

HIPERTENSÃO

- Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono
Aspectos fisiopatológicos
- Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono
Aspectos clínicos e terapêuticos
- Caso clínico –
Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
Relato de caso
- Apnéia do sono e hipertensão
Avaliação epidemiológico-clínica
- Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica
- Medida da pressão arterial na apnéia obstrutiva do sono
- Tratamento anti-hipertensivo e apnéia do sono
- Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica
Uma nova forma de hipertensão secundária

■ VOLUME 6

■ Nº 3 ■ 2003

**REVISTA DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**
<http://www.sbh.org.br>



XII Congresso Científico da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Com base no tema “**Ciência a Serviço da Comunidade**”, a Presidente Dra. Maria de Fátima Azevedo abriu as atividades científicas do **XII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, realizado em Natal, RN, de 7 a 9 de agosto de 2003.

Em sintonia com o tema central que norteou os trabalhos, foi organizado um evento pré-congresso denominado “**Programação da Atividade Comunitária**”, com a participação da Associação Médica do RN, do Centro de Convivência de Idosos Marly Sarney e de vários profissionais da saúde.

Devido à extrema competência, criatividade e, por que não dizer, obstinação da Presidente do Congresso, com o apoio e a participação efetiva das Comissões Científica e Organizadora locais e da Comissão Científica Nacional, apesar das dificuldades enfrentadas devido ao recesso econômico do país, o evento foi sucesso em todos os seus aspectos.

Nesse evento houve a participação de aproximadamente 1.000 profissionais da saúde de todas as regiões do Brasil, sobretudo dos Estados do Norte-Nordeste interessados no estudo da hipertensão arterial. É importante ressaltar que, de forma inovadora, esse evento contou com a presença maciça de acadêmicos de medicina e de diversas áreas da saúde, reforçando desde cedo, na vida desses jovens, a importância da integração multiprofissional para o tratamento eficaz da hipertensão arterial.

Curso para Especialistas em Hipertensão Arterial

Sob a coordenação competente do conselheiro da SBH Dr. Fernando Nobre, foi ministrado pela primeira vez o Curso de Formação para Especialistas em Hipertensão Arterial, contando com a colaboração de profissionais da mais alta expressão nacional na área de hipertensão. Do curso participaram 34 profissionais da área da saúde, e 19 se submetem à prova final para obtenção do Certificado de Especialista.

Prêmio Eduardo Moacyr Krieger de Qualidade Científica

Após análise criteriosa da Comissão Científica Nacional, foram selecionados os cinco melhores trabalhos dentre os 174 apresentados nas sessões de pôsteres por jovens investigadores. Cada premiado recebeu a importância de R\$ 2.000,00 e, além disso, foi agraciado com placa comemorativa.

Os prêmios foram patrocinados pela Omron Healthcare, a quem agradecemos por confiar na ciência brasileira.

A seguir, apresentamos uma lista dos trabalhos premiados, em ordem aleatória, com seus respectivos autores:

- *Exercício e Relaxamento Alteram a Modulação Autônoma da Hipotensão Pós-Intervenção Diferentemente em Normotensos e Hipertensos*
Danilo Forghieri Santaella e colaboradores.
- *Prevalência da Hipertensão Arterial no Estado de Goiás*
Paulo César Brandão Veiga Jardim e colaboradores.
- *Ave 0991 Mimics Angiotensin-(1-7) Renal Effects by Involving the G Protein-coupled Receptor Mas*
Sérgio VB Pinheiro e colaboradores.
- *The Effect of VEGF on Myoblast Cell Transplantation in Rats to Prevent Cardiac Dysfunction Associated to Ischemia/Reperfusion Lesion*
Cláudia Becker e colaboradores.
- *Associação entre Sedentarismo no Lazer e Hipertensão Arterial Diastólica em Adultos de Ambos os Sexos na Cidade de Salvador, BA*
Francisco José Gondim Pitanga e colaboradores.

Dra Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

ÍNDICE

Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono <i>Aspectos fisiopatológicos</i>	86
Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono <i>Aspectos clínicos e terapêuticos</i>	91
Caso clínico – Síndrome da apnéia obstrutiva do sono <i>Relato de caso</i>	96
Apnéia do sono e hipertensão <i>Avaliação epidemiológico-clínica</i>	100
Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica	103
Medida da pressão arterial na apnéia obstrutiva do sono	105
Tratamento anti-hipertensivo e apnéia do sono	108
Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica <i>Uma nova forma de hipertensão secundária</i>	112
Referência em resumo	118
Agenda 2003/2004	122

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São Paulo - SP

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br.

Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Eliane R. Palumbo.

Revisão: Márcio Barbosa.

As matérias e os conceitos aqui apresentados não expressam necessariamente a opinião da Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA

DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER
DR. AGOSTINHO TAVARES
DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FÁCIO



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

Home Page: <http://www.sbh.org.br>

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Ayrton Pires Brandão

Vice-Presidente

Dr. Robson A. Souza dos Santos

Tesoureiro

Dr. José Márcio Ribeiro

Secretários

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Armando da Rocha Nogueira

Presidente Anterior

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Conselho Científico

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio César Salgado

Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.

Dr. João Carlos Rocha

Dr. José Eduardo Krieger

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Lucélia C. Magalhães

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Wille Oigman

Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono

Aspectos fisiopatológicos

Autores:

Lia Rita Azeredo Bittencourt*

*Médica Pneumologista e Professora Adjunta,
Disciplina de Medicina e Biologia do Sono,
Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM*

Dalva Poyares

*Médica Neurologista/Neurofisiologista e Professora/
Pesquisadora, Disciplina de Medicina e Biologia do
Sono, Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM*

Sérgio Tufik

*Médico/Pesquisador, Professor Titular e Chefe de
Disciplina, Disciplina de Medicina e Biologia do Sono,
Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM*

Sumário

A relação entre ronco, SAHOS e HAS está estabelecida na literatura. SAHOS e ronco são fatores de risco independentes para HAS. Entretanto, a SAHOS também é freqüente em pacientes com doenças cardiovasculares e vice-versa. Os eventos respiratórios anormais durante o sono ocasionam inicialmente alterações agudas, na pressão arterial, freqüência cardíaca e no débito cardíaco, que cronicamente levam à HAS. Essas alterações podem estar imediatamente relacionadas ao aumento do esforço respiratório e/ou à hipóxia e/ou aos despertares que se seguem e que levam a reinsuflação pulmonar. O mecanismo de desenvolvimento da HAS sustentada possui certamente várias etiologias. Possíveis fatores contribuintes são: aumento da atividade simpática, lesão endotelial e alteração da sensibilidade dos barorreceptores.

*Endereço para correspondência:

UNIFESP/EPM – Departamento de Psicobiologia
Rua Napoleão de Barros, 925
04024-002 – São Paulo – SP
Tel: (11) 5539-0155 – Fax: (11) 5572-5092
E-mail: lia@psicobio.epm.br

Introdução

A síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. Manifesta-se como uma redução parcial (hipopnéia) ou cessação completa (apnéia) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios. A falta de uma ventilação alveolar adequada resulta geralmente em dessaturação da oxi-hemoglobina e, em casos de eventos prolongados, em hipercapnia. Os eventos são freqüentemente finalizados por despertares¹.

Com o reconhecimento emergente da interação entre a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) e as doenças cardiovasculares agudas e crônicas, tem ocorrido um crescente interesse nas investigações e publicações no campo referente a epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos e conseqüências da SAHOS. Além de terem sido descritas associações entre as doenças cardiovasculares e a SAHOS, também se observa o inverso: aumento da ocorrência de SAHOS em pacientes com doenças cardiovasculares². O tratamento adequado da SAHOS pode ser capaz de reduzir ou reverter o risco de doenças cardiovasculares³. O objetivo deste artigo é realizar uma breve revisão dos aspectos fisiopatológicos atuais da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e SAHOS.

Alterações cardiovasculares durante o sono normal

O sistema cardiovascular (SCV) apresenta alterações funcionais durante o sono. Durante o sono NREM (“non-rapid eyes movement”) ocorre um estado de relaxamento cardiovascular, principalmente nos estágios 3 e 4 (mais profundos). Observa-se um decréscimo da taxa metabólica basal, da pressão arterial (PA), da freqüência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) de 5% a 10%⁴. O tônus do sistema nervoso simpático (SNS) encontra-se reduzido nessa fase do sono e o parassimpático, aumentado com relação à vigília⁵. A resistência vascular periférica se reduz e a pressão da artéria pulmonar (PAP) pouco se altera. As mudanças da PA e DC são decorrentes da redução da FC, já que o volume de ejeção ventricular permanece inalterado.

