



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Nádia Maria Lopes Amorim

**Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em
pacientes com hipertensão arterial resistente**

Rio de Janeiro

2013

Nádia Maria Lopes Amorim

**Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em
pacientes com hipertensão arterial resistente**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Felipe Sanjuliani

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

A524 Amorim, Nádia Maria Lopes.
Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em pacientes
com hipertensão arterial resistente / Nádia Maria Lopes
Amorim. – 2013.
117f.

Orientador: Antonio Felipe Sanjuliani.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em
Ciências Médicas.

1. Apneia do sono tipo obstrutiva. 2. Hipertensão. 3.
Endotélio. I. Sanjuliani, Antonio Felipe. II. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

CDU 616.211-008.4

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Nádia Maria Lopes Amorim

**Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em
pacientes com hipertensão arterial resistente**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 21 de Junho de 2013.

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Felipe Sanjuliani
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof. Dr. Sergio Girão Barroso
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

À todos aqueles que acreditam que fazer ciência é muito mais do que obter um título, independente da formação. Àqueles que se dedicam com afinco ao que acreditam contribuir para um mundo melhor.

Dedico também à minha família, e ao meu marido Leonardo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido, pelo carinho e todo esforço empenhado me permitindo dedicação exclusiva ao mestrado, tornando possível essa conquista.

Agradeço aos meus pais, José Maurício e Maria Tereza, pelo carinho e incentivo. Agradeço às minhas irmãs Lara, Mara e Natália pelo incentivo constante.

À minha grande amiga Cristiane Moulin, incentivadora e intermediária da minha chegada à UERJ.

Agradeço ao meu orientador, Professor Felipe, por ter acreditado e me acolhido como sua aluna.

À Márcia, por quem eu tenho profunda admiração, muitas vezes chamada por mim de professora, tia ou chefinha, por todo apoio e auxílio desde o início até os “finalmentes”, na revisão da dissertação.

Às amigas Luciene Araújo e Júlia Fernandes, pela amizade e parceria constante nos projetos.

À Fabiana Bassan e Thaís Ferreira, pela amizade e pela ajuda.

À Lívia Nogueira, pelas caronas, pela amizade (inclui ouvidos) e toda ajuda com a dissertação.

Ao Alex e Tainah, novos amigos os quais eu tenho imenso carinho.

À Eliane Soares, carinhosamente chamada de “patrimônio da UERJ” pela eficiência e ajuda durante todos esses anos.

À querida Fátima Machado, pela amizade sincera.

À Lourdes e Débora, grandes biólogas sempre presentes, que contribuíram para a realização da pesquisa.

Aos pacientes voluntários da pesquisa, pela disponibilidade e compromisso.

Ao querido Professor Fernando Rodrigues (Reitoria), grande exemplo, pela amizade sincera, e por todas as caronas e conversas agradáveis.

A todos aqueles que acreditaram e torceram por mim, mesmo que de longe. E àqueles também que duvidaram da minha capacidade e perseverança, e que nem sempre quiseram meu bem. Vocês só me deram mais força pra continuar.

À Deus, que mesmo escondido, distante, sempre esteve ao meu lado.

Viver, e não ter a vergonha de ser feliz.
Cantar a beleza de ser um eterno aprendiz.
Eu sei que a vida podia ser bem melhor,
Mas isso não impede que eu repita:
É bonita! É bonita! E é bonita!

Gonzaguinha

RESUMO

AMORIM, Nádia Maria Lopes. *Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em pacientes com hipertensão arterial resistente*. 2013. 117f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é considerada um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. Existem evidências de que indivíduos com apneia obstrutiva do sono podem apresentar elevação nos mediadores inflamatórios, alterações no perfil metabólico, aumento na atividade do sistema nervoso simpático, com consequente elevação da pressão arterial e disfunção endotelial. Nos últimos anos, inúmeros estudos tem apontado a AOS como um dos fatores responsáveis pela hipertensão resistente. O objetivo do estudo foi avaliar a presença da apneia obstrutiva do sono e o comportamento da função endotelial em pacientes com hipertensão resistente, comparando com hipertensos apresentando pressão arterial controlada com até 3 classes diferentes de fármacos anti-hipertensivos. Trata-se de um estudo transversal com 40 pacientes hipertensos: 20 com hipertensão arterial resistente (HAR) e 20 com pressão arterial controlada por medicação (hipertensão arterial controlada; HAC), sem distinção de raça ou gênero, com idade entre 18 e 75 anos. A pressão arterial casual e a monitorização ambulatorial da pressão arterial foram aferidas por método oscilométrico em aparelhos automáticos. A função endotelial e a presença da apneia obstrutiva do sono foram avaliadas através da tonometria arterial periférica pelos equipamentos Endo-PAT2000[®] e o aparelho portátil Watch-PAT200[®], respectivamente. A avaliação antropométrica foi realizada através das aferições das circunferências da cintura e do pescoço, índice de massa corporal (IMC), e relação cintura-estatura. A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica BIODYNAMICS[®] 450. As análises estatísticas foram realizadas pelo software GraphPad PRISM, versão 6.01. A prevalência de AOS no grupo com HAR foi de 85% (Índice de apneia-hipopneia [AHI]= 12,39±1,89) e de 80% no grupo com HAC (AHI =20,74±4,69), sendo mais frequente em homens (p=0,04; OR=3,86; 95% IC 0,99 a 14,52). Os dois grupos apresentaram valores semelhantes das variáveis antropométricas avaliadas. A função endotelial avaliada pelo índice de hiperemia reativa foi similar nos dois grupos (grupo HAR: 1,88±0,09 vs. grupo HAC: 2,03±0,09; p=0,28). Apesar do número de dessaturações de oxigênio >4% ter apresentado diferença significativa entre os grupos (grupo HAR: 28,75±5,08 vs. grupo HAC: 64,15±16,97; p=0,04), o tempo total de sono (grupo HAR: 309,5±15,27 vs. grupo HAC: 323,3±18,74 min) e a saturação mínima da oxi-hemoglobina (grupo HAR: 87,8±0,85 vs. grupo HAC: 83,3±2,37%) não mostraram essa diferença. Considerando todos os pacientes hipertensos, o AHI apresentou correlação significativa com o peso corporal (r=0,51; p=0,0007), o IMC (r=0,41; p=0,007), a circunferência da cintura (r=0,44; p=0,005), a circunferência do pescoço (r=0,38; p=0,01) e a relação cintura-estatura (r=0,39; p=0,01). Os pacientes sem AOS em comparação com os pacientes com AOS, apresentaram risco significativamente menor de apresentar comprometimento da função endotelial (OR=0,17; 95% IC 0,04-0,72; p=0,03). Os achados do presente estudo sugerem que a prevalência de AOS em pacientes com hipertensão resistente é elevada, porém semelhante a de indivíduos com hipertensão controlada. Pacientes com hipertensão resistente e controlada não apresentaram diferenças significativas em relação à função endotelial. A gravidade de AOS no grupo total de hipertensos se associou com maior risco de comprometimento da função endotelial.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Hipertensão arterial resistente. Disfunção endotelial.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is considered an independent risk factor for cardiovascular disease. There is evidence that individuals with OSA may have increased inflammatory mediators, changes in the metabolic profile, increased sympathetic activity with consequent elevation of blood pressure (BP) and endothelial dysfunction. Resistant hypertension (RH) is defined as uncontrolled blood pressure (BP \geq 140/90mmHg) despite the current use of three hypotensive drugs at full doses, including a diuretic, or the need for >3 medications to control BP. OSA has been reported as the most common secondary cause of high blood pressure maintenance. The objective was to determine the prevalence of OSA and verify its association with endothelial function and anthropometric parameters in patients with resistant hypertension (RHGroup) and BP controlled by medication (CHGroup). It was a cross-sectional study involving 40 hypertensive patients (20 in RHG and 20 in CHG), aged between 18 and 75 years. Endothelial function and OSA were assessed by peripheral arterial tonometry. BP was measured by oscillometric method on automatic device. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT2000 and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT200. Anthropometric evaluation was performed through measurements of waist (WaC), hip and neck circumference (NC), BMI, waist to height ratio (WHtR), and body composition assessed by bioelectrical impedance. Patients were generally late middle-aged (54.95 ± 2.39 in the RH group and 56.15 ± 2.42 in the controlled hypertension [CH] group). The prevalence of OSA in RHG was 85% (17 of 20) [apnea-hypopnea index= 12.39 ± 1.89], and 80% (16 of 20) in CHG (AHI= 20.74 ± 4.69) and it was more frequent in men (93.7% [15 of 16] vs 75% [16 of 24]; $p=0.04$, $OR=3.86$; 95% IC 0.99 to 14.92). Both groups presented similar anthropometric parameters values. Endothelial function evaluated by reactive hyperemia index was similar in both groups (RHG: 1.88 ± 0.09 vs CHG: 2.03 ± 0.09 ; $p=0.28$). Although we found differences in oxygen desaturation $> 4\%$ (RHG: 28.75 ± 5.08 vs CHG: 64.15 ± 16.97 , $p = 0.04$), total sleep time (RHG: 309.5 ± 15.27 vs CHG: 323.3 ± 18.74 min) and minimum saturation (RHG: 87.8 ± 0.85 vs CHG: $83.3 \pm 2.37\%$) was not different. In general, OSA was correlated with weight ($r = 0.51$, $p = 0.0007$), BMI ($r = 0.41$, $p = 0.0078$), WaC ($r = 0.44$, $p = 0.005$), NC ($r = 0.38$, $p = 0.01$) and WHtR ($r = 0.39$, $p = 0.01$) and independently associated with impairment of endothelial function ($p = 0.0297$, $OR = 0.17$, 95% CI 0.04 to 0.72). In conclusion, the findings of this study show high prevalence of OSA in patients with resistant hypertension, similar to that of controlled hypertension group. There were no significant differences in endothelial function between resistant and controlled hypertension patients. The presence of OSA in the total group of hypertensive patients was associated with increased risk of impaired endothelial function.

Keywords: Obstructive sleep apnea. Resistant hypertension. Endothelial dysfunction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Possibilidades de diagnóstico, de acordo com as medidas de pressão arterial casual e monitorização ambulatorial da pressão arterial na vigília ou monitorização residencial da pressão arterial.	21
Figura 2 - Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e suas diferentes causas no Brasil, em 2007	23
Figura 3 - Prevalência de causas secundárias associadas à hipertensão resistente.....	26
Figura 4 - Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na etiologia da hipertensão induzida pela AOS.....	30
Figura 5 - Uma proposta de caminho fisiopatológico para ativação do SNS e desenvolvimento de HAR.	31
Figura 6 - Esquema dos mecanismos potenciais da disfunção endotelial mediada por estresse oxidativo.....	36
Figura 7 - Desenho do estudo completo do ReHOT.	44
Figura 8 - Foto ilustrativa do Watch-PAT200 [®] e seus canais de ação.	49
Figura 9 - Foto ilustrativa do uso do EndoPAT2000 [®] e exibição do relatório.	50
Figura 10 - Sinal emitido pela Tonometria Arterial Periférica (PAT).	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência de apneia obstrutiva do sono entre homens e mulheres, nos diferentes grupos de hipertensão..	58
Gráfico 2 - Função endotelial nos diferentes tipos de hipertensão arterial.....	60
Gráfico 3 - Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e índice de hiperemia reativa (RHI), em pacientes hipertensos.....	60
Gráfico 4 - Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e peso, em pacientes hipertensos resistentes..	62
Gráfico 5 - Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e índice de massa corporal (IMC), em pacientes hipertensos resistentes.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos recentes de prevalência da apneia obstrutiva do sono em diferentes grupos étnicos	18
Tabela 2 – Características dos pacientes, de acordo com o tipo de hipertensão.....	53
Tabela 3 – Variáveis antropométricas e de composição corporal dos pacientes, de acordo com o tipo de hipertensão.	54
Tabela 4 – Valores médios da pressão arterial em consultório, MAPA e da frequência cardíaca, de acordo com o tipo de hipertensão.....	55
Tabela 5 – Ocorrência do descenso noturno pela MAPA, segundo o tipo de hipertensão.....	55
Tabela 6 – Apresentação no formato 2x2 dos valores para testes diagnósticos por tipo de questionário, separados pelo tipo de hipertensão.	56
Tabela 7 – Prevalência de apneia obstrutiva do sono entre homens e mulheres, por tipo de hipertensão.....	58
Tabela 8 – Média do índice de apneia-hipopneia entre homens e mulheres, por tipo de hipertensão.....	58
Tabela 9 – Variáveis obtidas através do estudo do sono através do WatchPAT, de acordo com o tipo de hipertensão.	59
Tabela 10 – Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre todos os pacientes hipertensos.....	61
Tabela 11 – Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre os hipertensos resistentes.....	63
Tabela 12 – Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre os pacientes controlados.....	63
Tabela 13 – <i>Odds ratio</i> (IC95%) para prevalência de hipertensão resistente, disfunção endotelial, obesidade, obesidade abdominal e circunferência do pescoço, de acordo com a presença de AOS.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AHI	<i>Apnea and hipopnea index</i> (Índice de apneia-hipopneia)
AVE	Acidente vascular encefálico
BH ₄	Tetrahidrobiopterina
BIA	Bioimpedância elétrica
CC	Circunferência da cintura
cGMP	Monofosato cíclico de guanosina
CP	Circunferência do pescoço
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (Pressão positiva contínua nas vias aéreas)
CQ	Circunferência do quadril
DAC	Doença arterial coronariana
DBH	Diretrizes Brasileira de Hipertensão
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ENDO-1	Endotelina-1
eNOS	<i>Endothelial nitric oxid syntase</i> (Óxido nítrico sintase endotelial)
ESS	<i>Epworth sleep scale</i> (Escala de sonolência de Epworth)
FMD	<i>Flow-mediated dilation</i> (Dilatação fluxo-mediada)
HAC	Hipertensão arterial controlada
HAR	Hipertensão arterial resistente
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio

IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MRPA	Monitorização residencial da pressão arterial
NFκB	Fator nuclear kappa B
NO	<i>Nitric oxid</i> (Óxido nítrico)
N-REM	<i>Non rapid eyes moviment</i> (Movimento não rápido dos olhos)
OR	<i>Odds ratio</i> (Razões de chances)
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PAT	<i>Periferic arterial tonometry</i> (Tonometria arterial periférica)
PGI ₂	Prostaciclina
PSG	Polissonografia
RCE	Razão cintura-estatura
RDI	<i>Respiratory disturbance index</i> (Índice de distúrbios respiratórios)
REM	<i>Rapid eyes moviment</i> (Movimento rápido dos olhos)
RHI	<i>Reactive hiperemia index</i> (Índice de hiperemia reativa)
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (Espécies reativas de oxigênio)
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SNS	Sistema nervoso simpático
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral-α
VAS	Vias aéreas superiores

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.1	Apneia obstrutiva do sono	16
1.1.1	<u>Fisiopatologia da Apneia Obstrutiva do Sono</u>	19
1.2	Hipertensão arterial	20
1.2.1	<u>Hipertensão arterial resistente</u>	23
1.2.2	<u>Causas secundárias como causa da resistência da hipertensão arterial</u> ...	24
1.3	Apneia obstrutiva do sono e hipertensão	26
1.3.1	<u>Apneia obstrutiva do sono e hipertensão resistente</u>	27
1.4	Fisiopatologia da hipertensão relacionada à AOS	29
1.4.1	<u>Hipertensão arterial resistente e o sistema nervoso simpático</u>	30
1.5	Endotélio e doença cardiovascular	32
1.5.1	<u>Disfunção endotelial</u>	34
1.5.2	<u>Disfunção endotelial e apneia obstrutiva do sono</u>	35
2	JUSTIFICATIVA	38
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo Primário	39
3.2	Objetivos Secundários	39
4	CASUÍSTICA	40
4.1	Critérios de Inclusão	40
4.2	Critérios de Exclusão	40
5	DESENHO DO ESTUDO	41
6	MÉTODOS	45
6.1	Avaliação antropométrica e da composição corporal	45
6.1.1	<u>Peso, estatura e índice de massa corporal</u>	45
6.1.2	<u>Circunferência da cintura, circunferência do pescoço, razão cintura- estatura</u>	45
6.1.3	<u>Avaliação da adiposidade corporal</u>	46
6.2	Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca	46
6.3	Avaliação da apneia obstrutiva do sono	47
6.3.1	<u>Aplicação de questionários</u>	47

6.3.2	<u>Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono</u>	48
6.4	Avaliação da função endotelial	49
6.5	Análise estatística	51
6.6	Questões éticas	52
7	RESULTADOS	53
7.1	Características da população de estudo	53
7.2	Avaliação antropométrica e da composição corporal	54
7.3	Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca	54
7.4	Avaliação da apneia obstrutiva do sono	56
7.4.1	<u>Questionários</u>	56
7.4.2	<u>Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono</u>	57
7.5	Avaliação da função endotelial	59
7.6	Análises de correlação entre a apneia obstrutiva do sono e função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, sexo, idade, variáveis antropométricas e questionários	60
7.7	Análises de regressão logística	64
8	DISCUSSÃO	65
8.1	Avaliação antropométrica	66
8.2	Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes hipertensos ...	67
8.3	Avaliação da apneia obstrutiva do sono através de questionários	69
8.4	Avaliação da pressão arterial e apneia obstrutiva do sono	69
8.5	Avaliação da função endotelial	71
8.6	Limitações do estudo	73
9	CONCLUSÃO	74
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO A – Escala de Sonolência de Epworth	94
	ANEXO B – Questionário Clínico de Berlim	95
	ANEXO C – Relatório do Watch-PAT200®	96
	ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	98
	ANEXO E – Protocolo de Registro da Pesquisa no ClinicalTrials.gov	99
	ANEXO F – Trabalhos em Congressos Nacionais e Internacionais	103
	ANEXO G – Outros Trabalhos Apresentados em Congressos	107
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - REHOT	113
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - AOS	117

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o interesse no estudo da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem se voltado para sua identificação como fator de risco independente para o surgimento de outras doenças (Drager *et al.*, 2002). Vários estudos vêm demonstrando que, tanto a SAOS, como a apneia obstrutiva do sono (AOS) isoladamente são fatores de risco independente para as doenças cardiovasculares (DCV), apresentando forte associação com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Carlson *et al.*, 1994; Lavie *et al.*, 2000; Peppard *et al.*, 2000; Nieto *et al.*, 2000; Young *et al.*, 2002; Marin *et al.*, 2012) e, crescente associação com doença isquêmica do coração, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial e morte súbita (McNicholas & Bonsignore, 2007). Nas últimas décadas, a HAS é a doença que tem sido mais estudada e correlacionada com a SAOS e já há dados suficientes para considerar a AOS como um fator causal no surgimento da HAS (Peppard *et al.*, 2000; Nieto *et al.* 2000; Fletcher, 1995; Drager *et al.*, 2002).

Estudos recentes confirmam a associação entre AOS e HAS e mostram que, em um período de quatro anos, os indivíduos com um índice de apneia/hipopneia (AHI) maior que 15 por hora de sono têm um risco três vezes maior (45% de probabilidade) de desenvolver HAS (Lavie *et al.*, 2000).

A patogênese das DCV em decorrência da SAOS ainda não está totalmente elucidada, mas acredita-se ser multifatorial, envolvendo diversos mecanismos, incluindo a hiperatividade do sistema nervoso simpático, ativação de vias moleculares de inflamação, disfunção endotelial, hiperaldosteronismo, coagulação anormal, desregulação metabólica, envolvendo resistência à insulina e desordem do metabolismo lipídico (Atkeson & Jelic, 2008; Jelic *et al.*, 2008; McNicholas & Bonsignore, 2007; Pimenta *et al.*, 2009).

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Apneia obstrutiva do sono

A AOS é caracterizada pela interrupção completa (apneia) ou parcial (hipopneia) da respiração, como consequência do colapso das vias aéreas superiores (VAS) durante a inspiração, associada à hipoxemia intermitente, dessaturação de oxi-hemoglobina e, em caso de eventos prolongados, em hipercapnia. Os eventos (apneia e hipopneia) são frequentemente finalizados pelo despertar do paciente, que restabelece o fluxo de ar. (*American Academy of Sleep Medicine*, 2008; Al Lawati *et al.*, 2009; Somers *et al.*, 2008). A sua classificação é baseada no AHI, que quantifica o número total de apneias e/ou hipopneias por hora de sono (Carneiro *et al.*, 2007; Martins *et al.*, 2007). A apneia é definida como a interrupção total do fluxo aéreo por um intervalo ≥ 10 segundos, e a hipopneia é a interrupção parcial ($\geq 50\%$) do fluxo aéreo. Ambas devem estar associadas à queda da saturação da oxi-hemoglobina de, no mínimo, 4% e/ou ao despertar do paciente (Caples *et al.*, 2005). De acordo com as diretrizes, a classificação da AOS sugerida é: a) AOS leve: $AHI \geq 5$ até 15 eventos por hora; b) AOS moderada: $AHI > 15$ até 30 eventos por hora; c) AOS grave: $AHI > 30$ eventos por hora. (*American Academy of Sleep Medicine*, 2005; Al Lawati *et al.*, 2009; Lam *et al.*, 2010, Parati *et al.*, 2012).

A SAOS é caracterizada pela presença da AOS somada a sinais e sintomas decorrentes, sendo os principais, a pausa respiratória noturna interrompida por um ronco alto intermitente (apneia presenciada), a noctúria, o comprometimento cognitivo e a sonolência diurna excessiva (McNicholas & Bonsignore, 2007; Tkacova & Dorkova, 2010). Frequentemente a AOS é associada às principais causas da mortalidade em adultos como: HAS, DCV e acidente vascular encefálico (AVE) (Young *et al.*, 1993). Somado a isso, várias morbidades neuro-comportamentais potencialmente impactantes na saúde pública e na economia estão ligadas a AOS, incluindo a própria sonolência diurna e fadiga (Carneiro *et al.*, 2007), além de outros sinais como o déficit de atenção e redução da capacidade cognitiva, podendo levar a

um aumento no número de acidentes de trabalho e acidentes de trânsito (Young *et al.*, 1993; Tkacova & Dorkova, 2010; Parati *et al.*, 2012), representados no Quadro 1.

Quadro1 – Sinais e sintomas da apneia obstrutiva do sono.

Sintomas noturnos	Sintomas diurnos
Apneia presenciada	Sonolência excessiva
Ronco	Fadiga
Choque noturno	Boca seca
Sono não-restaurador	Dor de cabeça
Sede durante a noite	Dificuldade de concentração
Diurese noturna	Irritabilidade
Sudorese noturna	Mudança de humor frequente
Congestão nasal	
Salivação excessiva	
Refluxo gastro-esofágico	
Impotência	

Adaptado de Tkacova & Dorkova, 2010.

A prevalência da SAOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico (Drager *et al.* 2002). A SAOS acomete cerca de 2 a 4% de adultos, apesar da AOS, isoladamente, apresentar maior prevalência (Young *et al.*, 1993).

A AOS é mais frequente em homens (4 a 24%) do que em mulheres (2 a 9%) até a menopausa, quando esses números se igualam (Young *et al.*, 1993; Bixler *et al.*, 1998; Bixler *et al.*, 2001, Jennum & Riha, 2009). A AOS é especialmente comum em indivíduos obesos (Young *et al.*, 2002), nos quais a prevalência excede 30% (Formiguera & Canton, 2004; Gami *et al.*, 2003), alcançando valores tão elevados quanto 50-98% em obesos mórbidos (Resta *et al.*, 2001; Valencia-Flores *et al.*, 2000). Tanto os indivíduos idosos quanto os obesos têm uma maior propensão a apresentar a AOS (Bixler *et al.*, 1998).

No Brasil, um estudo transversal realizado em 2005, com uma amostra representativa de 3.136 adultos, com idade ≥ 20 anos, residentes em Pelotas-RS, a prevalência de ronco habitual foi de 50,5% e de AOS de 9,9% (Noal *et al.*, 2008). Os autores concluíram que, pode-se considerar o ronco como um elo perceptível no espectro de sintomas que podem ir desde o ronco simples, a AOS, até a SAOS. E

em concordância com a literatura, foi encontrada prevalência de AOS maior nos homens, com tendência de aumento com o avançar da idade e do índice de massa corporal (IMC) (Noal *et al.*, 2008).

Em 2010, foi publicada a primeira pesquisa brasileira de base populacional de prevalência de AOS de uma grande área metropolitana (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study - Episono 2007*), que consistiu no maior levantamento epidemiológico, associando questionários de avaliação de padrões de sono e polissonografia (PSG) completa em laboratório do sono. O estudo envolveu uma amostra representativa de 1042 voluntários da cidade de São Paulo com média de idade 42 anos e revelou que 32,8% dos participantes tinham SAOS. Os autores encontraram uma maior prevalência da SAOS do que em outros estudos epidemiológicos e atribuíram ao uso de amostragem probabilística, reduzida taxa de recusa da PSG, critérios clínicos atuais, inclusão de grupos mais velhos e a maior prevalência de obesidade (Tufik *et al.*, 2010). A Tabela 1 mostra alguns estudos epidemiológicos e a prevalência de AOS em cada população.

Tabela 1– Estudos recentes de prevalência da apneia obstrutiva do sono em diferentes grupos étnicos

Referência	População estudada	Idade (anos)	Prevalência (%)
Young <i>et al</i> 1993	Homens e mulheres americanos	30-60	Homens: 4*-25 [#] Mulheres: 2*-19 [#]
Bearpark <i>et al.</i> 1995†	Homens australianos	40-65	3,1*-25,9 [#]
Bixler <i>et al</i> 1998	Homens americanos	20-100	3,9*-17 [#]
Bixler <i>et al</i> 2001	Mulheres americanas	20-100	1.2*-5 [#]
Duran <i>et al</i> 2001	Homens e mulheres espanhóis	30-70	Homens: 14*-26 [#] Mulheres: 7*-28 [#]
Ip <i>et al</i> 2001	Homens chineses	30-60	4.1*-8.8 [#]
Ip <i>et al</i> 2004	Mulheres chinesas	30-60	2.1*-3.7 [#]
Kim <i>et al</i> 2004	Homens e mulheres coreanos	40-69	Homens: 4.5*-27 [#] Mulheres: 3.2*-16 [#]
Udwadia <i>et al</i> 2004	Homens indianos	25-65	7.5*-19.5 [#]
Sharma <i>et al</i> 2006	Homens e mulheres indianos	30-60	Homens: 4.9*-19.7 [#] Mulheres: 2.1*-7.4 [#]
Noal <i>et al</i> 2008‡	Homens e mulheres brasileiros	>20	Homens: 13,9 [#] Mulheres: 6,8 [#]
Tufik <i>et al</i> 2010	Homens e mulheres brasileiros	20-80	Homens: 40,6*-46,5 [#] Mulheres: 26,1*-30,5 [#]

*Síndrome da apneia obstrutiva do sono é definida como índice de apneia-hipopneia ≥ 5 e sonolência diurna excessiva. # Apneia obstrutiva do sono é definida como índice de apneia-hipopneia ≥ 5 . † Estudo conduzido com equipamento portátil MESAM IV (Madaus Medizin-Elektronik – Freiburg, Germany). ‡ Apneia obstrutiva do sono foi definida como relato de ronco habitual + apneia presenciada. Demais estudos foram conduzidos através da polissonografia.

