Berlim e de <i>Epworth</i> e derivados da Polissonografia Noturna de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença de AOS.....	45
Tabela 10	Dados da ecocardiografia de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do	

	sono (AOS).....	47
Tabela 11	Dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	48
Tabela 12	Resultados dos exames laboratoriais de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	49
Tabela 13	Características gerais da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero.....	51
Tabela 14	Medicações em uso da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero.....	51
Tabela 15	Dados dos questionários de Berlim e de <i>Epworth</i> e derivados da Polissonografia Noturna da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero....	52
Tabela 16	Dados da ecocardiografia da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero.....	53
Tabela 17	Resultados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero.....	54
Tabela 18	Resultados de exames laboratoriais da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero.....	54
Tabela 19	Regressão linear múltipla com velocidade da onda de pulso	

	(VOP) como variável dependente.....	55
Tabela 20	Regressão logística com <i>Odds Ratio (OR)</i> não ajustado e ajustado para disfunção diastólica.....	56
Tabela 21	Regressão logística com <i>Odds Ratio (OR)</i> não ajustado e ajustado para ausência do descenso da pressão arterial.....	57

Resumo

Pessoa Júnior RJP. *Impacto do gênero na rigidez arterial, remodelamento cardíaco e pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem apneia obstrutiva do sono* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum associada com o aumento do risco cardiovascular. No entanto, a maioria dos estudos envolvendo AOS e desfechos cardiovasculares recrutaram de forma preponderante os homens. Em pacientes hipertensos, a AOS pode contribuir para a lesão de órgãos-alvo e alterações no descenso noturno em homens. O impacto da AOS nas mulheres hipertensas é pouco estudado. O objetivo deste estudo é estudar o impacto da AOS na rigidez arterial da aorta (avaliada pela velocidade da onda de pulso, VOP, carótida-femoral), disfunção diastólica e alterações do descenso noturno da pressão arterial em ambos os gêneros. Fazemos a hipótese de que a AOS está associada com alterações na rigidez arterial, disfunção diastólica e comportamento da pressão arterial independente do gênero.

Métodos: Recrutamos de forma consecutiva pacientes hipertensos estágio 2 do ambulatório de Hipertensão do Instituto do Coração. Padronizamos a medicação anti-hipertensiva (hidroclorotiazida 25mg ao dia e enalapril 20mg 2x ao dia ou losartan 50mg 2x ao dia em caso de intolerância ao enalapril) por 1 mês. A adesão do tratamento aconteceu por meio da contagem de pílulas. Foram realizadas avaliações da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), VOP, ecocardiograma transtorácico, exames laboratoriais e a Polissonografia Noturna. A AOS foi diagnosticada por um índice de apneia e hipopneia ≥ 15 eventos por hora de sono.

Resultados: Foram inicialmente recrutados 125 participantes e após as exclusões, avaliamos 95 pacientes hipertensos (56% mulheres). A frequência da AOS foi de 66,7% em homens e 45,3% em mulheres ($p=0,02$). Em relação às mulheres sem AOS, mulheres com AOS eram mais velhas, tinham maior índice de massa corpórea e apresentaram maiores circunferências cervical e abdominal. Os homens com e sem a AOS foram semelhantes em várias características, exceto por uma circunferência abdominal maior no grupo com AOS. Comparado aos pacientes sem AOS, a VOP foi estatisticamente maior nos homens portadores de AOS ($11,1 \pm 2,2$ vs. $12,7 \pm 2,4$ m/s, respectivamente; $p=0,04$), assim como nas mulheres ($11,8 \pm 2,4$ vs. $13,2 \pm 2,2$ m/s, respectivamente; $p=0,03$). Em relação à disfunção diastólica, apenas as mulheres com AOS mostraram maior porcentagem dessa alteração ecocardiográfica (46,1 vs. 81,8%, respectivamente; $p=0,007$). Foi visto nos resultados da MAPA, que homens com AOS apresentaram menor frequência do descenso noturno sistólico (46,4 vs. 14,3%, respectivamente; $p=0,04$) e as mulheres, uma tendência (65,2 vs. 41,4%; $p=0,07$). O resultado da regressão linear mostrou que a presença de AOS promove aumento independente nos valores da VOP. O resultado da regressão logística evidenciou que a presença da AOS não foi associada com a disfunção diastólica, mas foi com a ausência do descenso noturno do componente sistólico da pressão arterial.

Conclusões: Em pacientes hipertensos, a presença da AOS foi associada com um aumento na rigidez arterial independente do sexo, assim como a ausência do descenso noturno do componente sistólico da pressão arterial. Estes dados

sugerem que mulheres hipertensas também estão expostas às consequências vasculares da AOS.

Descritores: pressão arterial; apneia do sono tipo obstrutiva; rigidez vascular; ventrículos do coração; homens; mulheres; análise da onda de pulso.

Abstract

Pessoa Júnior RJP. *Impact of gender on arterial stiffness, heart remodeling and blood pressure in hypertensive patients with and without obstructive sleep apnea* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a common condition associated with increased cardiovascular risk. However, most of studies that addressed OSA and its cardiovascular consequences enrolled mainly men. In hypertensive patients, OSA may contribute to increased target organ damage and alterations in the blood pressure dipping in males. However, the impact of OSA in hypertensive females is not well established. In this study, we compared the impact of OSA on arterial stiffness of the aorta (evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity, PWV), as well as diastolic dysfunction and blood pressure dipping in men and women with hypertension. We made the hypothesis that OSA is associated with higher arterial stiffness, higher frequency of diastolic dysfunction and impaired blood pressure behavior regardless of gender.

Methods: We recruited consecutive stage 2 hypertensive patients from the outpatient clinic at the Heart Institute. We performed a 30-day standardized anti-hypertensive treatment with hydrochlorothiazide 25mg per day plus enalapril 20mg BID or losartan 50mg BID (if enalapril intolerance). Adherence to treatment was confirmed through pill counting. After that, all volunteers were submitted to clinical evaluation, carotid-femoral PWV, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiogram, and polysomnography. OSA was defined by an apnea-hypopnea index ≥ 15 events per hour.

Results: We initially recruited 125 participants and after exclusions ninety-five patients were studied (56% women). OSA was present in 52 patients (men: 66.7%; women: 45.3%; $p=0.02$). In comparison to women without OSA, women with OSA were older, had higher body mass index and higher neck and abdominal circumferences. In men, there were no differences between OSA and no-OSA groups, except for higher values of abdominal circumference in OSA patients. Compared to no-OSA patients, PWV values were higher in the OSA group among both males (11.1 ± 2.2 vs. 12.7 ± 2.4 m/s, respectively; $p=0.04$) and females (11.8 ± 2.4 vs. 13.2 ± 2.2 m/s, respectively; $p=0.03$). The impact of OSA on diastolic dysfunction was significant only in females (46.1 vs. 81.8%, respectively; $p=0.007$). Regarding ambulatory blood pressure monitoring data, the frequency of systolic blood pressure dipping was significantly lower in men with OSA (46.4 vs. 14.3%, respectively; $p=0.04$) and marginal but non-significant in women (65.2 vs. 41.4%; $p=0.07$). Linear regression analysis showed that the presence of OSA was independently associated with higher PWV. In the logistic regression analysis, OSA was not associated with diastolic dysfunction but independently associated with nondipping systolic blood pressure.

Conclusion: In patients with hypertension, OSA has significant associated with higher arterial stiffness and nondipping systolic blood pressure regardless of gender. These data suggest that hypertensive women are also exposed to the vascular and hemodynamic consequences of OSA.

Descriptors: arterial pressure; sleep apnea, obstructive; vascular stiffness; heart ventricles; men; women; pulse wave analysis.

1. Introdução

1.1 Definição e Epidemiologia

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma doença caracterizada por episódios repetitivos de redução ou parada do fluxo aéreo, com duração mínima de 10 segundos por evento, durante o sono e com a presença de esforço respiratório.¹ Em comparação as outras doenças, a AOS é uma morbidade relativamente nova em termos de reconhecimento clínico que faz parte do espectro dos Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS). De fato, os DRS foram reconhecidos na década de 60 em que pesquisadores perceberam que pacientes com a Síndrome de Pickwick, cujos portadores eram homens obesos, sonolentos e com múltiplas morbidades, apresentaram pausas respiratórias durante o sono,² denominando esse fenômeno de Apneia Induzida pelo Sono. Mas foi na década de 70 que finalmente foi feita uma descrição mais detalhada da AOS, com sintomas, características de exame físico, dados de polissonografia, e foi observado que a “Síndrome da Apneia do Sono” (que incluía apneias obstrutivas, centrais e mistas) tinha apresentação diversa, evidenciando que nem todos portadores tinham sonolência e nem todos eram obesos, ao contrário da Síndrome de Pickwick.³ Foi observado também maior prevalência do sexo masculino, embora uma porcentagem não desprezível de mulheres (proporção 3:1). Apesar de abrir uma perspectiva de uma nova doença e acrescentar a recente área dos DRS, a chamada “Síndrome da Apneia do Sono” não atraiu interesse para realização de estudos populacionais por mais de uma década. O interesse aumentou com o resultado de um estudo populacional publicado no início da década de 90 (*Wisconsin Sleep Cohort*

Study) cujos resultados mostraram, de maneira clara, que a AOS (definida de maneira distinta da “Síndrome da Apneia do Sono”) possui uma alta prevalência na população, independentemente de sintomas.⁴ Neste mesmo estudo, conduzido em adultos entre 30-60 anos, utilizou o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) para diagnóstico e estimar gravidade. Percebeu-se que homens e mulheres tinham prevalências diferentes, com o sexo masculino apresentando maiores valores: 24% dos homens e 9% das mulheres tinha IAH ≥ 5 eventos por hora de sono; 9% dos homens e 4% das mulheres tinham IAH ≥ 15 (considerada AOS moderada a importante) e 4% dos homens e 2% das mulheres tinham IAH ≥ 5 eventos por hora e sintomas (relacionados a sonolência - a chamada Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono - SAOS).⁴ Outros estudos também mostraram resultados semelhantes, ou seja, os homens apresentam maior prevalência, com uma relação próxima 2:1 e 3:1.^{5,6,7} Os resultados mais recentes de estudos populacionais demonstram um aumento na prevalência da AOS, seja devido à epidemia da obesidade,⁸ seja devido a melhora dos métodos diagnósticos e mudanças nos critérios polissonográficos.^{9,10,11} Um exemplo claro deste aumento foi a reavaliação da prevalência da AOS pelo grupo do *Wisconsin Sleep Cohort Study* 20 anos após a 1ª publicação. A prevalência de AOS do sexo masculino aumentou de 9% para 13% para IAH ≥ 15 .¹² O sexo feminino também apresentou aumento da prevalência: de 4% para 5,6%. Para IAH ≥ 5 com sintomas, a prevalência masculina aumentou de forma considerada, assim como as mulheres: 14% para homens (4% prévio) e 5% para mulheres (2% prévio).¹² No Brasil, o estudo EPISONO que envolveu 1042 participantes representativos da cidade de São Paulo, encontrou uma prevalência maior do que os estudos

anteriormente citados: homem com 25% e mulheres com 9,6%, para IAH ≥ 15 e 40% para homens e 26% para mulheres para IAH ≥ 5 com sintomas.¹³ Recentemente, um estudo populacional envolvendo 2121 participantes na cidade de Lausanne, Suíça, encontrou uma prevalência ainda maior que o estudo brasileiro: 50% de prevalência para homens e 23% para mulheres (considerando IAH ≥ 15).¹⁴ Do exposto acima, fica evidente que a prevalência da AOS está tornando proporções alarmantes e pelas suas consequências – como veremos adiante – torna-se sem dúvida um importante problema de saúde pública no Mundo.

1.2 Apresentação clínica de homens e mulheres com AOS

A prevalência em clínicas referenciadas em doenças do sono mostra uma razão entre homens e mulheres maior que àquela observadas em estudos populacionais: 8 homens para cada mulher.¹⁵ Por causa dessa diferença, torna-se óbvio explicações para este fato. Um deles, o subdiagnóstico, é maior em mulheres. Estimativas da coorte de Wisconsin mostraram que 93% das mulheres e 82% dos homens com IAH ≥ 15 não tinham diagnóstico.¹⁶ Isso pode ser potencialmente explicado porque as mulheres têm sintomas diferentes dos homens, considerando sintomas clássicos da AOS, ou seja, sonolência, roncos e apneia presenciada.¹⁵ As mulheres queixam-se mais de fadiga, falta de ânimo, cansaço, cefaleia matinal e menos dos sintomas clássicos,^{17,18,19} podendo ser confundido com outras doenças, tais como a depressão.²⁰

Acrescente-se o fato que as mulheres vão menos acompanhadas de seu parceiro em consulta médica (ao contrário do que acontece com os homens), dificultando a descrição detalhada do sono e de informações sobre apneia presenciada e ronco.²¹ Isso pode dificultar o diagnóstico em mulheres pelos profissionais de saúde e esse não reconhecimento da AOS no sexo feminino tem implicações terapêuticas. De fato, um estudo mostrou que mais de 80% dos pacientes em tratamento com AOS eram homens.²²

Independente do subdiagnóstico, existem razões para que a AOS seja mais comum em homens como descreveremos na seção seguinte.

