

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DAS APNÉIAS-HIPOPNEÍAS DO SONO E
VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANA MARIA PASQUALI STEINHORST

ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO DANNI FUCHS

Porto Alegre

2011

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DAS APNÉIAS-HIPOPNEÍAS DO SONO E
VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL**

ANA MARIA PASQUALI STEINHORST

ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO DANNI FUCHS

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção parcial
do título de Mestre.*

Porto Alegre

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção
parcial do título de Mestre.*

Porto Alegre

2011

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Flávio Fuchs pela orientação deste trabalho e por instigar o pensamento crítico e científico desde a graduação.

Aos colegas do Ambulatório de Hipertensão do HCPA, Dra. Leila Beltrami Moreira, Dra. Beatriz Schaan, Dr. Miguel Gus, Dr. Mário Wiehe, Dr. Vicente Correa Junior pela enriquecedora e animada convivência.

Às amigas Ana Cláudia Tonelli de Oliveira e Daniela Massierer pela parceria neste trabalho e em especial pelo apoio e amizade.

Aos colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia que muito contribuíram para meu crescimento.

Aos estagiários do Ambulatório de Hipertensão pelo apoio nos projetos e por desafiarem a “tradução” da teoria para a prática no atendimento aos pacientes.

Aos pacientes que se dispuseram a participar deste projeto.

Aos funcionários do HCPA e à Sirlei Reis pela presteza e simpatia.

Aos meus pais Suzana e Sumerval pela VIDA, vocês sempre foram a base de tudo, me transmitindo amor, confiança, força, ensinando-me a persistir nos meus objetivos e ajudando a alcançá-los.

Aos meus irmãos Luís, Fernando e Gustavo pela convivência alegre, paciência e ajuda “técnica”.

Aos avós Orlando (in memoriam) e Zuleika pelo exemplo e estímulo.

A todos os meus familiares que sempre acreditaram que esta etapa seria vencida.

Ao Vicenzo por me trazer amor, alegria, serenidade e vontade de dividirmos juntos uma jornada ainda maior que esta.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS	7
Tabelas do artigo em inglês.....	7
Tabelas do artigo em português	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS.....	11
2.1a Relações Pressóricas de Sono e Vigília	15
2.1b Parâmetros de Variabilidade - Desvio Padrão das Médias, Coeficiente de Variabilidade e Taxa de Variação da Pressão Arterial no Tempo (“time-rate”).....	16
2.2 RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO RESPIRATÓRIO DO SONO E HAS.....	22
2.3. CONTROLE AUTONÔMICO NA HIPERTENSÃO E NA SÍNDROME DAS APNÉIAS E HIPOPNÉIAS DO SONO – MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO	24
2.4 DIAGNÓSTICO DA SAHOS POR MONITORES DOMICILIARES	28
2.5 VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL E SAHOS	29
3. JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO.....	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GERAL.....	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	33
Artigo em Inglês - Blood pressure variability is not influenced by the Sleep Apnea Syndrome in patients with hypertension.....	43
Abstract.....	44
INTRODUCTION	45
METHODS.....	46
STATISTICS.....	48
RESULTS	48
DISCUSSION	49
REFERENCES	51
Artigo em Português - A Síndrome de Apnéia do Sono não influencia a variabilidade da pressão arterial em pacientes com hipertensão	58
Resumo	59
INTRODUÇÃO.....	60
MÉTODOS.....	61
ESTATÍSTICA.....	62
RESULTADOS	63
DISCUSSÃO.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
AVE	–	Acidente Vascular Encefálico
IRC	–	Insuficiência Renal Crônica
ICC	–	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IAM	–	Infarto Agudo do Miocárdio
PA	–	Pressão Arterial
SAHOS	–	Síndrome das Apnéias e Hipopnéias Obstrutivas do Sono
PSG	–	Polissonografia
IAH	–	Índice de apnéias e hipopnéias
MAPA	–	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	–	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
RR	–	Risco Relativo
IC	–	Intervalo de Confiança
PAS	–	Pressão Arterial Sistólica
PAD	–	Pressão Arterial Diastólica
DP	–	Desvio Padrão
HVE	–	Hipertrofia Ventricular Esquerda
ITB	–	Índice Tornozelo-Braquial
IMC	–	Índice de Massa Corporal
OR	–	Odds Ratio

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Characteristics of the population with and without OSAS	55
Table 2 – Distribution (mean \pm SD) of the indexes of blood pressure variability evaluated by the two methods by periods of ABP monitoring	56
Table 3. Distribution (mean \pm SE) of the indexes of blood pressure variability evaluated by the two methods by periods of ABP monitoring, adjusted for age, BMI and the respective blood pressure	57

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 - Características da população com e sem SAOS	69
Tabela 2 - Distribuição (média \pm DP) dos índices de variabilidade da pressão arterial avaliada pelos dois métodos, por períodos da MAPA.....	70
Tabela 3 - Distribuição (média \pm EP) dos índices de variabilidade da pressão arterial avaliada pelos dois métodos, por períodos da MAPA, ajustado para idade, IMC e respectiva medida de pressão arterial.....	71

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento da nossa população tem aumentado a incidência e a prevalência das doenças crônico-degenerativas, entre elas a doença cardiovascular, a qual foi responsável por cerca de 32% do total de mortes no Brasil em 2004 (1,2).

Considerando que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco linear, independente, modificável e correlacionado a cerca de 40% da etiologia do acidente vascular encefálico (AVE), 25% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica, causa freqüente de insuficiência renal crônica (IRC) e insuficiência cardíaca (ICC), podemos considerá-la como o centro das doenças cardiovasculares (3, 4).

Estima-se que a prevalência de HAS em todo o mundo é de aproximadamente um bilhão de pessoas, resultando em 7,1 milhões de mortes anualmente, conforme o sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) (3). No Brasil, estima-se uma prevalência de 35% na população acima de 40 anos. Isso representa, em números absolutos, um total de 17 milhões de portadores de HAS, segundo estimativa de 2004 do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). Estudos de base populacional, com medidas de PA entre 160/95 mmHg, mostram prevalência de 12 e 20% (4,5,7) e outros estudos com HAS definida como PA > 140/90 mmHg, mostram prevalência de 22,3% a 43,9 (6,8,9).

Nos estudos clínicos, o tratamento anti-hipertensivo está associado a uma redução de cerca de 35 a 40% na incidência de AVE, 20 a 25% dos infartos do miocárdio (IAM) e mais de 50% de insuficiência cardíaca. O impacto da redução da pressão está ligado ao risco basal do paciente, bem como a intensidade de elevação da pressão arterial (PA), assim, na presença de cardiopatia isquêmica ou dano de órgão alvo, é necessário tratar nove pacientes para prevenir uma morte (4)

Apesar de todos estes evidentes benefícios, a prevalência de PA superior a 140/90 mmHg na vigência de tratamento, definida como HAS não-controlada, mantém-se elevada. Estudos clínicos e observacionais mais antigos ou mais recentes mostram uma prevalência que varia de 2,9 a 50%, esta diferença pode ser explicada pelas características da população estudada e à variabilidade de resposta

ao tratamento (9,10,12,13). Mesmo no ensaio clínico de grande porte, como foi o caso do ALLHAT, que incluiu mais de 33000 pacientes, cerca de 47% não apresentavam controle adequado da HAS ao final de 1 ano (11). No Brasil, apesar das campanhas e da criação de um programa para controle da HAS e do diabetes pelo Ministério da Saúde, o HIPERDIA, amostra de uma cidade São Paulo mostrou que apenas 39% dos indivíduos matriculados tinham PA < 140/90 mmHg (13). Neste contexto da HAS não controlada, podemos definir como tendo hipertensão resistente aqueles pacientes que não atingem níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg na vigência de tratamento com três ou mais drogas em doses plenas, sendo uma delas diurético (4), a prevalência estimada de HAS resistente varia de 15 a 20% dos casos de HAS não-controlada (14).

Na avaliação de paciente com HAS, o JNC-7 recomenda a revisão de possíveis causas para o aumento dos níveis pressóricos e a apnéia do sono ou síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS) ocupa o primeiro lugar entre nove patologias listadas (4). A SAHOS é um transtorno respiratório do sono do tipo obstrutivo, que envolve alterações sono-dependentes no nível da faringe e que levam desde um aumento na resistência das vias aéreas até apnéia e hipoventilação alveolar. A apnéia é caracterizada pela ausência do fluxo aéreo e a hipopnéia como uma redução a menos de 50% do fluxo, o que resulta em despertares evidenciados pelo eletroencefalograma ou dessaturação da hemoglobina maior do que 3%, ambos com duração de 10 segundos ou mais (15,16 17,18).

O diagnóstico da SAHOS implica na presença dos repetidos episódios de apnéias e hipopnéias durante o sono. A polissonografia (PSG) realizada em laboratório do sono monitora o estágio do sono utilizando o eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiografia do mento (EMG), monitora o fluxo aéreo oronasal, os movimentos ventilatórios tóraco-abdominais e a saturação de oxigênio. O número de eventos observados na noite da PSG é dividido pelo número de horas de sono para se obter o índice de apnéias/hipopnéias (IAH) e para o diagnóstico é necessário um IAH > 5 apnéias ou hipopnéias por hora de sono associado ao sintoma de sonolência diurna sendo considerada significativo quando o IAH for maior ou igual a 10 (15,16,17,18). A Academia Americana de Medicina do Sono classifica a gravidade da SAHOS de acordo com o AIH e a sonolência diurna, assim quadros leves, quando o IAH varia de 5 a 14 episódios por hora de sono com sonolência diurna ou episódios de sono involuntários que ocorrem durante atividades

que requerem pouca atenção, moderada com IAH entre 15 e 29 e discreta alteração da função social ou ocupacional, os episódios de sono ocorrem durante atividades que requerem alguma atenção e grave quando IAH é maior que 30 com episódios de sono voluntário que ocorrem em atividades que requerem maior atenção (19).

Fatores genéticos, ambientais, bem como os métodos utilizados para o diagnóstico, são determinantes para estimar a prevalência de SAHOS. Os primeiros estudos relatavam um IAH >5 entre 3,7 e 26% da população e a prevalência de SAHOS estimada entre 1,2 e 7,5% (20). Outras revisões estimam que a SAHOS afete 9 a 15% da população de meia idade, sendo mais comum em homens e associando-se de forma independente ao IMC e ao envelhecimento (21)

No Brasil, um estudo populacional, conduzido em São Paulo, evidenciou uma prevalência de SAHOS de 32,8% nos 1043 participantes que fizeram o diagnóstico através da polissonografia, novamente o gênero masculino e o IMC foram fatores independentes associados a SAHOS, a faixa dos 60-80 anos apresentou um OR de 34,5. O uso de uma amostra probabilística, o baixo índice de recusa para realizar a polissonografia, a inclusão de participantes mais idosos e a alta prevalência de obesidade foram apontados como fatores relacionados a esta diferença de prevalência em relação aos demais estudos realizados em outros países. (20)

A alta prevalência de SAHOS em hipertensos já foi demonstrada (22), mas a associação entre HAS resistente e SAHOS fora relatada apenas em série de casos, sem o devido controle dos fatores de confusão. Em estudo controlado que avaliou a associação de SAHOS e hipertensão resistente realizado pelo grupo de hipertensão do HCPA, demonstrou-se uma prevalência de SAHOS (IAH \geq 10) de 71% entre casos e de 38% nos controles (23)

Nos pacientes com doença cardiovascular, as alterações na regulação autonômica, que se manifestam por anormalidades na variabilidade cardiovascular, podem estar associadas a desfechos desfavoráveis, como é o caso da insuficiência cardíaca relacionada à miocardiopatia dilatada idiopática, onde a redução da variabilidade da frequência cardíaca (FC) é um preditor de risco para morte ou transplante (24) e no pós infarto agudo do miocárdio, onde esta mesma redução é um indicador prognóstico para complicações relacionadas a arritmias e morte (25, 26). No caso da variabilidade da PA, há correlação independente e direta, diferentemente da variabilidade da frequência cardíaca, com dano em órgão alvo em

pacientes hipertensos (27). Estudos experimentais sugerem que o efeito traumático da pressão intravascular na parede dos vasos está mais associado à oscilação da PA do que ao estresse laminar fixo, assim o prognóstico de pacientes hipertensos dependeria não apenas do nível de PA e sim do grau e índice da variação da PA (28).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS

A avaliação da PA classifica os pacientes em diferentes categorias, com diferentes condutas terapêuticas e implicações prognósticas (3). A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA) permite avaliar o comportamento da pressão arterial em períodos predeterminados, ou seja, de maneira intermitente, o que nos fornece informações mais acuradas do que a aferição tradicional de consultório sobre a variação pressórica ao longo do dia, avaliando especialmente a média, o nível de pressão arterial, o ritmo diurno e noturno e a variabilidade da pressão arterial(29). Estudos longitudinais em amostras da população geral bem como em hipertensos, têm demonstrado que este método de aferição da PA é mais preciso para o estabelecimento do prognóstico cardiovascular e de lesão em órgão-alvo. (30, 31,32)

Na coorte da população rural da comunidade japonesa de Ohasama, foi avaliada a relação entre a medida ambulatorial da PA e a sobrevida. Foram incluídos 1332 indivíduos com idade ≥ 40 anos. Durante 10,8 anos de seguimento, ocorreram 72 mortes de causa cardiovascular. A MAPA mostrou maior associação com o prognóstico cardiovascular quando comparada com a medida casual, principalmente se considerada a PA sistólica e as aferições realizadas durante o período de sono (33).