1.1.1 Fisiopatologia da Apneia Obstrutiva do Sono

Os fatores que determinam a fisiopatologia da AOS não são totalmente conhecidos. No entanto, evidências têm mostrado que o ponto de partida é a predisposição anatômica de colapso das VAS nos pacientes que apresentam esse quadro (Stradling & Davies, 2004; Fogel *et al.*, 2004). Os fatores que podem contribuir para o colapso das VAS incluem, a deposição de gordura na região cervical, hipoplasia de maxila ou mandíbula, macroglossia e hipertrofia de amígdalas. Atualmente, porém, sabe-se que a SAOS não é apenas uma doença local provocada por anormalidades anatômicas e, sim, apresenta características sistêmicas como hipertensão, obesidade central, diabetes e dislipidemia, que sugerem ser uma manifestação da síndrome metabólica. O tratamento de escolha é o uso de máscara (CPAP: *continuous positive airway pressure*) conectada a um compressor de ar, que provoca pressão positiva e mantém permeável a via aérea superior durante a noite, impedindo seu colapso, principalmente na fase inspiratória (Carneiro *et al.*, 2007).

Durante o período de vigília, a permeabilidade das VAS é mantida pela interação do controle do tônus muscular faríngeo com os mecanismos de controle ventilatório da respiração. De acordo com a mecânica respiratória, na expiração desenvolve-se uma maior resistência ao fluxo de ar nas VAS, em razão da ativação dos músculos constritores da faringe, enquanto o oposto acontece durante a inspiração, quando os músculos dilatadores da faringe são recrutados, proporcionando uma maior facilidade à passagem do ar (Martins *et al.*, 2007).

Os mecanismos de controle reflexos das VAS também sofrem influência das fases do sono [sono REM—*rapid eyes movements* (movimento rápido dos olhos); sono N-REM- *non rapid eyes movements* (movimento não-rápido dos olhos)] (Patil *et al.*, 2006). Em indivíduos saudáveis, na passagem do estado de vigília para o sono N-REM, há uma queda na ventilação e redução no volume de reserva expiratório, devido à diminuição de tônus diafragmático e da musculatura dilatadora da faringe (Martins *et al.*, 2007). Esta atonia muscular nos apneicos, que já possuem VAS estreitadas e com tendência ao colapso, leva ao colapso das VAS caracterizando a apneia (Remmers *et al.*, 1978; Ryan & Bradley, 2005).

Há também comprometimento dos mecanismos de controle reflexos das VAS na AOS, como as alterações na regulação realizada pelos quimiorreceptores centrais e periféricos. Em indivíduos saudáveis, durante o sono, a resposta destes quimiorreceptores está diminuída, situação que leva a alterações discretas na PaO₂ (reduções de até 2%) e na PaCO₂ (aumentos de 2-6mmHg) (Krimsky & Leiter, 2005 *apud* De Lima *et al.*, 2007). Já nos portadores de AOS, a reação ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos encontra-se aumentada, resultando em uma resposta ventilatória exacerbada à hipoxemia, que pode estar associada à hiperatividade simpática presente na AOS (Iturriaga *et al.*, 2005; Iturriaga *et al.*, 2006 *apud* De Lima *et al.*, 2007).

1.2 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SBC, 2010).

O diagnóstico da HAS é feito através da medida casual da PA, também chamada de medida de consultório, com o auxílio da MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas) ou ainda, da MRPA (Monitorização Residencial da Pressão Arterial), se necessário. A linha demarcatória que define HAS considera valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas de consultório. O diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em, pelo menos, três ocasiões. A Figura 1 mostra as diferentes possibilidades de classificação do comportamento da PA quanto ao diagnóstico, segundo as novas formas de definição (SBC, 2010).

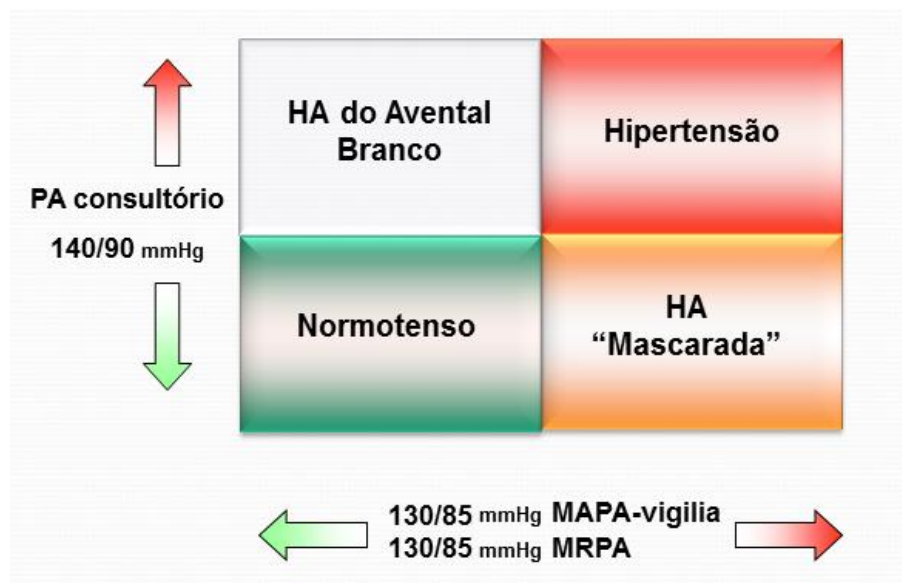


Figura 1 - Possibilidades de diagnóstico de hipertensão arterial (HA), de acordo com as medidas de pressão arterial casual (PA consultório) e monitorização ambulatorial da pressão arterial na vigília (MAPA-vigília) ou monitorização residencial da pressão arterial (MRPA).
Adaptado de: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010.

As complicações diretas da HAS, chamadas de complicações “mecânicas”, incluem o AVE hemorrágico, a hipertrofia ventricular esquerda, a nefroesclerose e a dissecação da aorta torácica. As complicações indiretas relacionadas à “aterosclerose” incluem a doença arterial coronariana obstrutiva, a doença vascular cerebral isquêmica, e a doença arterial obstrutiva de carótidas e extremidades, responsáveis pela alta morbidade e mortalidade cardiovascular delas decorrentes. Tanto a hipertensão arterial sistólica como a diastólica, lábil ou fixa em qualquer faixa etária de ambos os sexos, está associada à elevada incidência de AVE e doença arterial coronariana (DAC): cinco vezes maior do que em adultos normotensos da mesma faixa etária (Kannel, 1999).

A HAS atinge aproximadamente um terço da população adulta e continua sendo considerada o maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovascular (Kannel, 1993; Pedrosa *et al.*, 2011) e permanece como o maior fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento. A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg (Kannel *et al.*, 1996; Lewington *et al.*, 2002). Os últimos dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2013a) estimam 17,3 milhões de mortes ao

ano atribuídas a DCV, sendo a causa que mais mata no mundo, atingindo 30% dos óbitos. Destas, 9,4 milhões (16,5%) são atribuídas à HAS, sendo 51% por AVE e 45% por DAC. No panorama mundial, a África é a região com maior prevalência de HAS, com 46% para ambos os sexos. A menor prevalência de HAS está nas Américas, com 35% em ambos os sexos (39% em homens e 32% em mulheres). De modo geral, os homens apresentam PA mais elevada do que mulheres, mas essa diferença só foi significativa nas Américas e na Europa (WHO, 2013b).

No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de DCV, atingindo 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. (V DBH – SBC, 2006). Em 2007 (Figura 2), os óbitos por DCV chegaram a quase 29,4%, sendo AVE a principal causa, seguida de doenças isquêmicas do coração e HAS (SBC, 2010). Entre os fatores de risco para mortalidade, hipertensão arterial explica 40% das mortes por AVE e 25% daquelas por doença coronariana (Chobanian *et al.*, 2003 – JNC 7).

Um fator preocupante acerca da HAS é o aumento da sua prevalência. Nos EUA a sua prevalência aumentou de 24,4% em 1990 para 28,9% em 2004. Predominantemente esse aumento deveu-se ao envelhecimento populacional e ao crescente número de obesos (Cutler *et al.*, 2008, Lloyd-Jones *et al.*, 2009). O impacto mais impressionante causado pelo envelhecimento foi observado entre os participantes do *Framingham Heart Study*. Entre aqueles que permaneceram normotensos na idade de 55 ou 65 anos, o acompanhamento de 20 anos revelou o desenvolvimento de HAS em quase 90% daqueles indivíduos que atualmente estão com 75 ou 85 anos (Vasan *et al.*, 2004).

Outra questão preocupante é o controle inadequado da HAS em diferentes regiões no mundo a despeito de todo arsenal medicamentoso disponível. De acordo com pesquisas realizadas na década de 1990, com limites de PA definidos em 140/90 mmHg, o controle somente foi atingido em 29% dos hipertensos nos EUA, em 17% no Canadá e em menos de 10% em cinco países europeus (Inglaterra, Alemanha, Itália, Espanha e Suécia) (Wolf-Maier *et al.*, 2004). Nos EUA já se conseguiu melhorar essa taxa, embora tenha atingido apenas 45% de controle (Lloyd-Jones *et al.*, 2009). No Brasil, enquanto a prevalência da PA elevada fica em torno de 32,7% da população, nos pacientes hipertensos já medicados, a PA permanece elevada em 42,3%, mostrando um controle inadequado (WHO, 2008).

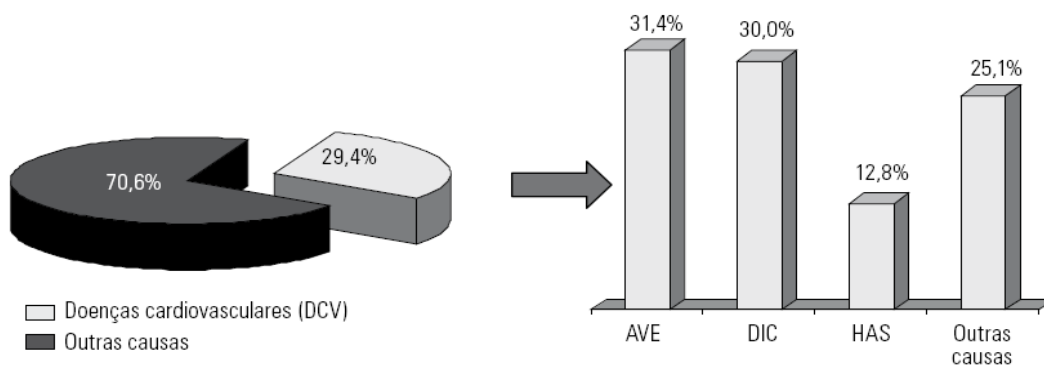


Figura 2 - Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e suas diferentes causas no Brasil, em 2007 (AVE: Acidente Vascular Encefálico; DIC: Doença Isquêmica do Coração; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica)
Fonte: SBC, 2010.

1.2.1 Hipertensão arterial resistente

Os pacientes hipertensos resistentes têm sido caracterizados por manterem níveis de PA de consultório superiores a 140/90 mmHg a despeito da utilização de 3 fármacos anti-hipertensivos de classes farmacológicas diferentes (sendo um deles um diurético) em suas doses máximas (Calhoun *et al.*, 2008; Pimenta *et al.*, 2009; Clark III *et al.*, 2012). De acordo com dados do Estudo de Framingham alguns fatores estão relacionados com dificuldade de controle da PA, dentre eles a idade. Deste modo, pacientes com idade superior a 75 anos apresentaram menos de um quarto do controle da PA em comparação com pacientes com menos de 60 anos (Lloyd-Jones *et al.*, 2000).

Outros fatores implicados na resistência ao tratamento da HAS são: nível basal da PA, obesidade, consumo excessivo de sódio, presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo, etnicidade africana, presença de diabetes mellitus (DM) e doença renal crônica (Cushman *et al.*, 2002), além da presença de AOS (Pedrosa *et al.*, 2011; Clark III *et al.*, 2012). Com o envelhecimento da população, aumento na incidência de DM e de insuficiência renal espera-se um aumento no número de hipertensos resistentes.

A prevalência da hipertensão arterial resistente (HAR) na população geral é difícil de determinar exatamente, dependendo da população e do centro do estudo, podendo variar de 5 a 30% (Sarafidis & Bakris, 2008). Em clínicas especializadas

utilizando ótimos regimes medicamentosos a prevalência é perto de 3-5% (Papademetriou *et al.*, 2011). Apesar de diversos fatores e condições que possam ser identificados e corrigidos (baixa adesão ao tratamento, combinação inadequada ou baixa dose de medicamentos, causas secundárias, etc.) o fato é que uma porcentagem dos pacientes permanece com níveis pressóricos elevados (Papademetriou *et al.*, 2011).

Em estudo recente realizado em duas coortes de pacientes de sistemas de saúde americanos, foi demonstrado incidência de HAR de 1,9%, ou seja, a cada 50 pacientes nos quais foi iniciado tratamento anti-hipertensivo um irá desenvolver HAR dentro de 1,5 anos. Também foi evidenciado que aproximadamente um em cada 6 pacientes em uso de 3 medicações anti-hipertensivas ou mais manterão critério para HAR ao longo do seu acompanhamento (Daugherty *et al.*, 2012).

1.2.2 Causas secundárias como causa da resistência da hipertensão arterial

A incidência de aldosteronismo primário em pacientes com hipertensão resistente aos medicamentos é de 14% a 23%, sendo muito mais elevada do que na população de hipertensos em geral (Acelajado & Calhoun, 2011). Esses pacientes têm maior risco cardiovascular, mostrado por maiores taxas de AVE, IAM e arritmias comparados a indivíduos hipertensos sem hiperaldosteronismo primário. Além disso, a HAR está associada a resultados cardiovasculares adversos. A adição de antagonistas de aldosterona para o regime de anti-hipertensivo em pacientes com HAR produz redução acentuada da PA, e este efeito é observado em pacientes com ou sem evidência bioquímica de aldosteronismo primário (Acelajado & Calhoun, 2011).

O papel da leptina na fisiopatologia da hipertensão associada à obesidade tem sido investigado. A leptina é um hormônio sintetizado e secretado principalmente pelo tecido adiposo. Uma das principais ações desse hormônio é o controle do balanço de energia ligando-se a receptores no hipotálamo, levando à redução na ingestão de alimentos, a elevação da temperatura e do gasto energético. Além disso, evidências crescentes sugerem que a leptina, através de ambos os mecanismos diretos e indiretos, pode desempenhar um papel importante na

regulação cardiovascular e renal. Embora a importância da leptina endógena não esteja clara, ela parece funcionar como um fator regulador da PA e do volume sanguíneo, em condições de saúde. No entanto, em situações anormais caracterizadas por hiperleptinemia crônica tal como a obesidade, pode funcionar como mecanismo indutor para o desenvolvimento da hipertensão e possivelmente também para lesões renais, vasculares e cardíacas (Kshatriya *et al.*, 2011).

O rim desempenha um papel crítico na regulação a longo prazo da PA. A natriurese pressórica atenuada, com conseqüente aumento de volume do fluido extracelular, é uma causa importante de HAR. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o aumento da atividade simpática renal, e aumento da reabsorção de sódio também são importantes mecanismos renais (Khawaja & Wilcox, 2011).

Makris *et al.*(2011) abordaram a questão do tratamento de pacientes com hipertensão resistente. A avaliação de pacientes com hipertensão resistente deve começar pela confirmação de que os pacientes têm, de fato, hipertensão resistente. A hipertensão do avental branco, técnicas de medição da PA sub-ótimas, baixa adesão à medicação prescrita, baixa dosagem de agentes anti-hipertensivos ou combinações inadequadas, o efeito do avental branco, e inércia clínica devem ser excluídas.

O sucesso do tratamento da HAR requer identificação e a modificação no de estilo de vida, substituição de drogas que contribuem para a resistência ao tratamento, diagnóstico e tratamento apropriado de causas secundárias de hipertensão, uso de múltiplas drogas regimes eficazes, e otimização da terapia diurética. O tratamento farmacológico deve ser adaptado ao perfil do paciente e focar a via causadora de resistência (Khawaja & Wilcox, 2011; Makris *et al.*, 2011).

A apneia do sono é uma causa frequente de hipertensão resistente, e tem sido bastante estudada por diversos grupos. De um modo geral, os estudos têm encontrado danos em órgãos-alvo e maior morbidade cardiovascular, tanto na HAR como na AOS (Pedrosa, *et al.* 2011; Thomopoulos *et al.*, 2011). Características fisiopatológicas e fatores de risco comuns justificam a co-existência dessas duas condições, especialmente em indivíduos com adiposidade central. Num estudo brasileiro, Pedrosa *et al.* (2011) investigaram causas secundárias da hipertensão, como AOS, aldosteronismo primário, estenose da artéria renal, doença do parênquima renal, e outras causas associadas à hipertensão resistente. Os

pesquisadores verificaram que a AOS foi a principal causa secundária associada à resistência, estando presente em 64% dos pacientes, conforme mostra a Figura 3.

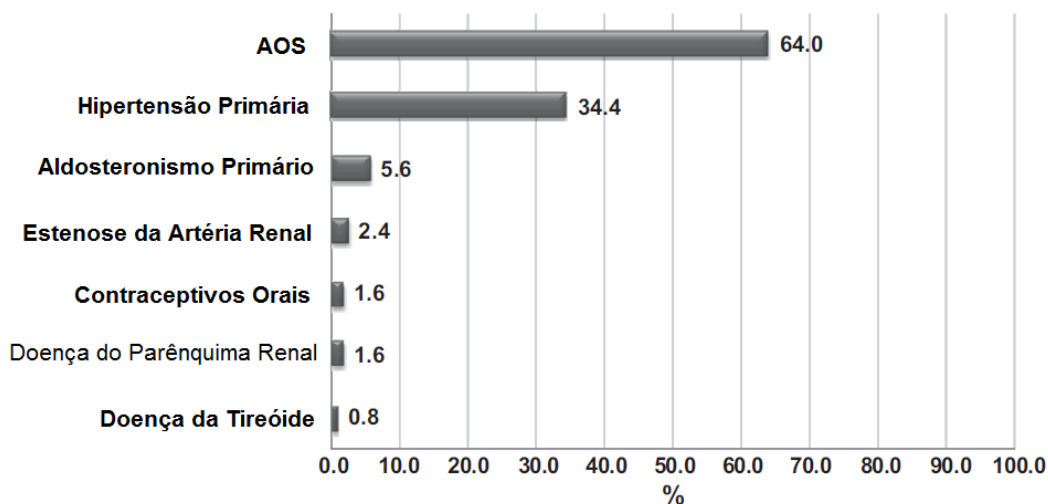


Figura3 - Prevalência de causas secundárias associadas à hipertensão resistente. AOS: apneia obstrutiva do sono. Fonte: Adaptado de Pedrosa *et al.*, 2011.

1.3 Apneia obstrutiva do sono e hipertensão

Distúrbios respiratórios do sono têm sido associados com HAS por mais de 30 anos. Esta associação foi bem caracterizada por um grande estudo transversal de coorte envolvendo 6132 indivíduos que demonstrou uma prevalência significativamente maior de hipertensão com o aumento de distúrbios respiratórios do sono entre os indivíduos de meia-idade e idosos de diferentes sexos e etnias (Nieto *et al.*, 2000). Esta associação pode ser parcialmente devida a fatores de risco em comum, como por exemplo, obesidade, idade avançada e etnia. Entretanto, existem evidências consistentes sugerindo que a AOS por si só contribui para o desenvolvimento da hipertensão (Peppard *et al.*, 2000; Lavie *et al.*, 2000; Al Lawati *et al.*, 2009; Smith & Pacchia, 2007).

A prevalência de HAS em portadores da SAOS varia de 35% a 90%, e a prevalência da AOS entre portadores de HAS é de 22% a 62% (Fletcher, 1995; Peppard *et al.*, 2000; Lavie *et al.*, 2000; Nieto *et al.*, 2000; Smith & Pacchia, 2007; Mullington *et al.*, 2009; Al Lawati *et al.*, 2009; Bonsignore *et al.*, 2012).

Um importante estudo epidemiológico que avaliou a relação entre AOS e HAS foi o estudo de coorte de sono Wisconsin, que avaliou 709 indivíduos trabalhadores da Universidade de Wisconsin com estudo polissonográfico (Peppard *et al.*, 2000). Foi realizada uma análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para as DCV, como tabagismo, obesidade, alcoolismo, PA, presentes no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, foi comprovada uma associação causal entre presença de AOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento, independente de outros fatores de risco, observando-se ainda uma relação dose-resposta entre o AHI e o risco de aparecimento da HAS (*Odds Ratio* [OR] 2,89; IC 95% 1,46-5,46; $p=0,002$). Os indivíduos com $AHI \geq 15$ eventos/h apresentaram um risco três vezes maior (45% de probabilidade) de desenvolver HAS. Outros estudos que se seguiram mostraram resultados semelhantes (Lavie *et al.*, 2000 -*Sleep Heart Health Study Research Group*; Nieto *et al.*, 2000).

1.3.1 Apneia obstrutiva do sono e hipertensão resistente

Em um estudo de 257 pacientes com AOS foi demonstrado que a gravidade da AOS está associada diretamente com maior dificuldade no controle da PA, apesar da adoção de um regime hipotensor estável. Tanto a obesidade quanto a oxigenação noturna foram semelhantes entre os pacientes com PA controlada e não controlada, após ajuste para idade e sexo, sugerindo que não só a AOS contribua para a piora do controle da PA, como talvez a presença de hipertensão não controlada predisponha ou agrave a AOS (Lavie & Hoffstein, 2001).

Em pacientes com hipertensão resistente, a associação com AOS parece ser especialmente importante. Em um estudo prospectivo com 41 pacientes com HAR, 83% foram diagnosticados com AOS ($AHI > 10$ eventos/h), com uma maior prevalência (96% vs. 65%) e maior gravidade entre os homens (Logan *et al.*, 2001). Um estudo subsequente conduzido na Universidade do Alabama com 71 pacientes portadores de HAR confirmou esses resultados, mostrando a prevalência de AOS ($AHI > 5$ eventos /h) em torno de 85% sendo também mais frequente (90% vs. 77%) e mais grave nos homens (Pratt-Ubunama *et al.*, 2007). Neste último estudo foi observada correlação significativa entre a concentração plasmática de aldosterona e

gravidade da SAOS em pacientes com hipertensão resistente, sugerindo que o excesso de aldosterona pode contribuir para o agravamento da AOS.

Gonçalves *et al.* (2007) avaliaram 63 pacientes hipertensos resistentes e encontraram uma prevalência de 71% de AOS (AHI>10 eventos/h), sendo mais frequente em homens (86% vs. 64%). Ainda neste estudo, a SAOS foi fortemente e independentemente associada com a HAR (OR 4,8; IC 95% 2,0 a 11,7).

Friedman *et al.*(2010) encontraram maior gravidade da AOS em pacientes com hipertensão resistente, que foi atribuída, pelo menos em parte, ao impacto adverso da redistribuição central de fluidos durante a noite, medido, por circunferências, o volume de fluidos da perna deslocado para o pescoço. Para testar a hipótese de que a retenção de fluidos mediada pela aldosterona influencia a gravidade da AOS, Gaddam *et al.* (2010) avaliaram alterações na gravidade da AOS após o tratamento com espironolactona. Após o tratamento, foram verificadas reduções significativas no AHI, peso e PA. Estes resultados potencialmente importantes requerem estudos randomizados para mais confirmação definitiva.

A relação entre AOS e os níveis de aldosterona também foi avaliada em 109 pacientes consecutivos com hipertensão resistente. Neste estudo foi observada prevalência de 28% de hiperaldosteronismo e de 77% de AOS, e a gravidade da AOS foi relacionada ao excesso de aldosterona nestes pacientes (Gonzaga *et al.*, 2010).

O tratamento da AOS com CPAP tem se mostrado efetivo para melhorar o controle da PA em pacientes com hipertensão resistente. Em um estudo observacional com 98 pacientes em diferentes estágios de hipertensão, o tratamento com CPAP reduziu significativamente a PA média permitindo redução da terapia anti-hipertensiva em 71% dos indivíduos com hipertensão resistente, um resultado que não foi observado em pacientes com hipertensão controlada (Dernaika *et al.*, 2009). Um ensaio clínico randomizado controlado, que utilizou monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas, confirmou esses resultados, sendo observada diminuição média da PA de 10/7 mmHg após 3 meses de tratamento com CPAP (>5,8h/noite), em oposição ao tratamento médico isolado (Lozano *et al.*, 2010). Os resultados deste estudo solidificam o papel essencial do CPAP no tratamento de pacientes com HAR e AOS.

1.4 Fisiopatologia da hipertensão relacionada à AOS

Embora os mecanismos pelos quais a AOS promove o aumento da PA não sejam totalmente conhecidos, diversos estudos apontam o possível envolvimento da ativação neuro-humoral, que compreende o aumento da atividade simpática durante o sono e também na vigília (Somers *et al.*, 1995; McNicholas & Bonsignore, 2007; Tsioufis *et al.*, 2011), com consequente ativação do quimiorreflexo podendo levar ao aumento do tônus vascular periférico (Phillips & Somers, 2003), diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, disfunção endotelial (Atkeson & Jelic, 2008; Jelic *et al.*, 2008) e alteração no metabolismo do sódio e água (Dempsey *et al.*, 2010). Além disso, níveis aumentados de norepinefrina, endotelina e aldosterona (Pimenta *et al.*, 2009; Clark III *et al.*, 2012), espessamento vascular, ativação do SRAA e estresse oxidativo têm sido sugeridos como explicação para a HAS induzida pela AOS (Goodfriend & Calhoun, 2004; Jelic *et al.*, 2008).

Os pacientes com AOS apresentam aumentos cíclicos da PA associados aos eventos respiratórios e pelos despertares frequentes que ocorrem durante o sono, frequentemente não apresentam o descenso noturno pela MAPA e são considerados *non dippers*, o que confere maior risco para o desenvolvimento das DCV (Chervin & Guilleminault, 1994; Pedrosa *et al.*, 2009). Outro possível mecanismo pode estar relacionado a obesidade. Existem estudos que mostram que os pacientes com AOS tem uma predisposição ao ganho de peso, possivelmente pela alteração nos níveis de leptina e adiponectina, e a obesidade somada à AOS pode levar à HAS (Phillips *et al.*, 2000; Ip *et al.*, 2000; Shek *et al.*, 1998; Kshatriya *et al.*, 2011).

O esquema representado na Figura 4 mostra os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogenia da hipertensão associada a AOS.