No sono REM (“rapid eyes movement”), principalmente na fase fásica, em que se concentra a maior quantidade de movimentos oculares rápidos, há uma flutuação da PA e FC, registrando-se nessa fase os menores e maiores valores dessas variáveis. Ocorrem surtos de aumento da atividade simpática, que por vezes atinge níveis superiores aos da vigília, e o tônus parassimpático permanece aumentado durante esse estado⁵.

SAHOS e hipertensão arterial sistêmica

Existem fortes evidências epidemiológicas de uma associação entre SAHOS e HAS. Estudos mais atuais foram conduzidos para esclarecer uma relação causal direta, e já se pode afirmar que a SAHOS é um fator de risco independente para HAS⁶⁻⁹. Mesmo o ronco freqüente parece, de forma isolada, aumentar esse risco^{10,11}.

A prevalência da HAS entre portadores da SAHOS varia de 40% a 90% e, de forma inversa, a prevalência da SAHOS entre portadores de HAS é de 22% a 62%⁸. Estudos mais atuais confirmam essa alta prevalência de ambas as condições² e mostram que, em um período de quatro anos, aqueles indivíduos com um índice de apnéia-hipopnéia (IAH) maior que 15 por hora de sono têm um risco três vezes maior (45% de probabilidade) de desenvolver HAS⁷. Estudos anteriores já mostravam uma tendência do IAH em prever e se correlacionar com os níveis de PA. Tal evidência é mantida mesmo quando são controladas outras variáveis, como peso e idade⁹.

Num estudo envolvendo 44 pacientes com HAS resistente a medicação, 83% apresentaram SAHOS¹². Em outra série de 11 pacientes com HAS refratária, o uso do aparelho de CPAP ("continuous positive airway pressure", um dispositivo de pressão positiva nasal que restabelece a patência das vias aéreas superiores) reduziu os níveis pressóricos noturnos¹³. Em um terceiro estudo com 12 pacientes com SAHOS grave, o uso do CPAP, cuja adesão ao tratamento foi de 89%, levou à redução da norepinefrina plasmática e dos metabólitos urinários das catecolaminas¹⁴.

Estudos concluem que o aparelho de CPAP reverte o aumento dos níveis noturnos e diurnos da PA nos pacientes com SAHOS hipertensos^{15,16}. Os problemas nesses estudos entretanto decorrem da falta de estratificação de pacientes de acordo com a gravidade da HAS, o uso de drogas anti-hipertensivas, e o tempo variável de seguimento do tratamento.

Foi recentemente encontrada diminuição da PA em pacientes com SAHOS e HAS leve com tratamento com pressão efetiva de CPAP, comparando com pressão subterapêutica^{17,18}.

Alterações cardiovasculares agudas e intermitentes relacionadas aos eventos respiratórios anormais na SAHOS

Durante as apnéias e hipopnéias obstrutivas ocorrem oscilações da PA, FC, DC e PAP, que acompanham as alterações do padrão respiratório e a saturação da oxi-hemoglobina, bem como os estágios do sono.

A FC oscila com período de bradicardia durante a apnéia, e de taquicardia no período pós-apnéia, de uma forma tão característica que, segundo Guilleminault *et al.*¹⁹, esse padrão de variação da FC poderia ser usado como diagnóstico da SAHOS. A presença de fatores moduladores da bradicardia, como a hipoxemia associada a ausência de fluxo aéreo, a ativação parassimpática, o estágio do sono e a integridade do

sistema nervoso autonômico, são citados como responsáveis. No período pós-apnéia, a taquicardia se deve à reinsuflação pulmonar associada a hipóxia e ao despertar com ativação simpática²⁰.

A PA geralmente se encontra em níveis reduzidos no início da apnéia e aumenta progressivamente, atingindo seu valor máximo no período pós-apnéico. Esse aumento da PA e da FC foi identificado como estando relacionado ao esforço respiratório aumentado mesmo na ausência de redução de fluxo ou de queda na saturação da oxi-hemoglobina em pacientes com síndrome do aumento da resistência das vias aéreas superiores²¹.