Entre 1990 e 1993, o estudo PAMELA, avaliou 2051 indivíduos com idade entre 25 e 74 anos de amostra representativa da população de Monza/Itália, verificando a PA de consultório, MAPA e Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). Após 131 meses de seguimento, ocorreram 186 mortes, sendo 56 delas de origem cardiovascular. Nesta coorte italiana, houve maior associação entre o risco de morte e o aumento da PA aferida através da MAPA e MRPA comparando-

se com a medida de consultório. Entretanto, não foi demonstrada diferença na capacidade total de prever mortalidade, indicando que a presença de hipertensão, independente do método utilizado, confere aumento de risco cardiovascular (34).

Resultados semelhantes foram descritos em um estudo Dinamarquês, envolvendo 1700 indivíduos de 41 e 72 anos. Após um período médio de seguimento de 9,5 anos, houve 174 óbitos, dos quais 63 foram de origem cardiovascular. Na análise multivariada, o risco relativo (RR) da mortalidade cardiovascular associado com aumentos de 10 mmHg na PA sistólica (PAS) e 5 mmHg na PA diastólica (PAD) da MAPA foi 1,51 (IC 95%; 1,28 - 1,77) e 1,43 (IC 95%; 1,26 - 1,61), respectivamente. Os resultados demonstraram que a medida ambulatorial da PA teve um valor prognóstico superior tanto para mortalidade cardiovascular como total, em comparação à medida de consultório, apresentando uma relação contínua e exponencial sem delimitação clara de ponto de corte (35).

Nos estudos que avaliaram a importância da MAPA em hipertensos, o sub estudo Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe Trial*), demonstrou que a média de pressão arterial sistólica noturna foi o melhor preditor de eventos cardiovasculares. Participaram deste ensaio, de 808 pacientes com idade ≥ 60 anos e hipertensão arterial sistólica isolada que realizaram MAPA, 98 desenvolveram eventos cardiovasculares maiores durante o seguimento médio de 4 anos, e aqueles com 10mmHg a mais na MAPA apresentaram um RR de mortalidade cardiovascular de 1,34 (IC 1,03-1,75) (36).

Clement e colaboradores realizaram um estudo prospectivo observacional que envolveu 1963 pacientes hipertensos em tratamento com objetivo de avaliar a associação entre medida ambulatorial da PA e eventos cardiovasculares (IAM fatal e não-fatal, AVC). No seguimento médio de 5 anos foram observados 157 eventos cardiovasculares e a elevação dos valores médios da PA sistólica e diastólica aferidos na MAPA caracterizou-se como um fator de risco independente para essa ocorrência. O risco relativo para eventos cardiovasculares associado ao aumento de um desvio padrão na PA sistólica foi de 1,34 (IC 95%; 1,11 - 1,62), 1,30 (IC 95%; 1,08 - 1,58) e 1,27 (IC 95%; 1,07 - 1,57) na MAPA de 24 horas, nos períodos diurno e noturno, respectivamente. Para a PA diastólica, por sua vez, os valores foram 1,21 (IC 95%; 1,01 - 1,46), 1,24 (IC 95%; 1,03 - 1,49), e 1,18 (IC 95%; 0,98 - 1,40), respectivamente. Concluiu-se que a medida da PA pela MAPA constitui um preditor

de risco cardiovascular mesmo após o ajuste dos demais fatores, inclusive da PA de consultório (37).

Em Dublin, o grupo de Dolan e colaboradores acompanhou uma coorte de 5292 hipertensos sem tratamento, também com o objetivo de comparar o valor prognóstico da MAPA e da PA aferida no consultório. Ocorreram 646 óbitos, dos quais 389 foram de origem cardiovascular, durante um seguimento médio de 8,4 anos. Após ajuste para fatores como sexo, idade, tabagismo, diabetes mellitus, índice de massa corporal, história prévia de doença cardiovascular e PA de consultório, os valores médios mais elevados na MAPA foram preditores independentes para mortalidade cardiovascular. O risco relativo para cada 10 mm Hg de aumento da PA sistólica foi 1,12 (IC 95%; 1,06 - 1,18; $p < 0,001$) para as medidas aferidas durante o dia e 1,21 (IC 95%; 1,15 - 1,27; $p < 0,001$) para a PA sistólica noturna. O risco relativo para cada aumento de 5 mm Hg na PA diastólica foi 1,02 (IC 95%; 0,99 - 1,07; $p = \text{NS}$) no período diurno e 1,09 (IC 95%; 1,04 - 1,13; $p < 0,01$) para medidas noturnas (38).

O conjunto de evidências que demonstram a capacidade da MAPA em aferir de forma mais precisa o risco cardiovascular associado ao aumento pressórico, fez com que as diferentes Diretrizes (3,6,39) indicassem a realização da MAPA nas seguintes situações: exclusão de hipertensão do avental branco, que caracteriza-se por níveis elevados de PA no consultório e padrão de MAPA normal, condição que parece determinar um risco intermediário entre a normotensão e a hipertensão, devendo-se manter o seguimento clínico (42, 43); na avaliação da hipertensão resistente ao tratamento; em idosos; gestantes hipertensas; em pacientes com piora do dano em órgão-alvo, apesar do controle pressão arterial nas medidas de consultório; durante episódios sintomáticos de hipotensão ou hipertensão e na avaliação do adequado controle da pressão arterial em pacientes com alto risco para doença cardiovascular (32, 40). A Diretriz Canadense destaca a MAPA e também a MRPA como métodos não mais alternativos na avaliação de hipertensos, passando a incorporá-los no algoritmo primário do diagnóstico junto com a aferição de consultório em pacientes sem diabetes e outras comorbidades com PAS e PAD entre 140 mmHg e 179 mmHg e 90mmHg a 109 mmHg, respectivamente. Dessa maneira, abreviar-se-ia a demora no diagnóstico de HAS evitando-se a necessidade de múltiplas visitas para complementação diagnóstica (41).

No caso da hipertensão mascarada, que se apresenta com níveis tensionais normais no consultório e elevados na MAPA, estima-se que esta condição tenha uma prevalência de cerca de 10% dos hipertensos (43) e em alguns estudos há maior prevalência de lesões em órgão alvo nestes pacientes (42). Nesta condição, tanto a aferição domiciliar quanto a MAPA revelam um grupo de importante implicação prognóstica (44).

Na avaliação da HAS não controlada, a má-adesão é a causa mais citada. É uma condição que envolve inúmeros fatores que vão desde questões financeiras, acesso a serviços de saúde até a complexidade do esquema terapêutico, seus efeitos adversos e má relação médico paciente. O grande desafio é identificar esta condição que, muitas vezes, é confundida com resistência ao tratamento (10). Em análise prospectiva no ambulatório de hipertensão do HCPA, 606 pacientes foram avaliados e 106 apresentavam HAS não controlada, sendo submetidos a MAPA e orientações quanto ao tratamento. No retorno para avaliação, observou-se que 21 tiveram evidência de má adesão, 13 tinham fenômeno do avental branco, 9 HAS secundária e 18 com HAS verdadeiramente resistente, representando 3% do total dos pacientes avaliados (45)

A má adesão pode ser identificada com questionários padronizados, como o de Morisky, composto por 4 perguntas: 1) Você alguma vez se esquece de tomar seu remédio?; 2) Você, às vezes, é descuidado para tomar seu remédio?; 3) Quando você se sente melhor, às vezes, você pára de tomar seu remédio?; 4) Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você pára de tomá-lo?. Uma resposta afirmativa a qualquer uma dessas perguntas classifica o indivíduo como não-aderente(46). A abordagem multidisciplinar tem se mostrado útil nesta situação por melhorar a adesão e conseqüentemente o controle da pressão arterial (47)

Além de auxiliar na identificação destas condições citadas, a MAPA fornece informações não só a respeito dos valores absolutos das médias de PAS e PAD, ela permite avaliar as relações pressóricas de sono e vigília e parâmetros de variabilidade durante o período de 24 horas.

2.1a Relações Pressóricas de Sono e Vigília

O grande número de medidas realizada pela MAPA permite avaliar o perfil do comportamento pressórico entre os períodos de sono e vigília, apresentando boa reprodutibilidade em exames consecutivos. Em geral há descenso da pressão tanto sistólica como diastólica durante o período do sono e alterações neste padrão tem implicações prognósticas tanto para pacientes hipertensos como normotensos (6, 48)

Ohkubo e colaboradores avaliaram uma coorte japonesa com cerca de 1500 indivíduos acompanhados por 9 anos e identificaram uma relação inversa entre a queda da pressão durante o sono e a mortalidade cardiovascular. Assim a cada 5% de redução no descenso noturno, houve aumento em 20% da mortalidade cardiovascular, independentemente da PAS e PAD nas 24 horas. Indivíduos que apresentaram atenuação do descenso pressórico do sono, isto é queda de menos de 10% na pressão sistólica ou diastólica, e, especialmente, aqueles com ascensão pressórica durante o período de sono apresentaram maior risco cardiovascular, independente das médias de 24 horas. Esta associação foi observada inclusive em indivíduos normotensos (< 135/80 mmHg nas médias de 24 horas). Estes resultados fundamentaram os valores de descenso noturno para interpretação da MAPA: descenso pressórico do sono presente (queda de pelo menos 10% na PAS e PAD), descenso pressórico ausente ou atenuado (entre 0% e 10% de descenso) e ascensão pressórica quando existe elevação da pressão durante o período do sono (49).

O fenômeno inverso, isto é, o descenso do sono acentuado (acima de 20%), também denominado “hiper-dipper”, foi avaliado em um estudo transversal com 100 pacientes idosos (≥ 60 anos) com hipertensão sustentada, Kario e colaboradores, identificaram que nos indivíduos com uma acentuação no descenso pressórico há uma maior freqüência de dano cerebrovascular silencioso avaliado por ressonância magnética (50). Achado que não foi confirmado na análise prospectiva da coorte japonesa de Ohasama(43).

Em relação à variação circadiana da pressão arterial, a ascensão matinal da PA tem mostrado associação negativa sobre os desfechos cardiovasculares, com pico de incidência de IAM, morte súbita, acidente vascular isquêmico e hemorrágico durante a manhã (6h–12h) (51) Alguns autores tem discutido que a atividade simpática alteraria as forças hemodinâmicas, predispondo à ruptura de placas

ateroscleróticas coronarianas vulneráveis neste período do dia e que a variação circadiana dos próprios fatores fibrinolíticos e hemostáticos, resultando em hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, também contribuiria para maior vulnerabilidade (51)

Numa coorte de 519 hipertensos idosos, o grupo de Kario de colaboradores avaliou, desta vez, o efeito da ascensão matinal sobre a ocorrência de eventos cerebrovasculares identificados por ressonância magnética. Calcularam a ascensão matinal subtraindo-se da média sistólica de duas horas após o despertar a média da pressão sistólica durante a hora que englobasse a pressão mais baixa durante o sono (nadir pressórico durante o sono). Após um seguimento médio de 41 meses ocorreram 44 AVEs, 19% no grupo com maior ascensão matinal comparado a 7,3% do grupo controle. Os autores concluem que a ascensão matinal elevada está associada a eventos cerebrovasculares independente da média da PA na MAPA, queda de PA noturna e prevalência de infarto cerebral silencioso (52).

2.1b Parâmetros de Variabilidade - Desvio Padrão das Médias, Coeficiente de Variabilidade e Taxa de Variação da Pressão Arterial no Tempo (“time-rate”)

A ocorrência de variações na PA foi documentada desde o século 18, mas sua relevância clínica foi avaliada de forma limitada pelas dificuldades técnicas em se obter os dados. Nos anos 60 Bevan et al. relataram uma técnica de medida ambulatorial intrarterial de PA que, por muitos anos, foi o único método com acurácia para avaliar a PA batimento a batimento em 24h, apesar de muito precisa, apresentava limitações práticas para sua utilização. O surgimento da MAPA simplificou a maneira de avaliar a PA em 24h, sendo capaz de fornecer dados sobre a variabilidade da PA, limitados pelo fato de não ser uma medida contínua. Outros dispositivos como o Portpres TM e Finapres capazes de avaliar, de forma não invasiva, as mudanças hemodinâmicas batimento a batimento através de curvas de pressão obtida por avaliação contínua de detectores infravermelhos posicionados no dedo do paciente também permitem a avaliação acurada destas variações da PA (53).