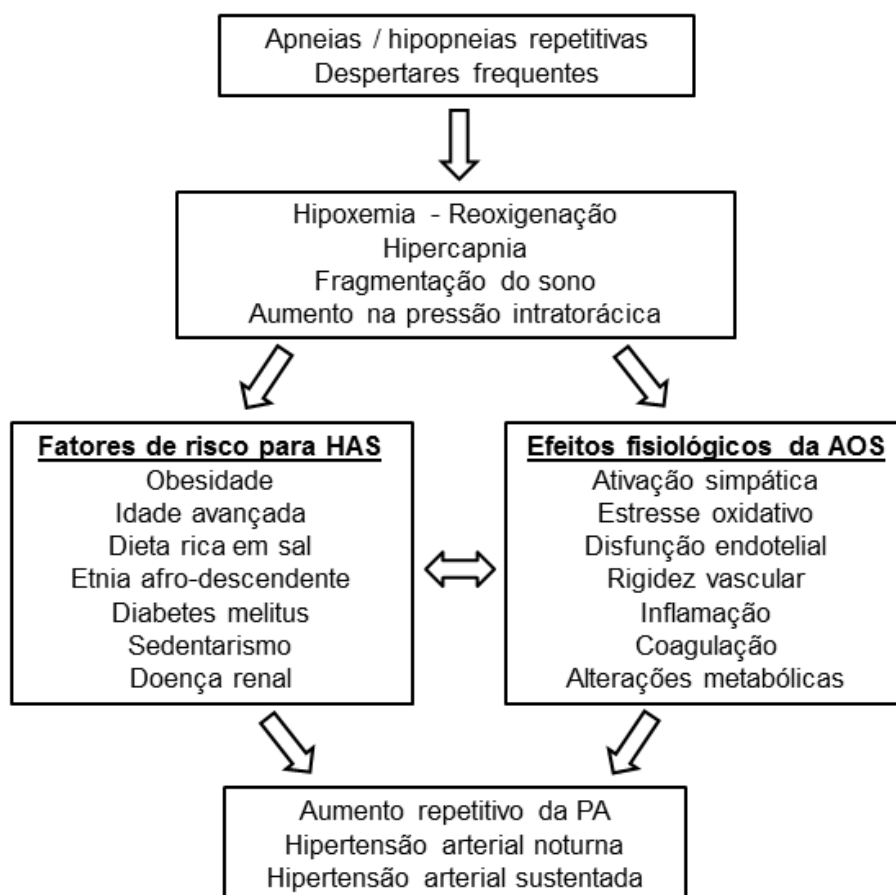


Figura 4 – Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na etiologia da hipertensão induzida pela AOS. AOS = apneia obstrutiva do sono; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PA = pressão arterial. Adaptado de Calhoun & Harding, 2010.

1.4.1 Hipertensão arterial resistente e o sistema nervoso simpático

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) em pacientes com AOS tem sido documentada em obesos independentemente das comorbidades. A atividade simpática em homens magros com AOS estava aumentada em um grau similar a de homens obesos sem AOS, porém em menor grau do que em homens obesos com AOS onde as duas condições se somavam (Grassi *et al.*, 2005). Mais evidências da ativação do SNS pela AOS são demonstrados por estudos que relatam a redução significativa da atividade simpática em pacientes após terapia com CPAP (Dernaika *et al.*, 2009), determinada por dosagem plasmática e urinária de norepinefrina e da atividade do nervo fibular, registrando assim a importância desse mecanismo fisiopatológico (Somers *et al.*, 1995).

Tsioufis *et al.* (2011) enfatizam que características como obesidade, AOS e aldosterona são fatores predisponentes da HAR, mas apontam que a atividade aumentada do SNS está presente em todas essas condições subjacentes, ressaltando o seu papel crucial no desenvolvimento do tratamento da resistência. Também assinalam que estudos clínicos e experimentais mostram o impacto de diversos fatores na ativação do SNS, como resistência a insulina, adipocinas, disfunção endotelial, hipoxemia intermitente cíclica, quimiorreceptores e desregulação de barorreceptores. Uma maior investigação e compreensão dos mecanismos que levam a ativação do SNS podem revelar novos alvos terapêuticos e aumentar as opções de tratamento dos pacientes hipertensos resistentes (Figura 5).

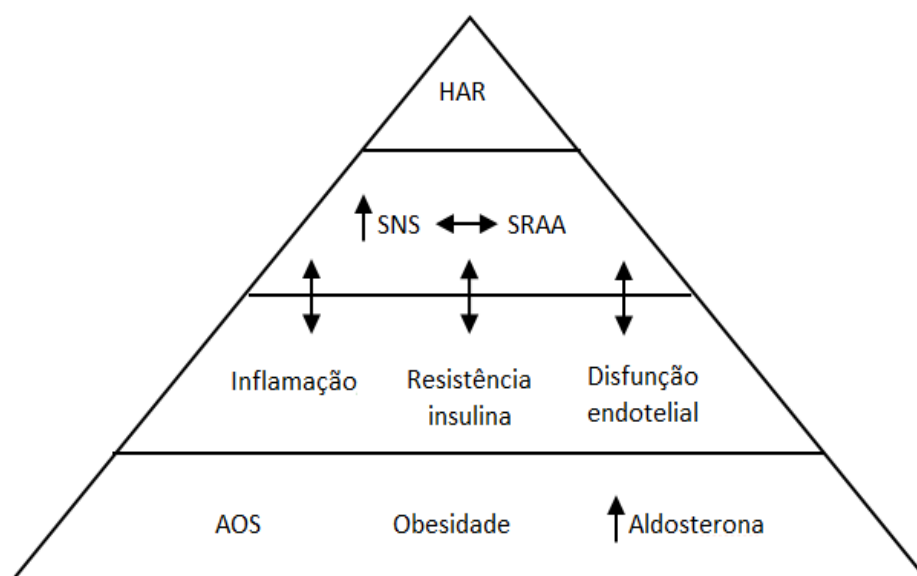


Figura 5: Uma proposta de caminho fisiopatológico para ativação do SNS e desenvolvimento de HAR. Obesidade, AOS e excesso de aldosterona cobrem uma grande área do mosaico do fenótipo da HAR e estão correlacionadas com o aumento da atividade do SNS, via múltiplos mecanismos. AOS: apneia obstrutiva do sono, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona, HAR: hipertensão arterial resistente, SNS: sistema nervoso simpático. Adaptado de Tsioufis *et al.* (2011).

O desenvolvimento de novas e sofisticadas técnicas para acessar direta e indiretamente a atividade adrenérgica tem mudado a concepção do envolvimento do SNS na regulação da PA. Hoje em dia está estabelecido que a hiperatividade simpática contribui para o início, manutenção e progressão da HAS.

Tsioufis *et al.* (2011) mostraram que em coortes de pacientes com hipertensão resistente, a média do IMC era maior que 32kg/m^2 e a prevalência de hiperaldosteronismo era de aproximadamente 20%, assim como também apresentavam altos índices de AOS. Ainda nos indivíduos com HAR, o hiperaldosteronismo foi mais prevalente nos casos de AOS confirmados. Apesar dos mecanismos que ligam essas condições ainda não estarem completamente esclarecidos, a ativação do SNS parece ser o fator de maior contribuição para a HAR.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a ativação do SNS em indivíduos obesos: aumento da concentração de leptina, hiperinsulinemia, AOS, sensibilidade do barorreflexo arterial diminuído, angiotensina plasmática elevada, doença renal relacionada a obesidade assim como falta de exercício. Os efeitos da leptina no SNS devem-se principalmente a sua ligação aos receptores de leptina no hipotálamo (Rahmouni & Morgan, 2007). Evidências também embasam uma relação bidirecional entre o SRAA e o SNS. A estimulação da liberação de renina pelas células granulares justaglomerulares renais pelos nervos simpáticos já é bem documentada, enquanto a angiotensina facilita a função adrenérgica no sistema nervoso central e periférico (DiBona, 2000).

1.5 Endotélio e doença cardiovascular

Apesar de o endotélio vascular saudável ser somente uma monocamada relativamente simples de células, que durante anos foi considerada não mais do que uma barreira semi-permeável que revestia a vasculatura, atualmente está bem claro a importância do seu papel nas funções de manutenção da homeostase vascular (Celermajer, 2008). O endotélio é o principal regulador da homeostase da parede vascular (Vane *et al.*, 1990; Deanfield *et al.*, 2007).

O endotélio é exposto a uma variedade de sinais transmitidos pelo sangue e por agentes intravasculares que promovem o estresse, respondendo a estes estímulos através da secreção ou modificação de uma série de fatores que regulam o tônus vascular, a trombo-resistência, a adesão celular, a proliferação de células da musculatura lisa e a inflamação da parede do vaso (Celermajer, 2008; Schechter &

Gladwin, 2003). Ele traduz, por exemplo, o estímulo do aumento do *shear stress* (força de cisalhamento) em uma resposta de relaxamento vascular, facilitando um dos mais básicos mecanismos homeostáticos cardiovasculares de dilatação fluxo-mediada (FMD) (Celermajer, 2008).

Os experimentos pioneiros de Furchgott & Zawadzki (1980) indicaram a existência de um fator de relaxamento derivado do endotélio, o óxido nítrico (NO). O NO é gerado a partir da L-arginina através da ação da NO sintase endotelial (eNOS), na presença de cofatores como a tetrahydrobiopterina. Este gás é difundido para as células musculares lisas e ativa a guanilato ciclase, que conduz à vasodilatação mediada pelo monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O *shear stress* exerce um papel chave na ativação da eNOS na fisiologia normal, e esta adaptação de perfusão do órgão se deve às mudanças no débito cardíaco (Forstermann & Munzel, 2006). A eNOS pode ser ativada através da sinalização de moléculas como a bradicinina, adenosina, fator de crescimento vascular endotelial (em resposta à hipoxia) e serotonina (liberada durante a agregação plaquetária) (Govers & Rabelink, 2001).

A primeira abordagem na descoberta e na avaliação da função endotelial estava focada na análise da resposta endotélio-dependente aos agentes farmacológicos como a acetilcolina (Furchgott, 1993). A importância do endotélio veio primeiramente à partir do reconhecimento dos seus efeitos sobre o tônus vascular. Diversas moléculas vasoativas que relaxam e contraem os vasos são produzidas e liberadas pelo endotélio, em resposta à uma modificação nos mediadores vasoativos como a trombina e a bradicinina. Esta vasomotricidade exerce um papel direto no suprimento de oxigênio e demandas metabólicas aos tecidos, através da regulação do tônus e do diâmetro do vaso. Ela também está envolvida na remodelação da estrutura vascular e na perfusão dos órgãos em longo-prazo (Schechter & Gladwin, 2003).

O processo de vasodilatação dependente do endotélio é altamente complexo, e inclui uma série de mediadores como: óxido nítrico (NO), prostanóides vasodilatadores e vasoconstrictores, além de fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio. O endotélio regula a vasomotricidade, não somente através desses mediadores, mas também através do aumento do tônus constritor via geração de prostanóides vasoconstrictores e endoteliais, como a via de conversão da angiotensina I em angiotensina II na superfície endotelial e aumentando os níveis

plasmáticos de endotelina-1 (ENDO-1). Estes agentes vasoconstrictores agem localmente, mas possuem efeitos sistêmicos e influenciam a estrutura e remodelação vascular (Kinlay *et al.*, 2001; Cohen, 2005).

Algumas moléculas secretadas pelo endotélio saudável exercem uma função principal na defesa contra a aterosclerose, incluindo importantes moléculas anti-proliferativas e anti-trombóticas, como o NO e a prostaciclina PGI₂ (Celermajer *et al.*, 1994). O NO inibe a agregação plaquetária, a adesão de monócitos nas células endoteliais e a proliferação anormal das células musculares lisas, o que o torna um importante agente “anti-aterogênico” (Cooke & Tsao, 1994; Deanfield *et al.*, 2007; Badimón *et al.*, 2009). Sob condições fisiológicas, as células endoteliais mantêm o relaxamento do tônus vascular e baixos níveis de estresse oxidativo, em parte através da modulação na liberação de mediadores que incluem o NO, as PGI₂, e a ENDO-1, além do controle da atividade da angiotensina II (Vane *et al.*, 1990).

1.5.1 Disfunção endotelial

O endotélio saudável pode sofrer ação de uma série de estímulos que modificam o seu funcionamento alterando sua ação sobre os vasos sanguíneos (Widlansky *et al.*, 2003). As exposições prolongadas e/ou repetidas a fatores de risco cardiovascular, incluindo tabagismo, idade, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperglicemia, obesidade e inflamação sistêmica crônica (Hadi *et al.*, 2005), podem resultar em lesão física ou bioquímica do endotélio, comprometendo a produção bem como a função dos mediadores vaso protetores derivados do endotélio (Yang & Ming, 2006; Vanhoutte, 2009). Em resposta a essa variedade de estímulos nocivos, o endotélio sofre uma modulação fenotípica para um estado não adaptativo – a disfunção endotelial – caracterizada pela perda ou desregulação do mecanismo de homeostase que é observado em células endoteliais saudáveis (Gokce *et al.*, 2002; Burger & Touyz, 2012).

Esta condição fisiopatológica está associada com o aumento da expressão de moléculas de adesão, aumento na síntese de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, aumento do estresse oxidativo e modulação inadequada do tônus vascular, podendo conduzir a diferentes manifestações funcionais, que incluem o

comprometimento da vasodilatação endotélio-dependente (Hamburg *et al.*, 2008; Burger & Touyz, 2012).

A disfunção endotelial é o mecanismo comum entre os fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento da aterosclerose (Halcox *et al.*, 2002). Ela é um preditor independente de possível futuro evento cardiovascular, em pacientes com fatores de risco aterosclerótico (Halcox *et al.*, 2001; Perticone *et al.*, 2001) e em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável (Halcox *et al.*, 2002). A disfunção endotelial parece ser um processo sistêmico vascular que não apenas é capaz de mediar o desenvolvimento da placa aterosclerótica, mas também modular seu curso clínico (Modena *et al.*, 2002).

O fator nuclear kappa B (NFκB) é um dos mais importantes ativadores do endotélio. Ele e outros fatores de transcrição podem ser ativados por citocinas inflamatórias, *shear stress*, hiperglicemia, estresse oxidativo, etc. O NFκB pode regular a expressão de genes que codificam citocinas, moléculas de adesão celular, e proteínas de fase aguda, favorecendo o desenvolvimento da aterosclerose (Palomo *et al.*, 2006).

Evidências científicas sugerem que a disfunção endotelial ocorre no início do processo de aterogênese e contribui para a formação, progressão e complicações decorrentes da placa aterosclerótica (Ross, 1999; Lau *et al.*, 2005; Ronti *et al.*, 2006). Existem evidências de que pacientes apresentando diferentes fatores de risco cardiovascular, mas ainda sem sinais clínicos de aterosclerose, têm disfunção endotelial indicada por uma resposta diminuída a agentes vasodilatadores endoteliais, como a acetilcolina e a bradicinina (Panza, 1997). Em pacientes hipertensos a melhora da função vasodilatadora endotelial com terapia anti-hipertensiva, se correlaciona com um prognóstico mais favorável, sugerindo que a função endotelial pode ser utilizada para avaliar a eficácia dos tratamentos que visam reduzir o risco aterosclerótico (Modena *et al.*, 2002).

1.5.2 Disfunção endotelial e apneia obstrutiva do sono

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose ativados pela apneia do sono não são completamente conhecidos (McNicholas &

Javaheri, 2007). Entretanto, a disfunção endotelial pode desempenhar um importante papel no risco aumentado das DCV associado à AOS. Os pacientes com AOS que não apresentam outras comorbidades cardiovasculares apresentam aumento no estresse oxidativo e na inflamação endotelial, além de redução na capacidade de reparo endotelial, sugerindo que a AOS pode ser um fator independente de indução de lesão endotelial (Dyugovskaya *et al.*, 2002; Dyugovskaya *et al.*, 2005; Jelic *et al.*, 2008).

Alguns estudos mostraram que a vasodilatação endotélio-dependente está comprometida em pacientes apresentando AOS, sugerindo redução na biodisponibilidade de NO (Carlson *et al.*, 1996).

O aumento no estresse oxidativo pode ser um dos principais responsáveis pela disfunção endotelial em indivíduos com AOS (Figura 6). Nesses pacientes foi observado aumento da peroxidação lipídica e da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Christou *et al.*, 2003; Lavie *et al.*, 2004; Yamauchi *et al.*, 2005). A fase de reoxigenação/reperfusão do ciclo de hipoxia/reoxigenação parece promover a produção de ROS, levando ao estresse oxidativo na AOS (Prabhakar, 2002; Lavie, 2003).

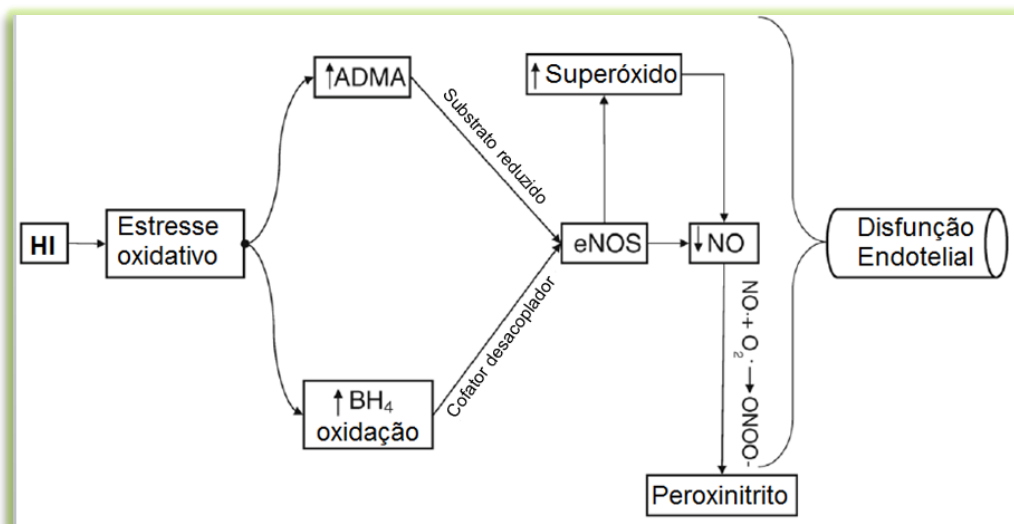


Figura 6 - Esquema dos mecanismos potenciais da disfunção endotelial mediada por estresse oxidativo. HI: hipóxia intermitente, ADMA: dimetilarginina assimétrica, BH₄: tetrahidrobiopterina, eNOS: óxido nítrico sintase endotelial; NO: óxido nítrico, O₂: oxigênio; ONOO⁻: peroxinitrito. Adaptado de Khayat *et al.*, 2009.

Evidências indiretas da menor biodisponibilidade endotelial de NO, tais como o prejuízo na FMD e níveis circulantes reduzidos de NO avaliados como concentrações séricas de nitrito/nitrato sugerem biodisponibilidade reduzida de NO em pacientes com AOS (Ip *et al.*, 2002; Kato *et al.*, 2000; Ip *et al.*, 2004; Noda *et al.*, 2007). Em pacientes com AOS não tratados são observadas concentrações plasmáticas aumentadas de um inibidor da eNOS que apresenta correlação inversa com a FMD (Ohike *et al.*, 2005). Jelic *et al.* (2008) observaram redução na atividade da eNOS e aumento da degradação do NO, registrado através do aumento da produção de nitrotirosina, um subproduto da degradação do NO, em pacientes com AOS sem DCV conhecidas, indicando redução na biodisponibilidade do NO. Os níveis plasmáticos de L-arginina, o substrato para a produção de NO, e de NO aumentam após a utilização de CPAP em pacientes com AOS (Lavie *et al.*, 2003). Além disto, o tratamento da AOS melhora a função endotelial e parece reduzir o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Marin *et al.*, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

A HAS é um fator de risco independente e bem estabelecido na gênese da aterosclerose, sendo um potente e comum fator predisponente para o desenvolvimento da DAC, do AVE, da doença arterial periférica, da insuficiência cardíaca e da insuficiência renal.

A AOS também tem sido considerada um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose, ativados pela apneia do sono, não são completamente conhecidos. Existem evidências de que a AOS está associada com alguns fatores de risco para as DCV como o aumento no estresse oxidativo, a elevação nos mediadores inflamatórios, a resistência à insulina, a ativação do sistema nervoso simpático, a elevação da PA e a disfunção endotelial.

A associação entre a AOS e HAR vem sendo cada vez mais estudada, de forma a contribuir com a elucidação do mecanismo etiológico e fisiopatológico envolvendo essas duas condições. Sabe-se que a AOS induz a elevação da PA, mas, também existem hipóteses de que a própria HAR seria responsável pela AOS através de diversos mecanismos. Assim, é possível a existência de um ciclo vicioso entre HAR e AOS necessitando de uma otimização no tratamento tanto da HA como AOS para minimizar os efeitos deletérios sobre a função endotelial.

Desse modo, torna-se necessário avaliar a relação da AOS e HAR, em busca da otimização do tratamento destes pacientes, tanto em relação a PA como da AOS.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Avaliar em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente:

- a presença da apneia obstrutiva do sono;
- a função endotelial.

3.2 Objetivos Secundários

- avaliar a presença da apneia obstrutiva do sono e o comportamento da função endotelial em hipertensos com pressão arterial controlada com até 3 classes diferentes de fármacos anti-hipertensivos, e comparar com os pacientes hipertensos resistentes;
- no grupo total de hipertensos, correlacionar a presença e a gravidade da apneia obstrutiva do sono com:
 - o comportamento da função endotelial;
 - os níveis de pressão arterial casual
 - o comportamento da pressão arterial através da monitorização ambulatorial da pressão arterial;
 - as variáveis antropométricas.

4 CASUÍSTICA

4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de hipertensão arterial resistente, segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (SBC, 2010);
- Pacientes com idade entre 18 e 75 anos;
- Assinatura do TCLE.

4.2 Critérios de Exclusão

- Pressão arterial sistólica >220 mmHg;
- Pacientes com DCV ou realização de procedimentos cardiovasculares nos últimos 6 meses;
- Doença renal estágios 4 e 5;
- História de doença maligna;
- Alcoolismo;
- Doenças psiquiátricas que impeçam o cumprimento do protocolo;
- Mulheres em idade fértil e sem uso de método contraceptivo eficaz;
- Gravidez;
- Hepatopatia grave;
- Hipersensibilidade a alguma das drogas previstas no estudo;
- Exame de fundo de olho: grau 3 e grau 4;
- Paciente com necessidade de uso de beta-bloqueadores;
- Deformidade no dedo que impeça a utilização dos bio-sensores de PAT.

5 DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho foi desenvolvido a partir de um estudo clínico multicêntrico e randomizado para identificação de pacientes com hipertensão resistente e padronização de esquemas terapêuticos – ReHOT (**R**esistant **H**ypertension **O**ptimal **T**reatment). Para a realização do mesmo, foram utilizados dados da PA casual e da MAPA. Os demais dados foram coletados na visita V3a, e não fazem parte do protocolo multicêntrico.

Trata-se de um estudo clínico transversal, com 40 pacientes hipertensos, sendo 20 com HAR e 20 com a com PA controlada com até 3 classes diferentes de fármacos anti-hipertensivos (hipertensão arterial controlada; HAC). Essa coorte de pacientes foi avaliada em uma visita (V3) do ReHOT, descrito a seguir e esquematizado na Figura 7.

1ª fase: Estabelecimento padronizado de associação de anti-hipertensivos para o tratamento e controle da hipertensão arterial e identificação de pacientes resistentes. O intervalo entre todas as visitas do estudo foi de 4 semanas (28 dias), com tolerância de +/- 5 dias.

VISITA 0

Na 1ª fase foram incluídos pacientes com pressão arterial $\geq 160/100$ mmHg e <220 mmHg que, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), passaram por exame físico, responderam aos questionários de entrada e iniciaram o tratamento com a associação de Clortalidona 25 mg/dia e Enalapril 20mg 2x/dia. Para pacientes com intolerância ao inibidor da enzima conversora da angiotensina, substituiu-se Enalapril 20 mg 2x/dia por Losartana 50 mg 2x/dia.

VISITA 1

Após 4 semanas de seguimento esses pacientes foram submetidos à avaliação de rotina preconizada pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBC, 2010), dosagem de Na⁺ plasmático, hemograma e MAPA. Foi feito também dosagem de renina e aldosterona plasmáticas e da excreção de Na⁺ e K⁺ urinários nas 24 horas e registro de eletrocardiograma por 20 minutos, em repouso, para posterior análise espectral do sinal.

Se nesta visita a PA permanecesse acima de 140/90 mmHg, acrescentar-se-ia anlodipino 5 mg/dia, que poderia ser titulado até 10 mg/dia na visita subsequente. Se houvesse aparecimento de efeito colateral com enalapril (tosse ou farmacodermia), este deveria ser trocado por losartana 50 mg 2x/dia.

VISITA 2

Após seguimento de mais 4 semanas, foi feito o acompanhamento dos pacientes. Em relação ao ajuste de medicamento, conforme citado anteriormente, se a PA permanecesse acima de 140/90 mmHg, o anlodipino 5 mg/dia seria titulado até 10 mg/dia.

VISITA 3 – RANDOMIZAÇÃO

Após o seguimento de mais 4 semanas, todos pacientes foram submetidos aos questionários de seguimento, realizaram nova MAPA, avaliação de rotina e dosagem de Na⁺ plasmático e hemograma.

Os pacientes que mantiveram PA de consultório igual ou acima de 140/90 mmHg e/ou pressão arterial de 24 horas na MAPA igual ou acima de 130/80mmHg foram considerados hipertensos resistentes, sendo randomizados para receber uma quarta droga, podendo ser espironolactona 12,5mg/dia ou clonidina 0,200mg/dia. Foram submetidos a coleta de sangue e passaram para a segunda fase do estudo.

Ainda nesta visita, os pacientes foram convidados a realizar as avaliações adicionais do estado nutricional (antropometria e composição corporal),

questionários para avaliação de risco de AOS e diagnóstico da AOS pelo Watch-PAT200[®].

Visita 3a - Os pacientes que aceitaram participar desta fase, após a assinatura de um novo TCLE (APÊNDICE B), foram submetidos à avaliação clínica e antropométrica, consistindo na verificação da PA, determinação do peso corporal, altura e circunferências, além da realização da bioimpedância elétrica e uma entrevista para preenchimento dos questionários relacionados ao sono. Ainda na V3a os participantes foram orientados quanto ao uso do equipamento Watch-PAT200[®], que deveria ser instalado na mesma noite, para diagnóstico da AOS.

Visita 3b -.No dia seguinte (V3b) os pacientes compareceram ao laboratório, onde foi avaliado o estudo do sono e emitido o relatório fornecido pelo equipamento. Neste mesmo dia, os pacientes foram então submetidos à avaliação da função endotelial com o Endo-PAT2000.

VISITAS 4 e 5

Pacientes com HAR

Os hipertensos resistentes foram acompanhados a cada 4 semanas (V4 e V5) com titulação progressiva da clonidina (0,100 mg 2x/dia, 0,200 mg 2x/dia até 0,300 mg 2xdia) ou da espironolactona (12,5 mg 1x/dia, 25 mg 1x/dia até 50 mg 1x/dia) se necessário.

Pacientes com HAC

Os pacientes controlados na visita 3 passaram por mais 2 visitas de assistência farmacêutica (visita 4 e visita 5) a cada 4 semanas. Em caso de necessidade, estão previstas realizações de consultas médicas não programadas.

VISITA 6

Pacientes com HAR

Após 12 semanas de seguimento da fase 2 (utilizando 4 drogas), os pacientes foram submetidos ao questionário de seguimento, MAPA, avaliação laboratorial de rotina, ECG (20 minutos), avaliação da função endotelial e dosagem de biomarcadores inflamatórios e de função endotelial.

Pacientes com HAC

Assim, 12 semanas após a visita 3, os pacientes com PA controlada (<140/90 mmHg e/ou com PA de 24 h na MAPA < 130/80 mmHg) responderam aos questionários de seguimento, MAPA, avaliação laboratorial de rotina, ECG (20 minutos), avaliação da função endotelial e dosagem de biomarcadores inflamatórios e de função endotelial.