Pacientes com SAHOS têm grande variabilidade da PA durante a noite, podendo não apresentar descenso noturno como os indivíduos normais, o que resulta num valor médio noturno elevado, mesmo que durante o dia tais pacientes sejam normotensos. Esse comportamento da PA pode decorrer dos seguintes fatores: pressão intratorácica negativa, com redução do débito cardíaco e ativação diferencial de barorreceptores, hipóxia, hipercapnia, despertar do sono relacionado ao evento respiratório e aumento da atividade simpática²⁰.

Cada aumento da PA relacionado aos eventos respiratórios estimula os barorreceptores, levando à reação normal de redução da PA. Esse reflexo se deve a um aumento da atividade vagal com cardiodesaceleração e redução do tônus simpático periférico vasoconstritor. Esse mecanismo está exacerbado durante o sono de pacientes com SAHOS, e a superestimulação causa perda de resposta final, estando esse processo envolvido na gênese da hipertensão mantida.

Durante os eventos obstrutivos, o esforço inspiratório contra uma faringe parcialmente ou totalmente ocluída causa uma redução abrupta da pressão intratorácica. Isso provoca um aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo (pressão intracárdica menos a pressão intratorácica) e conseqüente aumento da pós-carga. O retorno venoso está aumentado, resultando em distensão do ventrículo direito e desvio do septo interventricular para a esquerda. Como conseqüência, ocorre diminuição do enchimento do ventrículo esquerdo. A pré-carga diminuída, com aumento da pós-carga, leva à diminuição do volume de ejeção²²⁻²⁴. As alterações do DC são importantes na medida em que irão se refletir no fluxo sanguíneo cerebral e coronário. Medidas de DC têm mostrado uma queda durante a apnéia ou hipopnéia e um conseqüente aumento ao término da mesma. Tolle *et al.*²⁵ encontraram recentemente, em um estudo com cardiografia de impedância, uma redução de 18% no volume de ejeção e 27% no DC durante a apnéia, comparando com a vigília. Houve uma correlação entre esses achados e a pressão intratorácica negativa. Outros autores utilizando a mesma técnica²⁶ também encontraram uma redução do DC durante a apnéia e a correlacionaram com o valor mais negativo da pressão intra-esofágica, com o volume de ejeção no início da apnéia, com a porcentagem da alteração da FC no início da apnéia e com a idade do indivíduo. Garpestad *et al.*²⁷, usando cardiografia nuclear, encontraram uma redução do DC durante a apnéia, sendo mais acentuada e abrupta ao fim da mesma.

Fatores causais envolvidos nas alterações cardiovasculares da SAHOS

Hipoxemia/hipercapnia

O mecanismo por meio do qual a hipoxemia e/ou hipercapnia atuam levando a um aumento da PA seria por meio de um reflexo neural, que consiste de estimulação dos quimiorreceptores com conseqüente ativação simpática^{28,29}, vasoconstrição e inotropismo positivo³⁰. A integridade do sistema autonômico é importante, já que na ressecção cirúrgica experimental dos corpos carotídeos e na síndrome de Shy-Drager essa resposta à hipóxia não é observada.

O aumento da PA que se segue a esse estímulo é lento e progressivo, chegando a valores máximos no período pós-apnéia, em que o despertar e a reinsuflação pulmonar ocorrem. A favor dessa hipótese encontra-se uma correlação existente entre o valor máximo da PA com o menor valor da saturação da oxi-hemoglobina durante a apnéia. Em um estudo feito por Aardweg e Karemaker³¹, indivíduos normais foram submetidos a apnéias induzidas durante a vigília, mantendo o padrão respiratório estável a seguir, ou seja, sem esforço respiratório. O experimento foi realizado durante respiração de mistura hipóxica e hiperóxica. Houve aumento da PA e FC após apnéia hipóxica, o que não ocorreu com a mistura hiperóxica; ou seja, o uso do oxigênio aboliu o aumento da PA após a apnéia. Houve correlação positiva entre o maior valor da PA e o menor valor da saturação da oxi-hemoglobina (SaO₂). Outro experimento feito com cães traqueostomizados e com apnéias artificialmente induzidas mostrou que, entre o período pré-obstrutivo e o pós-obstrutivo, houve um aumento no valor médio da PA, de 20 mmHg, que se correlacionou com a queda da SaO₂. Esse aumento da PA foi cumulativo durante o experimento e permaneceu no período de recuperação da pós-obstrução por duas horas. A privação do sono de 24 horas feita em três desses animais, antes do experimento, potencializou o aumento, devido ao acréscimo na duração das apnéias e à maior queda da SaO₂³². Um modelo experimental de hipoxemia episódica e recorrente aplicado durante 35 dias em ratos mostrou um aumento sustentado da PA³³.