A variabilidade é um fenômeno complexo que pode incluir tanto um curto período (minutos ou horas) como um longo período, diferentes métodos foram

propostos para sua avaliação, podendo restringir-se a períodos específicos do dia ou análise espectral de como a frequência de diferentes componentes contribuem para a variação global da PA (54). E alterações no padrão da variabilidade da PA têm implicações no dano em órgão alvo e aumento de eventos cardiovasculares (55).

A maior parte dos estudos avaliou o comportamento da PA em períodos específicos e recentemente outros trabalhos estão mostrando que a variação que ocorre ao longo de dias e meses também pode estar relacionada ao aumento do risco(56)

A coorte de Bogalusa avaliou, retrospectivamente, as medidas de PA de consultório (4 a 8 medidas) do período da infância de 1797 participantes e observou que o maior desvio padrão da PA associou-se ao desenvolvimento de HAS na vida adulta.(57) Em outra análise das medidas de consultório de pacientes hipertensos em tratamento, também houve associação entre uma maior variação de PA e o risco de AVC (58). A mesma associação tem sido descrita para pacientes com DM tipo1 e o desenvolvimento de nefropatia.(59)

A partir dos dados obtidos pela MAPA, diferentes métodos foram propostos para a avaliação da variabilidade da PA, como o desvio padrão das médias pressóricas (DP), o coeficiente de variabilidade (CV) e, mais recentemente, a variação da PA no tempo (índice “time-rate”).

Desvio Padrão das Médias

A relação entre a variabilidade e complicações da HAS foi avaliada em diversos estudos e atualmente há evidência de que ela contribui, de forma independente, para o desenvolvimento de dano em órgão alvo e eventos cardiovasculares.

Frattola et al, realizaram estudo longitudinal com medida de PA intrarterial de pacientes hipertensos dividindo-os em quartis conforme a PA média e a variabilidade, no seguimento de 7 anos aqueles com maior grau de variabilidade avaliada pelo desvio padrão, apresentaram maior dano de órgão alvo, avaliado pelo índice de massa ventricular esquerda no ecocardiograma (27).

A avaliação por método não invasivo apresentou resultados similares, Sander et al avaliaram 286 pacientes hipertensos, com mais de 55 anos, através da MAPA com seguimento de 3 anos observando o desenvolvimento precoce de

ateromatose nas carótidas de pacientes com variabilidade da PA sistólica maior que 15 mmHg, na análise multivariada a variabilidade da PA sistólica foi o melhor preditor da progressão do espessamento da íntima nas carótidas além de aumentar a chance de eventos cardiovasculares (RR 1,87[1,08 a 3,2] p 0,01) (54).

O Ohasama Study, com desenho prospectivo, acompanhou 1542 pacientes com mais de 40 anos da zona rural japonesa e com seguimento médio de 8,5 anos, avaliou o significado prognóstico do aumento da variabilidade da PA, mostrando que este aumento associado a redução da variabilidade da frequência cardíaca são preditores independentes de mortalidade cardiovascular (60). Outros estudos com achados semelhantes corroboram para o conceito de que a variabilidade da PA tem um papel importante na doença cardiovascular (61). Verdecchia et al acompanharam 2649 pacientes com HAS recentemente diagnosticada e sem tratamento por 16 anos (média de 6 anos) e observaram maior número de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes com variabilidade da PA elevada, avaliada pelo desvio padrão. Após análise multivariada a variabilidade da pressão sistólica elevada no período da noite esteve associada a um excesso de risco de 51% para eventos cardiovasculares, mas perdeu sua significância para eventos cerebrovasculares (62).

Outros estudos, no entanto, não encontraram os mesmos resultados. Schillaci e colegas avaliaram, em um estudo transversal com 1822 pacientes hipertensos sem tratamento, a associação entre a variabilidade da PA aferida pelo DP de medidas obtidas pela MAPA e a presença de hipertrofia ventricular esquerda. Após correção para idade, gênero e média de PA de 24h não houve associação entre a variabilidade e a massa do ventrículo esquerdo.

Diante dos diferentes achados nos estudos observacionais, a IV Diretriz Brasileira da MAPA não recomenda que a variabilidade analisada pelo DP das médias pressóricas seja um parâmetro que deva ser utilizado na interpretação da MAPA e ressalta que uma avaliação apropriada somente é possível através de registro contínuo da pressão arterial (batimento a batimento) (48) O MRPA também está sendo estudado para avaliação da variabilidade da pressão arterial. No trabalho de Kikuya e colaboradores avaliou-se o valor prognóstico da variabilidade da PA dia-a-dia em 2455 japoneses de Ohasama que realizaram MRPA durante 26 dias. Um aumento de mais de 1 DP na variabilidade da PA sistólica foi associado com aumento de risco cardiovascular e mortalidade por AVC (64).

Coeficiente de Variabilidade

Eto e colaboradores abordaram, de maneira diferenciada, a relação entre a variabilidade da PAS aferida pelo desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV), obtidos através da MAPA, e o risco cardiovascular, numa coorte com 106 hipertensos idosos de uma comunidade japonesa acompanhados por 3 anos. No cálculo do CV, incluiu-se no denominador a média pressórica de 24 horas e, portando, este índice permitiria a avaliação da relação entre DP e risco cardiovascular independentemente das médias pressóricas. O CV foi extraído a partir da seguinte fórmula:

$$CV = (DP / \text{média pressórica}) \times 100\%$$

Desvio padrão superior a 15 mmHg e coeficiente de variação superior a 10,6%, associaram-se significativamente com aumento de incidência de eventos cardiovasculares (OR-Odds Ratio- 3,26; IC 95% 1,25 - 8,52 e OR 3,58; IC 95% 1,63 - 7,85, respectivamente). A amostra pequena, restrita a idosos e com pequeno número de eventos, limita a aplicabilidade de tais resultados (65). Por outro lado, Kristensen et al, em estudo transversal com 420 hipertensos sem tratamento, com medidas de PA avaliadas pela MAPA, observaram uma associação positiva entre a variabilidade, aferida pelo DP, e lesão em órgão alvo (HVE e microalbuminúria), mas ao utilizar o coeficiente de variabilidade, não identificaram a mesma associação (66).

Varição da Pressão Arterial no Tempo (índice “time-rate”)

Com o objetivo de avaliar o papel da variação da PA no tempo, Zakopoulos e colaboradores avaliaram, em um estudo transversal, 539 indivíduos e demonstraram uma associação independente entre a variação no tempo da PAS de 24 horas – cálculo da primeira derivada no tempo - (*time rate of blood pressure variation*) e a espessura da carótida aferida por ecografia. O índice “time-rate” foi calculado através da seguinte fórmula:

$$R = \frac{|\bar{r}|}{\sum_{i=1}^{N-1} |r_i|}$$

$N - 1$

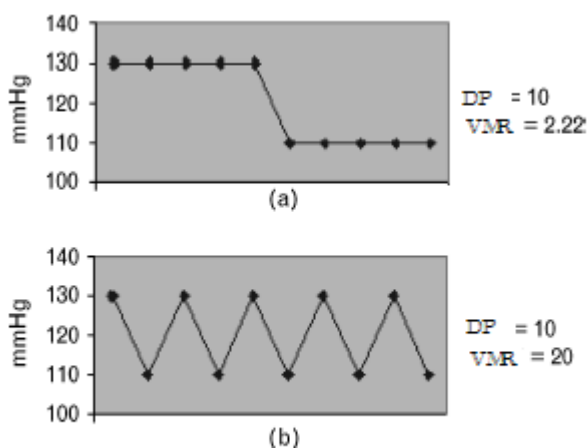
Onde r é a taxa de variação da pressão arterial no tempo e N corresponde ao número de medidas realizadas. Através deste cálculo, busca-se avaliar o quão rápido ou lento e em que direção a PA varia.

Apesar de não definir um ponto de corte a ser usado como referência de normalidade, este trabalho mostra uma nova perspectiva para análise da variabilidade da PA, utilizando-se as medidas obtidas através da MAPA como um indicador prognóstico(28)

Mena e colaboradores acompanharam, por cerca de 3 anos, 312 indivíduos que realizaram MAPA, avaliando desfechos cardiovasculares como doença arterial coronariana, AVE e insuficiência cardíaca. A fim de estabelecer o significado prognóstico, propuseram neste trabalho uma comparação entre dois métodos para avaliação da variabilidade da PA, o desvio padrão e um novo índice, a variabilidade média real (VMR), que tem semelhança com a fórmula proposta por Zakopoulos. Comparando as curvas de sobrevida, apenas quando a análise foi realizada pela VMR houve diferença estatística, mesmo com o controle de outros fatores de risco clássicos(67)

Os autores concluem que ao usar o DP na avaliação da variabilidade, este reflete apenas a dispersão das medidas em torno de um único valor, a média da PA, sem levar em conta a ordem em que as medidas foram obtidas, assim, indivíduos podem ter o mesmo DP, mas com variações da PA muito diferentes, como representado na figura (67)

FIGURA 1



A relação entre o “time rate” e dano em órgão alvo foi avaliada pelo mesmo grupo da Grécia. Zakopoulos e colaboradores avaliaram 998 pacientes, dos quais 365 eram normotensos, 448 hipertensos e 185 com hipertensão do avental branco, observando que os maiores determinantes relacionados à hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) foram o índice de massa corporal (IMC), a variabilidade da PAS aferida pelo “time rate”, além do gênero masculino e idade (68).

A relação deste mesmo índice e a perda de função renal, estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG), foi analisada em 803 pacientes com HAS não tratada. O grupo com $TFG \leq 60\text{ml/min por } 1,73\text{m}^2$ apresentou maior variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) nas 24 horas mesmo após ajuste para os parâmetros basais e valores da MAPA. No modelo de regressão logística fatores como idade, sexo masculino, PAS de consultório e o “time rate” da PAS de 24horas foram fatores independentes relacionados à perda de função renal (69).

Em outro trabalho, este grupo avaliou o “time rate” e a pressão arterial central, obtida por tonometria de aplanção na artéria radial e o dano em órgão alvo, aferido pelo espessamento médio intimal da carótida; incluíram 232 hipertensos recém diagnosticados e sem complicações e 241 normotensos. Fatores como idade, gênero, IMC e o “time rate” das 24h associaram-se a espessamento médio intimal da carótida, e após análise multivariada o “time rate” manteve associação independente e superior aos fatores de risco tradicionais, bem como à medida da pressão arterial central. (70)

A associação entre diferentes índices de variabilidade da pressão arterial e o índice tornozelo braquial (ITB) foi avaliada em um estudo transversal com 425 pacientes hipertensos e demonstrou que apenas o “time rate” associou-se ao ITB elevado, um indicativo de dano vascular subclínico. (71)

A avaliação da influência da redução da PA com tratamento anti-hipertensivo na da variabilidade da PAS na MAPA aferida pelo índice “time-rate” demonstrou que ela não é influenciada pelo uso de amilorida e enalapril, sendo um indicativo de que esta é uma característica intrínseca de cada paciente com pressão elevada e pode identificar fator de risco independente para eventos cardiovasculares. (72)

2.2 RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO RESPIRATÓRIO DO SONO E HAS

Os primeiros estudos sobre a associação entre HAS e distúrbios do sono datam da década de 80 (73,74). Em sua maioria eram trabalhos com desenho transversal, com amostras pequenas, diagnosticavam a síndrome das apnéias e hipopnéias do sono (SAHOS) sem polissonografia (PSG) e não controlavam para fatores de risco como sexo, idade e obesidade, o que tornava difícil esclarecer a real existência de uma associação.

Posteriormente, foram publicados trabalhos com base populacional controlados para sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Um exemplo é o trabalho de Hla e col., de 1994, com servidores públicos do estado de Wisconsin, e que avaliou a SAHOS e sua associação com HAS em 147 pacientes que realizaram polissonografia e MAPA. Diagnosticou-se SAHOS em 53 pacientes (36%). No grupo com SAHOS, 36% eram hipertensos comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAHOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAHOS. Concluiu-se que indivíduos com SAHOS apresentavam maior prevalência de HAS independente de sexo, obesidade e idade (75). Este mesmo grupo avaliou 1060 pacientes, que haviam realizado a PSG e MAPA, e observou uma relação linear entre o aumento do IAH e a presença de HAS independente de fatores como idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool e obesidade, demonstrando um efeito tipo dose-resposta. (76) Dentre estes pacientes, 709 tiveram um seguimento de 4 anos e após ajuste para os fatores de confusão, observou-se que aqueles com IAH entre 0,1 e 4,9 eventos/hora apresentavam um risco 42% maior em relação àqueles sem apnéia, isto é, mesmo com um IAH muito baixo, considerado normal, houve aumento do risco, demonstrando uma relação causal entre SAHOS e o desenvolvimento de HAS no seguimento. (77)

A coorte do Sleep Heart Health Study, incluiu 6132 pessoas com idade superior a 40 anos e avaliou a relação entre sono e doenças cardiovasculares. Observou-se que a prevalência de HAS foi diretamente proporcional ao índice de apnéias e hipopnéias (IAH,) controlada para potenciais fatores de confusão como idade e obesidade. Indivíduos com IAH maior que 30 eventos/hora apresentaram razão de chance para HAS de 1,37 (IC 95%: 1,03-1,83) em relação àqueles com IAH inferior a 1,5 (78).