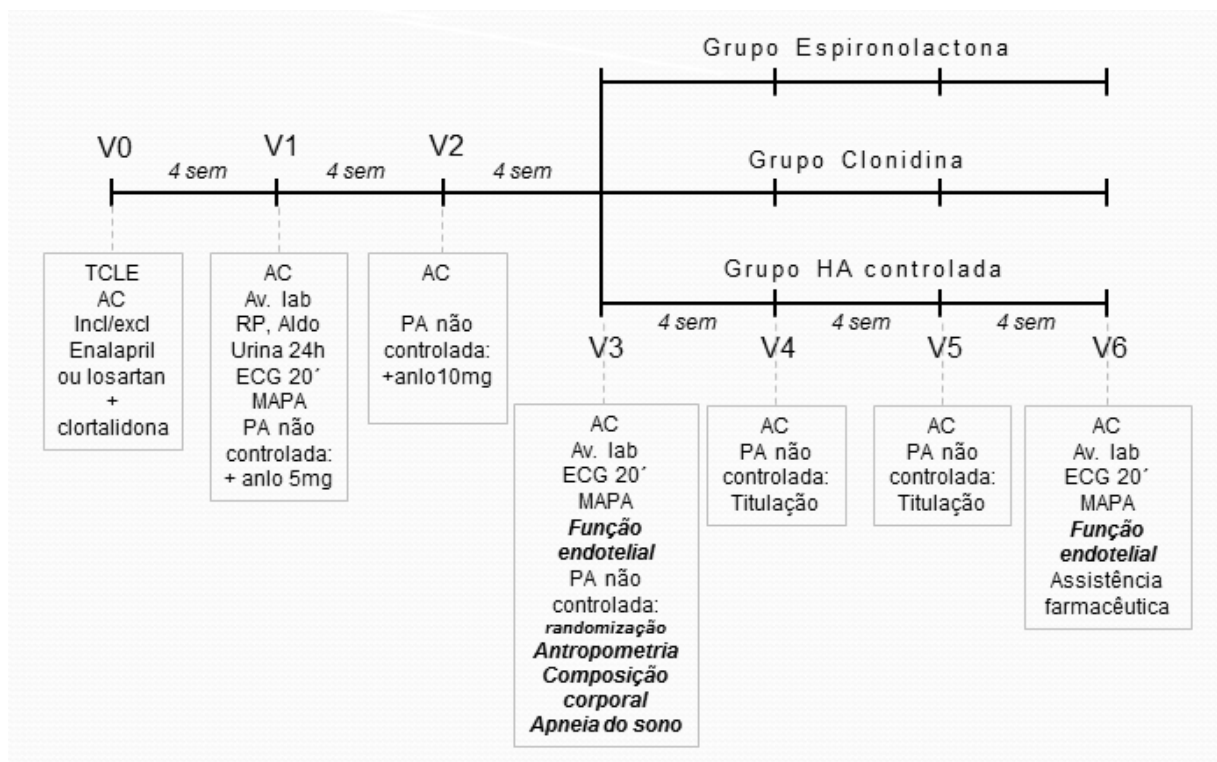


Figura 7 – Desenho do estudo completo do ReHOT.

HA: hipertensão arterial; V: visita; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; AC: avaliação clínica; Av lab: avaliação laboratorial; RP: renina plasmática; Aldo: aldosterona plasmática; PA: pressão arterial; anlo: anlodipino; ECG: eletrocardiograma; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

6 MÉTODOS

6.1 Avaliação antropométrica e da composição corporal

A avaliação antropométrica foi realizada através das seguintes medidas: peso corporal (kg), estatura (cm), circunferência da cintura (CC; cm) e circunferência do pescoço (CP; cm).

6.1.1 Peso, estatura e índice de massa corporal

As mensurações de massa corporal (precisão de 0,01 Kg) e estatura (precisão de 0,5 cm) foram realizadas em balança antropométrica digital da marca Filizola[®], estando os pacientes em jejum, sem sapatos e vestindo roupas leves. O IMC foi calculado dividindo-se a massa corporal (Kg) pela estatura ao quadrado (m²). Foi utilizado o ponto de corte ≥ 30 Kg/m² para designar obesidade (WHO, 2000).

6.1.2 Circunferência da cintura, circunferência do pescoço, razão cintura-estatura

Os perímetros foram medidos estando os pacientes em pé e com o auxílio de uma fita métrica inextensível. A CC foi aferida no menor perímetro entre a borda inferior das costelas e a crista ilíaca. Nos casos em que não era visível nenhuma zona mais estreita, a medida foi obtida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, mantendo a fita paralela ao chão, sem comprimir a pele, ao final de uma expiração normal e com o abdômen relaxado (WHO, 2000). A razão cintura-estatura (RCE) foi obtida pela divisão da CC (cm) pela estatura (cm).

Os valores de referência para RCE são diferentes para homens e mulheres, porém, Browning *et al.* (2010) em uma grande revisão sistemática, sugerem o ponto de corte de 0,5 independente do gênero para predição de DCV e diabetes.

Como referência para adiposidade abdominal utilizou-se 80 cm para CC em mulheres e 90 cm para CC em homens. (IDF, 2005).

A CP foi obtida no nível da membrana cricotireóidea com a fita mantida perpendicular ao longo do eixo do pescoço e não necessariamente no plano horizontal, sem comprimir a região. O ponto de corte utilizado de normalidade foi de até 41 cm para mulheres e 43 cm para homens (Stradling & Crosby, 1991).

6.1.3 Avaliação da adiposidade corporal

A composição corporal foi determinada por bioimpedância elétrica (BIA), utilizando-se o aparelho tetrapolar *Biodynamics*[®] modelo 450 (Biodynamics Corp., Seattle, WA, USA). Os pacientes foram orientados guardar jejum de pelo menos 4 horas e não consumir alimentos com quantidade significativas de cafeína como café e chás, além de refrigerantes à base de cola e bebidas alcoólicas, no dia anterior ao exame, de acordo com recomendações da *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) (Kyle *et al.*, 2004).

Ainda de acordo com a ESPEN (Kyle *et al.*, 2004), para a avaliação por BIA foi solicitado aos participantes que esvaziassem a bexiga imediatamente antes do exame. Na avaliação, os eletrodos foram fixados do lado direito do corpo, e os pacientes posicionados da seguinte maneira: deitados sobre uma maca, sem sapatos e meias; livre de qualquer metal em contato com o corpo (bijuterias, joias, cinto, óculos...); com os braços separados do corpo num ângulo aproximado de 30°, e as pernas separadas entre si num ângulo mais ou menos de 40°.

6.2 **Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca**

A PA casual e a frequência cardíaca foram mensuradas por método oscilométrico, em aparelho automático validado, da marca OMRON[®], modelo 742, seguindo as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010). Os valores utilizados representam a média aritmética de 3 medidas consecutivas,

tomadas no braço não-dominante, com intervalos de 1 minuto entre elas, obtidas após 5 minutos de repouso e com a bexiga vazia. O paciente estava na posição sentada, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado; com o braço na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), livre de roupas apertadas, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido.

A MAPA foi utilizada para a mensuração da PA sistólica e da PA diastólica noturna e na vigília, para fins de cálculo do descenso noturno. A duração do exame foi de 24 horas, aceitando-se como válidos os exames cujo percentual de sucesso das medidas tiver sido igual ou superior a 85%, e/ou com 3 medidas válidas por hora de exame. Foram utilizados equipamentos automáticos SpaceLabs 90207. A análise dos dados coletados foi feita usando-se a interface SpaceLabs ABP90204. O descenso noturno foi calculado segundo a fórmula adaptada das V Diretrizes Brasileiras de MAPA (SBH, 2011):

$$\text{Descenso noturno (\%)} = \left(1 - \frac{PA \text{ noturna}}{PA \text{ diurna}}\right) \times 100$$

O descenso noturno foi avaliado como uma variável contínua, para análises de correlação, e como uma variável categórica, para as demais análises, assumindo que descenso noturno presente representa queda da PA noturna em, no mínimo, 10% do valor da PA de vigília (SBH, 2011).

6.3 Avaliação da apneia obstrutiva do sono

6.3.1 Aplicação de questionários

Foram utilizados dois questionários validados para a população brasileira a fim de verificar a aplicabilidade clínica de cada um, para pacientes hipertensos. O questionário clínico de Berlim (Netzer *et al.*, 1999) e a escala de sonolência de

Epworth (ESS) (Johns, 1991) foram utilizados no presente estudo não como critérios de elegibilidade, mas como instrumentos para avaliação do risco de AOS.

A ESS é útil na avaliação subjetiva da sonolência diurna. Consiste na soma de pontos relacionados à probabilidade de cochilar em oito situações do cotidiano: sentado e lendo; assistindo TV; sentado, quieto, em um lugar público; andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro; ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível; sentado conversando com alguém; sentado quieto após o almoço sem bebida alcoólica; em um carro parado no trânsito. A presença de sonolência diurna excessiva é definida como ≥ 10 pontos (Johns, 1991) (Anexo A).

O questionário de Berlim inclui dez perguntas divididas em três categorias: 5 perguntas sobre presença de ronco e apneias presenciadas, 4 perguntas sobre sonolência diurna, 1 pergunta sobre HAS e obesidade. A determinação de risco para AOS é baseada nas respostas em cada categoria de itens. Sendo alto risco para AOS ≥ 2 categorias positivas (Netzer *et al.*, 1999) (Anexo B).

6.3.2 Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono

Para fins de diagnóstico da AOS utilizando-se o Watch-PAT200[®] (Itamar-Medical, Caesarea, Israel) (Figura 8), foi utilizado o ponto de corte de 5 eventos por hora, conforme preconizado pela *American Academy of Sleep Medicine*, (2005). Este equipamento é portátil, permitindo o diagnóstico domiciliar acurado e clinicamente efetivo da AOS, havendo concordância altamente significativa entre o AHI obtido pela PSG e o Watch-PAT200[®] (Choi *et al.*, 2010; Zou *et al.*, 2006).

O Watch-PAT200[®] utiliza 3 canais básicos de ação (Figura 8b), os quais, juntos, somam informações por meios de algoritmos através do zzzPAT[®] software. Os 3 canais são: actigrafia (indica se o indivíduo está acordado ou dormindo), oximetria de pulso (verifica saturação de oxigênio) e tonometria arterial periférica (PAT) (reflete a atividade simpática no paciente). Neste estudo foram utilizados, como informação acessória, os sensores de posição e de ronco, que servem como contraprova para a actigrafia. Com base em todos os dados obtidos com o Watch-PAT 200[®], é produzido um relatório contendo o tempo total de sono, o AHI, o

percentual de sono REM e o índice de distúrbios respiratórios (RDI), que inclui o número de micro despertares relacionados ao esforço respiratório (Anexo C).

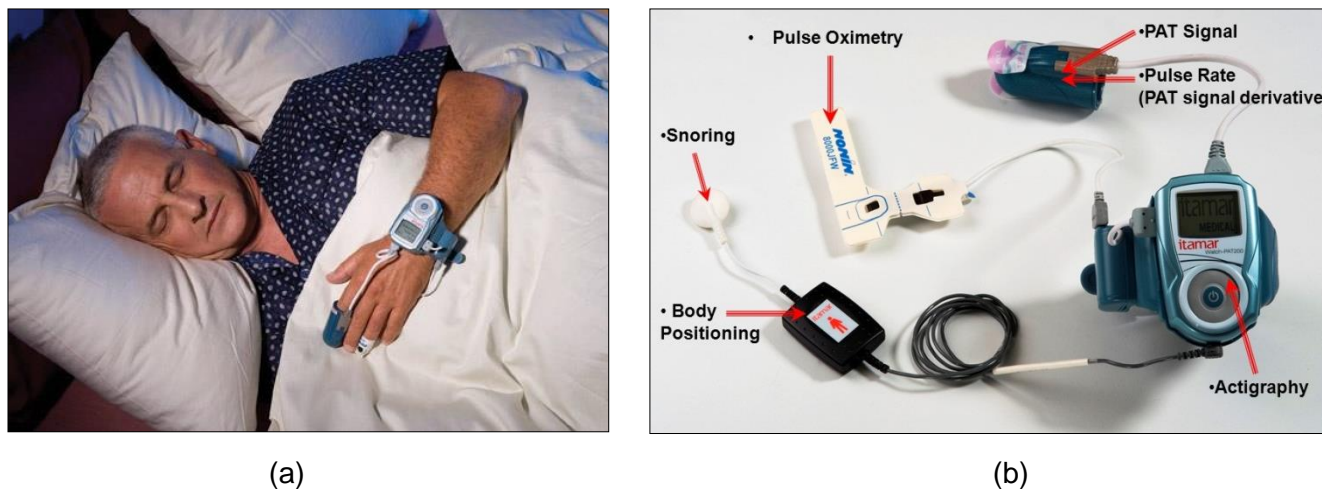


Figura 8 - Foto ilustrativa do Watch-PAT200[®] e seus canais de ação.

6.4 Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial através da PAT foi realizada utilizando-se o equipamento Endo-PAT2000[®] (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel). Este método foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* para uso como um auxílio diagnóstico em pacientes com sinais e sintomas de doença coronariana isquêmica (Barac *et al.*, 2007). A PAT é uma técnica não invasiva, utilizada para avaliar a função endotelial microvascular periférica por mensurar as modificações no volume de pulso arterial digital durante a hiperemia reativa (Bonetti *et al.*, 2003). Já foi demonstrado que os resultados desta técnica se correlacionam com as medidas da FMD na artéria braquial (Kuvin *et al.*, 2003), com a resposta no fluxo sanguíneo coronariano em pacientes sem evidência angiográfica significativa de doença coronariana (Bonetti *et al.*, 2004), com a extensão da presença de fatores de risco para DAC e com a presença ou ausência de DAC (Kuvin, 2007). (Figura 9).



Figura 9 - Foto ilustrativa do uso do EndoPAT2000® e exibição do relatório.

O aparelho fornece uma análise da função endotelial em aproximadamente 20 minutos, medindo as mudanças mediadas pelo endotélio no tônus vascular da ponta dos dedos através de biossensores. Estas mudanças no tônus são desencadeadas após uma oclusão padrão da artéria braquial por 5 minutos, criando uma resposta de hiperemia reativa. As medidas do outro braço são utilizadas como controle para as mudanças não-dependentes de endotélio no tônus vascular. A relação é calculada automaticamente e há o fornecimento de um índice de hiperemia reativa (RHI).

Em síntese, o método registra as modificações no tônus vascular em 3 fases distintas: período basal (gravação de 5 minutos); período de oclusão arterial de 5 minutos (o manguito é inflado a 60 mmHg acima da PA sistólica, e no mínimo, a 200 mmHg); e período pós oclusão após desinflar rapidamente o manguito (5 minutos). Os dados são analisados em um computador de forma independente do operador, sendo os resultados fornecidos automaticamente (Brunner *et al.*, 2005; Bonetti *et al.*, 2003).

O relatório emitido pelo *software* exibe o valor do RHI através do *EndoScore*¹, uma classificação própria do método onde: uma pontuação $\leq 1,67$ indica a necessidade de avaliação médica imediata (Nível Vermelho); uma pontuação entre

¹ O *Endoscore* é calculado através da razão da média da amplitude do sinal PAT durante um minuto, começando 1,5 minuto após a liberação do manguito dividido pela média da amplitude do sinal PAT durante 3,5 minutos no período basal (Lelakis *et al.*, 2011).

1,68 e 2 indica que o endotélio ainda está bem, mas deve-se tomar medidas preventivas adequadas (Nível Amarelo); e uma pontuação acima de 2 indica que o endotélio está íntegro, oferecendo a máxima proteção (Nível Verde). (Informação fornecida pelo fabricante - Itamar-Medical Ltd – Ceaserea, Israel).

O sinal da PAT (Figura 10) é medido a partir da ponta do dedo, gravando alterações de volume pulsátil arterial do dedo. Com base nessa tecnologia, o EndoPAT compreende um aparelho de medição que suporta um par de modificados bio-sensores pletismográficos. Uma característica única dos bio-sensores PAT é que eles conferem uma pressão uniforme sub-diastólica para os dois terços distais dos dedos, incluindo as suas pontas, impedindo o acúmulo distal do sangue venoso, o que pode induzir um reflexo vasoconstricção veno-arteriolar (Informação fornecida pelo fabricante - Itamar-Medical Ltd – Ceaserea, Israel).

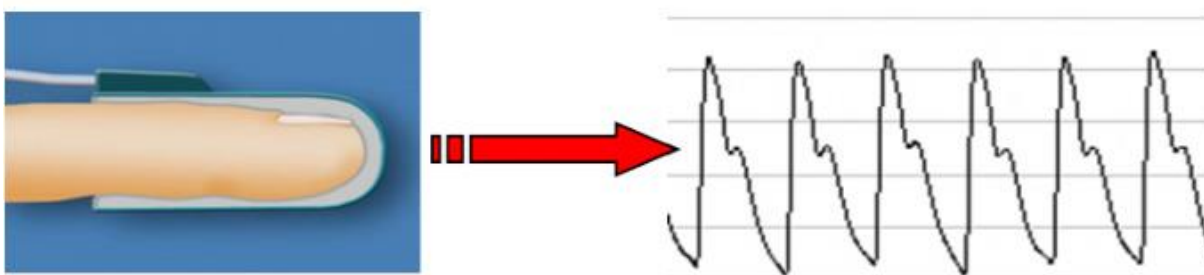


Figura 10 - Sinal emitido pela Tonometria Arterial Periférica (PAT).

Nas análises estatísticas, foi considerado o $RHI \leq 1,67$ para caracterizar disfunção endotelial.

6.5 Análise estatística

Foram utilizadas para a descrição das variáveis contínuas, as médias aritméticas e seus respectivos erros padrões. A apresentação das variáveis categóricas foi realizada através do número absoluto e frequência relativa. Para verificação de testes diagnósticos, foram utilizados sensibilidade e especificidade, além do valor preditivo positivo ou negativo, quando conveniente. Foi verificada a distribuição normal das variáveis através do teste de Shapiro-Wilk. A comparação das distribuições das variáveis contínuas entre os grupos de pacientes foi feita com

o teste *t* de *Student* não pareado quando as variáveis possuíam distribuição normal. Quando não, se utilizou o teste não paramétrico de Mann Whitney. A apreciação estatística da comparação de proporções foi baseada no teste *Qui-quadrado* ou teste exato de *Fisher*, quando aplicável. As correlações entre variáveis de interesse foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson ou de Spearman quando apropriados. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism, versão 6.01.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para detectar-se uma diferença mínima na função endotelial, representada pelo RHI, de 30% entre os grupos de pacientes, com erro tipo I de 0,05 e erro tipo II de 0,20. Nestas condições, o tamanho mínimo da amostra poderia assumir valores entre 20 e 25 indivíduos para cada grupo.

6.6 Questões éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (1152-CEP/HUPE – CAAE: 04731712.0.0000.5259 – Anexo D), antes do início de sua realização, no dia 25 de abril de 2005. Todos os participantes assinaram o TCLE (APÊNDICE B) após esclarecimento sobre os objetivos e métodos do estudo, e antes de qualquer procedimento do mesmo.

O estudo também está cadastrado na base internacional de estudos ClinicalTrials.gov conforme Anexo E.

7 RESULTADOS

7.1 Características da população de estudo

Foram selecionados 40 pacientes hipertensos de um total de 53 pacientes convidados (incluídos no estudo multicêntrico ReHOT), na fase V3 do projeto, ou seja, após 3 meses de medicação hipotensora padronizada em doses máximas (enalapril ou losartana, clortalidona e anlodipino). Esses pacientes foram distribuídos em 2 grupos, sendo um grupo de hipertensos com a PA controlada com até 3 drogas (HAC) e outro grupo com a PA de consultório igual ou acima de 140/90 mmHg e/ou PA de 24h na MAPA igual ou superior a 130/80 mmHg apesar das 3 drogas em doses máximas, sendo considerados hipertensos resistentes (HAR). Os motivos para as perdas de paciente incluíram mudança de domicílio para área distante (1), domicílio em região de risco (1) mudança de emprego e/ou horário de trabalho (3), indisposição por motivo de “doença” [gripe e lombalgia] (2) e desinteresse no estudo (5). Um paciente foi excluído por inconsistência nos dados da noite de estudo.

Os pacientes apresentaram faixa etária entre 24 e 70 anos, tendo a média de idade $55,5 \pm 2,4$ anos. A análise comparativa dos 2 grupos mostrou semelhança entre idade, gênero e cor de pele. As características principais dos participantes no momento do estudo encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 – Características dos pacientes, de acordo com o tipo de hipertensão.

Características	Grupo HAR (n = 20)	Grupo HAC (n = 20)	P-valor
Idade (anos)	54,9 \pm 2,4	56,1 \pm 2,4	0,73
Gênero masculino - n (%)	9 (45)	7 (35)	0,52
Branco – n (%)	3 (15)	6 (30)	0,45

Valores apresentados em média \pm erro padrão ou número absoluto (porcentagem). HAR=hipertensão arterial resistente; HAC=hipertensão arterial controlada.

7.2 Avaliação antropométrica e da composição corporal

Os participantes do grupo HAR não apresentaram diferenças significativas em relação a parâmetros antropométricos e da composição corporal avaliados no presente estudo quando comparados com o grupo com a PA controlada (Tabela 3). Ambos os grupos apresentaram média elevada de IMC, e percentual de gordura corporal, sendo que a prevalência de obesidade foi de 52,5% considerando o grupo todo.

Tabela 3—Variáveis antropométricas e de composição corporal dos pacientes, de acordo com o tipo de hipertensão.

Características	Grupo HAR (n = 20)	Grupo HAC (n = 20)	P-valor
Peso (Kg)	87 ± 4,45	82,3 ± 3,38	0,41
IMC (Kg/m ²)	31,3 ± 1,26	32,6 ± 1,27	0,85
Circunferência da Cintura (cm)	103 ± 3,4	100,1 ± 2,7	0,50
Circunferência do Pescoço (cm)	38,9 ± 0,7	38,0 ± 0,8	0,40
RCE	0,62 ± 0,19	0,62 ± 0,18	0,95
% gordura corporal	34,6 ± 1,7	35,78 ± 1,43	0,59

Valores apresentados em média ± erro padrão. HAR=hipertensão arterial resistente; HAC=hipertensão arterial controlada. IMC = índice de massa corporal; RCE = relação cintura-estatura.

7.3 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca

Quanto às características clínicas, tanto a PA medida em consultório, quanto a PA pela MAPA mostraram-se maior no grupo de hipertensos resistentes, apesar da média do descenso noturno ter-se mostrado similar nos grupos (Tabela 4). A frequência cardíaca foi semelhante nos diferentes grupos.

Ainda em relação ao descenso noturno, observamos que apenas 20% (8/40) dos pacientes apresentaram redução na PA sistólica e 37,5% (15/40) apresentaram descenso diastólico. Esses dados sugerem a gravidade da HAS, uma vez que apenas 1 em cada 5 pacientes reduzem a PA durante o sono. Um mecanismo que era para ser fisiológico, quase não está presente nessa população. A presença do

descenso noturno está representada na tabela 5, de acordo com o tipo de hipertensão.

Tabela 4 – Valores médios da pressão arterial em consultório, MAPA e da frequência cardíaca, de acordo com o tipo de hipertensão.

Características	Grupo HAR (n = 20)	Grupo HAC (n = 20)	P-valor
PAS casual (mmHg)	160,9 ± 4,1	127,1 ± 2,5	<0,0001
PAD casual (mmHg)	95,6 ± 2,4	82,2 ± 1,8	<0,0001
MAPA - PAS vigília (mmHg)	148,7±3,3	122,9±2,7	<0,0001
MAPA - PAD vigília (mmHg)	90,8±2,4	78,3±2,1	0,0004
MAPA - PAS noturna (mmHg)	139,1±3,2	117,5±3,1	<0,0001
MAPA - PAD noturna (mmHg)	82,8±2,1	71,7±3,0	0,004
Descenso noturno (%)			
Sistólico	6,73 ± 1,18	4,38 ± 1,61	0,25
Diastólico	8,67 ± 1,63	8,79 ± 2,15	0,97
Frequência cardíaca (bpm)	73,8 ± 2,6	70,1 ± 2,4	0,29

Valores apresentados em média ± erro padrão. HAR=hipertensão arterial resistente; HAC=hipertensão arterial controlada. PAS = pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de Mercúrio; MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial; bpm = batimentos por minuto.

Tabela 5 – Ocorrência do descenso noturno pela MAPA, segundo o tipo de hipertensão.

Descenso noturno	Grupo HAR	Grupo HAC	Total	P-valor
Sistólico	25% (5/20)	15% (3/20)	20% (8/40)	0,69
Diastólico	40% (8/20)	30% (6/20)	37,5% (14/40)	0,58

Valores apresentados em percentagem (número/total). HAR=hipertensão arterial resistente; HAC=hipertensão arterial controlada

Em relação à AOS e PA, também não foi encontrada qualquer associação com o descenso noturno, considerando tanto o AHI superior a 5 eventos por hora, quanto maior que 15 eventos por hora de sono, quando avaliados pelo teste exato de Fisher.

7.4 Avaliação da apneia obstrutiva do sono

7.4.1 Questionários

Em relação à avaliação da predição da AOS através da classificação de alto risco (≥ 2 categorias positivas) pelo questionário de Berlim, no grupo de hipertensos resistentes a sensibilidade do questionário foi de 76,4% porém, mesmo tendo apresentado um elevado valor preditivo positivo (86,7%), apresentou uma especificidade de 33,3%. Neste grupo, o teste de Fisher mostrou $p=1,00$. O grupo de pacientes hipertensos controlados apresentou sensibilidade de 87,5%, e especificidade um pouco melhor, de 50%. Ainda assim, o teste exato de Fisher mostrou um $p=0,16$, confirmando que este questionário não é aplicável nessa população específica de hipertensos avaliados. Os valores de cada grupo estão disponíveis na tabela 6, segundo o tipo de questionário.

Tabela 6 – Apresentação no formato 2x2 dos valores para testes diagnósticos por tipo de questionário, separados pelo tipo de hipertensão. (continua)

(a)	Grupo HAS	AOS +	AOS -	Total
	Q. Berlim ≥ 2	13	2	15
	Q. Berlim < 2	4	1	5
	Total	17	3	20
(b)	Grupo HAC	AOS +	AOS -	Total
	Q. Berlim ≥ 2	14	2	16
	Q. Berlim < 2	2	2	4
	Total	16	4	20
(c)	Grupo HAS	AOS +	AOS -	Total
	ESS ≥ 10	11	0	11
	ESS < 10	6	3	9
	Total	17	3	20

AOS: apneia obstrutiva do sono; Q. Berlim: questionário de Berlim; ESS: escala de sonolência de Epworth. + indica presença e - indica ausência.

Tabela 6 – Apresentação no formato 2x2 dos valores para testes diagnósticos por tipo de questionário, separados pelo tipo de hipertensão. (continuação)

Grupo HAC	AOS +	AOS -	Total
ESS ≥10	11	2	13
ESS <10	5	2	7
Total	16	4	20

AOS: apneia obstrutiva do sono; Q. Berlim: questionário de Berlim; ESS: escala de sonolência de Epworth. + indica presença e – indica ausência.