Atualmente acredita-se que a hipóxia seja um dos fatores que contribuem para o aumento da PA durante a apnéia, uma vez que esse aumento ocorre mesmo na ausência de alteração na saturação da oxi-hemoglobina²¹. Outros fatores que contribuem para o aumento da PA na SAHOS serão discutidos a seguir.

Despertar

O mecanismo de despertar após a apnéia ou hipopnéia, apesar de restaurar o fluxo de ar através das vias aéreas, é capaz de estimular o sistema nervoso simpático, com conseqüente aumento da PA e FC. Em outro trabalho de O'Donnell *et al.*³⁴, duas outras condições foram reproduzidas. Em uma delas as apnéias eram finalizadas antes do despertar (eletroencefalográfico) dos cães; e em uma outra etapa, após o despertar. Houve em ambas as situações um aumento da PA e da FC após a obstrução, sendo que esse aumento foi maior quando ocorreram os despertares. Nesse mesmo experimento, foi

utilizado um bloqueador do sistema autonômico, o hexametônio, que induziu queda da PA. Esses resultados elucidam o papel do despertar como potencialização hipóxica no aumento da PA e FC na SAHOS e a necessidade de um sistema autonômico íntegro para essa resposta. Brooks *et al.* desenvolveram um modelo de SAHOS em cães através de um sistema computadorizado no qual as apnéias eram induzidas por fechamento de uma válvula endotraqueal assim que o sono era detectado através de eletroencefalografia e eletromiografia. Ocorreu aumento da PA noturna e diurna. Quando os despertares eram produzidos na ausência das apnéias, o aumento da PA só ocorria durante a noite³⁵.

Em outro estudo feito na tentativa de elucidar o papel da hipóxia, uma comparação do aumento da PA foi feita em indivíduos com SAHOS, durante as apnéias noturnas e durante a respiração espontânea em vigília de uma mistura hipóxica a 5% e 7%. Durante as apnéias houve um aumento da PA que se correlacionou com o menor valor da SaO₂. Esse aumento também ocorreu durante a vigília com a respiração das misturas hipóxicas, de maneira semelhante quanto ao caráter cíclico, mas em menor intensidade. Os autores sugerem que outros fatores devem estar implicados nesse aumento da PA, como os despertares³⁶. Ringler *et al.*³⁷ estudaram a variação da PA em 16 pacientes com SAHOS em diferentes situações. Em uma primeira noite o registro noturno foi feito em condições basais; na noite seguinte, com os pacientes recebendo oxigênio, a seguir usaram CPAP com uma mistura hipóxica; e por último, um registro com CPAP e despertares induzidos por estímulos auditivos. Não houve diferença quanto ao aumento da PA durante as apnéias noturnas da primeira para a segunda noite, quando a hipoxemia foi evitada com o uso de O₂. A associação do CPAP com uma mistura hipóxica levou a uma redução da PA. Na última noite, quando as apnéias e a hipoxemia foram evitadas com o aparelho de CPAP e os despertares permaneceram, houve um aumento significativo da PA, reforçando o papel do despertar no aumento da PA na SAHOS. Outros autores³⁸ reforçam o papel do despertar ao estudar cinco indivíduos normais submetidos a estímulos vibratórios causando diferentes graus de despertares:

- 0 = ausência de alteração eletroencefalográfica e eletromiográfica (i.e., despertar);
- 1 = aumento de uma ou ambas as atividades, durando até 10 segundos;
- 2 = aumento em uma ou ambas maior que 10 segundos.

Houve um aumento da PA em todos os níveis de despertares e uma correlação positiva entre o grau de despertar e o aumento da PA durante o sono NREM. Esse aumento da PA na ausência de despertar eletroencefalográfico sugere que alterações autonômicas precedem as alterações no eletroencefalograma (EEG). Resultados semelhantes foram obtidos com o uso do computador para gerar estímulo auditivo (43 a 80 dB) em indivíduos saudáveis, levando a despertares no EEG. Houve não só aumento da PA de aproximadamente 20 mmHg com o despertar no EEG, mas também quando este não ocorria, só que em menor intensidade³⁹.