1.3 Mecanismos que explicam a maior ocorrência da AOS em homens

Há muito se tem tentado explicar os motivos que levam homens e mulheres serem diferentes na prevalência de uma mesma doença. Vários estudos têm demonstrado diferenças antropométricas entre homens e mulheres com AOS. Um estudo japonês mostrou que para um mesmo IAH entre homens e mulheres, estas últimas têm maior Índice de Massa Corpórea (IMC) que o sexo masculino e para um mesmo IMC, as mulheres tem um IAH menor.²³ A obesidade é um conhecido fator de risco para AOS e sua variação promove mudanças no IAH, como demonstrado em estudo prévio.²⁴ Porém, esse trabalho não diferenciou se os gêneros poderiam influenciar de maneira diferente essa variação. Contrariamente, Newman e colaboradores avaliaram as alterações de peso com as possíveis mudanças no IAH e observou a

influência dos sexos masculino e feminino na magnitude dessa diferença.²⁵ Observou que em ambos os sexos a mudança do peso leva alterações significativas no IAH, porém a magnitude do ganho do peso parece ser maior no sexo masculino (Figura 1).²⁵

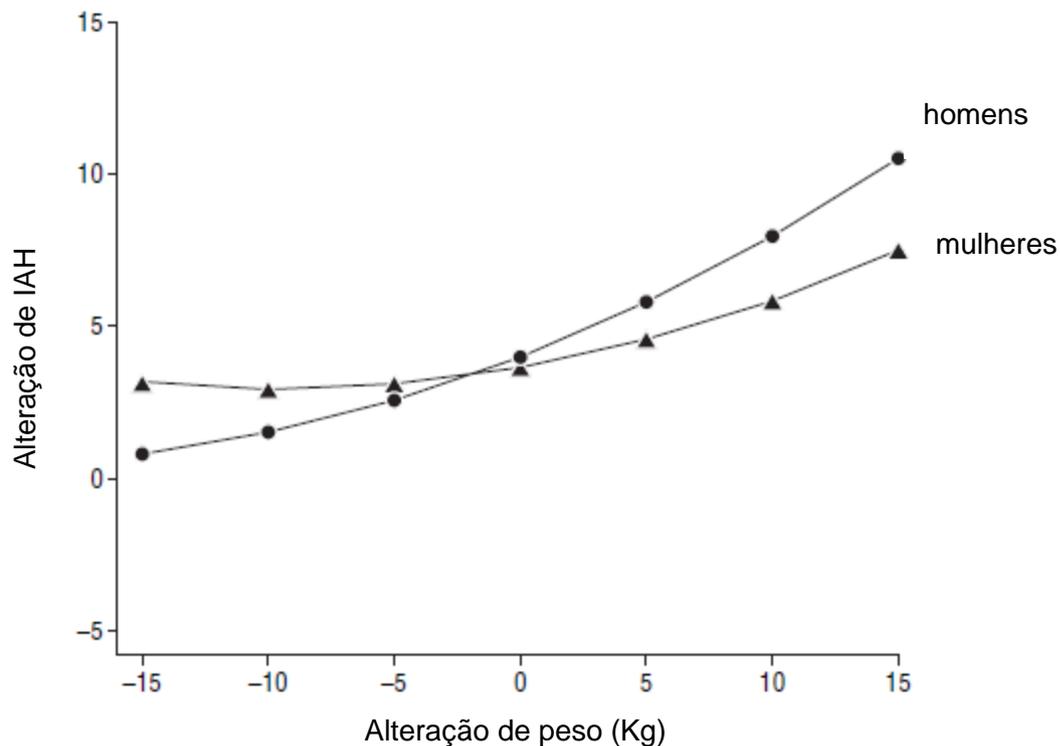


Figura 1- Alteração no índice de apneia e hipopneia (IAH) pela mudança de peso. Modificado de Newman AB *et al.* *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13²⁵

O sexo feminino possui maior prevalência de obesidade mórbida que os homens²⁶ e, no entanto, isso não se reflete na prevalência da AOS. Certamente a distribuição da gordura corporal explica em parte essa observação pois, a gordura no sexo masculino se acumula no tronco e no pescoço com uma distribuição central, enquanto no sexo feminino a gordura se

acumula no quadri.²⁷ A circunferência cervical mede indiretamente o acúmulo de tecido adiposo no pescoço e é considerado um preditor para a AOS.^{5,28} Alguns trabalhos têm demonstrado maior circunferência cervical em homens, quando pareado para mulheres com mesmo IMC e idade, demonstrando diferença na distribuição gordura corporal.^{29,30} Trabalhos publicados neste tema que incluíram ressonância magnética porém, são contraditórios em afirmar que existe diferença do acúmulo de gordura na região lateral da faringe entre homens e mulheres. Mohsenin e colaboradores mostraram que há uma menor proporção de gordura na parede da faringe e de partes moles em região cervical em mulheres do que em homens igualmente obesos.³⁰ Contrariamente, Malhotra e colaboradores não encontraram diferença entre os gêneros.³¹ Porém, pode-se concluir que o IAH do sexo masculino ainda é maior que o feminino mesmo quando se corrige para IMC, circunferência cervical e sua relação com a altura, denotando que há outros fatores influenciando o IAH além da obesidade e a distribuição do tecido adiposo.²⁸

Alguns aspectos anatômicos que favorecem o colapso da via aérea (VA) podem explicar a diferença entre os gêneros. O comprimento da VA do homem é maior que do sexo feminino e isso favorece ao colapso, mesmo quando se corrige essa medição para a altura.³¹ O aumento do comprimento da faringe favorece o colapso da VA. Esse aumento da faringe no sexo masculino acontece na adolescência potencialmente sob influência hormonal e irá influenciar o timbre da voz.³² Malhotra e colaboradores mostraram também que os homens têm maior área de secção transversa no palato mole em comparação às mulheres de forma significativa, mesmo corrigida para a superfície corpórea.³¹ Porém, o lúmen da faringe é maior em homens, o que

teoricamente implicaria uma vantagem para o sexo masculino.^{30,31} No entanto, os homens têm maior propensão ao colapso.³³ Aparentemente, a VA das mulheres tem maior estabilidade, sendo menos propensa ao colapamento. Estudando-se a atividade do principal músculo dilatador da VA, o genioglosso, estudos mostraram que não há diferença entre os gêneros na ativação desse importante músculo,^{31,33} ou seja, não seria a atividade motora que explicaria o fato do sexo feminino ter maior estabilidade da VA. Além disso, alterações craniofaciais que favorecem o colapamento da VA, foram observadas por Guilleminaut principalmente em homens, além de concluir que as mulheres para apresentarem estreitamento da VA necessitam de maior infiltração gordurosa,³⁴ corroborando, em parte, a observação feita no estudo japonês citado anteriormente.²³

A estabilidade do centro respiratório entre homens e mulheres com AOS parece não ter papel de importância que explica as diferenças encontradas em ambos gêneros na AOS. Vários estudos buscaram diferenças do centro respiratório entre homens e mulheres em participantes normais, sem AOS. Zhou e colaboradores encontraram evidências que as mulheres possuem maior estabilidade às variações do dióxido de carbono, ou seja, em participantes sem AOS, as mulheres precisariam de uma maior queda de dióxido de carbono para produzir uma apneia central.³⁵ Em um estudo que envolveu pessoas obesas, foi observado que a resposta ventilatória para hipoxemia e hipercapnia entre mulheres obesas é maior que aquelas com peso normal.³⁶ Isso não foi observado nos homens, levando a hipótese que os quimiorreceptores do sexo feminino são mais responsivos.³⁶

Por fim, o efeito da menopausa tem importância para prevalência de AOS nas mulheres. Bixler e colaboradores mostraram aumento da prevalência de AOS na menopausa: pré-menopausa – 0,6% e menopausa – 2,7% (homens – 3,9%).⁶ O estudo HipnoLaus mostrou diferença significativa entre o IAH médio: 4,8 eventos por hora para mulheres entre 40-60 anos e 10,8 para mulheres >60 anos.¹⁴ Na coorte de *Wisconsin* foi demonstrado um aumento progressivo da prevalência de AOS (IAH ≥ 15) na peri-menopausa (8,1%) e menopausa (11%) de forma significativa quando comparado com pré-menopausa (3,6%).³⁷ Nesse mesmo estudo as mulheres com menopausa apresentaram um *Odds Ratio* (OR) de 3,5 (após ajustes) para desenvolver AOS, comparada com mulheres em pré-menopausa.³⁷ Alterações hormonais têm sido implicado nas razões do aumento da prevalência de AOS na menopausa com a mudança na distribuição da gordura corporal. As mulheres em menopausa apresentam distribuição da gordura corporal semelhante aos homens, com tecido adiposo se acumulando mais em tronco e pescoço, predispondo à AOS.³⁸ Para ter AOS, as mulheres em pré-menopausa necessitam ter um IMC maior que àquelas em menopausa conforme demonstrado em estudo já citado.¹² Outro motivo para explicar maior prevalência de AOS na menopausa seria o efeito dos estrógenos no centro respiratório, porém há poucos e pequenos estudos explorando esse assunto.³²

Por fim, fatores anatômicos craniofaciais e a distribuição da gordura corporal parecem ser os grandes responsáveis pela diferença de prevalência entre homens e mulheres.

1.4 AOS e doenças cardiovasculares

A AOS é um problema de saúde pública e está associada a várias morbidades e eventos em diversas áreas, trazendo consequências como, por exemplo, alteração cognitiva, piora na qualidade de vida, depressão, acidentes de trânsito, entre outros.^{39,40,41,42} Mas é na esfera das doenças cardiovasculares que se encontra um crescente interesse científico pois, observou-se que a prevalência da AOS é maior em diversas doenças cardiovasculares que na população geral e, além disso, está associada à diversos eventos cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral.¹ Os mecanismos que fazem a AOS influenciar no surgimento ou na progressão das doenças cardiovasculares são diversos. A obstrução da VA provoca microdespertares, alterações na pressão intratorácica e hipoxemia com posterior reoxigenação (a chamada hipóxia intermitente).⁴³ Esses acontecimentos servem como gatilhos para desencadear importantes mecanismos intermediários tais como a: hiperativação simpática, inflamação, estresse oxidativo, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial, e alterações metabólicas.⁴³ Muitos destes mecanismos intermediários ajudam a explicar as associações entre as morbidades cardiovasculares e a AOS.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é, sem dúvida, a morbidade mais estudada e associada a AOS. De alta prevalência na população (homens 36% e mulheres 30%),⁴⁴ a HAS ocasiona grande morbidade e apesar dos esforços da comunidade médica, é de difícil controle (apenas 31% dos adultos americanos atingem níveis satisfatórios com o tratamento).⁴⁵ Estima-se que

HAS seja responsável por aproximadamente 62% das doenças cerebrovasculares e 49% das doenças isquêmicas do coração e que mais de 7 milhões de mortes são atribuídos a HAS.⁴⁶ Além disso, a prevalência da HAS está aumentando, estimando que, em 2030 mais de 41% da população americana terá HAS.⁴⁷ Evidências crescentes mostram que a AOS pode modular a evolução e a apresentação clínica da HAS. Cerca de 50% dos portadores de AOS possui HAS⁴⁸ e 1/3 dos hipertensos possui AOS;¹ naqueles com HAS resistente, de 64 a 80% tem AOS.⁴⁹ 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 3x maior de desenvolver HAS em relação aos grupos sem AOS. Estes mesmos autores mostraram uma relação dose-resposta entre a gravidade da AOS e o surgimento de HAS, independente dos fatores de confusão.⁵⁰ A associação entre essas duas morbidades também foi vista em outro trabalho populacional prospectivo, com participantes inicialmente sem HAS. No entanto, após correção para obesidade, não foi encontrado uma relação dose-resposta.⁵¹ Mesmo com estudos como *The Vitoria Sleep Cohort* que não encontraram associação entre AOS e HAS (após correção dos fatores confundidores),⁵² foi com a publicação de estudos randomizados com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) para tratamento da AOS que ficou evidenciado a associação e a potencial relação causa e efeito. Metanálise clássica feita pela Bazzano e colaboradores mostrou redução modesta, porém significativa dos níveis pressóricos em pacientes que receberam tratamento da AOS com CPAP. A resposta foi mais pronunciada naqueles com maiores valores de PA.⁵³ Cabe ressaltar que mais de 85% dos participantes eram homens. Esta metanálise foi

criticada por misturar diferentes tipos de pacientes (inclusive pacientes normotensos) e pela não inclusão de estudos (não disponíveis na época) de pacientes com HAS resistentes. Aliás, é nesta sub-população de pacientes hipertensos que parece haver um maior impacto do CPAP sobre a pressão arterial.⁵⁴ Tratamento de AOS com dispositivos intra-orais também parece reduzir a PA⁵⁵, levando a conclusão que tratar de forma eficaz AOS reduz de fato os níveis tensionais, independentemente do modo terapêutico.

Além de aumentar a PA e o risco de desenvolver a HAS, evidências recentes tem descrito o papel da AOS nas lesões de órgãos-alvo em pacientes com HAS. Uma destas evidências é sobre o impacto da AOS na rigidez arterial de pacientes hipertensos. A rigidez arterial é redução da complacência das artérias de condução ou ainda, é a resistência elástica a deformação dos vasos.⁵⁶ A rigidez pode ser medida por diferentes meios, mas, na atualidade, a medição da rigidez arterial pela velocidade da onda de pulso (VOP) entre os sítios carótida-femoral (aorta), é a mais utilizada sendo capaz de prever eventos cardiovasculares.⁵⁷ Diversos estudos (que não avaliaram o papel da AOS) mostraram a importância da VOP. Vlachopoulos e colaboradores, em metanálise publicada em 2010, mostraram que o aumento na VOP esteve associado a futuros eventos cardiovasculares e a mortalidade, principalmente em pacientes de maior risco cardiovascular (com doença coronariana, diabéticos, hipertensos ou com doença renal avançada), independentemente da idade.⁵⁸ Outros estudos mostraram a capacidade da VOP em prever eventos cardiovasculares em diversas populações como idosos⁵⁹ e hipertensos.⁶⁰ Recente metanálise mostrou que aumento da VOP, mesmo após ajustes, foi preditor de doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE)

e eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes mais jovens.⁶¹ E, nessas metanálises, o número de homens e mulheres foram semelhantes. Dada importância crescente da medida da rigidez arterial, principalmente com a VOP da aorta (carótida-femoral), as sociedades europeias de hipertensão e de cardiologia (*European Society of Hypertension, European Society of Cardiology*), em suas diretrizes para hipertensão, considera aumento da VOP (>10 m/s ou >12 m/s sem fator de correção) como lesão de órgão-alvo assintomática.⁶² A VOP é influenciada fortemente pelas HAS e idade e apenas de forma modesta por outros fatores, fazendo assim com se possa adicionar a VOP aos modelos de predição de riscos conhecidos, melhorando seus resultados em prever eventos futuros.⁶³

A AOS também aumenta a VOP, conforme demonstrado em estudo do nosso grupo.⁶⁴ Nesse mesmo trabalho foi evidenciado que o IAH se correlacionou independentemente com a VOP ($r=0,61$),⁶⁴ demonstrando pela primeira vez que a AOS estava associada a rigidez arterial. Outros estudos corroboraram essa associação.^{65,66} Em outra publicação, esse mesmo grupo demonstrou que o aumento da VOP estava associado a menor saturação da oxihemoglobina durante o sono e também a porcentagem do tempo total de sono em que a saturação da oxihemoglobina esteve <90%⁶⁷ e, isso potencialmente poderia explicar as razões que aumentam a VOP nos casos de AOS grave. Como já referido acima, a HAS aumenta a VOP, assim como a AOS. Associação dessas morbidades incrementa de forma significativa o valor da VOP, quando comparada a qualquer uma dessas morbidades isoladas.⁶⁸ Portanto, a associação da HAS com AOS está associada a piora nos valores da VOP, podendo aumentar o risco cardiovascular. O tratamento da AOS com

CPAP reduziu a VOP, independente da PA,^{69,70} reforçando que a AOS é uma causa para aumento da VOP. Porém, novamente, a maioria dos participantes desses estudos eram compostos por homens.