Quanto a Escala de Sonolência de Epworth, as médias da pontuação foram de $10,6 \pm 1,15$ vs. $11,6 \pm 1,2$ para os grupos HAR e HAC, respectivamente. Distribuindo as pontuações de forma categórica, sendo que nos casos pontuação maior que 10 assume-se sonolência diurna excessiva que deve ser investigada acho q esta informação já está nos métodos e não deve ser repetida aqui, o estudo mostrou 55% dos pacientes resistentes com sonolência excessiva, e desses pacientes, todos apresentavam $AHI \geq 5$ eventos/hora (Tabela 6c). Neste grupo, a escala de sonolência mostrou uma sensibilidade de 64,7% e especificidade de 100%. Já no grupo de hipertensos controlados, 65% apresentaram sonolência diurna excessiva, sendo que 84,6% realmente tinham AOS (Valor preditivo positivo). A sensibilidade foi de 68,7% e a especificidade, 50% (Tabela 6d). Mesmo com esse resultado o teste de Fisher não mostrou associação entre as variáveis ($p=0,09$).

7.4.2 Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono

A prevalência da AOS ($AHI \geq 5$ eventos/hora) mostrou-se bastante elevada nos dois grupos (HAR: 85% vs. HAC: 80%), não apresentando diferença significativa entre os mesmos (Gráfico 1 e Tabela 7). Já em relação ao sexo, pode-se observar que os homens apresentaram maior prevalência de AOS em relação às mulheres (93,7% vs. 75%), porém sem significância estatística (Tabela 7). Por outro lado, quando consideramos o $AHI \geq 15$ eventos/hora, essa diferença entre o gênero apresenta um $p = 0,04$, mostrando que a gravidade da AOS está mais fortemente associada ao sexo masculino.

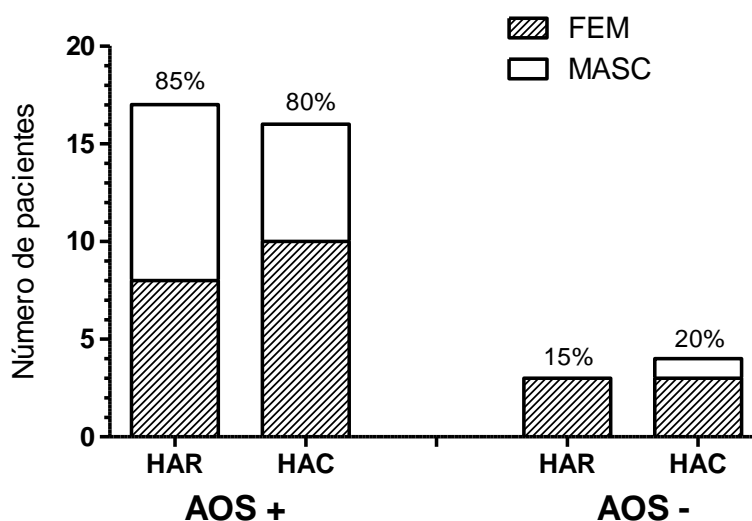


Gráfico 1 – Prevalência de apneia obstrutiva do sono entre homens e mulheres, nos diferentes grupos de hipertensão. AOS: apneia obstrutiva do sono; HAR: hipertensão arterial resistente; HAC: hipertensão arterial controlada; FEM: sexo feminino; MASC: sexo masculino. AOS +: é considerada presente quando o índice de apneia-hipopneia (AHI) for maior que 5 eventos por hora.

Tabela 7 – Prevalência de apneia obstrutiva do sono entre homens e mulheres, por tipo de hipertensão.

	Grupo HAR (n=20)	Grupo HAC (n=20)	Todos (n=40)	P-valor
Homens	100% (9/9)	85,7% (6/7)	93,7% (15/16)	} 0,2
Mulheres	72,7% (8/11)	76,9% (10/13)	75% (18/24)	
Todos	85% (17/20)	80% (16/20)	82,5% (33/40)	

Valores apresentados em porcentagem e valor absoluto. HAR = hipertensão arterial resistente; HAC = hipertensão arterial controlada. AOS é considerada para AHI \geq 5 eventos/hora.

A Tabela 8 mostra os valores médios do AHI de cada grupo, e também separados por sexo. O grupo HAR teve como média do AHI $12,4 \pm 1,9$ e o grupo HAC, média de $20,7 \pm 4,7$ eventos/hora. Comparando o AHI entre homens e mulheres, encontramos um $p = 0,13$. Apesar da diferença aparente, não houve significância estatística nos resultados.

Tabela 8 – Média do índice de apneia-hipopneia entre homens e mulheres, por tipo de hipertensão.

	Grupo HAR (n=20)	Grupo HAC (n=20)	Todos (n=40)	P-valor
Homens (eventos/h)	$14,7 \pm 2,9$	$29,8 \pm 9,9$	$21,3 \pm 4,8$	0,12
Mulheres (eventos/h)	$10,5 \pm 2,5$	$15,9 \pm 4,6$	$13,4 \pm 2,8$	0,34
Todos (eventos/h)	$12,4 \pm 1,9$	$20,7 \pm 4,7$	$16,6 \pm 2,6$	0,33

Valores apresentados em média \pm erro padrão. HAR = hipertensão arterial resistente; HAC = hipertensão arterial controlada. P-valor se refere a diferença entre HAR vs HAC.

O relatório do estudo emitido pelo equipamento WatchPAT200[®] apresenta inúmeras variáveis para análise (Anexo C). No nosso estudo optamos por avaliar as principais relacionadas ao distúrbio da AOS, descritas na Tabela 9.

Não houve diferença entre os pacientes com HAR e com HAC em relação ao tempo total de sono e a saturação de oxigênio. E como dito anteriormente, o AHI no grupo de hipertensos controlados, apesar de ter se mostrado mais elevado que o grupo resistente, não mostrou significância estatística. Quanto ao número de episódios de dessaturação da oxi-hemoglobina maior que 4%, o grupo de hipertensos controlados apresentou valores superiores, ou seja, o número maior de eventos de apneia contribuiu para a queda na saturação de O₂, em maior frequência.

Tabela 9 – Variáveis obtidas através do estudo do sono através do WatchPAT200[®], de acordo com o tipo de hipertensão.

Características	Grupo HAR (n = 20)	Grupo HAC (n = 20)	P-valor
Tempo total de sono (min)	309,5±15,27	323,3 ± 18,74	0,57
AHI (eventos / h)	12,39±1,89	20,74± 4,69	0,33
Saturação média O ₂ (%)	95,15 ± 0,31	94 ± 0,82	0,32
Saturação mínima O ₂ (%)	87,75 ± 0,85	83,25 ± 2,37	0,08
Nº dessaturações >4%	28,75 ± 5,08	64,15 ± 16,97	0,04

Valores apresentados em média ± erro padrão. HAR=hipertensão arterial resistente; HAC=hipertensão arterial controlada. AHI = índice de apneia e hipopneia.

7.5 Avaliação da função endotelial

A função endotelial, avaliada pelo RHI, apresentou valores de 1,88 ± 0,09 e 2,03 ± 0,09 para os grupos HAR e HAC, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos (p=0,28). (Gráfico 2). Os pacientes resistentes encontram-se no nível amarelo de risco do *EndoScore*, enquanto que os pacientes do grupo controlado estão no nível verde.

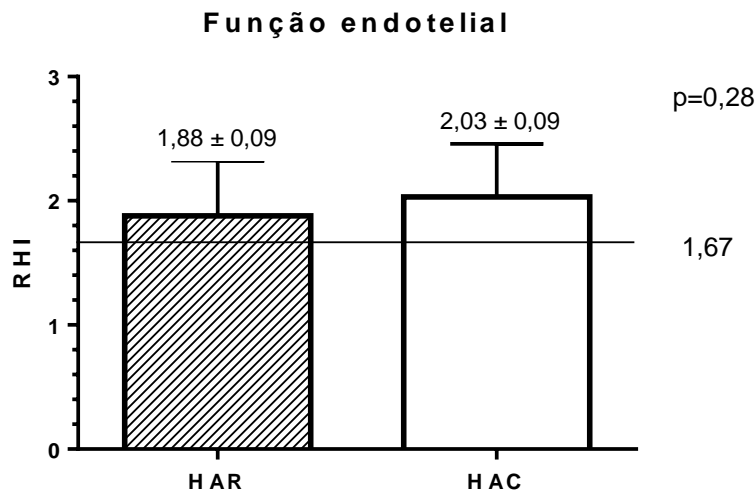


Gráfico 2– Função endotelial nos diferentes tipos de hipertensão arterial. HAR = hipertensão arterial resistente; HAC = hipertensão arterial controlada; RHI = índice de hiperemia reativa. A linha indica o ponto de corte de 1,67 para disfunção endotelial, sugerido pelo *EndoScore* – Itamar-Medical.

7.6 Análises de correlação entre a apneia obstrutiva do sono e função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, sexo, idade, variáveis antropométricas e questionários

No grupo de hipertensos como um todo, observou-se que a gravidade da AOS avaliada pelo AHI correlaciona-se com a piora da função endotelial avaliada através do RHI, ou seja, quanto maior o AHI, menor o RHI (Gráfico 3).

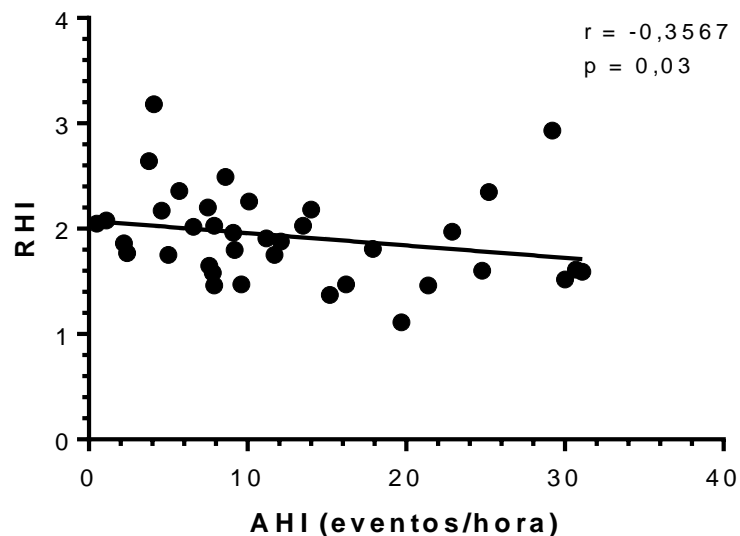


Gráfico 3 – Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e índice de hiperemia reativa (RHI), em pacientes hipertensos.

Ainda considerando todos os hipertensos, a gravidade da AOS, medida pelo AHI, mostrou correlação positiva e significativa com os parâmetros antropométricos peso, IMC, circunferência da cintura e pescoço, além da relação cintura-estatura (Tabela 10). Tanto a PA quanto o descenso noturno não se correlacionaram com o AHI, assim como a idade, percentual de gordura e a Escala de Sonolência de Epworth (Tabela 10).

Tabela 10– Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre todos os pacientes hipertensos.

Parâmetros avaliados	Valor de r	P-valor
Idade	-0,09548	0,55
Pressão arterial sistólica	-0,1478	0,36
Pressão arterial diastólica	-0,03737	0,82
Descenso noturno sistólico	-0,1681	0,32
Descenso noturno diastólico	-0,06406	0,71
Escala de Sonolência de Epworth	0,2638	0,10
Peso	0,5135	<0,001
Índice de massa corporal	0,4146	0,007
Circunferência da cintura	0,4458	0,005
Circunferência do pescoço	0,3863	0,01
Relação cintura-estatura	0,3907	0,01
% de gordura corporal	0,07647	0,63

Considerando apenas o grupo de pacientes com hipertensão resistente, observa-se correlação positiva do AHI apenas com o peso (Gráfico 4) e IMC (Gráfico 5), apesar da circunferência da cintura ter mostrado uma tendência para correlacionar-se ($p=0,06$), bem como a função endotelial através do RHI ($p=0,08$). (Tabela 11).

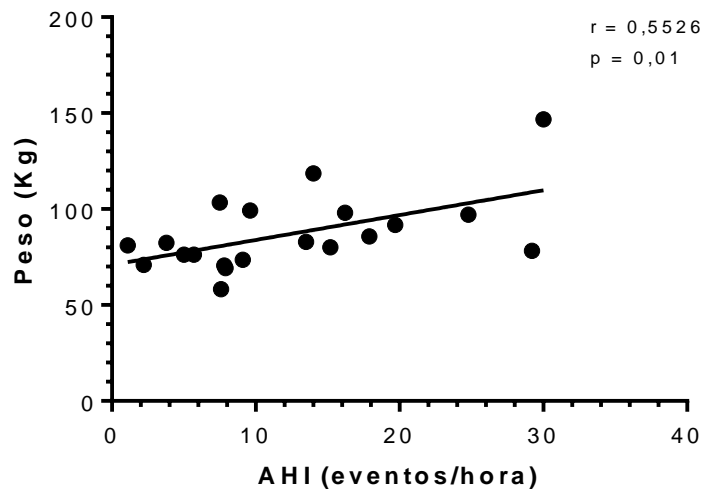


Gráfico 4 – Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e peso, em pacientes hipertensos resistentes.

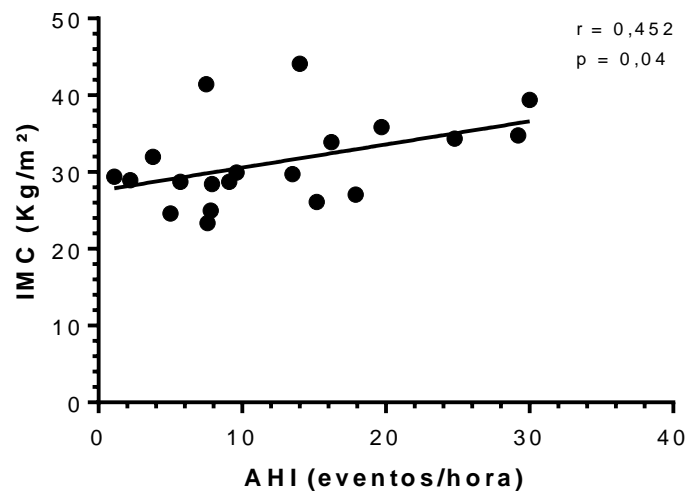


Gráfico 5 – Correlação entre índice de apneia-hipopneia (AHI) e índice de massa corporal (IMC), em pacientes hipertensos resistentes.

Tabela 11 – Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre os pacientes hipertensos resistentes.

Parâmetros avaliados	Valor de r	P-valor
Idade	-0,3217	0,16
RHI	-0,3995	0,08
Pressão arterial sistólica	-0,0187	0,93
Pressão arterial diastólica	-0,0628	0,79
Descenso noturno sistólico	0,0004	0,99
Descenso noturno diastólico	-0,0479	0,84
Escala de Sonolência de Epworth	-0,0552	0,81
Peso	0,5526	0,01
Índice de massa corporal	0,4520	0,04
Circunferência da cintura	0,4165	0,06
Circunferência do pescoço	0,3717	0,10
Relação cintura-estatura	0,2937	0,20
% de gordura corporal	0,0611	0,80

Já no grupo de pacientes hipertensos controlados, a AOS correlacionou-se positivamente com os parâmetros antropométricos peso, IMC, CC e RCE. A escala de sonolência de Epworth mostrou uma tendência à correlação, mas sem atingir significância estatística ($p=0,08$), como pode ser visto na Tabela 12.

Tabela 12 – Correlações entre o índice de apneia-hipopneia e idade, função endotelial, pressão arterial, descenso noturno, variáveis antropométricas e escala de sonolência, entre os pacientes hipertensos controlados.

Parâmetros avaliados	Valor de r	P-valor
Idade	-0,0449	0,85
RHI	-0,0624	0,79
Pressão arterial sistólica	0,1940	0,42
Pressão arterial diastólica	0,3165	0,18
Descenso noturno sistólico	-0,1665	0,49
Descenso noturno diastólico	-0,0817	0,73
Escala de Sonolência de Epworth	0,3926	0,08
Peso	0,5207	0,03
Índice de massa corporal	0,6000	0,01
Circunferência da cintura	0,5142	0,03
Circunferência do pescoço	0,3657	0,11
Relação cintura-estatura	0,5251	0,03
% de gordura corporal	0,0657	0,78

7.7 Análises de regressão logística

No grupo como um todo, a AOS mostrou associação com a disfunção endotelial avaliada pelo teste exato de Fisher e com o sexo masculino quando analisada pelo *Qui*-quadrado. Não foram encontradas outras associações quando comparados com a PA, idade e variáveis antropométricas. A tabela 13 mostra algumas análises de regressão logística de acordo com o diagnóstico de AOS. Os pacientes sem AOS em comparação com os pacientes com AOS, apresentaram risco significativamente menor de apresentar comprometimento da função endotelial (OR=0,17; 95% IC 0,04-0,72; $p = 0,03$) (Tabela 13). Nota-se também, que a tanto a obesidade quanto a circunferência do pescoço mostraram-se importantes fatores de risco presentes na AOS, no entanto, com um p-valor superior a 0,05.

Tabela 13 – *Odds ratio* (IC95%) para prevalência de hipertensão arterial resistente, disfunção endotelial, obesidade, obesidade abdominal e circunferência do pescoço, de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono.

	AOS - (n = 25)	AOS + (n = 15)	<i>p</i>
Hipertensão arterial resistente			
Número de casos (%)	13 (52%)	7 (46,7%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	1,00	0,8 (0,22-2,91)	1,00
Disfunção endotelial			
Número de casos (%)	4 (16%)	8 (53,3%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	0,17 (0,03-0,72)	1,00	0,02
Gênero masculino			
Número de casos (%)	1 (20%)	15 (42,8%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	1,00	3,8 (0,99-14,92)	0,04
Obesidade (IMC)			
Número de casos (%)	10 (40%)	11 (73,3%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	1,00	4,1 (1,02-16,67)	0,055
Obesidade abdominal (CC)			
Número de casos (%)	20 (80%)	14 (93,3%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	1,00	3,5 (0,36-33,33)	0,38
Circunferência do pescoço elevada*			
Número de casos (%)	1 (4%)	4 (26,7%)	-
<i>Odds ratio</i> (95% IC)	1,00	8,7 (0,87-87,5)	0,056

AOS: apneia obstrutiva do sono; IC = intervalo de confiança, CC = circunferência da cintura maior que 80 cm para mulheres e 90 cm para homens. AOS foi considerada a partir do AHI ≥ 15 eventos/hora. *Circunferência do pescoço maior que 41 cm para mulheres e 43 cm para homens.

8 DISCUSSÃO

Desde as primeiras descrições polissonográficas, os eventos de AOS são conhecidos por serem acompanhados por mudanças agudas nos parâmetros cardiovasculares. Estes efeitos agudos incluem principalmente a ocorrência de grandes oscilações de PA e frequência cardíaca, como resultado da alternância da apneia obstrutiva e episódios de hiperventilação durante o sono (Coccagna *et al.*, 1972).

A AOS, se não tratada, tem sido associada ao aumento no risco de acidentes de carro, piora a qualidade de vida, humor e o desempenho cognitivo, como também é considerada como um fator de risco adicional e independente para DCV (Parati *et al.*, 2012).

Na maioria dos estudos, a frequência da AOS é significativamente maior em pacientes hipertensos do que em indivíduos normotensos. No entanto, as estimativas de prevalência variam muito por causa das diferenças nos métodos para detectar a apnéia do sono, as definições de hipertensão e AOS e características demográficas dos indivíduos estudados. Em estudos que avaliaram indivíduos em um laboratório do sono com PSG, a prevalência de AOS variou de 35% a 90%, e a prevalência da AOS entre portadores de HAS foi de 22% a 62% (Fletcher, 1995; Peppard *et al.*, 2000; Lavie *et al.*, 2000; Nieto *et al.*, 2000; Smith & Pacchia, 2007; Mullington *et al.*, 2009; Al Lawati *et al.*, 2009; Bonsignore *et al.*, 2012).

Segundo ambas as diretrizes europeias e americanas para o tratamento da hipertensão arterial, a AOS tem sido reconhecida como uma causa nova, frequente e modificável, da HAR (Mancia *et al.*, 2007; Mancia *et al.*, 2009; Chobanian *et al.*, 2003). Dados científicos e a consciência clínica sobre a interação entre a AOS e HAS estão aumentando continuamente (Tsioufis *et al.*, 2008). Particularmente, existe evidência crescente de que o diagnóstico da associação entre AOS e HAS, bem como a necessidade do tratamento combinado, devem ser considerados em pacientes com hipertensão refratária e que não apresentam descenso noturno (Chobanian *et al.*, 2003; Mancia *et al.*, 2007; Mancia *et al.*, 2009).

8.1 Avaliação antropométrica

A AOS tem sido relacionada com obesidade, com a distribuição de gordura corporal e com um aumento da CP em diversos estudos (Young et al., 1997; Lavie et al., 2000; Nieto et al., 2000; Mortimore et al., 1998; Bonsignore et al., 2012). Um dos principais problemas na determinação do efeito da AOS no desenvolvimento da HAR é o potencial efeito de confusão da obesidade. Observou-se a obesidade, definida como um IMC de 30 kg/m² ou mais, em 71% (29/41) dos pacientes com HAR incluídos no estudo realizado por Logan et al., (2001). Isto está de acordo com a observação de obesidade em 60 - 90% dos indivíduos avaliados em clínicas de distúrbio do sono (McNicholas & Bonsignore, 2007). Outros estudos, tanto em amostragem clínica como populacional, têm observado forte relação positiva entre o IMC ou outras medidas de distribuição de gordura corporal e o AHI (Young et al., 1997; Lavie et al., 2000; Nieto et al., 2000).

A obesidade também está associada a um aumento da taxa de hipertensão não controlada e o uso de doses mais altas de drogas para produzir efeitos equivalentes sobre a PA, mesmo após o ajuste para idade, sexo e a circunferência do braço (Modan et al., 1991). O IMC está diretamente associado com os níveis de PA e com a prevalência de HAS (Appel et al., 2006; Burke et al., 2008; Timpson et al., 2009; Kawada, 2002).

Os pesquisadores têm empregado diferentes estratégias para controlar o efeito de confusão da obesidade. Em pequenos estudos clínicos, os indivíduos normotensos foram comparados com pacientes hipertensos com relação ao peso, idade e sexo (Worsnop et al., 1998). Em estudos populacionais, análises de regressão multivariada foram utilizadas para controlar uma série de fatores de confusão simultaneamente. Estes estudos encontraram uma associação significativa entre a AOS e aumento da PA durante o dia, mesmo após o ajuste para o índice de massa corporal ou medidas de distribuição da gordura corporal (Young et al., 1997; Lavie et al., 2000; Nieto et al., 2000).

Apesar da população avaliada no presente estudo, ter sido um grupo específico de pacientes (hipertensos) 52,5% apresentavam obesidade, sendo a média do IMC maior que 30 Kg/m² em ambos os grupos. Verificamos correlação positiva entre o AHI e o IMC, bem como entre AHI e o peso, a CC, a CP e a RCE,

conforme pode ser visto no item 7.6. Logan *et al.*, (2001) estudaram um grupo de pacientes com HAR e também encontraram elevada prevalência de obesidade (71%), diferente do que acontece com estudos realizados a partir de laboratórios de PSG, independentemente de outras morbidades associadas, onde esses índices costumam ser menores (25 a 35%) (Kales *et al.*, 1984; Fletcher *et al.*, 1985; Worsnop *et al.*, 1998; Lavie *et al.*, 1984 *apud* Logan *et al.*, 2001). Bonsignore *et al.* (2012) encontraram 49% de obesidade em pacientes com AOS, independente de comorbidades.

8.2 Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes hipertensos

Em decorrência de sua importância prognóstica potencial (McNicholas & Bonsignore, 2007), a associação entre a AOS e HAS tem sido investigada através de diversos estudos clínicos transversais (Bixler *et al.*, 2000; Duran *et al.*, 2001; Nieto *et al.*, 2000; Young *et al.*, 1997; Grote *et al.*, 2000), longitudinais (O'Connor *et al.*, 2009; Peppard *et al.*, 2000; Cano-Pumerega *et al.*, 2011), investigações na população em geral, estudos caso-controle (Lavie *et al.*, 2000; Gonçalves *et al.*, 2007) e estudos transversais baseados em questionários para roncadores (Davies *et al.*, 2000; Hu *et al.*, 1999; Lindberg *et al.*, 1998). Apesar dessa associação poder ser mediada por fatores de risco coexistentes, tais como obesidade (Logan *et al.*, 2001), estudos consistentes mostram evidências de um papel independente da AOS na patogênese da hipertensão durante o dia (O'Connor *et al.*, 2009; Peppard *et al.*, 2000; Cano-Pumerega *et al.*, 2011). A prevalência de hipertensão em pacientes com SAOS varia de 35 a 80% e parece ser influenciada pela gravidade da SAOS. Mais de 60% dos indivíduos com RDI maior que 30 foram considerados hipertensos. Por outro lado, aproximadamente 40% dos pacientes hipertensos são diagnosticados com SAOS (Calhoun, 2010; Bonsignore *et al.*, 2012).

O estudo de Logan *et al.* (2001) foi o primeiro a demonstrar uma prevalência extremamente alta de AOS [83% (AHI>10 eventos/h)] em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento medicamentoso agressivo, sendo mais frequente em homens (95,8% vs. 64,7%) e também mais grave. Estudos anteriores já haviam relatado a associação entre AOS e hipertensão grave (Grote *et al.*, 2000; Kales *et*

al., 1984; Isaksson & Svanborg, 1991 *apud* Logan *et al.*, 2001) porém, muitos pacientes nesses estudos não atendiam aos critérios estabelecidos para a hipertensão refratária ou resistente aos medicamentos (Calhoun *et al.*, 2008). Além disso, ao contrário dos estudos que recrutaram sujeitos em laboratórios do sono, ou seja, muito provável que apresentassem AOS, os participantes do estudo foram retirados de uma clínica de hipertensão e selecionados exclusivamente para hipertensão resistente aos medicamentos, independentemente de sintomas relacionados ao sono. Isso fez com que fosse eliminado um viés de seleção.

Em nosso estudo, os pacientes também foram recrutados em uma clínica de hipertensão (CLINEX) e um dos critérios para encaminhamento à pesquisa era que estivessem em uso de 3 ou mais drogas hipotensoras, a fim de selecionar pacientes com hipertensão resistente. Eliminou-se o viés de seleção quanto à presença de AOS, porém, em contrapartida, adicionou-se um outro viés, onde a grande maioria dos pacientes participantes do estudo apresentavam hipertensão estágio 2 pelo JNC7 (Chobanian *et al.*, 2003) ou estágio 3 pela VI DBHA (SBC, 2010). Desta forma, observamos uma prevalência de 85% de AOS (AHI \geq 5 eventos/h) nos pacientes portadores de HAR e 80% de AOS nos pacientes hipertensos controlados. Esse fato pode ter contribuído para incidência tão elevada e próxima em ambos os grupos. A partir desse resultado começamos a refletir que o chamado grupo “controlado” era constituído de um corpo especial de hipertensos em estágios avançados da doença e além disso eles poderiam estar com a PA controlada apenas na visita V3, e não nas subsequentes.

Gonçalves *et al.* (2007) avaliaram 63 pacientes hipertensos resistentes e encontraram prevalência de 71% de AOS (AHI \geq 10 eventos/h), sendo mais frequente em homens (86% vs. 64%). Ainda neste estudo, a SAOS foi forte e independentemente associada com a HAR (OR 4,8; IC 95% 2,0 a 11,7).