Além das evidências de que os despertares potencializam o aumento da PA na SAHOS, acredita-se que o estado de fragmentação do sono no qual esses pacientes se encontram pode influenciar, magnificando as alterações cardiovasculares. Um experimento mostrou que a privação do sono REM levou a um aumento da PA em ratos parcialmente predispostos a hipertensão⁴⁰.

Outros fatores, além da hipoxemia e do despertar, devem agir sinergicamente, aumentando a PA na SAHOS. A pressão intratorácica negativa, a reinsuflação pulmonar ou uma disfunção do sistema nervoso simpático são alguns desses fatores.

Alterações cardiovasculares crônicas na SAHOS

Questiona-se se as alterações agudas noturnas poderiam aumentar os valores diurnos da PA e da FC a um nível basal progressivamente maior, alterando o controle cardiovascular.

A) Alteração crônica do tônus simpático

Quando os estímulos, anteriormente descritos, que levam ao aumento da PA se repetem várias vezes a cada noite nos pacientes com SAHOS, o sistema cardiovascular se adapta a um tônus simpático mais elevado. Esse aumento crônico de tônus simpático e da PA passa a ocorrer durante o dia nos pacientes com SAHOS^{7,41}. Acredita-se que a hipóxia, mesmo após sua reversão, seja responsável pela manutenção da ativação simpática^{42,43}. Marcadores da atividade simpática, como as catecolaminas plasmáticas e urinárias, estão aumentados na SAHOS durante o período noturno e diurno e são reduzidos com o tratamento, seja com CPAP ou traqueostomia⁴⁴⁻⁴⁶. A análise espectral do intervalo RR do eletrocardiograma em pacientes com SAHOS revelou um aumento do componente simpático sobre o parassimpático, padrão que se reverteu com o tratamento com aparelho intra-oral⁴⁷. Na vigília ocorre uma redução do componente de alta frequência (componente respiratório vagalmente mediado)³⁰.

B) Alterações endoteliais

A regulação do tônus vascular na SAHOS se encontra alterada, em parte devido a esse aumento da atividade simpática e à ausência do mecanismo fisiológico de relaxamento vascular em resposta a substâncias endotélio-dependentes. Ocorre um aumento de endotelinas, potentes vasoconstritores, associado à redução da disponibilidade de ácido nítrico e prostaciclina, vasodi-

latadores⁴⁸. Além disso, ligação entre o processo inflamatório e as doenças cardiovasculares tem sido postulada⁴⁹. Pacientes com SAHOS são expostos cronicamente a hipóxia recorrente e a fragmentação do sono, e com isso apresentam níveis séricos aumentados de proteína C-reativa e interleucina 6 pelos monócitos, quando comparados com controles⁵⁰. As células T (gama-delta) aderem muito mais ao endotélio em pacientes com SAHOS⁵¹. Em resumo, ocorre uma produção aumentada de moléculas de adesão, o que leva a maior ligação de monócitos ao endotélio⁵². A SAHOS pode ser uma potente desencadeadora de estresse oxidativo recorrente⁵³. Dyugovskaya *et al.*⁵² têm demonstrado esse efeito em pacientes com SAHOS pela produção aumentada de espécies oxigênio-reativas por monócitos e granulócitos. Esses achados reforçam resultados prévios de uma produção aumentada de radicais superóxidos por polimorfonucleares nesses pacientes⁵³, associada aos baixos níveis de óxido nítrico⁴⁸. Essas evidências em conjunto sugerem fortemente a ocorrência de lesão endotelial no curso da SAHOS^{54,55}.

C) Alteração da sensibilidade dos barorreceptores

Uma possível explicação para a ocorrência de HAS na SAHOS seria relativa à alteração crônica da sensibilidade dos barorreceptores. O barorreflexo é muito importante na regulação momento a momento da manutenção da PA. Nos pacientes com SAHOS todo aumento agudo da PA noturna pode potencialmente estimular os barorreceptores carotídeos e aórtico. Além do aumento abrupto da PA, o barorreceptor também interage com a respiração, com a estimulação dos quimiorreceptores (no caso da hipóxia recorrente), com estímulos centrais e com o próprio estado de sono. O estímulo repetido pode alterar cronicamente a sensibilidade dos barorreceptores, alterando os níveis de PA mesmo durante o dia. Essa redução da sensibilidade ocorre também em roncoadores, na ausência de apnéias ou hipopnéias⁵⁶. Klawe *et al.*⁵⁷ também observaram que existe uma redução da resposta cardíaca à ativação do barorreceptor em pacientes com SAHOS, maior ainda naqueles que já são hipertensos.