Em relação ao remodelamento cardíaco, as evidências sugerem que a AOS parece promover um aumento na frequência da hipertrofia do ventrículo esquerdo⁶⁸ e disfunção diastólica⁷¹ independente de outros fatores, incluindo a HAS.

Assim, embora a AOS seja uma doença de alta prevalência, assim como a HAS e a medida da VOP seja um forte preditor para eventos adversos, a maioria dos estudos avaliou apenas homens ou uma grande porcentagem de homens na amostra. O mesmo pode ser aplicado ao remodelamento cardíaco observado em pacientes com AOS. O gênero modula a AOS, como explicado anteriormente. Portanto, os resultados dos estudos da AOS com o sexo masculino não deveriam ser generalizados para o sexo feminino. As poucas publicações prévias mostraram resultados conflitantes com as mulheres portadoras de AOS com relação aos eventos cardiovasculares.^{72,73} Pelo fato de haver mais estudos com o sexo masculino (com resultados positivos em relação às consequências e os marcadores cardiovasculares), ao contrário das mulheres, com poucos estudos publicados e conflitantes, não se deve extrapolar um comportamento semelhante aos homens no que diz respeito aos mecanismos intermediários pelos quais a AOS aumenta o risco cardiovascular. Por outro lado, a AOS é caracterizada pelos mesmos fenômenos (redução da pressão intratorácica, hipóxia intermitente e fragmentação do sono) em ambos os sexos, o que pode sugerir que a AOS deva ter consequências similares em

homens e mulheres. Ainda há muito o que se estudar sobre as consequências cardiovasculares da AOS no sexo feminino, especialmente em populações com morbidade, especialmente a HAS, pela sua prevalência e comprovada morbidade. Nesse grupo, a associação VOP, AOS e gênero foi pouco estudada.

Nosso estudo visa estudar a associação entre VOP e AOS e se o gênero altera esses resultados em pacientes hipertensos. Como dados secundários, avaliar o remodelamento cardíaco e o comportamento da PA entre os gêneros em pacientes hipertensos com e sem AOS.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o impacto do gênero na rigidez arterial em pacientes hipertensos de acordo com a presença de AOS

2.2 Objetivos Secundários

1. Avaliar o impacto do gênero na disfunção diastólica de acordo com a presença de AOS
2. Avaliar o impacto do gênero no comportamento da pressão arterial de acordo com a presença de AOS

2.3 Hipóteses

O sexo feminino com AOS apresentará, assim como o sexo masculino, maiores valores de VOP que as mulheres sem AOS, independente dos fatores de confusão. Esperamos as mesmas alterações com relação à disfunção diastólica e ao comportamento da pressão arterial, especialmente nas alterações do descenso noturno.

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 sub-estudo do projeto Gene-Hy (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 à 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. Hipertensos com estágio II, segundo diretriz brasileira de HAS.⁷⁴
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, Acidente Vascular Encefálico e Insuficiência Venosa Periférica nos últimos 06 meses;

3. Paciente em tratamento específico para a AOS;
4. Não aceitação em participar do protocolo após o (a) paciente ser devidamente esclarecido (a);
5. Presença de doenças incapacitantes ou que limitem a sobrevida do voluntário

3.4 Fluxo do estudo

O fluxo dos voluntários seguiu a mesma metodologia e fluxo de atendimento do Projeto Gene-Hy. De forma breve, o Projeto Gene-Hy consiste em estabelecer um protocolo de atendimento assistencial interdisciplinar aos pacientes hipertensos estágios II, 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 da área médica, nutricionista, psicólogo, enfermeira e farmacêutico, foi criado um banco de dados dos pacientes ambulatoriais que incluiu aspectos genéticos, caracterização dos fenótipos intermediários, da evolução clínica e da resposta anti-hipertensiva, além de resultados de diversos exames que foram realizados durante a pesquisa, com intuito de fazer uma avaliação completa do participante. Para tal, o Gene-Hy foi organizado em um ambulatório de pesquisa em que os pacientes recrutados para o estudo foram acompanhados de forma sistematizada no que tange aos

aspectos terapêuticos, roteiro diagnóstico, durante o período mínimo de seguimento de 19 meses.

Após avaliação em consulta, as medicações anti-hipertensivas eram padronizadas (hidroclorotiazida 25mg ao dia e enalapril 20mg 2x ao dia ou losartan 50mg 2x ao dia) por 1 mês para que todos os voluntários estivessem com as mesmas classes de drogas para a realização dos exames propostos. A adesão ao tratamento anti-hipertensivo ocorreu por meio de contagem de comprimidos.

As seguintes avaliações foram realizadas:

3.4.1 Anamnese e exame físico

Dados da história, antecedentes pessoais e familiares e exame físico detalhado que incluiu a coleta de dados antropométricos e da medida da pressão arterial.

O peso e altura foram aferidos na mesma balança pelo pesquisador. A medição da circunferência abdominal foi realizada também pelo pesquisador, assim como a circunferência cervical seguindo técnicas adequadas: circunferência abdominal – medida por uma fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca superior e a última costela⁷⁵ e a 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.^{76,77}

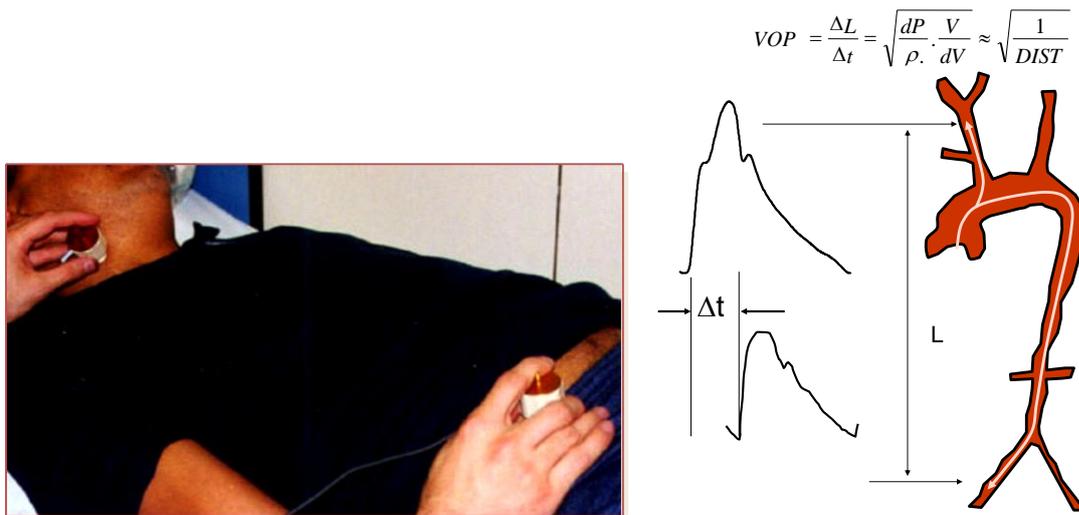
A pressão arterial (PA) foi medida 03 vezes, com manguito adequado para circunferência de cada voluntário, respeitando as normas de aferição segundo as diretrizes brasileiras.⁷⁴ A primeira medida era descartada; foram anotadas as segundas e terceiras medidas, todas com intervalo mínimo de 02 minutos. Se houvesse diferença maior que 10% nos valores dessas aferições, uma quarta medida era realizada. A frequência cardíaca foi anotada na segunda aferição. Todas as medidas foram feitas por médicos treinados não envolvidos com a presente Tese.

3.4.2 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

Todos os pacientes foram submetidos à colocação da MAPA no braço não dominante se a diferença pressão arterial sistólica for menor que 10 mmHg entre os dois braços. Os participantes foram orientados a manter as atividades habituais, de acordo com as recomendações da Diretriz da MAPA da Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁷⁸ Foram calculados os valores médios e os respectivos desvios-padrão para as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, para os períodos de 24 horas e sub-períodos de vigília e sono. Também foram calculados os valores absolutos e relativos da queda da pressão arterial 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.⁷⁸

3.4.3 Velocidade de onda de pulso (VOP)

O cálculo da VOP, um marcador não invasivo de rigidez arterial, foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁷⁹ Todos os exames foram realizados com o paciente deitado em decúbito dorsal por pelo menos 10 minutos, em ambiente silencioso com temperatura controlada e estável. Todas as medidas foram realizadas pela manhã. A VOP carótido-femoral, a mais utilizada e recomendada por apresentar resultados superiores,⁵⁷ foi o método escolhido para a medida da rigidez arterial. A partir da base da onda de pulso obtida por sensores externos colocados sobre a artéria carótida comum e a artéria femoral ipsilateral e conhecendo-se a distância entre os dois pontos (por meio de uma fita métrica) de medida obtém-se a VOP dividido pelo tempo percorrido entre os dois pontos. A medida automática foi realizada pelo aparelho existente no laboratório o Complior® (Colson, Gargesles Genosse, France), já validado e utilizado em diversos estudos. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, o início da onda nos dois locais, e deduz, em função da distância medida, a VOP (Figura 2). Os voluntários eram convidados para realizarem o exame e, sob técnica adequada, foram obtidos os valores finais. Para obter o valor da velocidade de onda de pulso, foram selecionadas pelo menos dez curvas para análise.



Esquema reproduzindo a técnica da medida da VOP aórtica. Na ilustração o posicionamento dos sensores mecanográficos nas artérias carótida e femoral. Na figura à esquerda, a fórmula baseada na equação de Moertweg em que VOP está inversamente relacionada com a distensibilidade. À direita, imagem das curvas de onda de pulso captadas nas artérias carótida e femoral.⁸⁰

Figura 2- Ilustração da técnica da obtenção da velocidade da onda de pulso (VOP).

3.4.4 Laboratório

Exames séricos como glicemia de jejum (método enzimático, automatizado), colesterol total (método calorimétrico enzimático, automatizado), LDL (estimado pela equação de Friedewald), HDL (método calorimétrico enzimático homogêneo, automatizado) além de triglicerídeos (método enzimático calorimétrico, automatizado), creatinina (método calorimétrico, automatizado), PCRus (método imunofelométrico com detecção

ultra sensível) foram coletados e analisados durante a primeira avaliação dos voluntários. Todos os exames foram coletados após 12 horas de jejum.

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 pressão arterial 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 Ecocardiografia⁸¹ (ASE) 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 (DDVE) e sistólicas finais (DSVE), assim como espessura da parede posterior (PP) e do septo ventricular (SV). A função sistólica foi avaliada pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (pela Fórmula de *Teichholz*).⁸² De acordo com as recomendações da ASE, a massa

ventricular esquerda (MVE) foi calculada por uma validada fórmula matemática e indexada para área de superfície corpórea; e o cálculo da espessura relativa de parede (ERP) permitiu categorizar o aumento de massa ventricular em concêntrico ($ERP > 0,42$) ou excêntrico ($ERP \leq 0,42$) e identificar o remodelamento concêntrico (MVE normal com aumento de ERP) que denominamos esse conjunto de alterações relacionadas à MVE e a ERP de alterações geométricas do VE, como veremos nos resultados. As medidas do átrio esquerdo foram obtidas pelo método bidimensional: medida linear ântero-posterior (projeção paraesternal, eixo longo) e pelo método dos discos (volume atrial), similar ao usado para medida de volume de ventrículo esquerdo.

A função diastólica foi avaliada pelo método bidimensional e por técnicas de Doppler. O padrão de influxo mitral foi obtido com o cursor posicionado entre os folhetos mitrais, 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 (RA). 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 ventriculares foram classificados como normal, disfunção diastólica discreta (Grau I), disfunção diastólica moderada (Grau II) e

disfunção diastólica severa (Grau III).⁸³ 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

A Polissonografia Noturna consiste em um sistema de registro de diversos parâmetros fisiológicos durante o sono, por meio da utilização de multi-canal que monitoriza, em ambiente calmo e apropriado, o eletroencefalograma, eletrooculograma, 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) para a realização da Polissonografia Noturna. As fases do sono foram monitorizadas usando o eletroencefalograma, o eletro-oculograma (em ambos olhos), e um eletromiograma em região submentoniana para detectar, por exemplo, os períodos de hipotonia que ajuda 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 o manual de regras da *American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2007*.¹⁰ As mudanças no fluxo de ar foram registradas pelo uso de sensor térmico que sente alterações da troca de calor por meio de um cateter nasal conectado a um transdutor de pressão e um pequeno microfone localizado na região cervical para a detecção de roncos. 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.

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.

A apneia do tipo obstrutiva foi definida quando houve redução de mais de 90% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, observado preferencialmente pelo termistor ou ainda pela cânula nasal, com presença de esforço respiratório verificado pelas cintas abdominal e torácica. A hipopneia foi definida por uma queda de pelo menos 50% do fluxo aéreo, observado pela cânula nasal, obrigatoriamente associado ou à microdespertares 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. Todas essas definições estão de acordo com manual de regras da AASM 2007.¹⁰ A soma dos eventos de apneia e

hipopneia resultaram no IAH por hora de sono. A AOS foi considerada quando o IAH fosse ≥ 15 eventos por hora de sono com eventos predominantemente ($>50\%$) do tipo obstrutivo. Isto significa que excluimos pacientes que apresentaram predominância de apneias do tipo central. Desta forma, 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 marcado uma nova Polissonografia Noturna.

3.4.7 Avaliação pós Polissonografia Noturna

Após realização da Polissonografia Noturna, foi marcada uma consulta individual com os voluntários pelo pesquisador executante. Nesta consulta foram realizados os questionários de Berlim (que avalia o risco de AOS) e a escala de sonolência de *Epworth*. Os questionários estão mostrados nas figuras 3 e 4.

<p>Dados pessoais Peso: _____ Altura: _____</p>	<p><u>Categoria 2</u></p>
<p><u>Categoria 1</u></p> <p>2- Você ronca?</p> <p>Sim ()</p> <p>Não ()</p> <p>Não sabe ()</p> <p>3- Intensidade do ronco:</p> <p>Tão alto quanto a respiração ()</p> <p>Tão alto quanto falar ()</p> <p>Mais alto que falar ()</p> <p>Muito alto que pode ouvir nos quartos próximos ()</p> <p>4- Frequência do ronco:</p> <p>Quase todo dia ()</p> <p>3-4 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por mês ()</p> <p>Nunca ou quase nunca ()</p> <p>5- O seu ronco incomoda outras pessoas?</p> <p>Sim () Não ()</p> <p>6- Com que frequência suas paradas respiratórias foram percebidas?</p> <p>Quase todo dia ()</p> <p>3-4 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por mês ()</p> <p>Nunca ou quase nunca ()</p>	<p>7- Você se sente cansado ao acordar?</p> <p>Quase todo dia ()</p> <p>3-4 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por mês ()</p> <p>Nunca ou quase nunca ()</p> <p>8- Você se sente cansado durante o dia?</p> <p>Quase todo dia ()</p> <p>3-4 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por semana ()</p> <p>1-2 vezes por mês ()</p> <p>Nunca ou quase nunca ()</p> <p>9- Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?</p> <p>Sim ()</p> <p>Não ()</p> <p>Não aplicável ()</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 2-6.</p> <p><u>Categoria 2</u> é positiva com 2 ou mais respostas positivas (destacadas dentro da caixa de texto) para as questões 7-9.</p> <p><u>Categoria 3</u> é positiva com 1 respostas positiva e/ou IMC > 30Kg/m².</p>	<p><u>Categoria 3</u></p> <p>10- Você tem pressão alta?</p> <p>Sim ()</p> <p>Não ()</p> <p>Não sei ()</p> <p>IMC: _____ Kg/m²</p>

Figura 3- Questionário de Berlim

SITUAÇÃO				
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 um carro, enquanto pára por alguns minutos ao pegar um trânsito intenso.	0	1	2	3

Figura 4- Escala de Sonolência de *Epworth*

No fim da consulta, o voluntário recebia o resultado da Polissonografia Noturna. Pacientes com as formas moderadas a importante da AOS foram encaminhados para seguimento no ambulatório do Sono do InCor. A figura 5 sumariza as etapas do estudo.