Lloberes *et al.* (2010) também encontraram alta prevalência de AOS (90%) nos 62 pacientes com hipertensão resistente, considerando AHI \geq 5 eventos/h, e, se considerada AOS grave, a prevalência foi de 70%. O grupo ainda avaliou a relação com a sonolência diurna e a PA e verificaram associação entre os pacientes com ESS $>$ 10 e a ausência do descenso noturno diastólico.

8.3 Avaliação da apneia obstrutiva do sono através de questionários

No presente estudo os questionários não foram utilizados com o intuito de diagnosticar a AOS, mas apenas a fim de verificar a aplicação clínica através da avaliação pela sensibilidade e especificidade para prever a presença de AOS, dada a praticidade de uso dos mesmos. Ambos os questionários são validados e apresentam boa correlação com a PSG, se considerarmos a população em geral (Johns, 1991; Netzer *et al.*,1999). Porém, ainda fica uma dúvida quanto à reprodutibilidade dos questionários para a populações específicas, como a de hipertensos, por exemplo.

O questionário de Berlim (Netzer *et al.*,1999) mostrou uma sensibilidade aproximada de 82% neste estudo. Em contrapartida, a especificidade encontrada foi de 43%, em todos os pacientes avaliados. Este resultado sugere que muitos pacientes seriam diagnosticados incorretamente se utilizada somente essa ferramenta.

Já a Escala de Sonolência de Epworth (Johns, 1991) apresentou 67% e 71% para sensibilidade e especificidade, respectivamente.

8.4 Avaliação da pressão arterial e apneia obstrutiva do sono

Vários fatores podem afetar a relação entre PA e AOS, incluindo idade e sexo (Kapa *et al.*,2008; Kohli *et al.*, 2011). A AOS está associada com hipertensão mais fortemente em adultos jovens e de meia-idade (<50 anos de idade) do que em adultos mais velhos (Haas *et al.*, 2005), como confirmado por um estudo transversal de base populacional (Bixler *et al.*, 2000) e por um estudo longitudinal (O'Connor *et al.*, 2009).

Dados prospectivos do *Wisconsin Sleep Cohort Study* fornecem forte evidência para embasar o conceito de AOS como fator de risco independente para a hipertensão (Peppard *et al.*, 2000). Neste estudo de base populacional, OR para ter hipertensão após quatro anos, com o ajuste para hipertensão inicial, idade, sexo, IMC e CC e CP, aumentou progressivamente a partir de um valor de referência de 1

para o grupo sem AOS na linha de base para 2,89 no grupo com AHI ≥ 15 eventos por hora de sono. A constatação de que distúrbios respiratórios durante o sono precedem o diagnóstico da hipertensão sugere que eles podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da HAS.

Estudos em animais fornecem a evidência mais convincente para uma ligação causal entre a apneia obstrutiva noturna e hipertensão durante o dia, independente da obesidade. Em um modelo canino de AOS (Brooks *et al.*, 1997), a obstrução das vias aéreas foi induzida repetidamente durante o sono por um computador que recebia sinais de eletroencefalograma e eletromiografia detectando o sono, e enviava um sinal a uma válvula de oclusão ligada a um tubo endotraqueal através da qual o cão respirava, produzindo, assim, uma apneia obstrutiva e dessaturação de O₂ arterial. Quando o cão acordava do sono, a oclusão era liberada. Cães submetidos à AOS por longo período (mais de 5 semanas) desenvolveram gradualmente tanto a hipertensão noturna e diurna, que se resolveu dentro de um mês após a cessação da apnéia obstrutiva. Estes resultados indicam fortemente que a obstrução intermitente das VAS durante o sono causa hipertensão durante o dia.

Apesar da prevalência da AOS ter sido maior no grupo com hipertensão resistente, sem significância estatística, o que foi observado no nosso estudo é que os pacientes do grupo com PA controlada apresentaram AOS mais grave. Desta forma, não encontramos qualquer relação entre AOS e gravidade da hipertensão. É importante ressaltar, que no presente estudo os pacientes com HAC em comparação com os pacientes com HAR apresentavam (apesar de sem diferença significativa) valores médios elevados de fatores que podem interferir na presença e gravidade da AOS como IMC e idade.

Gonçalves *et al.*, (2007), no entanto, encontraram forte e independente associação entre AOS e hipertensão resistente (OR 4,8; IC 95%: 2,0 a 11,7), após ajustes para confundidores.

Avaliação da PA pela MAPA

Fisiologicamente, é esperado que haja queda da PA sistólica e diastólica durante o sono quando esse período é comparado com o de vigília. Foi observado em hipertensos que descenso inferior a 10% está relacionado a pior prognóstico cardiovascular (Ohkubo *et al.*, 1997 *apud* SBH 2011). Em idosos hipertensos com

descenso superior a 20% foi igualmente observado aumento do risco cardiovascular, especialmente para a ocorrência de AVE (Kario *et al.*, 1996 *apud* SBH 2011). Entretanto, mais recentemente se constatou que pacientes com descenso acima de 20% apresentaram risco de mortalidade semelhante aos pacientes com descenso presente e dentro dos valores considerados normais (Ben-Dov *et al.*, 2007 *apud* SBH 2011). Neste estudo, os pacientes com descenso da PA durante o sono atenuado (entre 0 e 10%) ou ausente apresentaram mortalidade maior do que aqueles com descenso entre 10% e 20%.

No nosso estudo, em ambos os grupos, os pacientes não apresentaram descenso noturno dentro de desejável (ao menos 10%), o que reforça a ideia de que a AOS prejudica a regulação noturna da PA dos pacientes. Isso se deve a ativação do sistema nervoso simpático, que está exacerbada nos pacientes com AOS, bem descrito por Tsioufis *et al.*, (2011).

Os dados relativos ao descenso noturno, não apresentaram associação com a gravidade da AOS, avaliada pelo AHI nem diferiu entre os pacientes com HAR e HAC, sugerindo que os pacientes do estudo, por apresentarem hipertensão grave, mostraram comportamento semelhante em relação a PA avaliada pela MAPA.

Gjørup *et al.*, (2007) encontraram correlação positiva entre o AHI e PA sistólica e diastólica e também verificaram que os pacientes com AOS, hipertensos ou normotensos, não apresentaram descenso noturno, diferentemente dos indivíduos saudáveis avaliados.

8.5 Avaliação da função endotelial

Estudos clínicos com indivíduos na sua maioria sem DCV têm sugerido que a AOS está associada com a diminuição da FMD da artéria braquial, um marcador da disfunção endotelial (Kato *et al.*, 2000). Esta associação, seja avaliada pela FMD braquial ou pletismografia digital, tem sido demonstrada em vários estudos (Ip *et al.*, 2004; Itzhaki *et al.*, 2005; Jurado-Gamez *et al.*, 2012). No entanto, outros estudos epidemiológicos não conseguiram demonstrar as relações (Chami *et al.*, 2009; Nieto *et al.*, 2004), entre AOS definida pelo AHI e disfunção endotelial medida pela FMD

após o ajuste para a obesidade. Embora existam relatos da melhora da função endotelial avaliada após o tratamento com CPAP, estes estudos não foram randomizados (Bayram et al., 2009), ou envolviam um pequeno tamanho da amostra (Ip et al., 2000). Além disso, muitos estudos têm sido limitados pela distribuição em um único centro (Bayram et al., 2009; Itzhaki et al., 2005), e avaliação da disfunção endotelial com técnicas como o FMD, podem ser propensas a variabilidade intra e interoperador (Ip et al., 2004; Itzhaki et al., 2005).

A avaliação da função endotelial pelo método de PAT é um método relativamente novo, com os primeiros trabalhos publicados há pouco mais de 10 anos. Uma de suas principais vantagens é, exatamente, a eliminação do viés de variabilidade intra e interoperador (Brunner et al., 2005). Ao fazer um levantamento dos quase 300 trabalhos publicados com o Endo-PAT2000[®], foi possível verificar que não existem trabalhos com hipertensão resistente. Quando associada a técnica de avaliação da função endotelial e da AOS, foram encontrados apenas dois trabalhos, publicados no ano de 2013, sendo que nenhum deles com o Watch-PAT[®] (Randby et al., 2013; Seif et al., 2013).

Nosso estudo mostrou que, apesar do RHI nos diferentes grupos ter sido semelhante e, em média, não ter caracterizado disfunção endotelial, ao fazer a análise de correlação, pôde-se observar uma relação positiva entre a AOS e a disfunção endotelial, representados pelo AHI e RHI, respectivamente. Ou seja, quanto maior o grau da apneia (AHI elevado), maior o comprometimento da função endotelial (RHI baixo). Seif et al., (2013) não encontraram essa mesma relação após ajustes para confundidores. Eles analisaram dados de 267 pacientes com apneia moderada a grave, participantes do estudo grande estudo randomizado *Heart Biomarkers Evaluation in Apnea Treatment – HeartBEAT*, que consiste num estudo com pacientes que já tiveram algum evento cardiovascular e sabidamente têm AOS.

Randby et al., (2013) avaliaram 479 pacientes de uma coorte de 30.000 indivíduos priorizando aqueles que apresentavam alto risco para AOS. Eles encontraram uma prevalência de 55,5% de AOS e o RHI significativamente menor nos pacientes com AOS grave. Encontraram ainda que a AOS foi um fator preditor de disfunção endotelial em mulheres, independente da menopausa, porem não encontraram associação entre AOS e a função endotelial na amostra como um todo, diferente do encontrado no nosso estudo.

Alguns estudos avaliam a função endotelial através de marcadores plasmáticos, como ENDO-1 ou ainda moléculas de adesão intercelular ou vascular. Gjørup *et al.*, (2007) estudaram 32 pacientes com AOS (AHI \geq 5 eventos/hora avaliados por monitor portátil), independentemente da presença de HAS e 19 indivíduos sem AOS. Foram encontrados níveis plasmáticos de ENDO-1 superiores nos indivíduos com AOS, bem como uma correlação positiva entre ENDO-1 noturna e AHI, como marcador da gravidade da AOS. Quanto aos níveis de aldosterona e angiotensina II não foram encontradas diferenças.

Existem outros trabalhos que avaliaram a função endotelial, através da FMD e correlacionaram com a AOS, e da mesma forma encontram associação da AOS e comprometimento da função endotelial (Itzhaki *et al.*, 2005; Nieto *et al.*, 2004; Faulx *et al.*, 2004; Chami *et al.*, 2009; Jurado-Gamez *et al.*, 2012).

8.6 Limitações do estudo

O presente estudo contou com uma amostra de 40 pacientes, sendo 20 pacientes em cada grupo. Apesar de ter sido feito um cálculo para o tamanho amostral, o que pudemos observar foi que o número pequeno de pacientes pode ter favorecido a ausência de diferença significativa entre os grupos. Outra limitação importante do estudo, já citada anteriormente, é o fato desta amostra pertencer a um seletor público de pacientes com hipertensão grave, o que pode ter contribuído para a ausência de diferenças significativas entre os grupos de hipertensos.

A maioria dos estudos citados nessa discussão apresenta como grupo controle pacientes normotensos, o que pode favorecer a diferenciação estatística, dadas as características entre os grupos.

9 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo mostram que a presença da AOS foi bastante elevada nos pacientes com HAR, porém, semelhante a dos pacientes com HAC. A função endotelial dos pacientes com HAR foi semelhante a dos pacientes com HAC.

No grupo como um todo, a AOS ocorre mais frequentemente em homens, está associada com a disfunção endotelial, e sua gravidade se correlaciona positivamente com os parâmetros antropométricos de peso, IMC, circunferências de cintura e pescoço, além da relação cintura-estatura.

REFERÊNCIAS

Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and Resistant Hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2011; Article ID 837817, 7 pages.

Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Progress Cardiovascular Diseases*. 2009;51(4):285-93.

American Academy of Sleep Medicine (AASM). The international classification of sleep disorders, revised. Westchester, AASM, 2005.

American Academy of Sleep Medicine. Obstructive Sleep Apnea. 2008. Disponível em: www.aasmnet.org. Acesso em: 3 maio 2010.

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.

Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(6):1327-1335.

Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteins, platelets, and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.

Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*. 2007;49:748-60.

Bayram, N. A., Ciftci, B., Keles, T. et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep*. 2009;32:1257–1263.

Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1459-1465.

Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49:1235-41.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten HT, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160:2289-2295.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten HT, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson KK. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-8.

Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1761-8.

Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2137-41.

Bonsignore MR, Battaglia S, Zito A, Lombardi C, Parati G. Chapter 10 - Sleep apnoea and systemic hypertension. *Eur Respir Mon*. 2010; p150-173.

Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo A, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39:1136-1143.

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;99:106-109.

Browning, LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*. 2010;23:247-269.

Brunner, H., Cockcroft, J. R., Deanfield, J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II. Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:233-246.

Burger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):85-99.

Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, Chung H, Carnethon MR. The Impact of Obesity on Cardiovascular Disease Risk Factors and Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):928-935.

Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:189-195.

Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest*. 2010;138:434-443.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;51:1403-1419.

Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population – the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1299-1304.

Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):187-97.

Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):72-77.

Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens*. 1996;14:577-84.

Carneiro G; Ribeiro Filho FF; Togeiro SM; Tufik S; Zanella MT. Interações entre Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:1035-40.

Celermajer DS. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? *Circulation*. 2008;117:2428-30.

Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1468-74.

Chami HA, Keyes MJ, Vita JA et al. Brachial artery diameter, blood flow and flow mediated dilation in sleep-disordered breathing. *Vasc Med*. 2009;14:351-360.

Chervin RD, Guilleminault C. Ambulatory monitoring of blood pressure in patients with sleep-disordered breathing. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1994;1:127-131.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.

Choi JH, Kim EJ, Kim YS, Choi J, Kim TH, Kwon SY. Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(7):838-43.

Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003;7:105-10.

Clark III D, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28:318-325.

Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol respir (Nancy)*. 1972;8:1159-1172.

Cohen RA. The endothelium-derived hyperpolarizing factor puzzle: a mechanism without a mediator? *Circulation*. 2005;111:724-7.

Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous anti-atherogenic molecule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:653-5.

Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4:393-404.

Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, *et al.* Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. 2008;52:818-827.

Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, *et al.* Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012;125:1635-1642.

Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 h ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000;55:736-740.

De Lima, AMJ; Franco, CMR; De Castro, CMMB; Bezerra, AA; Ataíde Jr., L; Halpern, A. Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Oxidative Stress and Adiponectin Levels in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*. 2010;79:370-376.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-95.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.

Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):103–107.

Devulapally K, Pongonis Jr R, Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease: Part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev*. 2009;14(3):155-164.

DiBona GF. Nervous kidney: interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension*. 2000;36(6):1083-1088.

Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-6.

Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685–689.

Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:934-9.

Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1051:340-50.

Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline 438 S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing.[see comment]. *Sleep.* 2004;27(6):1113-20.

Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Int Med.* 1985;103:190-195.

Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theories. *Am J Med.* 1995;98:118-28.

Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59:159-63.

Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation.* 2006;113:1708-14.

Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:1125-46.

Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010;56(6):1077-1082.

Furchgott RF. The discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation.* 1993;87(suppl5): V3-V8.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-6.

Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532–537.

Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:869-94.

Gaudette E, Kimoff RJ. Chapter 3 - Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon*. 2010;p.31–50.

Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44-52.

Gokce N, Keaney JF Jr, Menzoian JO, Watkins M, Hunter L, Duffy SJ, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation*. 2002;105:1567-72.

Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, Oliveira ACT, Fuchs FD. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Case-Control Study. *Chest*. 2007;132:1858-1862.

Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363–368.

Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43(3): 518-524.

Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:193-206.

Grassi G, Facchini A, Trevano FQ et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005;46(2):321-325.

Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:679–685.

Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111:614-621.

Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183-98.

Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2470-H7.

Halcox JP, Quyyumi AA. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction? *Coron Artery Dis*. 2001;12:475-84.

Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-8.

Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467-74.

Hu FB, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Speizer FE, Rosner B, et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol*. 1999;150:806-816.

IDF – The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005.

Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnoea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6.

Ip MS, Lam KS, Ho C, et al.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:580–586.

Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:348-53.

Isaksson H, Svanborg E. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements \pm an aid to diagnosis? *Clin Exper Hyp Theor Pract* 1991;A13:1195-1212.

Iturriaga R, Rey S, Alcayaga J, Del Rio R. Chronic intermittent hypoxia enhances carotid body chemosensory responses to acute hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2006;580:227-32.

Iturriaga R, Rey S, Del Rio R. Cardiovascular and ventilatory acclimatization induced by chronic intermittent hypoxia: a role for the carotid body in the pathophysiology of sleep apnea. *Biol Res.* 2005;38(4):335-40.

Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia.[see comment]. *Sleep.* 2005;28(5):594-600.

Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008;117:2270-8.

Jennum P; Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hipopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33:907-14.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.

Jurado-Gamez, B., Bujalance Cabrera, C., Caballero Ballesteros, L. et al. Association of cellular adhesion molecules and oxidative stress with endothelial function in obstructive sleep apnea. *Intern Med.* 2012;51:363-368.

Kales A, Cadieux RJ, Shaw LC III, Vela-Bueno A, Bixler EO, Schneck DW, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet.* 1984;2:1005-1008.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996;275(20):1571-6.

Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J.* 1999;138(3 Pt 2): 205-10.

Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events - epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21(2):S27-37.

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 damage in extreme dippers. *Hypertension.* 1996;27:130-5.

Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension.* 2008;51:605-608.

Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000;102:2607-10.

Kawada T. Body mass index is a good predictor of hypertension and hyperlipidemia in a rural Japanese population. *Internat J Obesity.* 2002;26:725-729.

Khawaja Z, Wilcox CS. Role of the Kidneys in Resistant Hypertension. *International Journal of Hypertension.* 2011; Article ID 143471, 8 pages.

Khayat R, Patt B, Hayes Jr D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease *Heart Fail Rev.* 2009;14(3):143–153.

Kim JK, In KH, Kim JH, You SH, Kang KH, Shim JJ, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1108-13.

Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:1114–8.

Kohli P, Balachandran JS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13:138-146.

Krimsky WR, Leiter JC. Physiology of breathing and respiratory control during sleep. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):5-12.

Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP, Spear RM, Villarreal D. Obesity Hypertension: The Regulatory Role of Leptin. *International Journal of Hypertension*. 2011; Article ID 270624, 8 pages.

Kuvin JT. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med*. 2007;12:13-6.

Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146:168-74.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-53.

Lam JCM, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res*. 2010;131:165-170.

Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:2031-41.

Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of CPAP treatment. *J Mol Neurosci*. 2003;21:57-63.

Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome. An oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.

Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:123-8.

Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984;108:373-376.

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J*. 2000;320:479-482.

Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep*. 2001;24(6):721-725.

Lelakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, *et al*. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiov Prev & Rehab*. 2011;18:775-789.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Hetta J, Boman G. Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *Eur Respir J* 1998;11:884-889.

Lloberes P , Lozano L, Sampol G, *et al*. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J. Sleep Res*. 2010;19:597-602.

Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-e181.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, *et al*. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-2277.

Lozano L, Tovar JL, Sampol G, *et al*. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28(10):2161-2168.

Mancia G, De Backer G, Dominiczac A, Cifkova R, 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). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.

Makris A, Seferou M, Papadopoulos DP. Resistant Hypertension Workup and Approach to Treatment. *International Journal of Hypertension*. 2011; Article ID 598694, 10 pages.

Marin JM, Agusti AG, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizzo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-2176.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.

Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):36-43.

McNicholas WT, Bonsignore MR, and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29(1):156-178.

McNicholas WT, Javaheri S. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2007;2:539-47.

Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep*. 2002;50(15):1-119.

Modan M, Almog S, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension*. 1991;17:565-573.

Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:505-10.

Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:280-283.

Mullington J.M; Haack M.; Toth M; Serrador J.M; Meierewert H.K. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):294-302.

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.

Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:354-360.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnoea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.

Noal RB, Menezes AMB, Canini SF, Siqueira FV. Ronco habitual e apneia obstrutiva observada em adultos: estudo de base populacional, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(2);224-33.

Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.* 2007;30:669-76.

O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1159-1164.

Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure - possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69:221-6.

Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 1997;10:1201-7.

Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med.* 2006;18:969-74.

Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol.* 1997;20(suppl 2):II26-II33.

Papademetriou V, Tsioufis C, Gradman A, Punzi H. Difficult-to-Treat or Resistant Hypertension: Etiology, Pathophysiology, and Innovative Therapies. *International Journal of Hypertension.* 2011; Article ID 438198, 4 pages.

Parati G; Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, *et al.* Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012;30:633-646.

Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical Control of Upper Airway Patency During Sleep. *J Appl Physiol.* 2006.

Pedrosa RP, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Apneia do sono e hipertensão. *Hipertensão* 2009; 12(4):124-7.

Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, *et al.* Obstructive sleep apnea – The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58:811-817.

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.

Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, *et al.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104:191-6.

Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, *et al.*: Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H234–H237.

Phillips BG, Somers VK. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Current Hypertension Reports.* 2003;5:380-385.

Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009;51(5):371-380.

Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:859-60.

Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453–459.

Rahmouni K, Morgan DA. Hypothalamic arcuate nucleus mediates the sympathetic and arterial pressure responses to leptin. *Hypertension* 2007;49(3):647-652.

Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Einvik G, Somers VK, & Omland T. Gender-Dependent Impact of Obstructive Sleep Apnea on Digital Vascular Function. *Chest*. 2013; Mar 7. doi: 10.1378/chest.12-2283.

Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*. 1978;44:931-8.

Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:669-75.

Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:355-65.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1928-9.

Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2440-50.

Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-1757.

Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med*. 2003;348:1483-5.

Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Gottlieb DJ, et al. Association between obstructive sleep apnoea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res*. 2013;Jan 19; Epub.

Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006;130:149-56.

Shek EW, Brands MW, Hall JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998;31:409-414.

Sleep Heart Health Study Research group. Sleep Heart Health Study Manual of Operations. Seattle, Wash; SHHS Coordinating Center, 1996.

Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnoea and hypertension: role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol*. 2007;92(1):45-50.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileiras de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2006;Fev:1-48.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileiras de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-51.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. Diretrizes Brasileira de Monitorização Ambulatorial (MAPA) e Residencial (MRPA) da Pressão Arterial. *Rev Hipertensão*. 2011;14(01):1-50.

Somers VK, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/ American College of Cardiology In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.

Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46(2):85-90.

Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*. 2004;Jan;59(1):73-8.

Thomopoulos C, Michalopoulou H, Kasiakogias A, Kefala A, Makris T. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: The Sparring Partners. *International Journal of Hypertension*. 2011; Article ID 947246, 5 pages.

Timpson NJ, Harbord R, Smith GD, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Does Greater Adiposity Increase Blood Pressure and Hypertension Risk?: Mendelian Randomization Using the FTO/MC4R Genotype. *Hypertension*. 2009;54:84-90.

Tkacova R, Dorkova Z. Chapter 6 - Clinical presentations of OSA in adults. *Eur Respir Mon*. 2010;86-103.

Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, Stefanadis C. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *International Journal of Hypertension*. 2011; Article ID 642416, 7 pages.

Tsioufis C, Thomopoulos C, and Stefanadis C. Obstructive sleep apnoea and hypertension: a growing clinical challenge. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2008;49(5):299-302.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Medicine*. 2010;11(5):441-6.

Udwadia AF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:168-73.

Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2000;8:262-9.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.

Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: The first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2009;73:595-601.

Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al., Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004;351(1):33-41.

Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1149-60.

WHO - World Health Organization. Cardiovascular disease.2008. Fact sheet N° 317, atualizado em março de 2013. Acesso em: 05 maio 2013a. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>

WHO - World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) – Raised blood pressure. Acesso em: 05 maio 2013b. Disponível em www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html

WHO - World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *WHO Technical Report Series* (894).Geneva, 2000.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension.* 2004;43:10-17.

Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:111-115.

Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005;127:1674-9.

Yang Z, Ming X. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med & Res* 2006;4:53-65.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.

Young T; Peppard PE; Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea - A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217-39.

Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.

Zou D, Grote L, Peker Y, Lindblad U, Hedner J. Validation a portable monitoring device for sleep apnea diagnosis in a population based cohort using synchronized home polysomnography. *Sleep.* 2006; 29:367-74.

ANEXO A – Escala de sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?	Chance de cochilar 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

- 0** - nenhuma chance de cochilar
- 1** - pequena chance de cochilar
- 2** – moderada chance de cochilar
- 3** - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

Fonte : Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.

ANEXO B – Questionário Clínico de Berlim

<p>CATEGORIA 1</p> <p>1. Você ronca? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>2. Seu ronco é: <input type="checkbox"/> Pouco mais alto que sua respiração? <input type="checkbox"/> Tão mais alto que sua respiração? <input type="checkbox"/> Mais alto do que falando? <input type="checkbox"/> Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p>3. Com que frequência você ronca? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>4. O seu ronco incomoda alguém? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p>	<p>CATEGORIA 2</p> <p>6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia? <input type="checkbox"/> Sim</p>
	<p>CATEGORIA 3</p> <p>9. Você tem pressão alta? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>IMC=</p>

Pontuação das perguntas:

Qualquer resposta circulada é considerada positiva

Pontuação das categorias:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5

Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8

Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30 Kg/m²

Resultado final:

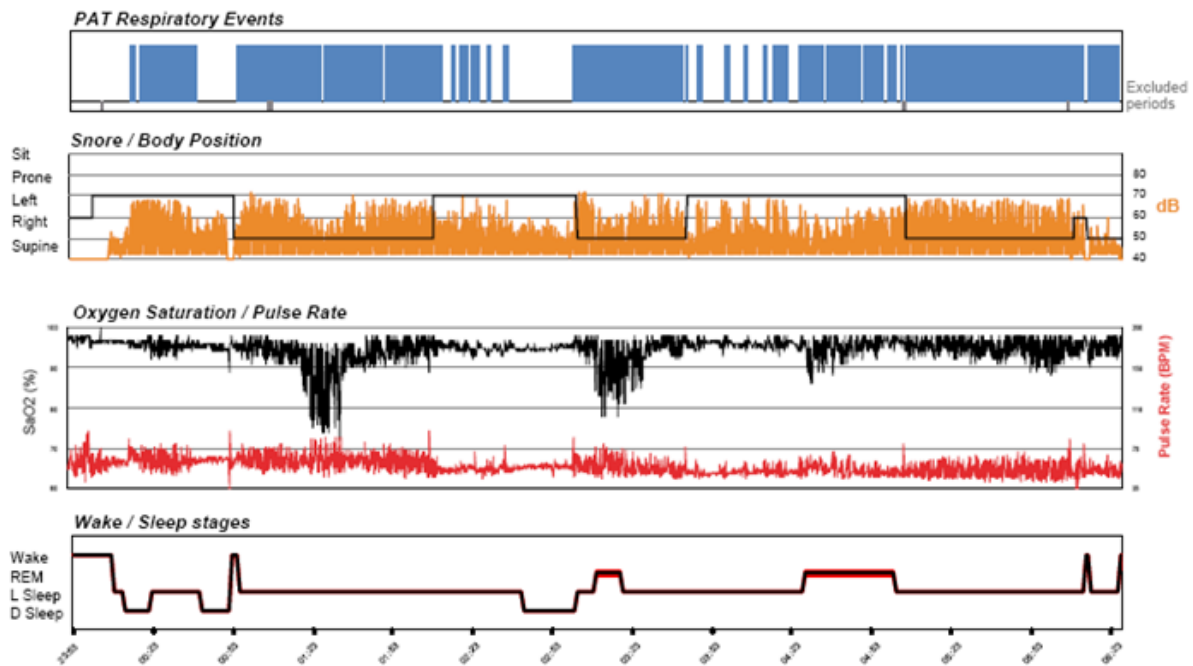
2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS

ANEXO C – Relatório do Watch-PAT200®

Sleep Report for Selected Time Range

Sleep Summary		Oxygen Saturation Statistics			
Start Study Time:	11:53:48 PM	Mean: 94	Minimum: 72	Maximum: 98	
End Study Time:	06:24:53 AM	Mean of Desaturations Nadirs (%): 91			
Total Study Time:	6 hrs, 31 min				
Sleep Time	6 hrs, 10 min				
% REM of Sleep Time:	11.3				
Respiratory Indices		Oxygen Desatur. %:			
	REM	NREM	Range		
pRDI:	60.0	56.7	57.1	4 - 9	10 - 20
pAHI:	60.0	54.2	54.8	>20	Total
ODI:	42.9	39.9	40.2	Events Number	215 28 5 248
		Total			
		86.7 11.3 2.0 100.0			
		Oxygen Saturation:			
		<90 <85 <80 <70			
		Duration (minutes):			
		18.8 9.5 4.7 0.0			
		Sleep %			
		5.1 2.6 1.3 0.0			
		Pulse Rate Statistics during Sleep (BPM)			
		Mean: 57 Minimum: N/A Maximum: 93			

Indices are calculated using valid sleep time of 6 hrs, 10 min.