Na avaliação transversal de 2677 pacientes encaminhados à PSG por suspeita de SAHOS novamente observou-se associação entre SAHOS e HAS. A regressão logística múltipla, ajustada para fatores de confusão conhecidos, mostrou que para cada ponto no IAH aumenta a chance de HAS em 1%, enquanto que a cada redução de 10% na saturação de oxigênio noturno aumenta a probabilidade de HAS em 13%. Assim muitos casos de HAS poderiam ser justificados pela presença de SAHOS (79).

Bixler e colaboradores avaliaram 741 homens e 1000 mulheres os quais realizaram PSG e medida de PA de consultório no dia do exame e também observaram uma relação entre HAS e SAHOS independente de fatores como idade, IMC, tabagismo, consumo de álcool, menopausa e reposição hormonal. (80)

A observação de 393 pacientes que vinham utilizando anti-hipertensivos dentre 1485 pacientes com SAHOS submetidos à polissonografia, mostrou que naqueles sem controle adequado da pressão arterial, quando comparados com pacientes com bom controle pressórico, a SAHOS era significativamente mais grave (81).

Em outro estudo transversal com 41 hipertensos resistentes avaliados por PSG e tendo SAHOS definida por IAH igual ou superior a 10 eventos/hora e sem grupo controle, observou-se uma prevalência de SAHOS de 83%, o que é superior os hipertensos em geral. (82)

Gonçalves e colaboradores realizaram um estudo de caso controle com 126 pacientes, onde os casos apresentavam HAS resistente e os controles PA controlada e cujo desfecho principal era a frequência de SAHOS, ($AIH \geq 10$), que foi maior nos casos (71%) em relação aos controles (38%). A regressão logística mostrou que a SAHOS está associada, de forma independente, a HAS resistente com OR 4,8 (IC 2-11,7). (23)

Em virtude de todos estes achados evidenciando a relação direta e independente entre o grau de transtorno respiratório do sono e o risco para desenvolvimento de HAS, houve inclusão desta entidade como causa de HAS nas diretrizes atuais. (4,6)

2.3. CONTROLE AUTÔNOMICO NA HIPERTENSÃO E NA SÍNDROME DAS APNÉIAS E HIPOPNEÍAS DO SONO – MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO

O controle rápido e preciso da regulação cardiovascular ocorre pela presença de diferentes mecanismos neurais integrados ao sistema nervoso central (SNC), assim, regiões do córtex como a ínsula, controlam as funções cardiovasculares durante o sono e vigília através da modulação da atividade simpática e parassimpática (83)

Desde os primeiros relatos sobre alguns marcadores indiretos da função adrenérgica, como a FC, já se observou que em hipertensos jovens havia um aumento do tônus simpático, confirmado posteriormente por dosagens diretas dos metabólitos adrenérgicos e pela microneurografia, evidenciando a relação de causa-efeito entre a magnitude da ativação simpática e o aumento da pressão arterial (84)

A pressão arterial é constantemente monitorada pelo SNC através dos barorreceptores, também denominados de mecanorreceptores por serem sensíveis ao estiramento, anexados aos axônios do vago e glossofaríngeo e localizados no arco aórtico e bifurcação carotídea. Além disto, o volume sanguíneo também é avaliado em porções do átrio e ventrículo. Estas vias aferentes têm suas informações integradas na região do núcleo do trato solitário, porção dorso medial da medula espinhal, que determinará as respostas parassimpáticas e simpáticas para o coração, vasos sanguíneos e rins (83)

Na hipertensão, o limiar dos barorreceptores sofre alterações, estando menos sensíveis aos aumentos da PA. Em humanos este controle pode ser estimado pelo uso de fenilefrina que evidencia especialmente a porção parassimpática do reflexo, assim, aqueles indivíduos com maior sensibilidade apresentarão grande bradicardia reflexa em resposta a um aumento absoluto da PA e a idade, bem como a maior pressão arterial média, agem de forma independente na redução desta curva de resposta. A esta redução da sensibilidade do barorreceptor observada na HAS, associa-se um aumento na variabilidade da PA (85)

A porção simpática do barorreflexo parece estar preservada e até modificada para valores maiores de PA (86), o que levou a hipóteses que incluem a possibilidade de que os reflexos decorrentes dos receptores de volume, localizados na região cardiopulmonar e que tonicamente tem fluxo adrenérgico, também se encontram alterados na HAS, bem como os quimiorreceptores arteriais, cujo controle

sobre o fluxo simpático está prejudicado especialmente quando a hipertensão encontra-se associada a obesidade e a SAHOS.(84,87)

Alguns estudos apontam para uma origem humoral da hipertensão, tendo em vista a elevação de substâncias como o angiotensina II, leptina, insulina, que poderiam ser um gatilho para ativação simpática central e periférica, assim como os fatores nutricionais e comportamentais, em especial a ingestão de sódio e o consumo de álcool, poderiam ser os responsáveis, pelo menos em parte, por esta ativação adrenérgica característica da hipertensão. (84)

Na SAHOS os mecanismos primários que parecem estar envolvidos no dano ao sistema cardiovascular resultariam da hipóxia intermitente, microdespertares, alterações na pressão intratorácica, além de alterações metabólicas, inflamatórias e bioquímicas (88). Inúmeros estudos têm mostrado que as apnéias e hipopnéias associadas a desaturação e hipercapnia elevam o tônus simpático. Mas a relação fisiopatológica em SAHOS e HAS não está plenamente definida.

Em modelos animais, observou-se que as apnéias do sono podem causar HAS. Pesquisadores de Toronto desenvolveram um modelo canino que reproduz de forma mais precisa o que ocorre durante a apnéia do sono. No experimento, cães traqueostomizados são monitorados constantemente por telemetria através de sensores de eletroencefalografia e eletromiografia, quando este sistema detecta que o animal adormeceu, uma válvula fecha a traqueostomia, simulando o que ocorre com os pacientes pelo fechamento da faringe(89). Ao atingir um estado de hipóxia, os animais acordam e a válvula se abre, como no paciente que desperta para encerrar a apnéia (90). Ao longo de 3 meses estes animais foram submetidos ao mesmo procedimento e acabaram por desenvolver HAS diurna e noturna. A fim de confirmar que o efeito se deve às apnéias e não aos despertares repetidos, os cães foram submetidos a despertares provocados por ruído intenso; nesse experimento, os animais desenvolveram HAS apenas noturna (90).

Outro grupo de Taiwan avaliou o efeito da hipóxia intermitente em ratos a partir da monitorização intra arterial da pressão arterial. Observaram que após o quinto dia há um aumento da pressão arterial média, que persistiu pelos 30 dias do experimento, além disto, a partir do décimo dia, há um declínio na sensibilidade barorreflexa, mostrando que a hipóxia intermitente induz não só ao aumento da

pressão arterial como está associada à facilitação da atividade simpática e redução na sensibilidade do barorreflexo (91).

Em humanos, um grupo de pesquisadores de Grenoble e Boston, criou um modelo de hipóxia intermitente a fim de estudar as modificações na ventilação, padrão de sono e pressão arterial. Jovens saudáveis entre 23 e 28 anos, com IMC normal, foram submetidos à hipóxia intermitente por noites consecutivas que variaram de 2 a 4 semanas, através da utilização de uma tenda com controle de saturação de O₂. O trabalho mostrou que é seguro realizar este experimento e que houve um aumento médio de 5mmHg na pressão arterial, sem modificações na macroestrutura do sono(92) A complementação destes dados foi publicada em 2010 e mostrou evidências do aumento da ativação simpática, observada pela microneurografia, aumento da pressão arterial e aumento da resistência vascular.(93)

Observou-se que os portadores de SAHOS têm seu descenso pressórico noturno alterado. Ocorre elevação cíclica da PA, pois em cada episódio de apnéia há descarga simpática devida ao despertar e à hipóxia(94). Esse aumento de atividade simpática, observado através de dosagens plasmáticas de norepinefrina e atividade nervosa simpática muscular, se prolonga na vigília e pode justificar a HAS sustentada durante o dia (95).

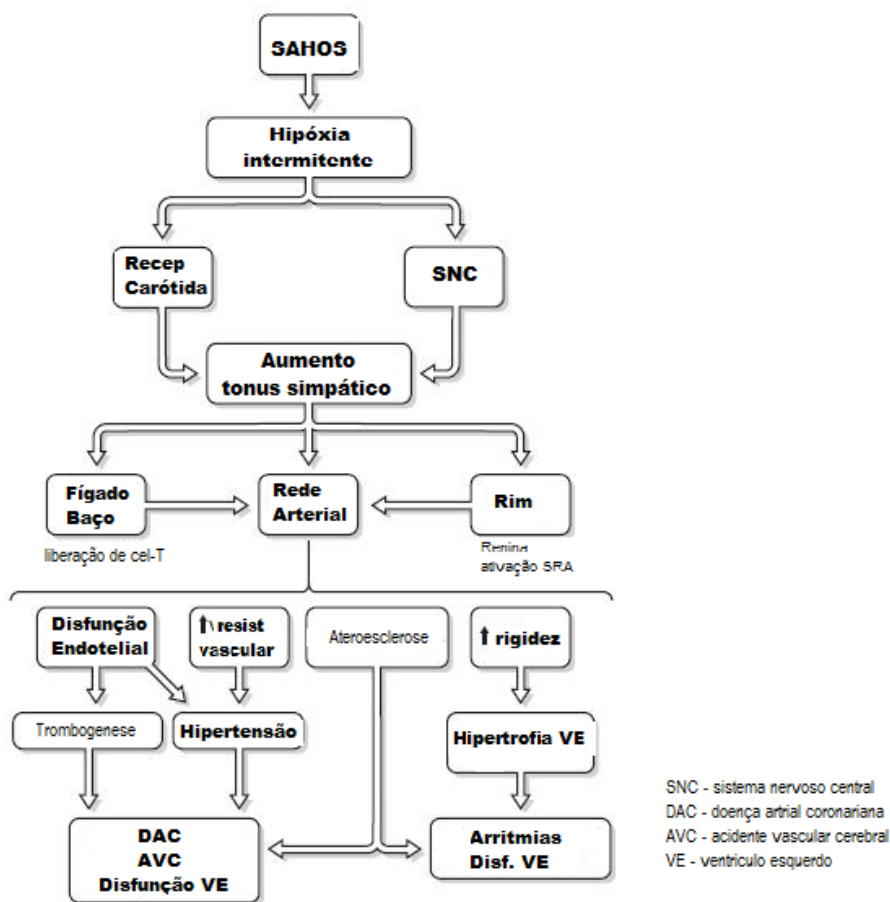
Outros trabalhos também mostraram evidências do aumento da atividade simpática através de dosagens plasmáticas e urinárias de catecolaminas, que encontram-se elevadas nos indivíduos com SAHOS (96). Marrone e cols. também avaliaram a excreção urinária de norepinefrina e epinefrina durante 24h em indivíduos normotensos com SAHOS e indivíduos normotensos sem SAHOS e novamente observaram que no grupo com SAHOS a excreção de catecolaminas é maior tanto durante o sono quanto na vigília (97)

A redução da pressão intra pleural durante as apnéias leva a oscilações de PA que estimulam constantemente os barorreceptores carotídeos, que aos longo de meses ou anos podem tornar-se dessensibilizados. Carlson e cols. observaram esta redução da sensibilidade do estímulo barorreflexo e conseqüente elevação da atividade simpática, sendo este o possível mecanismo do desenvolvimento de HAS em pacientes com SAHOS (98). Estudo utilizando o CPAP (do inglês "*Continuous Positive Airway Pressure*") durante o sono, a fim de evitar o colapso da faringe e eliminar as apnéias por manter pressão positiva continua nas vias aéreas, resultou na redução da atividade simpática (99).

Esses resultados ilustram o aumento da atividade adrenal nessa síndrome, já manifesta em indivíduos normotensos e mais evidente quando o estado hipertensivo se instala, refletindo meses de adaptação fisiopatológica à atividade autonômica aumentada por segundos durante o sono nas repetidas apnéias (95).