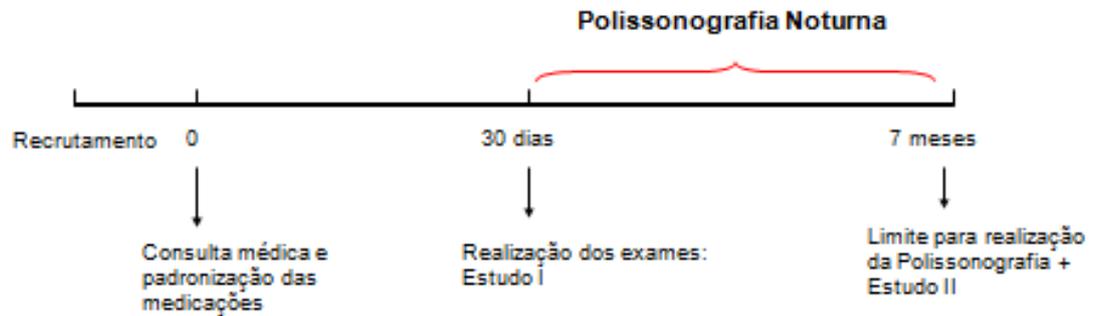


Figura 5- Panorama geral do Projeto Gene-Hy com ênfase no estudo I e na Polissonografia Noturna

3.5 Análise Estatística

O programa utilizado para o cálculo estatístico foi o SPSS versão 20.0 (*IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA*).

Realizamos os cálculos de média e desvio padrão ou , mediana e intervalo interquartil bem como as porcentagens como teste T e qui-quadrado ou Mann-Whitney, quando adequados, para os resultados gerais. Testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) também foram realizados.

Para a análise do objetivo primário (VOP) e os secundários (dados ecocardiográficos e dados da PA) as variáveis foram descritas segundo cada característica quantitativa/qualitativa avaliada com uso de medidas resumo e comparadas entre as categorias com uso de testes t-Student ou qui-quadrado, exceção apenas do tabagismo (classificação feita em três categorias: não

tabagista, ex-tabagista e tabagista ativo) cujas diferenças na VOP foram testadas com uso de ANOVA. Foram criados modelos lineares para avaliar a influência do sexo e da AOS nos valores de VOP, ajustando para as demais características de interesse. Foi criado o modelo de regressão logística múltipla com todas as variáveis demográficas e clínicas de interesse para ajustar e para avaliar quais fatores estavam influenciando na disfunção diastólica do VE e no descenso noturno da PA. Foram estimados os valores de *Odds ratio* (OR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança para verificar a influência isolada das características de interesse nesses dados. 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. Trinta desses foram excluídos. Desta forma, 95 pacientes realizaram a Polissonografia Noturna (53 mulheres, 56%). Detalhes do recrutamento e causas das exclusões estão apresentadas na Figura 6.

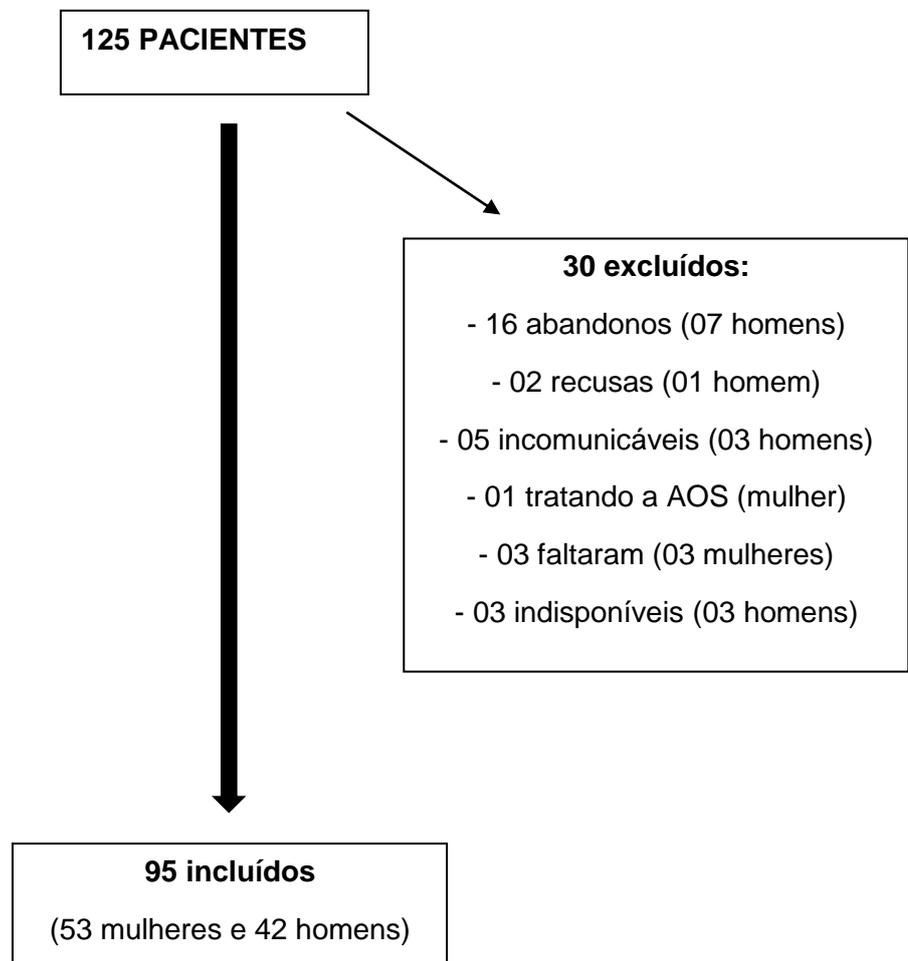


Figura 6- Fluxograma de seleção dos pacientes

A frequência geral da AOS foi de 55% (52 pacientes). Pacientes com AOS eram mais velhos, tinham maior frequência do sexo masculino e maiores índice de Massa Corpórea (IMC), circunferência cervical e circunferência abdominal. Não foram observadas diferenças em relação às morbidades exceto, por uma maior frequência da Síndrome Metabólica nos participantes com AOS (Tabela 1).

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

Características	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	p
Idade (anos)	56±10	53±9	59±9	0,005
Sexo masculino%	44	32,5	53,8	0,03
IMC (Kg/m²)	30,4 ± 5	29 ± 4,7	31,6 ± 4,8	0,01
Circ. Cervical (cm)	39,1 ± 4,0	37,7 ± 4,0	40,3 ± 3,6	0,002
Circ. Abdominal (cm)	101,8 ±11,2	97,5 ±10,5	105,3 ± 10,5	<0,001
PAS (mmHg)	153 ± 23	150 ± 22	155 ± 23	0,32
PAD (mmHg)	96 ± 14	97 ± 13	95 ± 14	0,6
FC (bpm)	67,2 ± 13,7	67 ± 16,1	67,5 ± 11,5	0,83
Diabetes%	24,7	26,1	23,5	0,47
Dislipidemia%	51,6	52,3	51,0	0,52
Síndrome Metabólica%	72	62	80,4	0,04
Tabagismo atual%	16,1	16,6	15,6	1,0
ICC %	14	9,5	17,6	0,2
DRC %	4,3	4,7	3,9	1,0
Hipotireoidismo%	3,2	2,3	4	1,0

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; ICC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica

Além das medicações anti-hipertensivas, a Tabela 2 mostra as medicações que os pacientes estavam em uso por ocasião das análises realizadas. Não houve diferença entre os grupos.

Tabela 2- Medicamentos em uso de todos os participantes de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Medicações	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	p
Estatinas %	40	37	42	0,67
Outros hipolipemiantes %	4	0	8	0,12
Anti-DM %	22	21	23	1,0
Insulina %	3	2	4	1,0

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; BRA: Bloqueadores do Receptor da Angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão do Angiotensina; DM: Diabetes Mellitus.

Em relação ao questionário de Berlim, foi observado um aumento significativo da porcentagem de alto risco nos participantes com AOS. O questionário de sonolência de *Epworth* não mostrou diferenças entre os grupos, sugerindo que hipertensos com AOS não apresentam maior sonolência diurna que aqueles sem AOS.

Diversos dados polissonográficos, como esperado, mostraram diferenças entre os grupos com e sem AOS. Não foi evidenciada diferenças entre os grupos quanto a eficiência do sono, tempo total de sono e na estrutura do sono, exceto pela maior porcentagem do estágio N1 do sono nos participantes com AOS (Tabela 3).

Tabela 3- Dados sobre questionários de Berlim e de *Epworth* e derivados da Polissonografia Noturna de todos os participantes de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Sono/Polissonografia	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	p
Berlim Alto risco%	49,4	38,1	58,8	0,03
<i>Epworth</i>	9 ± 6	9 ± 6	9 ± 6	1,0
Sonolência excessiva diurna%	39,7	43	37,3	0,26
Tempo total de sono (min)	334 ± 78	336 ± 74	332 ± 81	0,78
Eficiência do sono%	75,1 ± 15,7	78 ± 14,1	72,8 ± 16,7	0,11
N1 %	14 ± 8	11 ± 5	16 ± 9	0,001
N2 %	52 ± 8	54 ± 8	51 ± 8	0,07
N3 %	19 ± 8	20 ± 7	19 ± 8	0,42
REM %	15 ± 6	15 ± 6	15 ± 6	0,79
IAH (ev/h)	21,6 ± 18,8	6,8 ± 4,6	33,8 ± 17,2	<0,001
Saturação basal O ₂ %	97 ± 2	98 ± 2	97 ± 2	0,07
Saturação mínima O ₂ %	82 ± 8	87 ± 6	79 ± 8	<0,001
SaO ₂ <90% (% do TTS)	0,4(0,03-2,7)	0,02(0-0,3)	1,4(0,3-5,5)	<0,001
Índice de despertares/h	25 ± 12	20 ± 9	30 ± 13	<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

Em relação ao nosso objetivo primário, foi observada uma diferença significativa na VOP entre os participantes com AOS em comparação àqueles sem AOS (Figura 7).

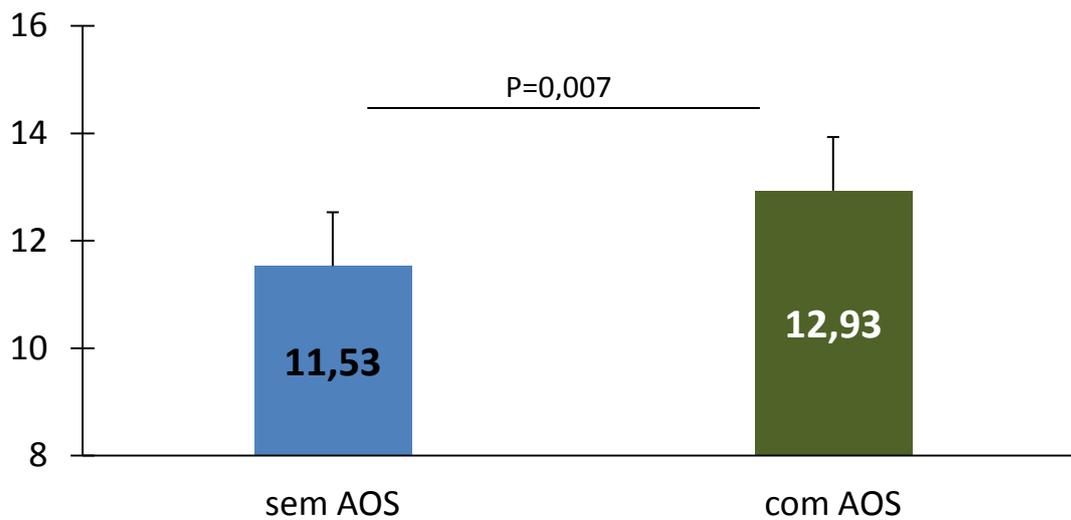


Figura 7- Resultado da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) nos participantes com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS)

Os resultados do Ecocardiograma estão mostrados na Tabela 4. Houve diferença nos DAE e Volume de AE, com os portadores de AOS apresentando maiores valores, assim como a MVE e medidas da disfunção diastólica: E/A, TDE e TRIV. A porcentagem de voluntários com disfunção diastólica foi significativamente maior naqueles com AOS em comparação aos participantes sem AOS.

Tabela 4- Dados da ecocardiografia de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Ecocardiografia	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	P
DAE (mm)	37,8 ± 3,8	36,3 ± 3,9	39 ± 3,4	0,001
Volume AE(ml)	30,1 ± 8	30,5 ± 7,4	31,9 ± 7,6	0,02
Volume AE/SC	16,4 ± 3,8	16,6 ± 3,4	17 ± 3,4	0,14
MVE (g)	158 ± 43,9	147,1 ± 35,7	167,4 ± 48,4	0,02
MVE/SC (IMVE)	86 ± 20,5	82,4 ± 17,3	89 ± 22,7	0,13
Alterações geométricas do VE%	49	35	58,6	0,05
E/A	0,8 ± 0,26	0,90 ± 0,28	0,74 ± 0,22	0,006
TDE (ms)	234,2 ± 51,7	220,7 ± 33	245,6 ± 61,5	0,02
TRIV (ms)	109,1 ± 16	104,5 ± 16,2	113,1 ± 14,8	0,01
DdiastVE%	63	46,1	78,2	0,002

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DAE: Diâmetro de Átrio Esquerdo; AE: Átrio Esquerdo; SC: Superfície Corpórea; MVE: Massa Ventricular Esquerda; IMVE: Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo; E/A: relação velocidade da onda E e a velocidade da onda A; TDE: Tempo de Desaceleração do Fluxo Mitral; TRIV: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; DdiastVE: Disfunção Diastólica do Ventrículo Esquerdo.