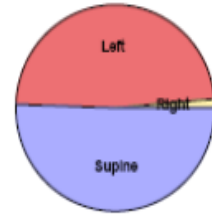


ANEXO C – Relatório do Watch-PAT200® (Cont...)

Sleep Report for Selected Time Range

Body Position Statistics

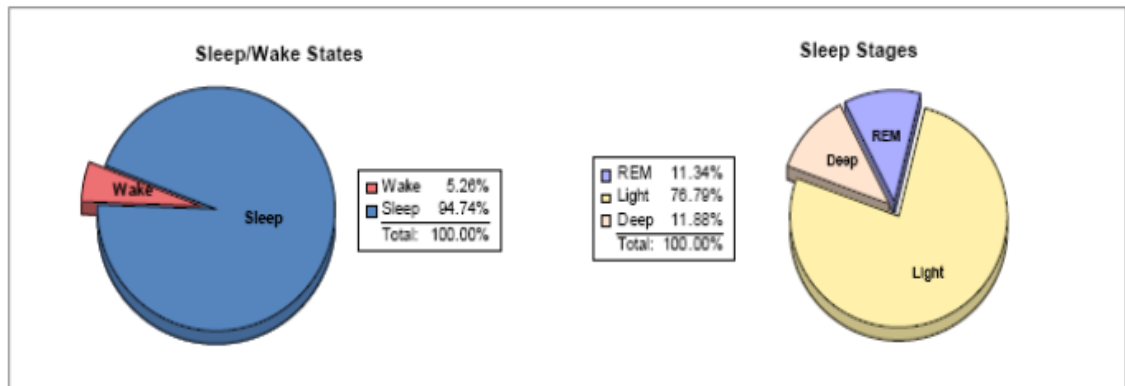
Position	Supine	Prone	Right	Left
Sleep (min)	187.8	0.0	4.4	178.3
Sleep %	50.7	0.0	1.2	48.1
pRDI	79.1	N/A	N/A	33.3
pAHI	78.8	N/A	N/A	29.0
ODI	65.7	N/A	N/A	13.5



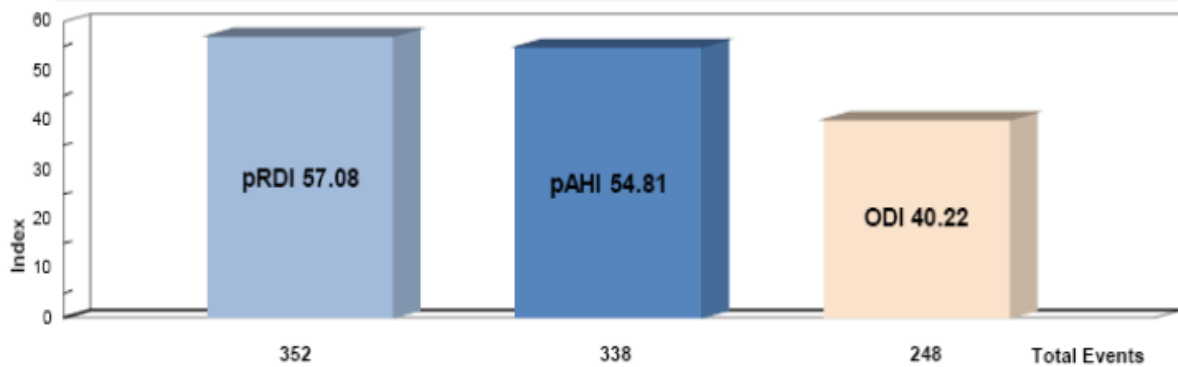
Snoring Statistics

Snoring Level (dB)	>40	>50	>60	>70	>80	>Threshold (45)	Mean: 51 dB
Sleep (min)	370.1	164.3	43.0	1.0	0.0	254.4	
Sleep %	99.9	44.3	11.6	0.3	0.0	68.7	

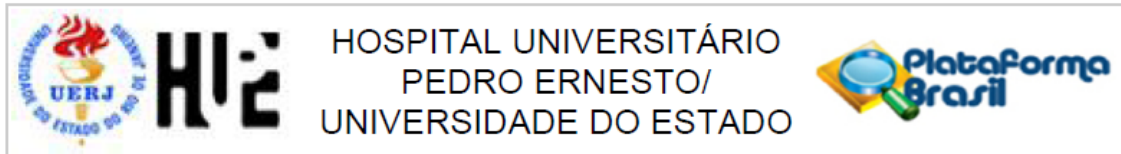
Sleep Stages Chart



Respiratory Indices Chart



ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes hipertensos resistentes

Pesquisador: Nádia Maria Lopes Amorim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 04731712.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 127.717

Data da Relatoria: 14/11/2012

Apresentação do Projeto:

Estruturado

Objetivo da Pesquisa:

condizente

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

adequado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

projeto está adequado as boas práticas sobre pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

respondeu as considerações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

liberado para realização

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br

ANEXO E – Protocolo de registro da pesquisa no ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt
05/12/2013

Obstructive Sleep Apnea and Endothelial Function in Patients With Resistant Hypertension

This study has been completed.

Sponsor:	Rio de Janeiro State University
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Antonio Felipe Sanjuliani, Rio de Janeiro State University
ClinicalTrials.gov Identifier:	

► Purpose

The purpose of this study is to determine the prevalence of obstructive sleep apnea and associate it with the endothelial function behavior in patients with resistant hypertension. Two groups will be evaluate, one presenting uncontrolled high blood pressure, and other, with controlled blood pressure by drugs.

Condition	Intervention
Obstructive Sleep Apnea Secondary Hypertension	Device: WatchPAT

Study Type: Observational [Patient Registry]

Study Design: Case-Control, Prospective

Target Follow-Up Duration: 2 Days

Official Title: Evaluation of Obstructive Sleep Apnea and Endothelial Function in Resistant Hypertension Patients

Further study details as provided by Antonio Felipe Sanjuliani, Rio de Janeiro State University:

Biospecimen Retention: None Retained

Primary Outcome Measure:

ANEXO E – Protocolo de registro da pesquisa no ClinicalTrials.gov (cont.)

- Prevalence of obstructive sleep apnea [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: Yes]

Enrollment: 40

Study Start Date: July 2012

Study Completion Date: May 2013

Primary Completion Date: January 2013

Groups/Cohorts	Interventions
<p>Resistant hypertension</p> <p>Patients with uncontrolled blood pressure despite 3 medications, including diuretic.</p> <p>Endothelial function assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT.</p>	<p>Device: WatchPAT</p> <p>BP was measured by oscillometric method on automatic device. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT2000® and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT200®. Anthropometric evaluation was performed through measurements of waist, hip and neck circumference, body mass index, waist to height ratio (WHtR), and body composition assessed by bioelectrical impedance.</p> <p>Other Names:</p> <p>WatchPAT 200 - Itamar Medical EndoPAT 2000 - Itamar Medical Omron 742INT</p>
<p>Controlled hypertension</p> <p>Patients with controlled blood pressure by medications. These drugs are the same used in both groups.</p>	<p>Device: WatchPAT</p> <p>BP was measured by oscillometric method on automatic device. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT2000® and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT200®. Anthropometric evaluation was performed through measurements of waist, hip and neck circumference, body mass index, waist to height ratio (WHtR), and body composition assessed by bioelectrical impedance.</p> <p>Other Names:</p> <p>WatchPAT 200 - Itamar Medical EndoPAT 2000 - Itamar Medical Omron 742INT</p>

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is considered an independent risk factor for cardiovascular disease. There is evidence that individuals with OSA may have increased inflammatory mediators, changes in the metabolic profile, increased sympathetic activity with consequent elevation of blood pressure (BP) and endothelial

ANEXO E – Protocolo de registro da pesquisa no ClinicalTrials.gov (cont.)

dysfunction. Resistant hypertension (RH) is defined as uncontrolled blood pressure (BP \geq 140/90mmHg) despite the current use of three hypotensive drugs at full doses, including a diuretic, or the need for >3 medications to control BP. OSA has been reported as the most common secondary cause of high blood pressure maintenance.

Objective: To determine the prevalence of OSA and associate it with the endothelial function behavior in patients with resistant hypertension comparing to those with BP controlled by medication.

Methods: A cross-sectional study involving 40 hypertensive patients (20 with resistant hypertension and 20 with controlled BP), irrespective of race or gender, with ages between 18 and 75 years. BP was measured by oscillometric method on automatic device. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT2000® and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT200®. Anthropometric evaluation was performed through measurements of waist, hip and neck circumference, body mass index, waist to height ratio (WHR), and body composition assessed by bioelectrical impedance. Statistical analyzes were performed by GraphPad Prism software.

► Eligibility

Hypertensive patients, from the Hypertension Clinic of UERJ

Sampling Method: Non-Probability Sample

Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years

Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- ages between 18 and 75 years
- previous hypertension diagnosis

Exclusion Criteria:

-

► Contacts and Locations

Locations

Brazil

Pedro Ernesto University Hospital

Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, 20.551-030

Investigators

Principal Investigator:

Antonio F Sanjuliani, MD, ScD

Rio de Janeiro State University -
Brazil

► More Information

Responsible Party: Antonio Felipe Sanjuliani, Doctor / Professor, Rio de Janeiro State University

ANEXO E – Protocolo de registro da pesquisa no ClinicalTrials.gov (cont.)

Study ID Numbers: CLINEX 02

Health Authority: Brazil: National Committee of Ethics in Research

ANEXO F – Trabalhos em congressos nacionais e internacionais

1 . Annual Congress of European Respiratory Society - 2013



Wednesday 22 May 2013

Dear Dr. AMORIM,

We are pleased to inform you that your abstract entitled: "**Resistant hypertension and obstructive sleep apnea**" has been selected for presentation in Thematic Poster Session entitled "**Sleep disordered breathing in special situations I**" at the ERS Barcelona 2013 Congress. The session will be held on **Tuesday, 10-09-2013 from 12:50 to 14:40** in "**HALL 1-19**".

Read carefully the instructions on how to prepare your abstract presentation on our website :
<http://www.erscongress2013.org/programme-what-you-get/2013-05-08-09-02-03/guidelines.html>

In order to increase the visibility of your abstract during the congress, authors of an accepted abstract will be encouraged to create an electronic version of their work, called E-Poster. A database with all E-Posters will be accessible throughout the congress at the E-Poster area onsite. A personal **password** and **login** (that will be sent to nadimorim@gmail.com) to access the link and create your E-Poster online will be sent to you in July as well as E-Poster creation guidelines and poster models to help you in the process. Every delegate can access the platform, consult and comment your E-Poster during the Congress. *N.B. the creation of E-Poster is recommended for all accepted abstracts.*

We would like to point out that:

1. At least one of the authors (the presenting author) must be a registered participant at the Congress. In order to register, please go to: <http://www.erscongress2013.org/home/registration.html>.
2. No change can be made to the abstracts
3. Real or perceived conflicts of interest that relate to your presentation have to be disclosed when presenting your abstract (on poster or on slide presentation) and on your E-Poster.
4. If, for any reason, you have to cancel your presentation, it is important that you notify us immediately. Please use the following contact details:
 - To cancel your abstract presentation both in the *Final Programme* and the *Abstract book*: ERS Scientific Dept. in Lausanne by fax: +41 21 213 01 00; or by e-mail: scientific@ersnet.org
 - To cancel your registration to the Congress: KIT Group by e_mail: ers2013registration@kit-group.org

If you will not be the one presenting the abstract, we would be grateful if you could pass on the information in this letter to the person concerned.

Yours sincerely,
 ERS Scientific activities department on behalf of

Laurent-Pierre Nicod, Programme Committee Chair

ANEXO F – Trabalhos em congressos nacionais e internacionais (cont.)

2 – Congresso Anual da *American Heart Association* – HBPR 2013



**American
Heart
Association®**

HBPR 2013

 [Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: 13-HBPR-A-379-AHA

Activity: Abstract

Current Date/Time: 5/21/2013 9:03:12 AM

Obstructive Sleep Apnea And Endothelial Dysfunction In Resistant Hypertension

Author Block: Nádia Maria Amorim, Fabiana Braunstein Bassan, Luciene da Silva Araújo, Julia Freitas Fernandes, Maria de Lourdes Rodrigues, Débora Cristina Valença, Ruy G. Marques, Márcia Regina Torres, Antonio Felipe Sanjuliani, Rio de Janeiro State Univ, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract:

Background:

Obstructive sleep apnea (OSA) is considered an independent risk factor for cardiovascular disease and reported as the most common secondary cause of high blood pressure (BP) maintenance.

Objective: To determine the prevalence of OSA and verify its association with endothelial function behavior and anthropometric parameters in patients with resistant hypertension (RHGroup) and BP controlled by medication (CHGroup).

Methods: Cross-sectional study involving 40 hypertensive patients (20 in RHG and 20 in CHG), aged between 18 and 75 years. Endothelial function and OSA were assessed by peripheral arterial tonometry. BP was measured by oscillometric method on automatic device. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT2000 and the OSA diagnosis also through PAT, using the portable device WatchPAT200. Anthropometric evaluation was performed through measurements of waist (WaC), hip and neck circumference (NC), BMI, waist to height ratio (WHtR), and body composition assessed by BIA. Results: The prevalence of OSA in RHG was 85% (17 of 20) [apnea-hypopnea index = 12.39 ± 1.89], and 80% (16 of 20) in CHG (AHI = 20.74 ± 4.69) and it was more frequent in men (93.7% [15 of 16] vs 75% [16 of 24]; $p = 0.0455$, OR = 3.86; 95% IC 0.99 to 5.09). Both groups presented similar anthropometric parameters values. Endothelial function evaluated by reactive hyperemia index was similar in both groups (RHG: 1.88 ± 0.44 vs CHG: 2.03 ± 0.43 ; $p = 0.47$). Although we found differences in oxygen desaturation > 4% (RHG: 28.75 ± 5.08 vs CHG: 64.15 ± 16.97 , $p = 0.05$), total sleep time (RHG: 307.2 ± 71.3 vs CHG: 323.3 ± 83.8 min) and minimum saturation (RHG: 87.8 ± 3.8 vs CHG: $83.3 \pm 10.6\%$) was not different. In general, OSA was correlated with weight ($r = 0.5135$, $p = 0.0007$), BMI ($r = 0.4146$, $p = 0.0078$), WaC ($r = 0.4458$, $p = 0.005$), NC ($r = 0.3863$, $p = 0.01$) and WHtR ($r = 0.3907$, $p = 0.01$) and independently associated with impairment of endothelial function ($p = 0.0297$, OR = 0.17, 95% CI 0.04 to 0.72).

Conclusions:

The findings of the present study show that the prevalence of OSA was similar in both groups and suggest that, in hypertensive subjects, OSA occurs more frequently in men, being associated with endothelial dysfunction and correlated

positively with weight, BMI and WaC.

Author Disclosure Information: N.M.L. Amorim: None. F.B. Bassan: None. L.D. Araújo: None. J.F.R. Fernandes: None. M.D.G. Rodrigues: None. D.C.T. Valença: None. R.G. Marques: None. M.R.S.G. Torres: None. A.F. Sanjuliani: None.

Category (Complete): Secondary Resistant and Renovascular Hypertension

Keyword (Complete): Resistant hypertension ; Obstructive sleep apnea ; Endothelial dysfunction

Additional Information (Complete):

Disclosure: There are no unlabeled/unapproved uses of drugs or products.

Please Select Yes or No: No

*: Yes

Presentation Preference (Complete): Poster Only

Awards (Complete):

: I do not wish to be considered for an award

Payment (Complete): Your credit card order has been processed on Tuesday 21 May 2013 at 9:01 AM.

Attached Files:

No Files Attached

Status: Complete

Technical Issues? Contact the [OASIS Helpdesk](#) or call 217-398-1792.

Policy Questions? E-mail: program.participant@heart.org or Telephone: (214) 706-1453, (214) 706-1866

[American Heart Association](#)

7272 Greenville Avenue

Dallas, Texas 75231

[Leave OASIS Feedback](#)

Powered by [OASIS](#), The Online Abstract Submission and Invitation System SM

© 1996 - 2013 [Coe-Truman Technologies, Inc.](#) All rights reserved.

ANEXO F – Trabalhos em congressos nacionais e internacionais (cont.)**3 – Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC 2013**

Título do trabalho enviado: Apneia obstrutiva do sono e função endotelial em pacientes com hipertensão resistente

4 – Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBC 2013

Título do trabalho enviado: A gravidade da apneia obstrutiva do sono está relacionada com a disfunção endotelial em pacientes com hipertensão resistente

ANEXO G – Outros trabalhos apresentados em congressos

1 – Congresso Anual da *American Heart Association* – HBPR 2012

2/13/13 Abstract 638: Relationship Of Obstructive Sleep Apnea With Endothelial Function, Distribution Of Body Adiposity, Metabolic Profile And Blood Pressure ...

Poster Session III

Abstract 638: Relationship Of Obstructive Sleep Apnea With Endothelial Function, Distribution Of Body Adiposity, Metabolic Profile And Blood Pressure In Obese Individuals

Julia Fernandes ; Luciene Araujo ; Nadia Amorin ; Marcia Torres ; Debora Valença ; Maria Rodrigues ; Livia Nogueira ; Renata Carvalho ; Elaine Soares ; Antonio F Sanjuliani

Rio de Janeiro State Univ, Rio de Janeiro, Brazil

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is considered an independent risk factor for cardiovascular disease. There is evidence that individuals with OSA may have increased levels of inflammatory mediators, altered metabolic profile and endothelial dysfunction.

Objective: To evaluate the relation of OSA with endothelial function, anthropometric parameters, body composition, metabolic profile and blood pressure in obese individuals.

Methods: Cross-sectional study involving 22 obese patients with body mass index >30 and <40 kg/m², aged between 24 and 54 years. The diagnosis of OSA was performed using the equipment Watch-PAT200[®]. Endothelial function by peripheral arterial tonometry method, using Endo-PAT 2000[®].

Results: After the evaluation of apnea hypopnea index (AHI), participants were allocated in two groups according to AHI: OSA group (OSAG; n=11; AHI = 18.4 ± 3.9) and control group (CG; n=11; AHI = 2.6 ± 0.3). The percentage of men in OSAG (82%, n = 9) was greater than in CG (36%, n = 4); p = 0.03. Both groups presented similar (p > 0.05) age (OSAG: 38.7 ± 1.9 vs. CG: 35.3 ± 3.3 y), as well as body mass index (OSAG: 33.2 ± 0.8 vs. CG: 33.3 ± 0.7 kg/m²); % body fat (OSAG: 31.5 ± 1.15 vs. CG: 35.7 ± 0.7 kg/m²); and waist circumference (OSAG: 106.2 ± 2 vs. CG: 106.8 ± 2.9 cm). Participants in OSAG presented higher values of neck circumference (42.3 ± 0.9 vs. 38.9 ± 1.2 cm; P=0.03) and glucose (95.8 ± 3.5 vs. 82.5 ± 3.1 mg/dL; p=0.01). Subjects with and without OSA had similar levels (p>0,05) of total cholesterol (OSAG: 204.7 ± 10.5 vs. CG: 217.2 ± 13.3 mg/dL), HDL-cholesterol (OSAG: 48.1 ± 5.3 vs. CG: 49.5 ± 2.9 mg/dL), LDL-cholesterol (OSAG: 129.56 ± 9.5 vs. CG: $138,3 \pm 12.1$ mg/dL), triglycerides (OSAG: 156.1 ± 24.5 vs. CG: 146.8 ± 19.5 mg/dL) and diastolic BP (OSAG: 77.8 ± 2.5 vs. CG: 78.6 ± 2.1 mmHg). Mean values of systolic BP presented a tendency to be higher in OSAG (127.4 ± 2.8 vs. 120.7 ± 2 mmHg; p=0.07). Endothelial function evaluated by reactive hyperemia index was similar in both groups (OSAG: 1.98 ± 0.14 vs. CG: 1.94 ± 0.14 ; p=0.86).

Conclusions: The findings of the present study suggest that in obese subjects OSA occurs more frequently in men and is associated with higher values of neck circumference and of serum glucose.

Author Disclosures: J. Fernandes: None. L. Araujo: None. N. Amorin: None. M. Torres: None. D. Valença: None. M. Rodrigues: None. L. Nogueira: None. R. Carvalho: None. E. Soares: None. A.F. Sanjuliani: None.

Key Words: Obesity · Endothelial function · Hypertension

ANEXO G – Outros trabalhos apresentados em congressos (cont.)

2 – Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão - 2012

89

14795

EUTERPE OLERACEA MART. (AÇAÍ) EXTRACT PREVENTS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, OXIDATIVE STRESS, VASCULAR AND RENAL CHANGES IN 2 KIDNEY, 1 CLIP RENOVASCULAR HYPERTENSION.

CRISTIANE AGUIAR DA COSTA, LENIZE COSTA DOS REIS MARINS DE CARVALHO, ANDRÉA FERNANDES EMILIANO DA SILVA, GRAZIELE FREITAS DE BEM, PAOLA RAQUEL BRAZ DE OLIVEIRA, SAMUEL DOS SANTOS VALENÇA, KARLA MARIA PEREIRA PIRES, DAYANE TEIXEIRA OGNIBENE, ROBERTO SOARES DE MOURA, ANGELA DE CASTRO RESENDE

UERJ, UEZO

Introduction: Studies have shown that Euterpe oleracea Mart. (açai) is rich in polyphenols and consumption of polyphenol-rich food is associated with protection against cardiovascular risk. This study examined the effect of açai stone extract (ASE) on the endothelial dysfunction, oxidative stress, vascular and renal structural changes associated with 2 kidney, 1 clip (2K,1C) renovascular hypertension.

Methods: The experiments were approved by the Ethics Committee of Animal Experiments of the UERJ (protocol: CEA/024/2010). Male Wistar rats used to obtain the 2K,1C hypertensive and control rats 2K (sham), were treated daily with vehicle or ASE (200mg/Kg/dia) for 40 days, and systolic blood pressure (SBP, mm Hg) was measured by plethysmography. The vasodilatory effects of acetylcholine (ACh) and nitroglycerin (NG) were studied in perfused mesenteric arterial bed (LAM) pre-contracted with norepinephrine (30 mM). The antioxidant enzymatic activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx), malondialdehyde (MDA) levels, carbonyl protein and nitrite levels were assessed in mesenteric arteries and kidney by spectrophotometry. The expressions of eNOS, pro (NOX-4) and antioxidant enzymes and metalloproteinase 2 (MMP-2) were assessed by western blot and the activity of MMP-2 was analyzed by zymography in mesenteric arteries. The serum creatinine levels were assessed using a kit by spectrophotometry. The vascular and renal changes were evaluated by light microscopy. ASE prevented 2K-1C hypertension and the reduction of acetylcholine-induced vasodilation.

Results: The vasodilator effect of NG was not different between groups. In 2K-1C rats, the increased levels of MDA and carbonyl protein were reduced by ASE. The

reduced activities of SOD, CAT and GPx in samples of mesenteric arteries, and kidney of 2K,1C rats were recovered by ASE. Expression of SOD-1, 2, TIMP-1 and eNOS and production of NO were decreased in 2K,1C rats and recovered by treatment with ASE. The increased expression of MMP-2 and NOX-4 and MMP-2 activity in 2K,1C rats were reduced by ASE. 2K,1C rats showed an increase in medial thickness of mesenteric artery, which was prevented by ASE. Increased serum levels of creatinine in 2K,1C rats were normalized by ASE. The renal morphological changes in 2K,1C rats were prevented by ASE. Conclusions: Therefore, treatment with ASE prevents the development of hypertension, improves endothelial dysfunction and prevents the renal and vascular changes in 2K,1C rats. The reduction in antioxidant activity and increased lipid peroxidation and protein carbonyls suggest the involvement of a mechanism of impaired antioxidant defense and increased oxidative damage in 2K,1C rats, which was reversed by ASE. The NO synthesis, the antioxidant action and the inhibitory effect on MMP-2 levels induced by ASE may contribute to these beneficial effects of the extract.

Financial Agencies: FAPERJ and CNPq.

14797

RELAÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISTRIBUIÇÃO DA ADIPOSIDADE CORPORAL, PERFIL METABÓLICO, PRESSÃO ARTERIAL E FUNÇÃO ENDOTELIAL INDIVÍDUOS OBESOS

Araújo L S, Amorim NML, Amorim NML, Torres MRSG, Rodrigues MLG, Valença DCT, Soares ER, Carvalho RL, Nogueira Neto JF, Sanjuliani A F

UERJ - CLINEX

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é considerada um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose ativados pela AOS não são completamente conhecidos. Entretanto, existem evidências de alterações no perfil metabólico, aumento na atividade simpática e disfunção endotelial nestes pacientes. O diagnóstico da AOS é feito através do Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), onde IAH>5 indica AOS.

Objetivo: avaliar a relação da AOS com a distribuição da adiposidade corporal, perfil metabólico, pressão arterial (PA) e função endotelial em indivíduos obesos.