Outros estudos mostram que além da ativação simpática ocorrem alterações como o aumento da leptina, nos indivíduos com SAHOS há hiperleptinemia em relação aos controles mesmo com pareamento para o peso. (100) Alterações na excreção de sódio por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e ativação simpática estão presentes tanto na obesidade quanto na HAS e SAHOS, podendo ser o mecanismo comum entre estas doenças (101).

Uma extensa revisão sobre a fisiopatologia da SAHOS cita estes mecanismos de aumento da atividade simpática, alterações no quimio e barorreflexo, alterações neurohumorais como aumento de angiotensina II e aldosterona e outros mecanismos como a alteração na função endotelial alterando o fluxo sanguíneo, mas suas conseqüências funcionais ainda não estão bem estabelecidas, mostrando a complexidade destas interações, como demonstra a figura 2.(102)



2.4 DIAGNÓSTICO DA SAHOS POR MONITORES DOMICILIARES

Vários estudos têm demonstrado que SAHOS é comum nos hipertensos, porém, na maioria dos casos essa síndrome é negligenciada pelos médicos, menos de 10% dos pacientes com SAHOS têm sido diagnosticados exceto quando os sintomas são muito evidentes (103).

Uma possível explicação para este fato é a dificuldade na realização do teste diagnóstico de SAHOS. A polissonografia noturna continua sendo o padrão-ouro com dados de encefalograma, eletrooculograma e eletromiograma, além de eletrocardiograma, monitorização do fluxo aéreo, movimentos tóraco-abdominais saturação de O₂ (104), porém, é um exame de alto custo, que requer colaboração do paciente e necessita de laboratório específico (12,13). Dispositivos ambulatoriais, que monitoram diferentes variáveis como fluxo aéreo, movimentos ventilatórios, ronco, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente, têm sido testados e avaliados como método diagnóstico para identificar grupos diferenciados em pacientes hipertensos, principalmente naqueles portadores de HAS resistente (105).

O emprego destes monitores portáteis de variáveis ventilatórias durante o sono possibilita a realização deste estudo sem a necessidade de permanência em laboratório do sono tornado a avaliação menos onerosa e mais simples, em função disto a utilização da Polissonografia Portátil (PSGP) no rastreamento diagnóstico da SAHOS tem sido cada vez mais freqüente, sendo descritas sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 79 a 88% quando comparados à polissonografia (106,107).

Um desses dispositivos, o Somnocheck, quando comparado com a PSG obteve sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para um IAH igual ou superior a 10 como diagnóstico de SAHOS (108). Em revisão sobre o emprego de monitores portáteis na identificação da SAHOS, pondera-se que em centros onde a PSG não é facilmente disponível a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com SAHOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico (109,110). Oliveira e colaboradores, do ambulatório de hipertensão do HCPA, realizaram um estudo de validação desses dispositivos comparando-os à PSG noturna e como diferencial aos estudos já disponíveis, a PSG portátil foi avaliada tanto no laboratório do sono quanto no domicílio, em noites diferentes, com seqüência (laboratório

primeiro ou domicílio primeiro) definida por randomização. Encontrou-se um índice de correlação com a PSG de 0.95, sensibilidade de 88% e especificidade de 85%. (111)

2.5 VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL E SAHOS

A SAHOS já foi correlacionada a HAS (76), ICC (112,113), isquemia miocárdica (114), IAM (115), AVC (116) e complicações vasculares (117) os diferentes trabalhos já comentados tem avaliado as alterações autonômicas relacionadas a estas associações na tentativa de elucidar estes mecanismos. A variabilidade da PA é uma característica intrínseca do sistema cardiovascular e resulta de uma complexa interação entre mecanismos neurais centrais, periféricos, reflexos cardiovasculares, fatores mecânicos (ex. respiração) e humorais (catecolaminas, sistema renina-angiotensina, vasopressina, fatores endoteliais) e, portanto, é uma maneira de explorar a regulação cardiovascular sem expor o paciente a intervenções invasivas, especialmente quando utilizadas medidas pelo Finapres ou estimativas através da MAPA (118).

Alguns trabalhos pesquisaram alterações deste controle na SAHOS utilizando estes métodos, como Narkiewicz et al que avaliaram a variabilidade da PA, FC e atividade simpática em 49 pacientes com e sem SAHOS e que não apresentavam outras patologias. As medidas foram realizadas durante o dia, utilizando o Finapres. Naqueles com IAH > 20 eventos/hora (SAHOS moderada a grave) houve maior variabilidade da pressão sistólica. Os autores mostraram que pacientes com SAHOS tem variabilidade cardiovascular alterada mesmo fora do período do sono, que há correlação entre a intensidade da SAHOS e a variabilidade e que estes achados independem da presença de HAS, ICC ou outra patologia (119).

Leroy e colegas, avaliaram a variabilidade da PA, aferida pelo Finapress e sincronizada com a PSG, em 60 normotensos com e sem apnéia do sono e que poderiam ou não apresentar cardiopatia isquêmica. As médias das pressões durante o tempo total de sono foram semelhantes entre os grupos, mas o DP da distribuição das variações da PAS e PAD foi maior no grupo com apnéia e parece estar relacionado com a gravidade desta, bem como com a fragmentação do sono e não sofreu influencia do uso de beta bloqueador, antagonista do cálcio ou ambos naqueles pacientes com doença isquêmica prévia. (120)

Este mesmo grupo avaliou a influência dos níveis de pressão arterial e da idade na variabilidade da PA durante o sono em pacientes com SAHOS, definida por AIH > 15 eventos/hora na PSG que foi sincronizada à aferição da pressão arterial através do Finapress. Os 29 participantes foram divididos em 3 grupos: 1) < 50 anos com PA de consultório normal ($\leq 140/90$ mmHg), 2) < 50 anos com PA elevada e 3) > 50 anos com PA normal. Observou-se AIH semelhante entre os grupos, mas em relação a PA, tanto a média como a sua variação foi maior no grupo 2, não havendo diferença entre os normotensos do grupo 1 e 3, sugerindo que a hipertensão tem influência na variabilidade, mas a idade não. (121)

3. JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO

A associação entre SAHOS e hipertensão arterial já foi bem demonstrada por evidência epidemiológicas e estudos de intervenção. O mesmo ocorre com a associação entre a variabilidade da PA e dano em órgão alvo.

Nos últimos anos, tem-se avaliado de maneira mais detalhada a ocorrência de apnéia do sono em indivíduos com hipertensão, mas a variabilidade da PA nestes pacientes não foi estudada através de outros métodos mais acessíveis que o Finapress. Assim, se a SAHOS e sua intensidade alteram a variabilidade da PA, estes pacientes estariam sob maior risco.

O presente estudo investiga se a variabilidade da PA, aferida por dois métodos - desvio padrão e "time-rate" – obtidos pela MAPA se correlaciona com SAHOS em pacientes com hipertensão arterial.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar se a presença ou a intensidade da SAHOS se associa com variabilidade da pressão arterial avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes hipertensos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Determinar se a presença ou a intensidade da SAHOS se associa com variabilidade da pressão arterial aferida pelo desvio padrão da pressão arterial aferida pela MAPA em pacientes hipertensos.

4.2.1 Determinar se a presença ou a intensidade da SAHOS se associa com variabilidade da pressão arterial aferida pelo índice “time-rate” da pressão arterial aferida pela MAPA em pacientes hipertensos.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Dados do Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Datasus. Informações de Saúde e Indicadores e Dados Básicos 2006. Dados obtidos via internet “<http://www.saude.gov.br>” em 20/10/07 (on-line)
2. Fuchs FD. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 3.ed. Porto Alegre: Artmed;2004.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Complete Version. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
4. Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *B da Saúde da SSMA-RS* 1985;12:2-72
5. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63:473-479.
6. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão* 2006;9:121-157.
7. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, Reconhecimento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:429-33.
8. Matos AC, Ladeia AM. Avaliação de fatores de risco cardiovascular em uma comunidade rural da Bahia.. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:297-302.
9. Gonçalves SC, Silva EOA, Bertoluci C, Manfroi WC, Fuchs FD. Hipertensão arterial não-controlada: causas e condutas. *Hipertensão* 2005;8:56-59.
10. Alderman, M.H.; Budner, N.; Cohen, H.; Lamport, B.; Ooi, W.L. Prevalence Of Drug Resistant Hypertension. *Hypertension* 1988,11 Suppl, 71–75.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997
12. Knight EL, Bohn RL, Wang PS et al. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension* 2001;38:809–814.

13. Rodrigues, C.I.S.; Cadaval, R.A.M.; Almeida, F.A. Hipertensão Arterial Refratária: Uma Visão Geral. *Rev. Bras. Hipertens* 2004,11:218–222.
14. Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med*2003;94: 201–214.
15. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2002;347: 498-504
16. Silva GA, Sander HH, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Conceitos básicos sobre síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *Rev Bras Hipertens* 2009;16:150-7.
17. Bradley DT, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
18. Logan AG, Bradley DT. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Res* 2010;12:182-8.
19. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999, 22:667-689.
20. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med.* 2010;11:441-6.
21. Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lup GYH. Obstrutive sleep apnea and cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2010, 139:7-16.
22. Silverberg D, Oksenberg A, Iaina A - The Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: Let Their Silence Not Be matched by the Silence of the Ordinary Physician. *Arch Intern Med* 1998;158:1272-73
23. Gonçalves SC, Marinez D, Gus M, Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, -Moreira LB , Fuchs SC, Tonelli ACO, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*, 2007;132:1858-1862
24. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1009 –1014.
25. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77:681– 684

26. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
27. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-1137.
28. Zakopoulos N A, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005; 45:505-512.
29. Pickering T G, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
30. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000; 18:847-54
31. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801
32. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *Med J Aust* 2002;176:588-92.
33. Kikuya M, Ohkubo T, Asauama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240-245
34. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population – follow-up results from pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (PAMELA study). *Circulation* 2005;111:1777-83
35. Hansen T W, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C . Ambulatory blood pressure and mortality – A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504
36. Staessen J A, Thijs L, Fagard R, O'Brien E T, Clement D, de Leeuw P W, et al. Predicting cardiovascular blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-46.
37. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.

38. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
39. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Robert Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension*. 2007; 25:1105–87.
40. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
41. Myers MG, Tobe SW, McKay DW, Bolli P, Hemmelgarn BR, McAlister FA. New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension Canadian Hypertension Education Program Recommendations (2005). *Am J Hypertens*. 2005;18:1369–74.
42. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894-900
43. Pickering, TG, Davidson, K, Gerin, W, Schwartz, JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40:795.
44. Bobrie G; Chatellier G; Genes N; Clerson P; Vaur L; Vaisse B; Menard J; Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
45. Fuchs F D, Massierer D, Oliveira A C T, Steinhorst A M P, Ascoli A M, Gus M, Fuchs S C, Moreira L B. Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in clinical setting. *Circulation* 2009;120: S1 163.
46. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24:67-74.
47. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2005 Jul;20:296-300.
48. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 SII 1-18.
49. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M et AL. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individual with and without high 24-h blood pressure: the ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
50. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive

- patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-5.
51. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Eguchi K. Early morning surge in blood pressure. *Blood Pressure Monitoring*. 2001;6:349-53.
 52. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
 53. Parati G. Blood Pressure Variability: Its Measurement And Significance In Hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23 S19-S25
 54. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B, Relationship Between Circadian Blood Pressure Patterns And Progression Of Early Carotid Atherosclerosis. A 3-Years Follow-Up Study. *Circulation* 2000;102:1536-1541.
 55. Parati G, Valenti M. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension* 2006;47:137-138
 56. Mancia P, Prognostic value of long-term blood pressure variability; The evidence is growing. *Hypertension* 2011;57:141-3
 57. Chen W, Srinivasan SR, Ruan L, Mei H, Bereson GS. Adult hypertension is associated with blood pressure variability in childhood in Black and White; The Bogalusa heart study. *Am J Hypertens* 2011;24:77-82
 58. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375: 895–905
 59. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin S. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2442-7
 60. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension*.2000;36:901-906
 61. Pickering Tg, James Gd. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertension* 1994;12 (Suppl1) S29-S33
 62. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154-161.
 63. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Lack of association between blood pressure variability and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens*1998;11: 515–22.