A MAPA evidenciou diferenças entre os grupos (com e sem AOS) no descenso noturno fisiológico do componente sistólico da PA. Os participantes com AOS tiveram maior porcentagem de alterações do descenso noturno da pressão sistólica. Não foi observada tal diferença no componente diastólico do descenso nem no descenso geral (Tabela 5).

Tabela 5- Dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de todos os participantes de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

MAPA	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	p
PAS – 24h (mmHg)	131 ± 17	129 ± 18	133 ± 16	0,24
PAS– vigília (mmHg)	135 ± 17	133 ± 17	137 ± 16	0,23
PAS– sono (mmHg)	121 ± 18	117 ± 18	124 ± 17	0,1
PAD – 24h (mmHg)	81 ± 12	80 ± 12	81 ± 12	0,69
PAD– vigília (mmHg)	84 ± 12	84 ± 12	84 ± 12	0,78
PAD – sono (mmHg)	71 ± 13	70 ± 13	72 ± 13	0,45
Alt descenso da PAS%	43,6	32,6	54,9	0,02
Alt descenso da PAD%	27,7	30,2	25,5	0,47
Alt descenso geral%	46,8	37,2	54,9	0,06

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Alt: Alteração

Os resultados dos exames laboratoriais mostraram diferenças estatísticas na comparação entre os valores de LDL e, de forma inesperada com maiores valores na amostra sem AOS (Tabela 6).

Tabela 6- Resultados dos exames laboratoriais de todos os participantes de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Exames laboratoriais	Total (N=95)	Sem AOS (N=43)	Com AOS (N=52)	p
Colesterol total (mg/dL)	197 ± 38	203 ± 37	191 ± 38	0,13
LDL (mg/dL)	124 ± 35	133 ± 35	118 ± 34	0,03
HDL (mg/dL)	47 ± 14	46 ± 10	48 ± 17	0,65
Triglicédeos (mg/dL)	134 ± 71	112 ± 54	146 ± 80	0,05
Glicemia (mg/dL)	116 ± 44	109 ± 30	122 ± 52	0,11
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,12
PCRus (mg/L)	2,51 ± 2,6	2,6 ± 2,6	2,44 ± 2,5	0,39

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; LDL: *Low Density Lipoprotein*; HDL: *High Density Lipoprotein*; PCRus: Proteína C Reativa Ultra-sensível.

4.2 Análise dos gêneros de acordo com a presença de AOS

4.2.1 Homens e mulheres

Em geral, homens com AOS tiveram resultados semelhantes aos homens sem AOS nas características gerais. A única exceção foi um aumento significativo na circunferência abdominal no grupo com AOS (Tabela 7). Diferentemente dos homens, as mulheres com e sem AOS apresentaram diferenças significativa em algumas características gerais. As mulheres com AOS apresentaram maior IMC, circunferências cervical e abdominal, além de serem mais idosas. Não observamos diferenças nos dados ambulatoriais da PA e FC nem de morbidades entre os grupos exceto na frequência de Síndrome Metabólica que mostrou-se diferente entre os grupos com e sem AOS no sexo feminino, diferentemente do observado no sexo masculino. Apesar das mulheres com AOS serem mais idosas, não foi encontrado diferença em relação à menopausa e perimenopausa.

Tabela 7- Características gerais de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

Características	Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Idade (anos)	56 ± 8	58 ± 10	0,41	52 ± 10	59 ± 9	0,005
IMC ((Kg/m ²)	29,5 ± 2,5	30,5 ± 4,5	0,35	28,7 ± 5,5	32,8 ± 5	0,008
Circ. Cervical (cm)	42 ± 2	43 ± 2	0,1	35,8 ± 3,1	37,5 ± 2,7	0,04
Circ. Abdominal(cm)	101 ± 6	107 ± 11	0,03	95,5 ± 12	103,2 ± 9,4	0,01
PAS (mmHg)	155 ± 26	153 ± 24	0,81	148 ± 19	157 ± 23	0,12
PAD (mmHg)	99 ± 13	94 ± 13	0,27	96 ± 14	97 ± 15	0,82
FC (bpm)	74 ± 15	68 ± 12	0,2	73 ± 12	74 ± 11	0,8
Diabetes%	21,4	18,5	1	28,6	29,2	1
Dislipidemia%	57,1	44,4	0,26	50	58,3	0,58
Síndrome Metabólica%	50	70,4	0,15	68	91,7	0,02
Tabagismo atual%	14,3	18,5	1	17,8	13	0,71
ICC %	7,1	11,1	1	10,7	25	0,27
DRC %	7,1	3,7	1	3,6	4,2	1
Hipotireoidismo%	0	0	1	3	8	0,58
Peri-menopausa %	-	-	-	8,6	3,5	0,42
Menopausa%	-	-	-	60,7	86,5	0,1

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; ICC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica

Não houve diferença entre os grupos com e sem AOS em ambos os gêneros referente às medicações em uso (Tabela 8).

Tabela 8- Medicações em uso de homens e mulheres da amostra e de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Medicações	Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	P
Estatinas %	50	35,7	0,5	31	50	0,25
Outros hipolipemiantes %	0	10,7	0,53	0	4,2	0,45
Anti-DM %	14,3	25	0,69	24,1	20,8	1
Insulina %	0	0	1	3,4	8,3	0,58

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; BRA: Broqueadores do Receptor da Angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão do Angiotensina; DM: Diabetes Mellitus.

A porcentagem de alto risco para AOS, dada pelo questionário de Berlim mostrou diferença entre os grupos com e sem AOS apenas nos homens. Não foi observado diferença entre as mulheres. O resultado do questionário de *Epworth* não mostrou diferença entre os grupos em ambos os sexos. Os dados respiratórios derivados da Polissonografia Noturna mostraram diferenças significativas esperadas. Houve diferença na saturação basal entre as mulheres sem e com AOS, embora clinicamente irrelevante. Dados obtidos da eficiência do sono mostraram comportamento diferente entre os gêneros: nos homens não foi encontrado diferença entre os participantes sem e com AOS e, ao contrário, nas mulheres, foi observado diferença com $p < 5\%$, tendo mulheres com AOS, menor eficiência do sono. Não foi encontrada diferença entre os grupos no tempo total de sono, assim como àqueles relacionados à estrutura do sono, exceto o estágio N1, que apresentou maior porcentagem nos participantes com AOS (Tabela 9).

Tabela 9- Dados sobre questionários de Berlim e de Epworth e derivados da Polissonografia Noturna de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Sono/Polissonografia	Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Berlim alto risco%	21,4	55,6	0,02	46,4	60	0,2
Epworth	8±6	10±6	0,29	9±6	7±5	0,23
Sonolência excessiva diurna%	35,7	48,1	0,52	46,4	25	0,07
Tempo total de sono	318±83	341±86	0,43	344±70	321±75	0,26
Eficiência do sono%	73±14,3	74±18	0,82	80±14	71±15	0,03
N1 %	12±4	18±11	0,03	10±5,5	13,5±6	0,04
N2 %	52±10	50±8	0,47	55±7	52,5±7	0,21
N3 %	18±7	17±9	0,53	21±7,5	21±6,5	0,87
REM %	17±6	16±7	0,45	14±6	14±6	0,82
IAH (ev/h)	8,6±4	35,7±18	<0,001	5,9±4,7	31,6 ±16,3	<0,001
Sat basal O ₂ %	97±2	97±2	0,74	98±1	97±2	0,01
Sat mínima O ₂ %	86±4	80±8	0,003	88±6	78±7	<0,001
SaO ₂ <90% (% do TTS)	0,03(0-0,43)	1,6(0,3-4,9)	0,01	0(0-0,21)	1,1(0,52-6,5)	<0,001
Índice de despertares/h	18,5±6,4	30±14	0,001	20,5±9,3	29,8 ±12,4	0,004

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. Os dados da SaO₂ estão apresentados em mediana e intervalo interquartil.

Em relação ao nosso desfecho primário, foi observado um aumento significativo da VOP em homens e mulheres hipertensos com AOS, comparando-os com aqueles sem AOS (Figura 8). Não foi observada diferença entre homens com AOS e mulheres com AOS.

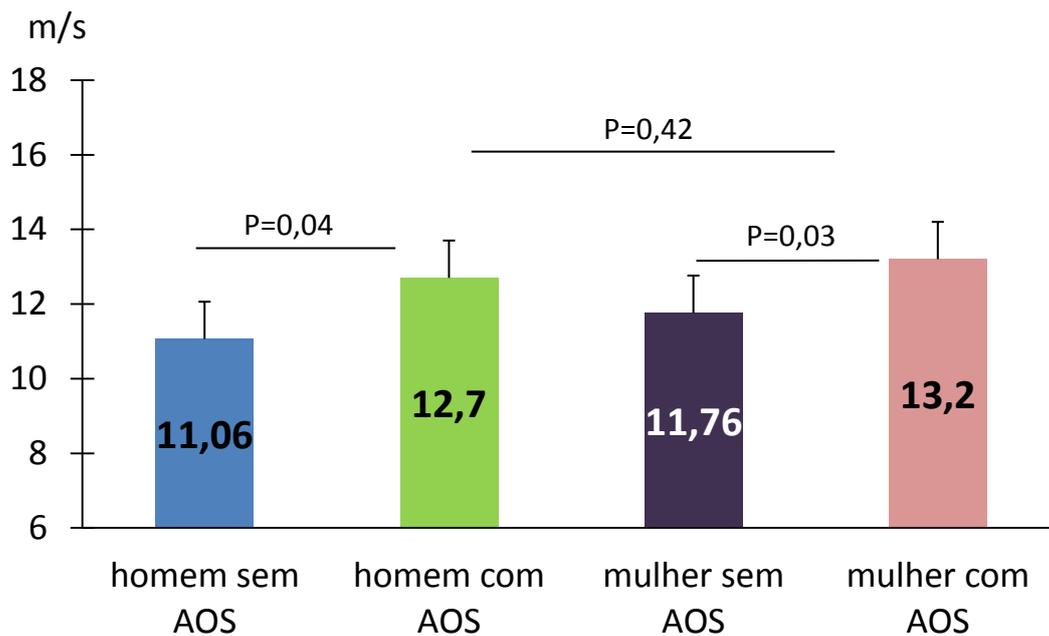


Figura 8- Resultado da velocidade da onda de pulso (VOP) em homens e mulheres hipertensos com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS)

Em homens hipertensos, não foram observadas diferenças nos resultados da Ecocardiografia entre aqueles com e sem AOS, embora fosse detectada uma tendência de aumento no DAE. Nas mulheres encontraram-se algumas diferenças: aquelas com AOS tiveram maior DAE e de TRIV, menor relação E/A e por fim, uma maior porcentagem de disfunção diastólica do VE em comparação ao grupo sem AOS (Tabela 10).

Tabela 10- Dados da ecocardiografia de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Ecocardiografia	Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	p
DAE (mm)	38,1 ± 3,5	40,5 ± 3,4	0,05	35,4 ± 3,8	37,3 ± 2,6	0,04
Volume AE (ml)	34,2 ± 5,1	34,4 ± 7,6	0,89	25,1 ± 7,7	29,1 ± 6,6	0,05
Volume AE/SC	17,7 ± 2	17,5 ± 3,5	0,83	14,8 ± 4,6	16,4 ± 3,4	0,17
MVE (g)	178,5 ± 28,8	188 ± 52,8	0,48	132 ± 28,2	145 ± 30,8	0,13
MVE/SC (IMVE)	93 ± 16	95,5 ± 25,4	0,71	77,4 ± 15,7	81,7 ± 17,2	0,36
Alterações geométricas do VE%	38,4	66,6	0,09	33,3	50	0,5
E/A	0,9 ± 0,31	0,77 ± 0,25	0,2	0,89 ± 0,27	0,71 ± 0,18	0,007
TDE (ms)	231,3 ± 36,2	251,1 ± 58	0,21	215,4 ± 30,5	239,6 ± 65,8	0,12
TRIV (ms)	110,3 ± 17,7	114,2 ± 15,1	0,5	101,7 ± 15	112 ± 14,8	0,02
DdiastVE%	46,1	75	0,13	46,1	81,8	0,007

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DAE: Diâmetro de Átrio Esquerdo; AE: Átrio Esquerdo; SC: Superfície Corpórea; MVE: Massa Ventricular Esquerda; IMVE: Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo; E/A: relação velocidade da onda E e a velocidade da onda A; TDE: Tempo de Desaceleração do Fluxo Mitral; TRIV: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; DdiastVE: Disfunção Diastólica do Ventrículo Esquerdo.

Os dados da MAPA mostraram diferença apenas na alteração do descenso noturno sistólico da PA nos homens (participantes com AOS apresentaram menos descenso) e nas mulheres foi observado uma tendência. Demais resultados foram semelhantes entre os dois grupos em ambos os sexos (Tabela 11).

Tabela 11- Dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS)

MAPA		Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	p
PAS (mmHg)	- 24h	130 ±17	135 ±17	0,36	128 ±19	130 ±15	0,68
PAS- (mmHg)	vigília	136 ±17	139 ±17	0,57	131 ±18	134 ±15	0,53
PAS- (mmHg)	sono	117 ±16	125 ±18	0,11	118 ±20	121 ±16	0,49
PAD (mmHg)	- 24h	82 ±10	84 ±12	0,55	79 ±13	78 ±12	0,65
PAD (mmHg)	- vigília	86 ±10	87 ±13	0,76	83 ±12	81 ±11	0,61
PAD (mmHg)	- sono	71 ±12	74 ±12	0,36	70 ±13	70 ±13	0,92
Alt descenso da PAS%		14,3	46,4	0,04	41,4	65,2	0,07
Alt descenso da PAD%		21,4	21,4	0,64	34,5	34,8	0,6
Alt descenso geral%		21,4	46,4	0,1	44,8	65,2	0,11

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Alt: Alteração

Os exames laboratoriais evidenciaram diferenças nos níveis de triglicerídeos e da glicemia de jejum, mostrando que homens hipertensos com AOS tiveram maiores alterações laboratoriais. Entre as mulheres sem e com AOS não foi identificado diferenças (Tabela 12).

Tabela 12- Resultados dos exames laboratoriais de homens e mulheres da amostra de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Exames laboratoriais	Homens sem AOS (N=14)	Homens com AOS (N=28)	p	Mulheres sem AOS (N=29)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Colesterol total(mg/dL)	195 ±37	189 ±42	0,64	207 ± 37	194± 34	0,18
LDL(mg/dL)	131±40	114 ±35	0,19	134 ± 33	121 ±32	0,18
HDL(mg/dL)	43 ±8,6	45 ±20,6	0,65	48 ± 11	51 ± 11	0,41
Triglicerídeos(mg/dL)	104 ±35	166 ±98	0,005	126 ± 61	123 ± 46	0,83
Glicemia(mg/dL)	98 ±8	116±36	0,03	114 ± 35	129 ±65	0,3
Creatinina (mg/dL)	1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,21	0,88 ± 0,2	0,87 ± 0,2	0,79
PCRus (mg/L)	1,5 ± 1,8	1,9 ± 2,8	0,58	3,18 ± 2,8	3,07 ± 2,1	0,88

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; LDL: *Low Density Lipoprotein*; HDL: *High Density Lipoprotein*; PCRus: Proteína C Reativa Ultra-sensível.