Métodos: estudo transversal com 22 pacientes obesos grau I ou II, sem distinção de raça ou gênero, apresentando idade entre 20-55 anos. Foi realizada avaliação clínica, antropométrica, laboratorial, da AOS e da função endotelial. A adiposidade corporal foi ava-

90

liada através do índice de massa corporal (IMC), % gordura corporal avaliado por bioimpedância elétrica, circunferência da cintura, razão cintura quadril e circunferência do pescoço. O diagnóstico da AOS foi realizado com o Watch-PAT2000® e a avaliação da função endotelial com Endo-PAT2000®. Foi aplicado o Teste t para comparação dos pacientes com e sem o diagnóstico de AOS. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados: Dos 22 pacientes avaliados 11 foram alocados no grupo controle sem AOS (GC) (IAH=2,62±0,34) e 11 no grupo com AOS (GAOS) (IAH=18,44±3,90). O percentual de homens foi significativamente maior no GAOS do que no GC: $n=9$ (82%) vs $n=4$ (36%), $p=0,03$. A idade foi semelhante nos 2 grupos ($p > 0,05$) (GAOS:38,73±1,88 vs. GC:35,27±3,27anos) assim como o IMC (GAOS:33,19±0,75 vs. GC:33,27±0,88kg/m²); o % gordura corporal (GAOS:31,49±1,15 vs. GC:35,88±0,89kg/m²); a circunferência cintura (GAOS:106,24±1,97 vs. GC:106,75±2,87cm); e a razão cintura quadril (GAOS:0,94±0,02 vs. GC:0,92±0,02). A circunferência do pescoço foi significativamente maior nos pacientes com AOS (GAOS:42,32±0,91 vs. GC:38,94±1,16cm). O GAOS em comparação com o GC apresentou valores mais elevados de glicemia (95,82±3,49 vs. 82,54±3,12mg/dL; $p=0,01$). Os 2 grupos apresentaram valores semelhantes ($p > 0,05$) de colesterol total (GAOS:204,73±10,52 vs. GC:217,18±13,32mg/dL), HDL-colesterol (GAOS:48,07±5,25 vs. GC:49,54±2,92mg/dL), LDL-colesterol (GAOS:129,55±9,54 vs. GC:138,27±12,07mg/dL), triglicerídeos (GAOS:156,09±24,52 vs. GC:146,82±19,53mg/dL) e PA diastólica (GAOS:77,82±2,52 vs. GC:78,64±2,08mmHg). Os valores de PA sistólica apresentaram tendência para serem significativamente maiores no GAOS (127,45±2,85 vs. 120,73±2,01mmHg; $p=0,07$). A função endotelial, avaliada pelo índice de hiperemia relativa foi semelhante nos 2 grupos (GAOS:1,98±0,14 vs. GC:1,94±0,14; $p=0,88$).

Conclusão: O presente estudo sugere que em indivíduos obesos a AOS ocorre com maior frequência em homens e está associada com valores mais elevados de circunferência do pescoço e glicemia

14798

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO HABITUAL DE CÁLCIO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A CONCENTRAÇÃO INTRACELULAR DE CÁLCIO, ADIPOSIDADE CORPORAL, PERFIL METABÓLICO, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, PRESSÃO ARTERIAL E FUNÇÃO ENDOTELIAL

Ferreira TS, Torres MRSG, Valença DCT, Rodrigues MLG, Nascimento S, Nogueira Neto JF, Argolo

S, Soares ER, Carvalho RL, Sanjuliani AF

UERJ - CLINEX

Introdução: A associação inversa da ingestão de cálcio dietético com adiposidade corporal e pressão arterial (PA) está documentada em estudos epidemiológicos. Achados experimentais sugerem que este fenômeno pode ser mediado por alterações na concentração intracelular de Ca ([Ca]_i). Existem poucos estudos relacionando o cálcio dietético com a [Ca]_i.

Objetivo: Comparar a ingestão habitual de cálcio com a [Ca]_i, adiposidade corporal, perfil metabólico, biomarcadores inflamatórios, PA e função endotelial em mulheres.

Métodos: Estudo transversal, com 76 mulheres na pré-menopausa submetidas à avaliação: dietética (questionário de frequência alimentar validado); da [Ca]_i em eritrócitos (espectrometria de absorbância atômica); da gordura corporal (GC) total [índice de massa corporal (IMC) e % GC por bioimpedância elétrica] e central [perímetro da cintura (PC), e razão cintura quadril (RCQ)]; do perfil metabólico (glicose, colesterol e frações, insulina e HOMA-IR); dos biomarcadores inflamatórios [adiponectina e proteína C-reativa (PCR)]; dos biomarcadores da função endotelial [molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e da E-Selectina; da função endotelial avaliada pelo equipamento Endo-PAT2000® e da PA. As participantes foram estratificadas em 2 grupos de acordo com a ingestão habitual de cálcio: Grupo A ($n=32$): baixa ingestão de cálcio (< 600 mg/d) e Grupo B ($n=44$): elevada ingestão de cálcio (≥ 600 mg/d).

Resultados: A média da idade foi semelhante entre os grupos (Grupo A: 31,4±1,4 vs Grupo B: 31,4±1,4anos; $p=0,99$). Após ajustes para fatores de confundimento (idade, ingestão de energia, bebida alcoólica, proteína, carboidratos e lipídios), o Grupo B, em comparação com o A, apresentou valores significativamente mais baixos de IMC (25,6±5,3 vs 26,9 ± 6,0 kg/m²; $p=0,02$), PC (84,4±13,8 vs 87,8±15,3cm; $p=0,04$), % GC (31,1±5,9 vs 33,3±5,6 %; $p=0,003$), PA diastólica (88,2±10,8 vs 72,4±11,2 mm Hg; $p=0,04$) e PA média (80,13±10,94 vs 83,86±11,70 mmHg; $p=0,04$); e significativamente mais altos de HDL-colesterol (58,6±12,2 vs 52,9±12,2 mg/dL; $p=0,004$) e adiponectina (34572,1 ± 19472,8 vs 31910,3±19385,1 ng/mL; $p=0,05$). A [Ca]_i e as outras variáveis avaliadas não diferiram entre os grupos, mesmo após ajustes. **Conclusão:** Neste estudo em mulheres, o maior consumo de Ca se associou com valores mais baixos de adiposidade corporal total e central, PA diastólica e média; além de valores mais elevados de HDL-colesterol e adiponectina.

14799

ANEXO G – Outros trabalhos apresentados em congressos (cont.)

3 – XII Jornada de Nutrição em Cardiologia - SOCERJ 2012

TL Oral 26120

Adiposidade corporal em transplantados renais com disfunção crônica do enxerto e em portadores de doença renal crônica na fase não dialítica
MIB Silva, MR S G Torres, PML Leal, JFR Fernandes, S Rioja, AF Sanjuliani, R Bregman

Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Fundamentos: A adiposidade abdominal tem sido associada a maior risco para doença cardiovascular (DCV) quando comparada com a adiposidade total. Portadores de doença renal crônica (DRC) e transplantados renais (TxR) apresentam elevado risco para DCV. Entretanto, poucos estudos compararam a distribuição da adiposidade corporal entre TxR com disfunção crônica do enxerto e pacientes com DRC na fase não dialítica.

Objetivo: Comparar a adiposidade abdominal e total entre portadores de DRC na fase não dialítica em tratamento regular com TxR apresentando disfunção crônica do enxerto.

Métodos: Estudo transversal, 60 pacientes TxR com disfunção crônica do enxerto foram pareados por sexo e índice de massa corporal (IMC:kg/m²) com 60 pacientes com DRC na fase não dialítica. Foram excluídos desnutridos e portadores de doenças malignas, auto-imunes e inflamatórias agudas. Classificamos eutróficos (<25) e sobrepeso/obesos (≥25) por IMC. A gordura corporal total foi avaliada por bioimpedância e a central por circunferência da cintura (CC; cm) e pelas relações cintura/quadril (RCQ) e cintura/altura (RCA). **Resultados:** Os 2 grupos apresentaram a mesma proporção de homens e mulheres (n=30;50%); eutróficos (n=34;57%) e sobrepeso/obesos (n=26;43%). A filtração glomerular estimada (FGe) (MDRD; ml/min.) foi maior no grupo TxR (42,6±12,2) do que no DRC (36,1±10,2) (p<0,01). A idade (anos) foi menor no grupo TxR (50,2±12,4) do que no DRC (58,0±11,5) (p<0,01). Não houve diferença no IMC (TxR: 27,8±9,5 vs DRC: 25,1±4,2) nem na gordura total (%) (TxR: 27,8±9,5; DRC: 31,3±6,3). Todos os parâmetros de adiposidade central foram maiores (p<0,05) no grupo TxR do que no DRC, após ajustes para idade, sexo, FGe e IMC: CC= 93,4±11 vs 87,8±10; RCQ=0,94±0,1 vs 0,92±0,1; RCA=0,57±0,1 vs 0,55±0,1.

Conclusão: Tanto os TxR com disfunção crônica do enxerto quanto os portadores de DRC na fase não dialítica apresentaram elevada prevalência de sobrepeso/obesidade. Entretanto, a adiposidade central foi maior nos TxR do que nos pacientes com DRC.

TL Oral 26050

Elaboração de geléia de morango light enriquecida com óleo de peixe ou ácido linoléico conjugado microencapsulados e seu uso na redução da glicemia em mulheres com síndrome metabólica

Sofia Kimi Uehara, Grazielle Huguenin, Wânia Araújo Monteiro, Glorimar Rosa

UFRJ - Instituto de Nutrição Josué de Castro Rio de Janeiro RJ BRASIL - UFRJ - Faculdade de Medicina Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Fundamento: O enriquecimento de alimentos é uma alternativa para promover o aumento da ingestão óleo de peixe (OP) ou ácido linoléico conjugado (CLA) que têm sido associados com a redução da glicemia. O microencapsulamento pode aumentar a estabilidade oxidativa do OP e CLA. Elaborou-se geléia de morango light enriquecida com OP ou CLA microencapsulados (ME).

Objetivos: Avaliar o efeito do consumo de geléia enriquecida com OP ou CLA ME na glicemia e nos níveis de malondialdeído (MDA) em mulheres com síndrome metabólica. Nossas hipóteses são que o OP e CLA ME são mais estáveis e a geléia enriquecida com OP ou CLA ME reduziria a glicemia.

Casística e Métodos: Realizou-se ensaio clínico, randomizado, simples-cego e placebo-controlado com duração de 90 dias. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética (no 181/10). Trinta e sete mulheres com SM foram distribuídas em 3 grupos: controle (n=15, geléia não enriquecida), OP ME (n=15, geléia enriquecida com OP ME - 3 g/dia) e CLA ME (n=7, geléia enriquecida com CLA ME - 3 g/dia). Os níveis de MDA e glicose foram analisados no início (T0) e ao final (T90) do ensaio. Utilizou-se o teste t de Student pareado e valores de p<0,05 foram significativos.

Resultados: Os níveis de MDA nos grupos mantiveram-se inalterados, sugerindo a estabilidade oxidativa do OP ou CLA ME: controle (T0: 3,7±2,4 versus T90: 4,3±1,9 µmol/L; p=0,05), OP ME (T0: 5,6±2,5 versus T90: 5,4±2,3 µmol/L; p>0,05) e CLA ME (T0: 6,0±3,7 versus T90: 4,8±3,5 µmol/L; p>0,05). Diferente do grupo controle (T0: 85,3±9,0 versus T90: 88,2±6,5 mg/dL; p>0,05), houve diminuição da glicemia nos grupos OP (T0: 93,3±10,9 versus T90: 87,2±12,3 mg/dL; p<0,05) e CLA ME (T0: 92,6±21,0 versus T90: 86,4±13,8 mg/dL; p>0,05).

Conclusões: Nossos resultados sugerem que o microencapsulamento promove a estabilidade oxidativa do OP e CLA e que a geléia enriquecida com OP ou CLA ME parece contribuir para a redução da glicemia.

TL Oral 26203

Suplementação com farinha de linhaça reduz os fatores de riscos cardiovasculares em mulheres obesas

Diuli Alves Cardoso, Wânia Araújo Monteiro, Fernanda Bastos de Oliveira, Rafaela de Azevedo Silveira Rangel, Joice Pereira da Câmara, Gláucia Maria Moraes Oliveira, Glorimar Rosa

Faculdade de Medicina UFRJ Rio de Janeiro RJ BRASIL - Instituto de Nutrição Josué de Castro UFRJ Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Fundamento: A obesidade está associada com a hipertensão arterial sistêmica, e doença arterial coronariana. Nossa hipótese é que o consumo de linhaça teria propriedades funcionais associadas com a diminuição dos riscos para doenças cardiovasculares (DCV).

Objetivo: Investigar o efeito da suplementação com farinha de linhaça marrom integral (FLMI) associada à dieta hipocalórica na redução de fatores de risco cardiovascular em mulheres obesas.

Casísticas e Métodos: Realizou-se ensaio clínico randomizado. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética com protocolo de nº 205/08. Participaram 40 mulheres obesas com idade entre 30-45 anos, que foram divididas nos grupos sem suplementação (n=20) e suplementado com 30g/d FLMI durante 60 dias. As coletas de sangue foram realizadas mensalmente para avaliação da glicemia, perfil lipídico, e resistência à insulina. Também foi avaliado o peso, estatura, circunferência da cintura (CC) e composição corporal por bioimpedância. Realizou-se dieta hipocalórica para todas as participantes do estudo. Calculou-se teste t de Student pareado e considerou-se significativo p< 0,05.

Resultados: Observamos nos dois grupos redução significativa do peso e CC (p< 0,05). Não houve diferença significativa da massa livre de gordura sendo, (53,60±4,32); (53,11±4,76), p= 0,232 no grupo sem suplementação. E (55,67±3,79); (55,78±3,94), p= 0,202 no grupo suplementado com FLMI. A redução do percentual de gordura corporal foi significativa apenas no grupo suplementado (38,56±4,45); (36,18±4,98), p=0,003. O grupo suplementado apresentou redução significativa das concentrações de LDL (133,6±42,68); (114,05±29,07), p=0,007, VLDL-cole (28,75±12,25); (21,70±8,57), p=0,005, os triglicerídios (149,05±58,83); (111,05±40,33), p=0,003. E a resistência à insulina (5,65±4,36); (4,23±3,54), p=0,003.

Conclusão: A suplementação com FLMI potencializou o efeito da dieta promovendo redução dos fatores de risco cardiovasculares investigados.

TL Oral 26075

Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial, biomarcadores inflamatórios e atividade simpática em indivíduos obesos

Araújo, L S, Amorim, N M L, Fernandes, J F R, Torres, M R S G, Sanjuliani, A F, Valença, D C T, Rodrigues, M L G, Soares, E R, Leiroz, R F

Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é considerada um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose ativados pela AOS não são completamente conhecidos. Entretanto, existem evidências de alterações no perfil metabólico, aumento na atividade simpática e disfunção endotelial nestes pacientes. Seu diagnóstico é feito através do Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), onde IAH>5 indica AOS.

Objetivo: avaliar a relação da AOS com a função endotelial, perfil metabólico e pressão arterial (PA) em indivíduos obesos.

Métodos: estudo transversal com 13 pacientes obesos grau I ou II, sem distinção de raça ou gênero, apresentando idade de 20-55anos. Foi realizada avaliação clínica, antropométrica, da AOS e da função endotelial. O diagnóstico da AOS foi realizado com o Watch-PAT200® e a avaliação da função endotelial com Endo-PAT2000®. Foi aplicado o Teste t com significância estatística p<0,05.

Resultados: Dos 13 pacientes avaliados 5 foram alocados no grupo controle sem AOS (GC) (IAH=2,6±0,6) e 8 no grupo com AOS (GAOS) (IAH=19,8±5,4). Houve tendência para maior prevalência de homens no GAOS do que no GC: n=6 (75%) vs n=1 (20%), p=0,05. A idade foi semelhante nos 2 grupos (p>0,05) (GAOS:39,8±1,9 vs. GC:34,2±4,7a) assim como os parâmetros de adiposidade: IMC (GAOS:32,5±0,8 vs. GC:34,4±1,2kg/m²); circunferência cintura (GAOS:105,0±2,3 vs. GC:108,1±4,3cm) e do pesoçoço (GAOS:41,6±1,0 vs. GC:39,0±1,5cm). O GAOS em comparação com o GC apresentou valores mais elevados de glicemia (92,2±1,5 vs. 83,4±3,8mg/dl; p=0,03). Os 2 grupos apresentaram valores semelhantes (p>0,05) de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, PA sistólica e PA diastólica. A função endotelial, avaliada pelo índice de hiperemia reativa foi semelhante nos 2 grupos (GAOS:1,9±0,2 vs. GC:1,7±0,1; p=0,53).

Conclusões: O presente estudo sugere que em indivíduos obesos a AOS está associada com valores mais elevados de glicemia, porém não apresenta associação com alterações no perfil lipídico, PA e função endotelial.

ANEXO G – Outros trabalhos apresentados em congressos (cont.)

4 – Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão - 2011



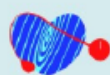
PO 137

EFETOS BENÉFICOS DO ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL SOBRE A PERDA PONDERAL A LONGO PRAZO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS COM EXCESSO DE PESO CORPORAL

MARCIA REGINA SIMAS GONCALVES TORRES; THAÍS S. FERREIRA; LÍVIA P. NOGUEIRA; DANIELLE C. S. NASCIMENTO; LUCIENE S. ARAUJO; MARIA L. G. RODRIGUES; DEBORA C. T. VALENÇA; MARCELLA R. GUEDES; CAROLINA R. S. LIMA; NÁDIA M. L. AMORIM; ANTONIO F. SANJULIANI;

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Fundamentos e Objetivos: O índice de massa corporal (IMC) se associa diretamente com a pressão arterial. Hipertensos com excesso de peso corporal devem perder peso. Intervenções dietéticas a curto prazo produzirem perda ponderal satisfatórios, porém seus efeitos a longo prazo não estão claros. **Objetivo:** avaliar o efeito do aconselhamento nutricional sobre a perda ponderal a longo prazo em indivíduos hipertensos com excesso de peso corporal. **Métodos e Análise Estatística:** Estudo longitudinal realizado em uma clínica de hipertensão. Foram incluídos pacientes com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ cuja primeira consulta com nutricionista foi agendada entre 2002 e 2005, tendo sido acompanhados por 4 anos na clínica. Os pacientes que compareceram a pelo menos 4 consultas durante os 4 anos foram incluídos no grupo de aconselhamento nutricional (GAN). Indivíduos que agendaram a primeira consulta com nutricionista, mas faltaram ou tiveram menos de 4 consultas foram alocados no grupo controle (GC). A ingestão de energia foi estimada para fornecer 20-25 kcal/kg peso atual/dia. Comparações entre os grupos foram feitas com teste t-Student ou qui-quadrado. Regressão logística múltipla avaliou o uso de medicações. *Software* STATA 10 e nível de significância de $p < 0,05$ foram adotados. **Resultados:** 102 indivíduos (58GAN;44GC) com 55 ± 1 anos foram incluídos nas análises. O GAN comparado ao GC apresentou perda ponderal significativamente maior ($-3,6 \pm 0,8$ vs $0,8 \pm 0,7 \text{ kg}$, $p = 0,001$), mesmo após ajustes para idade, sexo, IMC no início do acompanhamento e uso de drogas. Perda ponderal entre 5% e 10% foi observada em um percentual significativamente mais elevado de indivíduos no GAN (28vs.11%). Apenas no GAN foi observada perda ponderal $> 10\%$. Sujeitos no GAN apresentaram *odds ratio* significativamente menor de aumentar número e/ou dose de anti-hipertensivos. **Conclusões:** O acompanhamento nutricional pode auxiliar na perda ponderal a longo prazo em hipertensos com excesso de peso corporal.



HIPERTENSÃO 2011

www.hipertensao2011.com.br



XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

11 a 13 de agosto

Casa Grande Hotel - Guarujá - SP

PO 173

RELAÇÃO DA ADIPOSIDADE CORPORAL COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E COM A FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI

MARCIA REGINA SIMAS GONCALVES TORRES; JULIA F. R. FERNANDES; PRISCILA M. LEAL; EDISON SOUZA; ANTONIO F. SANJULIANI; MARIA L. G. RODRIGUES; DÉBORA C. T. VALENÇA; LÍVIA P. NOGUEIRA; NÁDIA M. L. AMORIM;
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Fundamentos e Objetivos: A evolução a longo prazo, após o transplante (tx) renal, é limitada pela rejeição crônica do enxerto e pela morte prematura por doenças cardiovasculares. Existem evidências de que o aumento no peso corporal, que é muito comum após o tx, pode predispor ao desenvolvimento de diferentes fatores de risco cardiovascular (FRCV) e a perda do enxerto renal. **OBJETIVOS:** Avaliar em transplantados renais: a adiposidade corporal; a prevalência de FRCV; a função renal; e a relação da adiposidade corporal com os FRCV e a função renal.

Métodos e Análise Estatística: Estudo transversal. Foram avaliados 62 pacientes com $49,3 \pm 1,3$ anos, sendo 55% do sexo masculino, submetidos ao tx renal há pelo menos 6 meses. Foram excluídos pacientes em terapia dialítica. A adiposidade foi avaliada através do índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura quadril e percentual de gordura corporal (bioimpedância elétrica). A análise estatística foi realizada com *software* STATA 10, significância estatística $p < 0,05$. A regressão logística múltipla foi usada para avaliar a relação entre os parâmetros de adiposidade e a presença de FRCV e de disfunção renal.

Resultados: Foi observada elevada prevalência de sobrepeso e obesidade, sendo respectivamente de 32% e 15%, quando avaliados através do índice de massa corporal. A obesidade abdominal estava presente em 72% dos pacientes. Os FRCV também apresentaram elevada prevalência: hipertensão (89%), diabetes mellitus (24%), dislipidemia (82%), síndrome metabólica (73%) e hiperuricemia (44%). A taxa de filtração glomerular média foi $58,7 \pm 2,4$ ml/min. Nenhum dos parâmetros de adiposidade corporal apresentou relação com o desenvolvimento de FRCV e a disfunção do enxerto renal.

Conclusões: O presente estudo sugere que após o tx renal há elevada prevalência de FRCV e não há relação da adiposidade corporal com prevalência de FRCV e com disfunção renal.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - ReHOT

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Protocolo: “Estudo Multicêntrico de pacientes com hipertensão arterial para identificação de pacientes resistentes e padronização de esquemas terapêuticos”

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Estudo Multicêntrico de pacientes com hipertensão arterial para identificação de pacientes resistentes e padronização de esquemas terapêuticos”

PESQUISADOR :

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE/DEPARTAMENTO:.....

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:-

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 semanas (para cada paciente) e 2 anos de duração do projeto completo.

1 – Você está sendo convidado a participar do “Estudo Multicêntrico de pacientes com hipertensão arterial para identificação de pacientes resistentes e padronização de esquemas terapêuticos” que tem o objetivo de avaliar se os medicamentos para tratamento da pressão arterial alta existentes nas Unidades Básicas de Saúde conseguem controlar a pressão arterial dos brasileiros. Além disso, caso a sua pressão não consiga ser controlada com o uso de três desses remédios (clortalidona, enalapril ou losartana, e anlodipino) você será tratado com a associação de mais um medicamento de pressão (espironolactona ou clonidina). Estes remédios são utilizados pelos hospitais e receitados pelos médicos para o controle da pressão arterial há mais de 15 anos. Caso seja difícil controlar a sua pressão (ou seja, se você é um paciente resistente ao tratamento), nosso estudo procurará saber qual é o fator responsável.

2 – Você terá a sua pressão avaliada com o aparelho de medir pressão, fará exames de urina e será submetido a exames de sangue que serão tirados de uma veia do braço com seringas e agulhas descartáveis. Os exames do seu sangue são exames de rotina na avaliação das pessoas que têm pressão alta. Além disso, serão feitos um eletrocardiograma rotineiro e poderá ser solicitado também um ecocardiograma (ultrassom do coração). Serão feitos exames especiais de avaliação da frequência do seu coração por 20 minutos com o uso do aparelho de eletrocardiograma. No seu sangue, mediremos alguns hormônios que são responsáveis pelo aumento da pressão. Uma amostra do seu sangue e do DNA (material genético) que será coletado de seu sangue deverão ser congelados e armazenados no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração – HCFMUSP, sob responsabilidade do diretor deste Laboratório, para possíveis análises futuras, que somente serão realizadas com o seu consentimento.

3 – Os desconfortos que esses exames podem acarretar são: dor na hora de tirar sangue da veia do braço, pequeno sangramento no local da picada da agulha, gasto de seu tempo para a realização dos seus exames. Não há riscos maiores para esses exames. Com o tratamento da sua pressão, poderá haver no início do tratamento alguma sonolência e, em alguns casos, tonturas. Mas esses sintomas estão relacionados à diminuição da sua pressão, e desaparecem num prazo de 10 dias de tratamento, até que o seu organismo se acostume com a pressão arterial mais baixa (em níveis normais).

4 – Com o tratamento da sua pressão por este estudo haverá diminuição nos riscos de derrame cerebral e de infarto do coração, e também diminuição de riscos de problemas nos rins, que podem ocorrer quando não há controle adequado da pressão arterial. Um outro benefício deste estudo, que atingirá toda a população brasileira, será a possibilidade de padronização da assistência farmacêutica futura do Ministério da Saúde do governo brasileiro.

5 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr.....

..... que pode ser encontrado no endereço:

....., telefone(s):.....

.....

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) através do(s) fone(s):.....;

e-mail:

ou endereço:

.....

6 – É garantida a sua liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, portanto você poderá deixar de participar deste estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

7 – Direito de confidencialidade: As informações obtidas de seus exames e consultas serão analisadas juntamente com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Você poderá questionar sobre os resultados deste estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 – Não há custos pelo tratamento, consultas, exames e medicação. Também não há compensação financeira, e nenhum tipo de pagamento ou remuneração relacionado à sua participação no estudo;

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Estudo Multicêntrico de pacientes com hipertensão arterial para identificação de pacientes resistentes e padronização de esquemas terapêuticos".

Eu discuti com o Dr. sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

O (a) sr.(a) concorda que uma amostra de sangue e do DNA do seu sangue sejam congelados e armazenados para exames genéticos futuros?

Sim ()

Não ()

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - AOS**Título do Estudo: Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão resistente**

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Local: Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

Endereço: Av. 28 de Setembro, 87 – 30 andar - sala 361; 363 e 363.

Vila Isabel. CEP 20.551-030

Tels: (21) 2334-2063 / (21) 2587-6836 / (21) 9959-3780

Tel. CEP / HUPE – Comitê de Ética em Pesquisa (21) 2587-6353

Pesquisadores: Nádia Maria Lopes Amorim

Antonio Felipe Sanjuliani

Fabiana Bassan

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica no CLINEX.

Estou ciente e autorizo minha participação na pesquisa sobre a avaliação da apneia obstrutiva do sono. O presente estudo será realizado no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Declaro que entendi que este trabalho tem como objetivo fazer o diagnóstico e conhecer o efeito da apneia obstrutiva do sono sobre a função endotelial, pressão arterial e os processos iniciais da aterosclerose em pacientes com hipertensão resistente.

Fui orientado(a) que receberei todas as informações necessárias para a realização de todos os exames. Declaro também ter entendido que serei submetido(a) à avaliação do estado nutricional através da medida do peso, altura, cintura, quadril e percentual de gordura do corpo; pressão arterial através de monitor automático não invasivo; avaliação dos vasos sanguíneos por aparelho não invasivo; e avaliação da apneia obstrutiva do sono, em casa, com equipamento portátil. Fui informado(a) também e estou ciente que não precisarei ficar internado(a) para realização desses procedimentos e não serei submetido a nenhuma coleta de sangue.

Os exames que serão realizados não apresentam risco ao paciente. O benefício do estudo é auxiliar no controle da pressão arterial dos indivíduos, detectar a apneia do sono - um importante fator de risco para a hipertensão resistente - e, se necessário, encaminhar para tratamento específico.

Eu entendi que minha participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isso afete meu tratamento. Receberei todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa.

Caso minhas visitas ao Hospital se derem com frequência maior que minhas consultas habituais terei meu transporte para ir e vir do hospital pagos pelos responsáveis da pesquisa.

O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como minha identidade não será revelada. Receberei informações sobre os resultados de todos os exames realizados e os mesmos serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, estando os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

		/ /
Nome do paciente	Assinatura	Data

		/ /
Nome do pesquisador	Assinatura	Data