64. Kikuya M, Ohkudo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T et AL. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis – The Ohasama Study. *Hypertension* 2008;52:1045-50.
65. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:1-7.
66. Kristensen K S, Hoegholm A, Bang L E, Gustavsen P H, Poulsen C B. No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and “white coat” effect. *Blood Press Monit* 2001;6:125-31.
67. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JÁ, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005;23:505-11.
68. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Impact of time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;24:2071-2077.
69. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:2244-48.
70. Stamatelopoulos KS, Manios, Barlas G, Koroboki E, Zacharoulis A, Tsivgoulis G et al. Time rate of blood pressure variation is superior to central hemodynamics as an associate of carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2010, 28:51-58.
71. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10-55
72. Gus M, Guerreiro P, Vianna F F, Moreira C, Martins V, Diettrich LB, Moreira L B, Fuchs F D. Taxa de variação da pressão sistólica na MAPA pelo tempo: novo índice de variabilidade da pressão arterial independente da redução da pressão arterial por terapia medicamentosa. In: LXII Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2007, São Paulo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2007;89: 122-122.
73. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE - Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76
74. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB - Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med* 1985;103:190-95
75. Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep Apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-88

76. Young TB, Peppard P, Palta M, et al - Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52
77. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
78. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36
79. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82
80. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
81. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5
82. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
83. WyssJM. Central nervous system in arterial pressure regulation. In Izzo JL, BlackHR, editores. *Hypertension primer*. 3^a Ed. Dallas:Lippincott Williams&Wilkins;2003 p.99-102.
84. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension achievements and perspectives. *Hypertension*2009;54:690-7.
85. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA et al. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988;11:273-81.
86. Grassi G, Cattaneo BM, Servalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68-72.
87. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1613-9.
88. Lorenzi Filho G, Genta PR, Pedrosa RP, Drager LF, Martinez D. Conseqüências cardiovasculares na SAOS. *J Bras Pneumol* 2010;36(supl.2):S38-42.
89. Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, Kozar LF, Lue F, Slutsky AS, Phillipson EA. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.

90. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
91. Lai C J, Yang C C H, Hsu Y Y, Lin Y N, Kuo T B J. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J Appl Physiol* 2006;100:1974-82.
92. Tami ier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pepin JL, Nespoulet H, Thomas RJ, Levy P, Weiss JW. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep and blood pressure. *J Appl Physiol* 2009; 107: 17-24
93. Gilmartin GS, Lynch M, Tami ier R, Weiss W. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H925-31
94. Rauscher H, Popp W, Zwick H - Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992;102:367-71
95. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al - Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-68.
96. Eisenberg E, Zimlichman R, Lavie P. Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.*1990;322:932-3.
97. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, et al - Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993;103:722-27.
98. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG - Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-96
99. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255-62
100. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002;39:496-501.
101. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33
102. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP, Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
103. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but

are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J of Hypert* 1997;10:1319-25

104. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures:an update for 2005. *Sleep* 2005;115:1030-4.
105. Stoohs R, Guilleminault C - MESAM 4: An Ambulatory Device for the Detection of Patients at Risk for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 1992;101:1221-27
106. Mayer P, Meurice JC, Phillip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory based comparisons of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Resp J* 1998;12:770-5
107. Westbrook PR, Levendowski DJ, Cvetinovic M, et al. Description and validation of the apnea risk evaluation system: A novel method to diagnose sleep apnea-hypopnea in the home. *Chest* 2005;128;2166-2175
108. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, et al. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration* 2001;68:307-12
109. Li CK, Flemons WW. State of home sleep studies. *Clin Chest Med* 2003;24:283-95
110. Boehlecke B. Controversies in monitoring and testing for sleep-disordered breathing. *Curr opin Pulm Med* 2001;7:372-80
111. Oliveira ACT, Marinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Silva EOA, Moreira LB, Fuchs FD Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330-336
112. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, O'connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 19–25.
113. Anselm AH, Gauthier N, Beanlands RS, Haddad H. Sleep apnea in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:121-6.
114. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133: 927– 33.
115. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman RW. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261–264

116. 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.
117. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 1990; 97:27-32.
118. Parati G. Blood pressure variability and cardiovascular control mechanisms in hypertension. *Clin Sci* 2003;105:545-7.
119. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van D Borne P J H, Dyken M, Somers V K. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-1077.
120. Leroy M, Surell C V, Pilliere R, Hagenmuller M P, Aegerter P, Raffestin B, Foucher A. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996;28:937-943
121. Planes C, Leroy M, Fayet G, Aegerter P, Foucher A, Raffestin B. Exacerbation of sleep apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002;20:151-57.

Artigo em Inglês - Blood pressure variability is not influenced by the Sleep Apnea Syndrome in patients with hypertension

Ana Maria Pasquali Steinhorst ^{1,2}, Ana Cláudia Tonelli de Oliveira ^{1,2}, Daniela Massierer ^{1,2}, Sandro Cadaval Gonçalves ^{1,2}, Miguel Gus ^{1,2}, Sandra Costa Fuchs ², Leila Beltrami Moreira ², Flávio Danni Fuchs ^{1,2}

1 Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

2 Postgraduate Program in Medicine: Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Address for Correspondence:

Flávio Danni Fuchs, MD, PhD

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brazil

Phone/FAX:+5551-2101 8420

E-mail:ffuchs@hcpa.ufrgs.br

CONFLICT OF INTEREST: None to declare

Abstract

Background The risk of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) for the development of hypertension and cardiovascular disease may be intermediate by influence over autonomic cardiovascular regulation. This study investigated if OSAS influences blood pressure (BP) variability.

Methods In a cross-sectional study, patients with hypertension underwent level III polysomnography by means of a home portable monitor to detect OSAS, (apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 10). BP variability was assessed by the time rate index (the first derivative of BP over time) and standard deviation (SD) of BP measured by 24-h ambulatory blood pressure measurement (ABPM). The association between OSAS, AHI and blood pressure variability was tested by univariate and multivariate methods.

Results: Patients with OSAS (n = 57) were older, had higher blood pressure, and longer duration of hypertension than patients without OSAS (n = 50). There was no consistent association between the diagnosis of OSAS and BP variability assessed by the time-rate index and SD both in the univariate and after adjustment for age, BMI and the respective BP. There was no significant correlation between AHI and the indexes of BP variability in a multiple linear regression model controlling for age, BMI and the corresponding BP.

Conclusion OSAS does not influence blood pressure variability in patients with hypertension.

Key words: blood pressure variability; hypertension; obstructive sleep apnea syndrome

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is the most common sleep disorder (1) and is associated with heart failure (1,3) myocardial ischemia (4), stroke (5), metabolic syndrome(6) and hypertension (7,8). Evidences show that OSAS and hypertension often co-exist not only because they have common risk factors (age, sedentary life style, obesity), but because OSAS contributes to the genesis of hypertension (9). The mechanisms underlining such association are not completely understood, but may rely on abnormalities of the autonomic cardiovascular regulation (9). Abnormalities in autonomic cardiovascular regulation may lead to higher blood pressure variability (10,11), a condition that may also play a role in vascular damage independently of blood pressure levels (12). The potential influence of OSAS over blood pressure variability could be another link between this condition and the incidence of cardiovascular disease.

To the best of our knowledge, there is only one study that apparently has investigated the association between OSAS, hypertension and BP variability (15). In this study all 29 patients had OSAS, and the exposure variables were age (less or more than 50 years) and the presence of hypertension (yes or no). Hypertension was associated with higher BP variability during the episodes of apnea. The design of this study precluded to evaluate the influence of OSAS over BP variability. The influence of OSAS over BP variability in patients with hypertension was therefore not investigated to date.

The precise evaluation of blood pressure variability can be assessed only by intra-arterial measurement (16,17,18). BP measured by Ambulatory Blood Pressure measurement (ABPM) allowed to estimate BP variability by various methods, such as the standard deviation (SD) of 24-hour SBP and DBP and the coefficient of variability

(19,20). The time rate index (the first derivative of SBP over time) is a novel method of assessing the blood pressure variability that has been superior to other indexes in the evaluation of the association of BP variability and increase cardiovascular events (21), increased common carotid artery intima-media thickness (22,23), increment in the left ventricular mass(24), impaired renal function(25) and the Ankle Brachial Index (17).

This study aims to investigate the association between BP variability assessed by the standard deviation (SD) of 24-hour SBP and by the time-rate index, and the diagnostic of OSAS and the apnea-hyponea index(AHI) in patients with hypertension.

METHODS

Patients for this study came from two studies conducted in Hypertension Clinic of the Division of Cardiology of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil) (8, 25). In brief, adult patients with hypertension, with age between 40 to 70 years and body mass index (BMI) between 25 to 40kg/m² were invited to participate. Individuals with clinical events in the previous 6 months (coronary artery disease, heart failure class II NYHA or higher, cerebrovascular disease, renal failure), pulmonary disease being treated with bronchodilators, corticosteroids, or oxygen, and patients with suspicion of secondary hypertension, pregnant women, and individuals not able to perform the tests, were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of our Institution, which is accredited by the Office of Human Research Protections as an Institutional Review Board, and all patients signed a written informed consent for participation.

The 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM) was done using a fully automatic device (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Redmond, WA) programmed to take readings every 15 min from 7:00 AM to 11:00 PM and every 20 min from 11:00 PM to 7:00 AM.

Only patients with at least 70% of valid measurements were included. Blood pressure variability was calculated by the standard deviation of mean (SD) of 24 hours systolic and diastolic blood pressure and by the rate of change of SBP and DPB over time (time rate index) defined as the first derivative values of blood pressures by time. Details of calculation of this index can be found elsewhere (71).

Office BP was measured according to standard guidelines and office hypertension was defined as BP \geq 140/90mmHg; 24-h ABPM hypertension was defined as BP \geq 130/80mmHg.

Patients underwent full night unattended, type 3 portable monitoring, using a device validated in our laboratory (Somnocheck; Weinmann GmbH; Hamburg, Germany) (27). The device has a position sensor, pressure transducer, and pulse oximeter, and was adjusted to the subject's chest using a belt, and nasal cannula was used to record airflow and snoring. This evaluation was performed at the patient's domicile during the usual sleep, mostly between 11:00 PM and 7:00 AM. An experienced board-certified sleep physician analyzed all recordings, and those with <6 h of artifact-free tracings were excluded. Apneas were defined as reductions of tidal volume and/or airflow <10% of baseline for \geq 10 s. Hypopneas were defined as reductions of tidal volume and/or airflow <50% of baseline for \geq 10 s, accompanied by at least 3% desaturation or at a least six-beat-per-minute increase in heart rate for 2 s in the 10 s following the event, indicating autonomic arousal. Apnea-hyponea index (AHI) was calculated as the number of apneas and hypopneas divided by number of hours of artifact-free recording.

The American Academy of Sleep Medicine categorized the severity of OSAS as mild (AHI=5 to 15 events/h), moderate (AHI=15 to 30 events/h) and severe AHI > 30

events/h (28). For the current analysis, we defined the presence of OSAS by $AHI \geq 10$ events/h (29).

STATISTICS

Variability measured by the different indexes and by periods of ABP measurements (24 h, daily and nightly) and other continuous variables, in patients with and without OSAS, were compared by Student *t* test for independent samples. This comparison was repeated in an analysis of covariance (ANCOVA) adjusting for age, body mass index (BMI) and the corresponding blood pressure. Multiple linear regression models, adjusting for age, body mass index (BMI) and the corresponding blood pressure, were used to explore the association between AHI and BP measured at the different periods of monitoring.

The SPSS, version 14 for Window; Chicago, IL, was used for statistical analyses.

RESULTS

Table 1 shows the characteristics of the patients with and without OSAS. As expected, patients with OSAS were older, and had higher BMI and office systolic blood pressure, as well as higher mean blood pressure on 24h ABPM and longer duration of hypertension.

Table 2 presents the comparison of the indexes of BP variation by the presence of OSAS. The only index that was statistically higher in patients with OSAS was the SD of systolic BP during sleep. With adjustment for confounding (table 3) the overall pattern was similar, but only the SD of diastolic blood pressure during sleep was significantly higher in patients with OSAS.

There was no significant correlation between AHI and the indexes of BP variability in the multiple linear regression model controlling for age, BMI and the corresponding blood pressure.

DISCUSSION

In this cross-sectional study of patients with hypertension, classified by the presence or absence of the diagnosis of OSAS, we did not identify a consistent association between the diagnosis of OSAS and BP variability assessed by the time-rate index and by the SD of 24-hBP. There was not also any association between the AHI and any index of blood pressure variability. To the best of our knowledge, this is the first study comparing these indexes in hypertensive patients with and without OSAS.

The rationale for our investigation was the hypothesis that episodes of apnea-hyponea could interfere with sympathetic regulation (14, 30, 31). This influence is the probable mechanism linking OSAS with hypertension. We hypothesized that the influence over sympathetic regulation or other mechanism would determine modification in BP variability. Nonetheless, there was no consistent association between SD of 24h BP and OSAS both in the univariate and multivariate analyses. The crude association of SD of nightly systolic BP and of the adjusted nightly diastolic BP may be due to chance, since there was no consistent trend of association in other periods and with the time-rate index. The possibility that the association could be restricted to the nighttime period cannot be excluded in face of a potential beta error. On the other side, variability assessed by the time-rate index was not associated with OSAS in any period of BP measurement. Since this index has been more consistently associated with evidence of end-organ damage than the SD of the mean (71-25), it is unlikely that the diagnosis of OSAS influences relevantly the BP variability in patients that already are hypertensive.