4.2.2 Comparações entre gêneros

Para efeito de simplicidade e melhor entendimento do efeito da AOS, as diferenças entre os gêneros foram avaliadas apenas entre os participantes com AOS para observar se o gênero poderia modular os resultados das avaliações cardiovasculares obtidas neste estudo.

Inicialmente, a frequência de AOS entre os sexos é diferente de forma significativa como observada na Figura 9. A AOS foi mais comum entre os homens, como esperado.

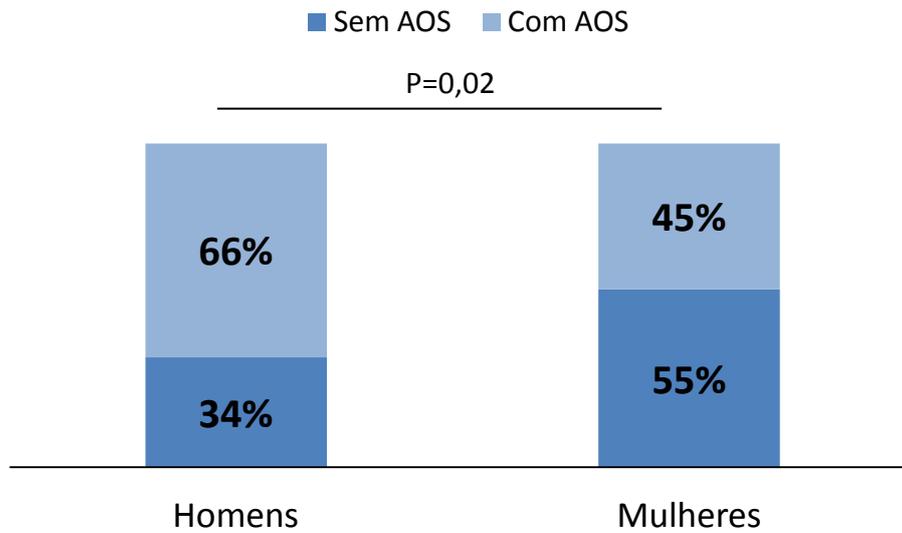


Figura 9- Frequência da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) em homens e mulheres

Nas características gerais foi observada diferença entre os homens e mulheres apenas na circunferência cervical (Tabela 13).

Tabela 13- Características gerais da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

Características	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Idade (anos)	59 ±9	58 ±10	59 ±9	0,55
IMC(Kg/m²)	31,6 ±4,8	30,5 ±4,5	32,8 ±5	0,1
Circ. Cervical(cm)	40,3 ±3,6	43 ±2	37,5 ±2,7	<0,001
Circ. Abdominal (cm)	105,3 ±10,5	107 ±11	103,2 ±9,4	0,17
PAS (mmHg)	155 ±23	153 ±24	157 ±23	0,47
PAD (mmHg)	95 ±14	94±13	97 ±15	0,47
FC (bpm)	67,5 ±11,5	68 ±12	74±11	0,1
Diabetes%	23,5	18,5	29,2	0,25
Dislipidemia%	51	44,4	58,3	0,2
Síndrome Metabólica%	80,4	70,4	91,7	0,08
Tabagismo atual%	15,6	18,5	13	0,35
ICC %	17,6	11,1	25	0,22
DRC%	3,9	3,7	4,2	0,72
Hipotireoidismo	4	0	8	0,21

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; ICC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica

Comparando homens com AOS e mulheres com AOS, em relação aos medicamentos utilizados, não houve diferença entre os grupos (Tabela 14).

Tabela 14- Medicções em uso da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

Medicções	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Estatinas %	42	35,7	50	0,4
Outros hipolipemiantes %	8	10,7	4,2	0,61
Anti-DM %	23	25	20,8	0,75
Insulina %	4	0	8,3	0,2

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; BRA: Broqueadores do Receptor da Angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão do Angiotensina; DM: Diabetes Mellitus.

Em relação ao questionário de Berlim, não foi observado diferença entre os sexos na frequência de pacientes de alto risco. Nos resultados do questionário de sonolência de *Epworth*, foi encontrada uma tendência na pontuação desse questionário, com maiores valores vistos no sexo masculino. Não foram observadas diferenças nos resultados provenientes da Polissonografia Noturna entre os grupos, exceto por uma maior porcentagem no estágio N3 do sono nas mulheres com AOS (Tabela 21).

Tabela 15- Dados dos questionários de Berlim e de Epworth e derivados da Polissonografia Noturna da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

Sono/Polissonografia	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Berlim alto risco%	58,8	55,6	60	0,77
<i>Epworth</i>	9 ±6	10 ±6	7±5	0,05
Sonolência excessiva diurna%	37,3	48,1	25	0,14
Tempo total de sono	332 ±81	341 ±86	321 ±75	0,38
Eficiência do sono%	72,8 ±16,7	74±18	71 ±15	0,5
N1 %	16 ± 9	18 ± 11	13,5 ± 6	0,09
N2 %	51 ± 8	50 ± 8	52,5 ± 7	0,22
N3 %	19 ± 8	17 ± 9	21 ± 6,5	0,04
REM %	15 ± 6	16 ± 7	14 ± 6	0,34
IAH (ev/h)	33,8 ± 17,2	35,7 ±18	31,6 ± 16,3	0,39
Sat basal %	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	0,66
Sat mínima O ₂ %	79 ±8	80 ±8	78±7	0,31
SaO ₂ <90% (% do TTS)	6,1 ±10	7 ±11,7	5 ±7,6	0,49
Índice de despertares/h	30 ±13,1	30 ±14	29,8 ±12,4	0,95

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; N1: estágio I do sono; N2: estágio II; N3: estágio III; REM: *Rapid Eyes Movement*; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia SaO₂: Saturação da Oxihemoglobina; TTS: Tempo Total de Sono. Os dados da SaO₂ estão apresentados em mediana e intervalo interquartil.

Em relação ao nosso objetivo primário, não houve diferença entre homens com AOS e mulheres com AOS, como visto na Figura 8.

Os resultados da avaliação ecocardiográfica são mostrados na Tabela 16. O sexo masculino apresentou maiores valores no DAE, do volume do AE, na MVE e na sua razão para a superfície corpórea (MVE/SC).

Tabela 16- Dados da ecocardiografia da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

Ecocardiografia	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
DAE (mm)	39 ± 3,4	40,5 ± 3,4	37,3 ± 2,6	0,001
Volume AE(ml)	31,9 ± 7,6	34,4 ± 7,6	29,1 ± 6,6	0,01
Volume AE/SC	17 ± 3,4	17,5 ± 3,5	16,4 ± 3,4	0,27
MVE (g)	167,4 ± 48,4	188 ± 52,8	145 ± 30,8	0,001
MVE/SC (IMVE)	89 ± 22,7	95,5 ± 25,4	81,7 ± 17,2	0,03
Alterações geométricas VE%	58,6	66,6	50	0,36
E/A	0,74 ± 0,22	0,77 ± 0,25	0,71 ± 0,18	0,36
TDE (ms)	245,6 ± 61,5	251,1 ± 58	239,6 ± 65,8	0,53
TRIV (ms)	113,1 ± 14,8	114,2 ± 15,1	112 ± 14,8	0,61
DdiastVE%	78,2	75	81,8	0,72

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DAE: Diâmetro de Átrio Esquerdo; AE: Átrio Esquerdo; SC: Superfície Corpórea; MVE: Massa Ventricular Esquerda; IMVE: Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo; E/A: relação velocidade da onda E e a velocidade da onda A; TDE: Tempo de Desaceleração do Fluxo Mitral; TRIV: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; DdiastVE: Disfunção Diastólica do Ventrículo Esquerdo.

Os resultados provenientes da MAPA também não mostraram diferenças entre os grupos (Tabela 17).

Tabela 17- Resultados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

MAPA	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
PAS – 24h (mmHg)	133 ±16	135 ±17	130 ±15	0,23
PAS – vigília (mmHg)	137 ±16	139 ±17	134 ±15	0,21
PAS – sono (mmHg)	124 ±17	125 ±18	121 ±16	0,39
PAD – 24h (mmHg)	81 ±12	84 ±12	78 ±12	0,08
PAD– vigília (mmHg)	84 ±12	87 ±13	81 ±11	0,06
PAD – sono (mmHg)	72 ±13	74 ±12	70 ±13	0,21
Alt descenso da PAS%	54,5	46,4	34,8	0,14
Alt descenso da PAD%	74,5	21,4	34,8	0,22
Alt descenso geral%	54,9	46,4	34,8	0,14

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; N1: estágio I do sono; N2: estágio II; N3: estágio III; REM: *Rapid Eyes Moviment*; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia SaO2: Saturação da Oxihemoglobina; TTS: Tempo Total de Sono

Os resultados laboratoriais foram semelhantes entre os dois gêneros, excetuando os níveis de creatinina, com maiores valores encontrados nos homens com AOS. Houve uma tendência nos resultados dos triglicerídeos, conforme mostra a Tabela 18.

Tabela 18- Resultados de exames laboratoriais da amostra com apneia obstrutiva do sono (AOS) de acordo com o gênero

Exames laboratoriais	Total com AOS (N=52)	Homens com AOS (N=28)	Mulheres com AOS (N=24)	p
Colesterol total (mg/dL)	191 ±38	189 ± 42	194± 34	0,65
LDL (mg/dL)	118 ±34	114 ± 35	121 ±32	0,45
HDL (mg/dL)	48 ±17	45 ± 20,6	51 ± 11	0,22
Triglicerídeos (mg/dL)	146 ±80	166 ± 98,1	123 ± 46	0,05
Glicemia (mg/dL)	122 ±52	116± 36	129 ±65	0,37
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,87 ± 0,2	<0,001
PCRus (mg/L)	2,44 ± 2,5	1,9 ± 2,8	3,07 ± 2,1	0,1

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; LDL: *LowDensityLipoprotein*; HDL: *High DensityLipoprotein*; PCRus: Proteína C Reativa Ultra-sensível.

4.3 Regressões

Como visto acima, os participantes com AOS apresentaram diversos resultados diferentes em comparação ao grupo sem AOS. Porém há fatores de confusão que podiam justificar essas diferenças. Por isso, foi optado pelos modelos de regressões, tanto linear (para objetivo primário – VOP como variável dependente contínua) quanto logística (para variáveis dependentes dicotômicas).

A Tabela 19 mostra resultado de regressão linear com VOP como variável dependente. Para modelo não ajustado, foi observado que a variação da idade e a presença de AOS promoveu mudança nos valores da VOP de forma significativa. Foram realizados ajustes para diversas variáveis (idade, IMC, PAS, DM, tabagismo, AOS e sexo) e evidenciou-se que, idade e AOS continuaram a promover variação significativa nos valores da VOP, porém a variação do IMC também promoveu variação da VOP de forma estatisticamente significativa numa relação inversa e independente dos demais fatores.

Tabela 19- Regressão linear múltipla com velocidade da onda de pulso (VOP) como variável dependente

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	Coeficiente b (EP)	P	Coeficiente b (EP)	p
Idade (anos)	0,122 (0,024)	<0,001	0,119 (0,022)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	-0,025 (0,059)	0,668	-0,107 (0,052)	0,040
PAS (mmHg)	0,021 (0,012)	0,068	0,017 (0,010)	0,071
DM	0,028 (0,587)	0,962	0,177 (0,499)	0,722
Tabagismo (atual)	0,115 (0,741)	0,876	0,694 (0,644)	0,282
AOS (IAH >15)	1,392 (0,503)	0,006	1,035 (0,460)	0,024
Sexo (Feminino)	0,23 (0,521)	0,659	0,282 (0,437)	0,518

EP: Erro padrão; Interação entre apneia e sexo no modelo ajustado b (EP):

-0,531 (0,937) (p = 0,571)

Foi realizada uma regressão logística para analisar que variáveis promovem o aumento da frequência da disfunção diastólica. No modelo não ajustado, o aumento da idade e da VOP além da presença da AOS aumentaram a chance dos participantes apresentarem disfunção diastólica do VE. Após ajuste para diversas variáveis de confusão (idade, IMC, PAS, DM, tabagismo, VOP, AOS e sexo) apenas o aumento da idade manteve-se elevando a chance dos participantes terem a disfunção diastólica do VE. Vide Tabela 20.

Tabela 20- Regressão logística com Odds Ratio (OR) não ajustado e ajustado para disfunção diastólica

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	OR (IC: 95%)	P	OR (IC: 95%)	P
Idade (anos)	1,25 (1,12; 1,39)	<0,001	1,3 (1,11; 1,52)	0,001
IMC (Kg/m ²)	0,98 (0,9; 1,08)	0,729	1,08 (0,85; 1,36)	0,545
PAS (mmHg)	1 (0,98; 1,03)	0,687	0,99 (0,95; 1,03)	0,562
DM	1,26 (0,45; 3,52)	0,663	1,67 (0,2; 13,98)	0,637
Ex-tabagismo	1,19 (0,42; 3,34)	0,744	2,24 (0,23; 21,71)	0,486
Tabagismo (atual)	0,6 (0,16; 2,29)	0,455	2,89 (0,22; 38,51)	0,421
VOP (m/s)	1,78 (1,29; 2,45)	<0,001	1,47 (0,89; 2,43)	0,133
Non-dipping	1,97 (0,78; 5)	0,153	0,82 (0,14; 4,7)	0,820
AOS (IAH >15)	4,33 (1,65; 11,32)	0,003	3,24 (0,59; 17,8)	0,176
Sexo (Feminino)	0,71 (0,28; 1,76)	0,455	1,41 (0,25; 8,1)	0,699

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança; Interação entre apneia e sexo no modelo ajustado OR (IC: 95%): 1,92 (0,04; 88,36) (p = 0,738)

A Tabela 21 mostra uma regressão logística analisando a presença do descenso noturno do componente sistólico da PA. Para modelo não ajustado a idade e a presença da AOS mostraram uma chance significativa dos participantes terem menos esse descenso fisiológico. Após ajustes (para idade, IMC, DM, tabagismo, AOS e sexo) foi observado que a idade, juntamente com

presença de AOS e o sexo feminino aumentaram significativamente a chance dos participantes da pesquisa não apresentarem o descenso noturno sistólico da PA. A AOS aumenta em 3 vezes a chance do participante não apresentar esse descenso.

Tabela 21- Regressão logística com Odds Ratio (OR) não ajustado e ajustado para presença do descenso noturno sistólico da pressão arterial

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	OR (IC: 95%)	P	OR (IC: 95%)	P
Idade (anos)	1,06 (1,01; 1,11)	0,026	1,06 (1,01; 1,12)	0,031
IMC (Kg/m ²)	1,02 (0,94; 1,11)	0,65	0,99 (0,89; 1,09)	0,804
DM	1,49 (0,6; 3,75)	0,392	1,69 (0,58; 4,95)	0,337
Tabagismo (atual)	2,1 (0,64; 6,85)	0,218	3,58 (0,91; 14,08)	0,06
AOS (IAH >15)	2,52 (1,08; 5,85)	0,032	3,03 (1,08; 8,55)	0,035
Sexo (Feminino)	1,95 (0,84; 4,46)	0,118	3,21 (1,18; 8,77)	0,023

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança; Interação entre apneia e sexo no modelo ajustado OR (IC: 95%): 0,58 (0,07; 5,03) (p = 0,621)

5. Discussão

O objetivo primário do presente estudo foi o de analisar o potencial impacto do gênero modulando os efeitos da AOS sobre a rigidez arterial da aorta, avaliada por um método não invasivo validado (VOP da região carótida-femoral) em pacientes hipertensos. Os resultados encontrados mostraram que a presença da AOS aumenta os valores da VOP em pacientes hipertensos independente do gênero. Esse resultado foi observado tanto no modelo de regressão linear não ajustado quanto o modelo ajustado para variáveis de confusão. Nessa regressão, como esperado, a idade foi um fator associado ao aumento da VOP. Encontramos também, de forma inesperada, uma relação independente e inversa entre o IMC e a VOP. As causas para estes achados não estão claras, especialmente porque na literatura há estudos mostrando não haver relação entre IMC e VOP.⁸⁴ Em relação aos objetivos secundários, a análise ecocardiográfica mostrou que apenas as mulheres apresentaram diferenças entre os grupos sem e com AOS em relação à presença da disfunção diastólica. Entretanto, na regressão logística, a idade, mas não a presença da AOS, esteve independentemente associada à disfunção diastólica. Em relação aos dados da MAPA, foi observado que a presença de AOS em homens promoveu uma redução na frequência do descenso noturno do componente sistólico da PA. Nas mulheres, uma tendência foi identificada nesse mesmo dado. Na regressão logística, esse mesmo dado foi verificado que a presença da AOS aumentou de forma significativa e independente a chance dos participantes não terem o descenso noturno fisiológico do componente sistólico da PA, assim como a idade e o sexo feminino. Em conjunto, nossos resultados sugerem que, no contexto da hipertensão arterial,

o sexo feminino também está exposto às consequências vasculares e hemodinâmicas da AOS.

Evidências crescentes apontam que a AOS, especialmente nas suas formas mais importantes, possui consequências cardiovasculares diversas.^{1,43} No entanto, estas evidências, foram obtidas de estudos compostos exclusivamente de homens ou com uma grande proporção dos mesmos. Por exemplo, os trabalhos de intervenção utilizados por Bazzano e colaboradores para a realização da clássica metanálise avaliando o impacto do CPAP sobre a PA em indivíduos com AOS envolveram em sua imensa maioria homens (em torno de 85%).⁵³ Drager e colaboradores em estudo que associou AOS com rigidez arterial e que associação com HAS adicionava um efeito deletério, recrutou homens na sua maioria.⁶⁸ Outro trabalho que analisou o descenso noturno da PA em pacientes com AOS e que associou IAH e a dessaturação da oxihemoglobina à ausência do descenso noturno, tinha a amostra composta aproximadamente 75% de homens.⁸⁵ Marin e colaboradores, em publicação clássica de um estudo observacional prospectivo, mostrou que pacientes com AOS grave tinham maior mortalidade porém, recrutou unicamente homens.⁸⁶ Yaggi e colaboradores em 2005 apresentaram resultados de um estudo observacional em que AOS aumentava o risco de AVE e mortalidade geral, independente dos fatores de confusão em uma população de AOS que tinha 77% de homens.⁸⁷ Ou seja, a maioria dos estudos que comprovam a associação entre AOS e doenças cardiovasculares tinham pouca participação das mulheres. Nos estudos que incluíram uma quantidade maior de mulheres, os resultados foram controversos. No estudo populacional publicado por

Punjabi e colaboradores em 2009 evidenciou que portadores de AOS grave tinham maior mortalidade geral especialmente na Doença Arterial Coronariana (DAC). Entretanto, isso só foi evidenciado nos homens entre 40-70 anos, em comparação aos participantes que não tinham AOS. As mulheres com AOS grave não foram diferentes daquelas sem AOS porém, o pequeno número de mulheres com AOS grave foi uma grande limitação, levando a uma conclusão que esse estudo não tinha poder para excluir a diferença entre as mulheres com AOS grave e sem AOS.⁷² Em 2010, Gottlieb publicou estudo observacional prospectivo que avaliou a incidência de ICC e DAC de acordo com a presença ou não da AOS. Os homens com AOS grave tiveram maior incidência de ICC, independente da idade em comparação com aqueles não tinham AOS; para DAC os mesmos apresentaram forte tendência ($p=0,05$) para os homens <70 anos. As mulheres com AOS grave não apresentaram quaisquer diferença em relação àquelas sem AOS.⁸⁸ Apesar de serem observacionais, os resultados evidenciados nesses grandes estudos trouxeram a dúvida se realmente a AOS trazia alguma consequência cardiovascular para o sexo feminino. Na direção oposta destes achados, Faulx e colaboradores analisando a função endotelial de pacientes com AOS, observou que as mulheres com AOS moderada-grave (IAH ≥ 15) tiveram pior resultado que àquelas com IAH menor. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre esses grupos nos homens.⁸⁹ De forma consistente, um estudo mais recente identificou que apenas mulheres com AOS grave tiveram menor valor do índice de hiperemia reativa (sugerindo disfunção endotelial) em relação as mulheres sem AOS. Os participantes do sexo masculino com AOS não diferiram daqueles sem AOS.⁹⁰ Um estudo analisando dados da resposta da frequência

cardíaca frente aos estímulos autonômicos (como manobra de Valsava, aperto de mão e contato com água gelada) mostraram que pacientes com AOS (IAH ≥ 15) tiveram resposta da frequência cardíaca com menor amplitude, início mais lento, alterações mais lentas, frente a controles saudáveis. De forma destacada, os resultados das mulheres foram significativamente piores que os homens.⁹¹ Essas publicações não foram estudos com resultados clínicos e nem envolveram um grande número de participantes, porém demonstraram que as mulheres poderiam não só ter consequências cardiovasculares secundários à AOS mas como seriam até mais suscetíveis do que os homens.

Importantes estudos observacionais provenientes de coortes populacionais ou de clínicas de sono foram publicados recentemente. Estes estudos trouxeram contribuições à esta importante área de pesquisa. Roca e colaboradores analisaram dados de duas Coortes (*The Atherosclerosis Risk in Communities* e o *Sleep Heart Health Study*) para avaliar o efeito do AOS e do gênero na incidência de DAC, ICC e mortalidade cardiovascular em participantes sem doenças cardiovasculares prévias. Foi realizado Polissonografia Noturna e dosagem de troponina T ultra-sensível (preditor para ICC) em todos os pacientes. Durante o seguimento médio de 13 anos, a AOS foi associada a maiores valores da troponina T ultra-sensível e de forma independente apenas nas mulheres. De maneira semelhante, a incidência de ICC e morte foi associada a AOS e mais uma vez, apenas no sexo feminino. Após 15 anos de acompanhamento os participantes desse estudo realizaram ecocardiograma e aqueles que não tiveram eventos cardiovasculares mostraram maior prevalência de hipertrofia ventricular nas mulheres

somente. Os homens com AOS foram semelhantes aos seus controles.⁹² De certa forma, esse trabalho teve resultados opostos ao do estudo publicado por Gottlieb e colaboradores em 2010 (que foram dados retirados de uma das Coortes utilizadas por Roca, o *Sleep Heart Health Study*), mostrando que as mulheres com AOS e não os homens apresentaram maior incidência de ICC, além da maior mortalidade. Um importante trabalho avaliou o impacto da AOS e mortalidade em mulheres. Trata-se de um estudo observacional prospectivo que envolveu 1116 mulheres de clínicas referenciadas com seguimento médio de 6 anos. Resultados desse estudo mostraram que as mulheres com AOS grave e sem tratamento tiveram maior mortalidade cardiovascular que àquelas que não tinham AOS, mesmo após ajustes para idade, IMC, HAS, DM e evento cardiovascular prévio.⁷³ Porém, assim como o estudo publicado pelo Punjabi (n=99 e 22 mortes – mulheres com AOS grave), o número de mulheres com AOS grave foi considerado pequeno (n=95 e 18 mortes). Mesmos os estudos que envolveram pequeno número de mulheres também mostraram que as mesmas (com AOS) tiveram resultados desfavoráveis.⁸⁷ Ainda estudando as consequências cardiovasculares, pesquisadores da coorte *Sleep Heart Health Study* mostraram que AOS estava associada com aumento na incidência de AVC isquêmico, tanto homens (até mesmo AOS leve) quanto mulheres (com IAH >25).⁹³ Publicação sobre incidência de eventos cardiovasculares (AVC, infarto do miocárdio e ICC), dessa mesma coorte, mostrou que, em ambos os gêneros, a piora no IAH dos participantes em 5 anos de acompanhamento esteve associada a aumento na incidência dos eventos cardiovasculares referidos, independente dos fatores confusionais.⁹⁴ Como visto, existem na literatura várias publicações, sejam elas com resultados clínicos ou não,

sugerindo que o sexo feminino também está exposto às consequências da AOS, especialmente no campo das doenças cardiovasculares, apesar de grandes estudos terem resultados contraditórios. O nosso estudo contribui com a literatura ao focar no potencial impacto do gênero nas consequências cardiovasculares em pacientes com HAS. A importância de estudarmos a AOS no contexto da HAS justifica-se não só pelo fato de que a HAS ser a 1ª causa de AVE e um importante causa de DAC,⁹⁵ mas pelo fato de que a AOS pode contribuir para a lesão de órgãos-alvo e modular o mau controle pressórico.

No desenvolvimento do nosso objetivo principal (avaliação da rigidez arterial), notamos que não estava claro na literatura o potencial impacto do gênero modulando os efeitos da AOS sobre este importante preditor de eventos cardiovasculares em hipertensos. Os poucos trabalhos que envolvem esse tema têm privilegiado o sexo masculino. Interessante trabalho europeu publicado em 2007 que recrutou pacientes com diagnóstico recente de HAS estágios I – II (sem tratamento) avaliou se AOS sintomática piorava a rigidez arterial. Trata-se de um estudo transversal que incluiu 46 pessoas (35 homens) com AOS sintomática e 53 controles sem AOS pareados para idade, sexo e tabagismo, provenientes de um ambulatório de hipertensão. Pacientes foram selecionados através dos sintomas sugestivos de AOS. Realizou-se Polissonografia Noturna para estudo do sono e os pacientes foram considerados portadores de AOS quando IAH for ≥ 5 . Os valores da VOP obtidas foram menores que as observadas no nosso estudo (8,5 vs 12,9 m/s para portadores de AOS) que pode ser explicada parcialmente pela idade (nosso estudo: 56 anos; contra 49 anos do estudo europeu). A PAS e PAD do

estudo europeu, dos pacientes com AOS foi de 151 por 99mmHg, respectivamente e a do nosso estudo apresentou valores próximos: 153 por 96 mmHg. O IAH dos participantes desse estudo europeu com AOS foi superior a 40 eventos/hora e, para seus controles o IAH foi de 2,4 eventos/hora. Nossos resultados mostraram IAH de aproximadamente 34 eventos/hora para portadores de AOS contra 6,8 eventos/hora para os participantes sem AOS, evidenciando uma importante diferença entre nossos participantes sem AOS versus os controles do estudo referido. Apesar de este estudo ter algumas semelhanças com o nosso trabalho, cabe ressaltar que o objetivo foi associar a AOS ao aumento da VOP, sem levar em consideração o impacto do gênero, mesmo porque só haviam 11 mulheres na amostra analisada.⁹⁶ Um estudo de intervenção publicado em 2014, recrutou pacientes hipertensos que nunca utilizaram medicações anti-hipertensivas (total de 38 participantes) com AOS moderada sintomática ou grave e utilizou o CPAP para tratá-los. Os controles eram normotensos (15 participantes). Não havia relato sobre gênero nesse estudo. O IAH médio dos pacientes foi de 46 eventos/hora contra 34 eventos/hora do nosso estudo. A VOP foi aferida em apenas 19 pacientes e seu valor médio foi de 8,8 m/s (controles =7,2 m/s). Mais uma vez a VOP dos nossos participantes foi maior, embora explicado parcialmente pela idade: nesse estudo de intervenção a idade média dos doentes foi de 44 anos contra 56 anos dos participantes do nosso estudo. Os valores basais da PA obtidas pela MAPA foram maiores neste estudo de intervenção do que aquela apresentada pelo nossos participantes. Isto sugere que os valores da PA não explicam o maior valor da VOP no nosso estudo. Após 03 meses do uso de CPAP, o valor da VOP reduziu para valores próximos dos apresentados pelos

controles. Esse estudo difere do nosso por ser um estudo de intervenção, não explicitar se havia mulheres na amostra e além disso, aferiu a rigidez arterial em apenas metade dos pacientes com AOS, embora, tenha recrutado pacientes hipertensos sem medicação e com AOS. Vale ressaltar que os controles eram normotensos.⁹⁷ Dois trabalhos do nosso grupo avaliaram a associação AOS e VOP. O primeiro foi publicado em 2005 identificou que a presença de AOS leva ao aumento da VOP. Os valores da VOP foram menores que da atual tese; a idade desses pacientes também foi menor (56 anos contra 43 anos), o que podia justificar parcialmente a diferença desses valores. Nesse estudo, a amostra selecionada por Drager contava com de 90% de homens e a presença da HAS era critério de exclusão.⁶⁴ A outra publicação aconteceu 02 anos após e mostrou que tanto AOS e HAS aumentam os valores da VOP e associação dessas duas morbidades aumenta significativamente a VOP, mais que cada uma delas isolada. Este estudo, porém recrutou homens em sua maioria e os portadores de HAS estavam utilizando medicações anti-hipertensivas sem padronização. Os valores da VOP no grupo com AOS+HAS se aproximaram dos valores encontrados no estudo atual (12,7 m/s contra 12,1 m/s) apesar de a idade ser menor (56 anos contra 47 anos).⁶⁸ Mais recentemente, um estudo brasileiro que recrutou unicamente mulheres em perimenopausa mostrou que AOS estava associada a aumento da rigidez arterial medida pela VOP. Esse mesmo estudo recrutou mulheres de forma consecutiva independente do diagnóstico prévio de HAS. Ou seja, nessa amostra havia hipertensos e normotensos.⁹⁸ Outro estudo de intervenção que envolveu 117 participantes com AOS (21 mulheres) observou que o tratamento da AOS reduz a VOP, independente dos fatores de

confusões. Embora esse estudo envolvesse 21 mulheres, a amostra não foi de pacientes hipertensos e vários dos participantes estavam utilizando medicações anti-hipertensivas diversas.⁹⁹ Do exposto acima, há diversas publicações, inclusive de intervenção, que mostram que AOS está associada a um aumento na VOP e, conseqüentemente, maior rigidez arterial. Porém esses mesmos estudos não foram, em sua imensa maioria, realizados em hipertensos. Além disto, eles não tinham o objetivo de avaliar o impacto do gênero nesse contexto, sugerindo mais uma vez a originalidade do nosso estudo.