Some limitations of our investigation should be addressed. The more important was the indirect evaluation of BP variability and not by intra-arterial measurement or

by Finapres. The indirect methods, however, have been able to identify abnormalities of BP variability in a high range of cardiovascular disease (62,23,24,25), and it is unlikely that a relevant influence of OSAS over BP variability assessed by ABPM has been missed. The influence of OSAS over BP variability in normotensive individuals was not investigated and may differ from the findings in patients with hypertension.

In conclusion, in patients with hypertension, OSAS increases blood pressure variability evaluated by the SD deviation of BP measured by ABP monitoring during the nightly time period. This may be another mechanism linking OSAS to cardiovascular disease.

REFERENCES

1. Logan AG, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:182-8.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, O'connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 19–25.
3. Anselm AH, Gauthier N, Beanlands RS, Haddad H. Sleep apnea in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:121-6.
4. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-4.
5. 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.
6. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.*2005;9:211-24.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
8. Gonçalves SC, Matinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study *Chest* 2007;132:1858-62.
9. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373:82-93.
10. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA et al. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988;11:273-81.

11. Grassi G Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension. *Hypertension* 2009;54:690-97.
12. Richter Y, Edelman ER. Cardiology is Flow. *Circulation* 2006;113:2679-82.
13. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-77.
14. Leroy M, Van Surrel C, Pilliere R et al. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996;28:937-43.
15. Planès C, Leroy M, Fayet G. et al Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002;20:151-57.
16. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11:1133–37
17. Parati G, Casadei R, Gropelli A, di Rienzo M, Mancia G: Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989; 13: 747-55
18. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10-55
19. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, ota M, Nagai K et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension.*2000;36:901-906.
20. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154-161.
21. Mena L, Pintos S, Queipo NV, JA Aizpurua, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005 23:505–11.

22. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45: 505-12
23. Stamatelopoulos KS, Manios E, Barlas G, Koroboki E, et al. Time rate of blood pressure variation is superior to central hemodynamics as an associate of carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2010;28:51-58.
24. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;24:2071-77
25. Manios E, Tasagalidis G, Tsivgoulis G, Barlas G et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:2244-48.
26. Oliveira ACT, Fuchs FD et al. Antihypertensive effect of continuous positive airway pressure (CPAP) in resistant hypertensive patients with sleep apnea. Homepage Clinical Trials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929175> Acessado em dezembro 2010.
27. Oliveira ACT, Marinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Silva EOA, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330-336
28. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999, 22:667-689
29. Logan AG, Porlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277

30. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
31. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.

Table 1 – Characteristics of the population with and without OSAS

Variables	With OSAS (n=57)	Without OSAS (n=50)	P
Women	32 (46.4)	37 (53.6)	0.07
Age (years)	60.5 ± 6.8	56.6 ± 7.6	0.006
BMI (kg/m ²)	30 ± 4.0	28.23 ± 3.5	0.02
Systolic BP in Office (mmHg)	155.5 ± 19.6	145.5 ± 24.1	0.02
Diastolic BP in Office (mmHg)	89 ± 13.7	87.2 ± 15.1	0.6
Hypertension on 24-h ABPM	40(60.6)	26(39.4)	0.07
24-hour SBP (mmHg)	139.6 ± 22.0	131.9 ± 16.8	0.04
24-hour DBP (mmHg)	83.4 ± 13.8	80.2 ± 10.6	0.1
AHI (episodes/h)	23.1 ± 12.8	4.6 ± 2.9	<0.001
Diabetes Mellitus	16 (28.1)	6 (12.0)	0.05
Duration of hypertension (years)	18.3 ± 6.6	15.1 ± 6.6	0.01
Antihypertensive drugs	3.3 ± 0.9	2.9 ± 1.0	0.04

Data are presented as No. (%) or mean ±SD

Table 2 – Distribution (mean \pm SD) of the indexes of blood pressure variability evaluated by the two methods by periods of ABP monitoring

Variables	With OSAS (n=57)	Without OSAS (n=50)	<i>P</i>
Time Rate SBP 24h (mmHg/min)	0.64 \pm 0.1	0.62 \pm 0.1	0.68
Time Rate SBP Day (mmHg/min)	0.78 \pm 0.2	0.77 \pm 0.2	0.93
Time Rate SBP Sleep (mmHg/min)	0.51 \pm 0.2	0.45 \pm 0.2	0.18
Time Rate DBP 24h (mmHg/min)	0.51 \pm 0.1	0.49 \pm 0.1	0.42
Time Rate DBP Day (mmHg/min)	0.60 \pm 0.1	0.58 \pm 0.1	0.66
Time Rate DBP Sleep (mmHg/min)	0.42 \pm 0.1	0.39 \pm 0.1	0.24
SD Systolic BP 24h (mmHg)	15.6 \pm 4.4	16.1 \pm 3.9	0.6
SD Systolic BP Day (mmHg)	14.6 \pm 4.0	14.4 \pm 4.3	0.8
SD Systolic BP Sleep (mmHg)	12.0 \pm 4.0	10.3 \pm 2.9	0.02
SD Diastolic BP 24h (mmHg)	11.5 \pm 3.0	11.5 \pm 2.5	0.99
SD Diastolic BP Day (mmHg)	10.1 \pm 2.5	10.1 \pm 2.7	0.86
SD Diastolic BP Sleep (mmHg)	10.1 \pm 6.7	8.3 \pm 2.1	0.07

SD – standard deviation

Table 3. Distribution (mean \pm SE) of the indexes of blood pressure variability evaluated by the two methods by periods of ABP monitoring, adjusted for age, BMI and the respective blood pressure

Variables	OSAS (n=57)	Without OSAS (n=50)	P
Time Rate 24h SBP (mmHg/min)	0.62 \pm 0.02	0.64 \pm 0.02	0.65
Time Rate Daytime SBP (mmHg/min)	0.75 \pm 0.03	0.79 \pm 0.03	0.54
Time Rate Sleep SBP (mmHg/min)	0.49 \pm 0.02	0.47 \pm 0.03	0.55
Time Rate 24h DBP (mmHg/min)	0.51 \pm 0.02	0.50 \pm 0.02	0.81
Time Rate Daytime DBP (mmHg/min)	0.59 \pm 0.02	0.60 \pm 0.02	0.85
Time Rate Sleep DBP (mmHg/min)	0.42 \pm 0.02	0.38 \pm 0.02	0.07
SD Systolic BP 24h (mmHg)	15.4 \pm 0.5	16.3 \pm 0.5	0.26
SD Systolic BP Day (mmHg)	14.3 \pm 0.5	14.6 \pm 0.5	0.71
SD Systolic BP Sleep (mmHg)	11.7 \pm 0.4	10.6 \pm 0.5	0.14
SD Diastolic BP 24h (mmHg)	11.4 \pm 0.3	11.6 \pm 0.3	0.79
SD Diastolic BP Daytime (mmHg)	10 \pm 0.3	10.2 \pm 0.3	0.72
SD Diastolic BP Sleep (mmHg)	10.4 \pm 0.7	8.0 \pm 0.7	0.02

\pm Std. Error

Artigo em Português - A Síndrome de Apnéia do Sono não influencia a variabilidade da pressão arterial em pacientes com hipertensão

Ana Maria Pasquali Steinhorst ^{1,2}, Ana Cláudia Tonelli de Oliveira ^{1,2}, Daniela Massierer ^{1,2}, Sandro Cadaval Gonçalves ^{1,2}, Miguel Gus ^{1,2}, Sandra Costa Fuchs ², Leila Beltrami Moreira ², Flávio Danni Fuchs ^{1,2}

1 Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

2 Programa de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Endereço para Correspondência:

Flávio Danni Fuchs, MD, PhD

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brasil

Phone/FAX:+5551-2101 8420

E-mail:ffuchs@hcpa.ufrgs.br

CONFLITO DE INTERESSE: nenhum a declarar

Resumo

Introdução: O desenvolvimento de hipertensão arterial e doença cardiovascular relacionado à síndrome das apnéia obstrutiva do sono (SAOS) parece estar relacionado a alterações sobre a regulação autonômica cardiovascular. Este estudo investigou se a SAOS influencia a variabilidade da pressão arterial (PA).

Métodos: Estudo transversal, com pacientes hipertensos que foram submetidos à polissonografia nível III, por meio de um monitor portátil de uso domiciliar para detectar SAOS (índice de apnéia-hipopnéia (IAH) ≥ 10). A variabilidade da PA foi avaliada pela taxa de variação da pressão arterial no tempo (índice “time rate” - a primeira derivada da pressão arterial ao longo do tempo) e desvio padrão (DP) da PA obtidos dos dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Análises univariadas e multivariadas foram utilizadas para testar a associação entre a SAOS, IAH e variabilidade da pressão arterial.

Resultados: Os pacientes com SAOS (n = 57) eram mais velhos, apresentavam pressão arterial mais elevada e maior duração da hipertensão do que pacientes sem SAOS (n = 50). Não houve nenhuma associação consistente entre o diagnóstico de SAOS e variabilidade da PA aferida pelo DP e pela taxa de variação da PA no tempo, tanto na análise univariada como após o ajuste para idade, IMC e respectiva medida de PA na MAPA. Não houve correlação significativa entre o AIH e os índices de variabilidade da PA em um modelo de regressão linear múltipla, controlando para idade, IMC e PA correspondente.

Conclusão: SAOS não influenciou a variabilidade da pressão arterial, aferida por estes métodos, em pacientes com hipertensão.

Palavras-chave: variabilidade da pressão arterial, hipertensão, síndrome da apnéia obstrutiva do sono

INTRODUÇÃO

A síndrome das apneias obstrutivas do sono (SAOS) é o distúrbio do sono mais comum (1) e está associado a insuficiência cardíaca (2, 3), isquemia miocárdica (4), acidente vascular cerebral (5), síndrome metabólica (6) e hipertensão (7,8) . Evidências mostram que a SAOS e hipertensão muitas vezes co-existem não só por apresentarem fatores de risco comuns (ex. idade e obesidade), mas porque a SAOS contribui para a gênese da hipertensão arterial (9). Os mecanismos subjacentes a tal associação não estão plenamente esclarecidos, mas parecem relacionar-se a anormalidades da regulação autonômica cardiovascular (9). Tais alterações podem levar a uma maior variabilidade da pressão arterial (10,11), uma condição que também desempenha um papel no dano vascular, independentemente dos níveis absolutos de pressão arterial(12). A potencial influência da SAOS sobre a variabilidade da pressão arterial pode ser um elo entre esta condição e a incidência de doenças cardiovasculares.

Um estudo aparentemente investigou a associação entre a SAOS, hipertensão arterial e variabilidade da PA (15). Neste estudo, todos os 29 pacientes apresentavam SAOS, e as variáveis de exposição foram: idade (inferior ou superior a 50 anos) e a presença de hipertensão arterial (sim ou não). A hipertensão foi associada a uma maior variabilidade da PA durante os episódios de apnéia. O desenho deste estudo impossibilitou avaliar a influência da SAOS sobre a variabilidade da PA. A influência da SAOS sobre a variabilidade da PA em pacientes com hipertensão não foi, portanto, completamente elucidada até o momento.

A avaliação precisa da variabilidade da pressão arterial só pode ser feita através da medida intra-arterial (16,17,18). A pressão arterial avaliada pela MAPA permite estimar a variabilidade da PA através de vários métodos, tais como o desvio padrão (DP) da PAS e PAD de 24 horas e do coeficiente de variação (19,20). A taxa de variação da pressão arterial no tempo (a primeira derivada da PA ao longo do tempo) é um novo método de avaliação da variabilidade da pressão arterial que foi superior a outros índices na avaliação da associação da variabilidade da PA e o aumento de eventos cardiovasculares (21), aumento da espessura médio-intimal da carótida comum (22,23), crescimento da massa ventricular esquerda (24), insuficiência renal (25) e o índice tornozelo braquial (17).

Este estudo tem como objetivo investigar a associação entre a variabilidade da pressão arterial avaliada pelo desvio-padrão (DP) da PA de 24 horas e pela taxa de variação da pressão arterial no tempo (“time rate”), e o diagnóstico da SAOS bem como o índice de apnéia hipopnéia (IAH) em pacientes com hipertensão.