Em relação ao ecocardiograma, nosso grupo já teve publicações prévias associando alterações ecocardiográficas à AOS, porém não avaliou disfunção diastólica.⁶⁸ Na atual tese, a disfunção diastólica não foi associada à AOS na amostra de hipertensos após análise pela regressão logística. Entretanto, há diversas publicações associando essa alteração do ecocardiograma à AOS. Estudo publicado em 2002 mostrou associação de AOS grave às alterações dos parâmetros da disfunção diastólica e o tratamento com CPAP melhorou esses mesmos parâmetros. Não havia pacientes hipertensos nesse estudo.¹⁰⁰ Trabalho mais recente que utilizou outra técnica para avaliar a disfunção diastólica evidenciou uma associação de AOS grave com disfunção diastólica por meio da relação E/A, mesmo após ajustes dos fatores de confusão. Nesse estudo houve um grande número de homens e poucos hipertensos.¹⁰¹ Um trabalho interessante também associou AOS à disfunção diastólica, porém comparou as alterações ecocardiográficas da AOS com as alterações da HAS, concluindo que as alterações foram iguais

entre esses dois grupos.¹⁰² Outra publicação que envolveu intervenção mostrou melhora de um parâmetro da disfunção diastólica E/E' após uso efetivo do CPAP¹⁰³. Um estudo que envolveu amostra com hipertensos controlados e que recrutou quase metade dessa amostra de mulheres mostrou uma associação de AOS leve e moderada com alterações precoces da disfunção diastólica, mesmo após ajuste para fatores de confusão.¹⁰⁴ Embora a grande maioria dos estudos tenha verificado uma associação da AOS com a disfunção diastólica, nosso estudo não encontrou esta associação. Este resultado negativo pode ser parcialmente explicado pelo tamanho amostral reduzido. No entanto, é muito importante frisar que grande parte dos estudos nesta área analisou a função diastólica de forma parcial, ou seja, através de um parâmetro único. Nosso estudo foi mais rigoroso com avaliação da função diastólica utilizando-se diversos parâmetros como destacado na metodologia.

Os resultados da MAPA mostraram que os homens hipertensos com AOS tiveram menos descenso noturno fisiológico (apenas o componente sistólico) em comparação aos pacientes sem AOS. As mulheres apresentaram uma tendência. Na análise de regressão logística, a presença da AOS, a idade e o sexo feminino aumentaram a chance dos participantes não apresentarem o descenso noturno do componente sistólico da PA, de forma significativa. Portanto, em hipertensos, a AOS está associada à alteração deletéria no descenso sistólico da PA. Na literatura, há mais de 20 anos que associam a AOS com alterações no descenso noturno.¹⁰⁵ Publicação da *Wisconsin Sleep Cohort Study* identificou que AOS foi associada a ausência do descenso sistólico,¹⁰⁶ assim como nosso trabalho. Esse estudo envolveu homens e

mulheres, porém a amostra não foi composta de hipertensos. Além disto, os casos de AOS grave eram predominantemente de homens. Um trabalho que só envolveu hipertensos, associou AOS a maior variabilidade da PA noturna.¹⁰⁷ Em decorrência destes e de outros estudos, alguns autores tem especulado que as consequências cardiovasculares relacionadas a AOS poderia ter a participação das alterações do descenso noturno fisiológica da PA que está associada a desfechos cardiovasculares desfavoráveis.¹⁰⁸ Seif e colaboradores publicaram trabalho que associaram a AOS e o índice de dessaturação da oxihemoglobina à falta de descenso noturno; para cada aumento desse índice e do IAH aumentava a chance de da ausência do descenso sistólico e geral, independe de fatores de confusão. A associação com descenso diastólico ocorreu na AOS grave. Quase todos os pacientes envolvidos eram hipertensos (98%).¹⁰⁹ Lloberes e colaboradores publicou estudo com hipertensos resistentes e mostrou que apenas os pacientes com AOS sintomática tiveram associação com ausência do descenso noturno diastólico.¹¹⁰ Importante estudo de intervenção publicado recentemente também com hipertensos resistente, utilizou CPAP para tratar AOS moderada-grave e fez avaliação com MAPA. Observou-se que o uso de CPAP promoveu uma queda significativa na PAS durante o sono, levando a conclusão inicial que AOS em hipertensos refratários não controlados pode ser a causa para a ausência do descenso noturno sistólico.¹¹¹ A maioria dos trabalhos associou alterações do descenso noturno a AOS, principalmente do componente sistólico, como relatado acima. Nosso estudo foi consistente e concordante com estes achados, porém incluímos somente pacientes hipertensos e analisamos o impacto do gênero. Pelos nossos resultados devemos considerar que, no contexto da hipertensão

arterial, a AOS pode ter um papel aditivo na modulação do descenso noturno do componente sistólico da PA.

5.1 Limitações e vantagens do estudo

Nosso estudo tem limitações e é importante citá-las. Primeiramente, trata-se de um estudo transversal. Os resultados obtidos não respaldam uma relação de causalidade, apenas associação. Segundo, como já ressaltado, a nossa amostra é pequena e ao analisar 04 grupos (homens e mulheres com e sem AOS), percebemos que o número de participantes do sexo masculino sem AOS (n=14) foi consideravelmente menor, comparado com os outros grupos. Terceiro limitante é o próprio uso das medicações anti-hipertensivas que os pacientes estavam usando antes de serem recrutados. Selecionar hipertensos não tratados seria o ideal, principalmente porque as alterações ecocardiográficas demandam maior tempo para promover mudanças. No entanto, a dificuldade de encontrar pacientes hipertensos em um centro terciário (que já foi avaliado por outros serviços de saúde), é muito grande e não corresponde à realidade na prática clínica. Finalmente, não fez parte do objetivo dessa tese avaliar os motivos que levam pacientes com AOS terem maior rigidez arterial independente do gênero. À despeito de algumas diferenças na forma de apresentação da AOS entre os gêneros (destacadas na introdução), a AOS possui o mesmo substrato fisiopatológico em homens e mulheres que é a obstrução da VA superior e este importante “gatilho” pode levar à hipoxemia intermitente, microdespertares e redução na pressão

intratorácica. Há evidências que a hipoxemia intermitente com posterior reoxigenação está associada à ativação simpática, inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e reduz a capacidade de regeneração do endotélio e todos esses mecanismos intermediários podem contribuir para o aumento da rigidez arterial, disfunção diastólica e alterações do descenso noturno da PA.^{43,112,113,114} Nosso trabalho também teve alguns pontos fortes que se destacaram. Para minimizar os efeitos das diferentes drogas anti-hipertensivas na VOP, foi padronizado que todos os participantes utilizassem um diurético tiazídico mais enalapril ou losartan, na mesma dosagem por 30 dias. Essa padronização foi de grande importância, pois sabemos que as medicações anti-hipertensivas alteram os resultados da VOP. Outro ponto a se destacar foi a que os pesquisadores que realizaram/interpretaram os exames não tinham o conhecimento dos resultados dos demais exames. Portanto, o estudo foi conduzido de maneira “cega”, dando confiabilidade ao resultado final. Por fim, para estudar o sono dos nossos participantes, utilizamos o método de escolha para o diagnóstico da AOS, que é a Polissonografia Noturna.

6 . Conclusão

Essa tese mostrou que a presença da AOS (IAH ≥ 15 eventos por hora de sono) está associada ao aumento da VOP, independente dos fatores de confusão, em ambos os gêneros, assim como as alterações do descenso noturno do componente sistólico da PA. Desta forma, estes dados sugerem que as mulheres hipertensas também estão expostas às consequências vasculares e hemodinâmicas da AOS.

7 . Referências Bibliográficas

1. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
2. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966; 1(2): 167–86.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465–84.
4. 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; 328:1230–5.
5. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893–900.
6. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 608–13.
7. Durán J, Esnaola S, Rubio R Iztueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of

- subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–89.
8. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010; 303(3): 235–41.
 9. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–89.
 10. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications (1st edn)*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
 11. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. 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: 597–619.
 12. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–14.
 13. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010; 11: 441-6.

14. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Mooser V, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HipnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-18.
15. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722-6.
16. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20(9): 705-6.
17. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372-9.
18. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, et al. Gender-specific differences in patient population with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Gend Med* 2007; 4(4): 329-38.
19. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996;156: 2445-51.
20. Smith R, Ronald J, Delaive K, Walid R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002; 121(1): 164-72.
21. Quintana-Gallego E, Carmon-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in

- obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984–89.
22. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of obstructive sleep apnea in U.S. communities. *Sleep and Breath* 2002; 6(2): 49-54.
23. Yukawa K, Inoue Y, Yagyu H, Hasegawa T, Komada Y, Namba K, et al. Gender differences in the clinical characteristics among Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2009; 135: 337-43.
24. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284: 3015-21.
25. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13.
26. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. Atlanta: State of Georgia; 2002.
27. Millman R, Carlisle C, McGarvey S, Eveloff SE, Levinson PD. Fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-6.
28. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008; 118(2): 339-47.

29. Dancey DR, Hanly PJ, Soog C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender difference in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003; 123: 1544-50.
30. Mohsenin V. Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2003; 4: 523–9.
31. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1388–95.
32. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008; 12(6): 481-96.
33. Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1627-33.
34. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93(1): 104-9.
35. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS . Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2000; 89: 192-9.
36. Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93(5): 968-75.

37. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181–5.
38. Tremollieres FA, Pouilles MJ, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1594–1600.
39. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006; 130: 1772-8.
40. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011; 34(1): 111-9.
41. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006; 166(16): 1709–15.
42. Téran-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 847-51.
43. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodrigues F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61-72.

44. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension* 2009; 27(5): 963–75.
45. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003; 290: 199–206.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
47. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2014: a report from American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
48. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998; 7: 353-57.
49. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–17.
50. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
51. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and

- hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1159–64.
52. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1299–304.
53. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417–23.
54. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* 2013; 144(5): 1487-94.
55. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(2): 165-74.
56. Safar ME, Levy BI, Stuijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-69.
57. Mitchell GF, Hwang SJ, Ramachandran SV, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-11.
58. 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: 1318-27.
59. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Atheroscler Tromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-50.
60. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
61. Ben-Shlomo, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636-46.
62. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1231-1357.
63. Mitchell G. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 13-18.
64. 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: 613-8.

65. Buchner N, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea improves arterial stiffness. *Sleep Breath* 2012; 16: 123-33.
66. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208: 490-95.
67. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249-54.
68. 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: 1379-86.
69. 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: 706-12.
70. Litvin Ay, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effect of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 229-35.
71. Lisi E, Faini A, Bilo G, Lonati LM, Revera M, Salerno S, et al. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2015; 24; 187: 686-92.

72. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6(8): e1000132.
73. Campos-Rodrigues F, Matínez-Garcia MA, de La Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115-22.
74. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*; 2010; 1-51.
75. The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health; 2000. 1-80.
76. Kollmann J, Ranke J, Virchow R. Verständigung über ein gemeinsames craniometrisches Verfahren: Frankfurter Verständigung. *Archiv für Anthropologie* 1883; 15: 1–8.
77. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al. 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: 2465-7.
78. IV diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. II diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial: IV MAPA / II MRPA. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85 Suppl 2: 1-18.

79. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
80. Bortolotto LA. Alterações das Propriedades Funcionais e Estruturais de Grandes Artérias no Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51-2.
81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and The European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiog* 2015; 28(1): 1-39 e14.
82. 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.
83. Nagueb SF, Appleton SP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiog* 2009; 22(2): 107-33.
84. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sá Cunha Rd. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness Brazilian population. *Am J Hypertens* 2012; 25(10): 1064-9.
85. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic

- indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014; 32(2): 267-75.
86. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365(9464): 1046-53.
87. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-41.
88. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. 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
89. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(6):1113-20.
90. Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Einvik G, Somers VK, Omland T. Sex-dependent impact of OSA on digital vascular function. *Chest*. 2013;144(3):915-22.
91. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Heart rate response to autonomic challenges in obstructive sleep apnea. *PloS ONE* 2013; 8(10): e76631.
92. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical

- myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community dwelling cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2015; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016985 (epub ahead of print).
93. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hipopnea and incident stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 182: 269-77.
94. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. The association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation* 2011; 123(12): 1280-86.
95. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-60.
96. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, et al. The incremental of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2007; 25: 141-6.
97. Kartali N, Daskalopoulou E, Geleris P, Chatzipantazi S, Tziomalos K, Vlachogiannis E, et al. The effects of continuous positive airway

- pressure on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18: 635-40.
98. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AKL, Carvalho LL, et al. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest* 2014; 146(1): 66-72.
99. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath* 2012; 16:123-33.
100. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EM, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20:1239-45.
101. Kim SH, Cho GY, Schin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1663-8.
102. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OM, Lip GYH. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 226-33.
103. Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos L, Vieira ML, Rollim B, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed

- by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2009; 95(22): 1872-8.
104. Lisi E, Faini A, Bilo G, Lonati LM, Revere M, Salerno S, et al. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2015; 187: 686-92.
105. Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-h ambulatory blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 1343-7.
106. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szclo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008; 31(6): 795-800.
107. Steinhorst AP, Gonçalves SC, Oliveira AT, Massierer M, Gus M, Fuchs SC, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath* 2014; 18: 397-401.
108. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29.
109. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients with increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014; 32(2): 267-75.
110. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J, et al. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res* 2010; 19: 597-602.

111. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65: 736-42.
112. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress and repair capacity of vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-8.
113. Kraiczi H, Caidahl Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelium function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119(4): 1085-91.
114. Korcarz CE, Gepner AD, Peppard PE, Young T, Stein JH. The effects of sleep-disordered breathing on arterial stiffness are modulated by age. *Sleep* 2010; 33(8): 1081-5.