MÉTODOS

Os pacientes deste estudo são oriundos de dois estudos realizados no Ambulatório de Hipertensão da Divisão de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brasil) (8, 25). Em resumo, pacientes hipertensos, com idade entre 40 e 70 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 25 a 40kg/m² foram convidados a participar. Indivíduos com eventos clínicos nos últimos seis meses (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca classe II da NYHA ou superior, doença cerebrovascular, insuficiência renal), doença pulmonar em tratamento com broncodilatadores, corticóides, ou oxigênio, e os pacientes com suspeita de hipertensão secundária, gestantes e indivíduos incapazes de realizar os testes, foram excluídos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição, que é credenciado pelo Instituto de Pesquisa com Seres Humanos Proteções como Institutional Review Board, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi realizada por um dispositivo automático (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Redmond, WA), programado para fazer leituras a cada 15 min 07h00 – 23h00 e a cada 20 minutos a partir de 23h00-7h00. Somente os pacientes com pelo menos 70% das medidas válidas foram incluídos. A variabilidade da pressão arterial foi calculada pelo desvio padrão da média (DP) de 24 horas da pressão arterial sistólica e diastólica e pela taxa de variação da PAS e da PAD ao longo do tempo (taxa de variação da pressão arterial no tempo – índice “time rate”), definidos como os valores da primeira derivada da pressão arterial pelo tempo . Detalhes do cálculo desse índice pode ser encontrado em estudo prévios (18).

A pressão arterial de consultório foi avaliada de acordo com as diretrizes padrão e definida hipertensão de consultório como PA \geq 140/90 mmHg e hipertensão na MAPA como PA \geq 130/80mmHg.

Os pacientes foram submetidos a polissonografia portátil em seu próprio domicílio, durante o sono habitual, em geral das 23h00 as 7h00, usando um dispositivo validado em nosso laboratório (Somnocheck; Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha) (27). O aparelho possui um sensor de posição, transdutor de pressão e oxímetro de pulso e é ajustado ao peito do paciente utilizando um cinto e cateter nasal para registrar o fluxo de ar. Um médico experiente na avaliação de polissonografia avaliou todas as gravações, e aqueles com menos de 6 h de traçados artefato-livre foram excluídos. As apnéias foram definidas como reduções do volume corrente e / ou fluxo aéreo menor que 10% do valor basal por mais de 10 segundos (s). Hipopnéias foram definidas como reduções do volume corrente e / ou fluxo aéreo a menos de <50% do basal por mais de 10 s, acompanhados por pelo menos 3% de dessaturação ou um aumento de frequência cardíaca de pelo menos seis batidas por minuto durante 2 s nos 10 s após o evento, indicando excitação autonômica. O índice de apneias e hipopnéias (IAH) foi calculado como o número de apnéias e hipopnéias dividido pelo número de horas de sono.

A Academia Americana de Medicina do Sono classifica a intensidade da SAOS em leve (IAH = 5 a 15 eventos / h), moderada (IAH = 15 a 30 eventos / h) e grave IAH > 30 eventos / h (28). Para a análise atual, a presença de SAOS foi definida pelo IAH \geq 10 eventos / h (29).

ESTATÍSTICA

A variabilidade aferida pelos diferentes índices e por períodos de avaliação da MAPA (24 h, diurno e noturno) e outras variáveis contínuas, em pacientes com e sem SAOS, foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Esta comparação foi repetida em uma análise de covariância (ANCOVA) com ajuste para idade, índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial correspondente. Modelos de regressão linear múltipla, ajustando para idade, índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial correspondente, foram utilizados para explorar a associação entre o IAH e a PA avaliada nos diferentes períodos de acompanhamento.

O SPSS, versão 14 para Windows, Chicago, IL, foi utilizado para análises estatísticas.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes com e sem SAOS. Observamos que os pacientes com SAOS eram mais velhos e tinham maior IMC e pressão arterial sistólica de consultório, bem como aumento da pressão arterial média nas 24h na MAPA e maior tempo de diagnóstico de hipertensão. A Tabela 2 apresenta a comparação dos índices de variação da PA pela presença de SAOS. O único índice que foi estatisticamente significativo em pacientes com SAOS foi o DP da PAS no sono. Com o ajuste para fatores de confusão (tabela 3) o padrão geral é semelhante, mas apenas SD de pressão arterial diastólica durante o sono foi significativamente maior nos pacientes com SAOS. Não houve correlação significativa entre as AIH e os índices de variabilidade da PA no modelo de regressão linear múltipla, controlando para idade, IMC e pressão arterial correspondente.

DISCUSSÃO

Neste estudo transversal de pacientes com hipertensão, classificados pela presença ou ausência do diagnóstico de SAOS, não identificamos uma associação consistente entre o diagnóstico da SAOS e variabilidade da PA avaliada pelo “time-rate” e pelo desvio padrão da PA de 24h. Não houve também nenhuma associação entre o IAH e qualquer índice de variabilidade da pressão arterial. Este é o primeiro estudo a comparar esses índices em pacientes hipertensos com e sem SAOS.

A justificativa para a nossa investigação foi a hipótese de que episódios de apnéia/hipopnéia poderia interferir com a regulação simpática (14,30,31). Essa influência é o provável mecanismo ligando SAOS com hipertensão. Nossa hipótese é que a influência sobre o tônus simpático ou outro mecanismo poderia determinar alteração na variabilidade da PA. No entanto, não houve associação consistente entre o DP da PA de 24h e SAOS tanto na análise univariada como na multivariada. A associação bruta do DP noturno da PA sistólica e da diastólica após ajuste, pode ser devido ao acaso, já que não houve tendência consistente de associação em outros períodos e com o “time rate”. A possibilidade de que a associação poderia ser restrita ao período noturno não pode ser excluída diante de um erro beta potencial. Por outro lado, a variabilidade avaliada pelo “time rate” não foi associada com SAOS em qualquer período da aferição da PA. Uma vez que este índice tem sido mais consistentemente associado com a evidência de dano em órgão alvo do que o DP

da média (18-25), é improvável que o diagnóstico de SAOS influencie de forma relevante a variabilidade da PA em pacientes que já são hipertensos.

Algumas limitações da nossa investigação devem ser abordadas. O mais importante foi a avaliação indireta da variabilidade da PA e não por meio intra-arterial ou por Finapress. Os métodos indiretos, no entanto, têm sido capazes de identificar alterações da variabilidade da PA em diversas doenças cardiovasculares (20,23,24,25), e é improvável que uma influência relevante da SAOS sobre BP variabilidade, avaliada pela MAPA, não tenha sido identificada. A influência da SAOS sobre a variabilidade da PA em indivíduos normotensos, como grupo controle, não foi investigada e pode ser diferente dos achados em pacientes com hipertensão.

Em conclusão, a SAOS não influencia a variabilidade da pressão arterial avaliada por índices calculados a partir da MAPA em pacientes com hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Logan AG, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:182-8
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, O'connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 19–25.
3. Anselm AH, Gauthier N, Beanlands RS, Haddad H. Sleep apnea in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23(2):121-6.
4. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133: 927– 33.
5. 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.
6. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.*2005;9(3):211-24.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
8. Gonçalves SC, Matinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study *Chest* 2007;132(6):1858-62.
9. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373:82-93.
10. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA et al. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988;11:273-81.

11. Grassi G Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension. *Hypertension* 2009;54:690-97.
12. Richter Y, Edelman ER. Cardiology is Flow. *Circulation* 2006;113:2679-82.
13. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-77.
14. Leroy M, Van Surrel C, Pilliere R et al. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996;28:937-43.
15. Planès C, Leroy M, Fayet G. et al Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002;20:151-57.
16. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11:1133–37
17. Parati G, Casadei R, Gropelli A, di Rienzo M, Mancia G: Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989; 13: 747-55
18. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10-55
19. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, ota M, Nagai K et al. Prognostic Significance of blood Pressure and Heart Rate Variabilities. *Hypertension.*2000;36:901-906.
20. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154-161.
21. Mena L, Pintos S, Queipo NV, JA Aizpurua, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005 23:505–11.

22. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45: 505-12
23. Stamatelopoulos KS, Manios E, Barlas G, Koroboki E, et al. Time rate of blood pressure variation is superior to central hemodynamics as an associate of carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2010;28:51-58.
24. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;24:2071-77
25. Manios E, Tasagalos G, Tsivgoulis G, Barlas G et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:2244-48.
26. Oliveira ACT, Fuchs FD et al. Antihypertensive effect of continuous positive airway pressure (CPAP) in resistant hypertensive patients with sleep apnea. Homepage Clinical Trials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929175> Acessado em dezembro 2010.
27. Oliveira ACT, Marinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Silva EOA, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330-336
28. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999, 22:667-689
29. Logan AG, Porlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277

30. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
31. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.

Tabela 1 - Características da população com e sem SAOS

Variáveis	Com SAOS	Sem SAOS	P
	(n=57)	(n=50)	
Mulheres	32 (46.4)	37 (53.6)	0.07
Idade (anos)	60.5 ± 6.8	56.6 ± 7.6	0.006
IMC (kg/m ²)	30 ± 4.0	28.23 ± 3.5	0.02
PA Sistólica consultório (mmHg)	155.5 ± 19.6	145.5 ± 24.1	0.02
PA Diastólica consultório (mmHg)	89 ± 13.7	87.2 ± 15.1	0.6
Hipertensão na MAPA 24-h	40(60.6)	26(39.4)	0.07
PAS 24-h (mmHg)	139.6 ± 22.0	131.9 ± 16.8	0.04
PAD 24-h (mmHg)	83.4 ± 13.8	80.2 ± 10.6	0.1
IAH (episodes/h)	23.1 ± 12.8	4.6 ± 2.9	<0.001
Diabetes Mellitus	16 (28.1)	6 (12.0)	0.05
Tempo de hipertensão (anos)	18.3 ± 6.6	15.1 ± 6.6	0.01
Antihipertensivos (n ^o)	3.3 ± 0.9	2.9 ± 1.0	0.04

Dados são apresentados em No. (%) ou media±DP

Tabela 2 - Distribuição (média \pm DP) dos índices de variabilidade da pressão arterial avaliada pelos dois métodos, por períodos da MAPA

Variáveis	Com SAOS (n=57)	Sem SAOS (n=50)	P
Time Rate PAS 24h (mmHg/min)	0.64 \pm 0.1	0.62 \pm 0.1	0.68
Time Rate PAS Dia (mmHg/min)	0.78 \pm 0.2	0.77 \pm 0.2	0.93
Time Rate PAS Sono (mmHg/min)	0.51 \pm 0.2	0.45 \pm 0.2	0.18
Time Rate PAD 24h (mmHg/min)	0.51 \pm 0.1	0.49 \pm 0.1	0.42
Time Rate PAD Dia (mmHg/min)	0.60 \pm 0.1	0.58 \pm 0.1	0.66
Time Rate PAD Sono (mmHg/min)	0.42 \pm 0.1	0.39 \pm 0.1	0.24
DP PA Sistólica 24h (mmHg)	15.6 \pm 4.4	16.1 \pm 3.9	0.6
DP PA Sistólica Dia (mmHg)	14.6 \pm 4.0	14.4 \pm 4.3	0.8
DP PA Sistólica Sono (mmHg)	12.0 \pm 4.0	10.3 \pm 2.9	0.02
DP PA Diastólica 24h (mmHg)	11.5 \pm 3.0	11.5 \pm 2.5	0.99
DP PA Diastólica Dia (mmHg)	10.1 \pm 2.5	10.1 \pm 2.7	0.86
DP PA Diastólica Sono (mmHg)	10.1 \pm 6.7	8.3 \pm 2.1	0.07

DP – desvio padrão

Tabela 3 - Distribuição (média \pm EP) dos índices de variabilidade da pressão arterial avaliada pelos dois métodos, por períodos da MAPA, ajustado para idade, IMC e respectiva medida de pressão arterial

Variáveis	Com SAOS (n=57)	Sem SAOS (n=50)	P
Time Rate PAS 24h (mmHg/min)	0.62 \pm 0.02	0.64 \pm 0.02	0.65
Time Rate PAS Dia (mmHg/min)	0.75 \pm 0.03	0.79 \pm 0.03	0.54
Time Rate PAS Sono (mmHg/min)	0.49 \pm 0.02	0.47 \pm 0.03	0.55
Time Rate PAD 24h (mmHg/min)	0.51 \pm 0.02	0.50 \pm 0.02	0.81
Time Rate PAD Dia (mmHg/min)	0.59 \pm 0.02	0.60 \pm 0.02	0.85
Time Rate PAD Sono (mmHg/min)	0.42 \pm 0.02	0.38 \pm 0.02	0.07
DP PA Sistólica 24h (mmHg)	15.4 \pm 0.5	16.3 \pm 0.5	0.26
DP PA Sistólica Dia (mmHg)	14.3 \pm 0.5	14.6 \pm 0.5	0.71
DP PA Sistólica Sono (mmHg)	11.7 \pm 0.4	10.6 \pm 0.5	0.14
DP PA Diastólica 24h (mmHg)	11.4 \pm 0.3	11.6 \pm 0.3	0.79
DP PA Diastólica Dia (mmHg)	10 \pm 0.3	10.2 \pm 0.3	0.72
DP PA Diastólica Sono (mmHg)	10.4 \pm 0.7	8.0 \pm 0.7	0.02

\pm Std. Error