D) Outras hipóteses

Recente evidência mostra a possibilidade de que o mecanismo pelo qual a SAHOS levaria a HAS seria via aumento de renina e angiotensina II. Também mostra que o aparelho de CPAP nasal foi capaz de reverter esse aumento⁵⁸.

Referências bibliográficas

1. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurements techniques in clinical research. *Sleep*, v. 22, p. 667-689, 1999.
2. SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, p. 19-25, 2001.
3. PEKERY, HEDNER J, NORUM J, KRAICZI H, CARLSON J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 166, n. 2, p. 159-165, 2002.
4. KHATRI IM, FREIS ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol*, v. 22, p. 867-873, 1967.
5. SOMERVK, DYKEN ME, MARK AL *et al.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, v. 328, p. 303-307, 1993.

6. SIN DD, FITZGERALD F, PARKER JD, NEWTON GE, LOGAN AG, FLO-RAS JS, BRADLEY TD. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest*, v. 123, n. 5, p. 1332–1334, 2003.
7. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1378–1384, 2000.
8. LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk for hypertension: population study. *BMJ*, v. 320, p. 479–482, 2000.
9. YOUNG T, FINN L, HLA KM, MORGAN B, PALTA M. Hypertension in sleep disordered breathing. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep*, v. 19, n. 10, p. S202–S205, 1996.
10. BIXLER EO, VIGONTZAS AN, LIN HM, TEN HAVE T, LEIBY BE, VELA-BUENO A, KALES A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, v. 160, n. 15, p. 2289–2295, 2000.
11. OHAYON MM, GUILLEMINAULT C, PRIEST RG, ZULLEY J, SMIRNE S. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res*, v. 48, n. 6, p. 593–601, 2000.
12. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A, TISLER A, TKACOVA R, NIROUMAND M, LEUNG RS, BRADLEY TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension*, v. 19, n. 12, p. 2271–2277, 2001.
13. LOGAN AG, TKACOVA R, PERLIKOWSKI SM, LEUNG RS, TISLER A, FLORAS JS, BRADLEY TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*, v. 21, n. 2, p. 241–247, 2003.
14. HEDNER J, DARPO B, EJNELL H, CARLSON J, CAIDAHL K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea cardiovascular implications. *Eur Respir J*, v. 8, p. 222–229, 1995.
15. HLA KM, SKATRUD JB, FINN L, PALTA M, YOUNG T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*, v. 122, n. 4, p. 1111–1112, 2002.
16. SANNER BM, TEPEL M, MARKMANNA, ZIDEK W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*, v. 15, n. 3, p. 251–257, 2002.
17. PEPPERELL JC, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N, MULLINS R, JENKINSON C, STRADLING JR, DAVIES RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, v. 359, p. 204–210, 2002.
18. BECKER HF, JERRENTUPA, PLOCHT, GROTE L, PENZEL T, SULLIVAN CE, PETE JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, n. 1, p. 68–73, 2003.
19. GUILLEMINAULT C, CONNOLLY S, WINKLE R, MELVIN K, TILKIAN A. Cyclical variation of heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet*, v. 1, p. 126–131, 1984.
20. FLETCHER EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med*, v. 98, p. 118–128, 1995.
21. POYARES D, GUILLEMINAULT C, ROSA A, OHAYON M, KOESTER U. Arousal, EEG spectral power and pulse transit time in UARS and mild OSAS subjects. *Clin Neurophysiol*, v. 113, n. 10, p. 1598–1606, 2002.
22. BRADLEY TD, HALL MJ, ANDO S *et al*. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*, v. 119, p. 1827–1835, 2001.
23. BRINKER JA, WEISS JL, LAPPE DL *et al*. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*, v. 61, p. 626–633, 1980.
24. PARKER JD, BROOKS D, KOZAT FF *et al*. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 160, p. 1888–1896, 1999.
25. TOLLE FA, JUDY WV, YU P, MARKANDON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, v. 55, p. 1718–1724, 1983.
26. STOOHS R, GUILLEMINAULT C. Cardiovascular changes associated with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*, v. 72, p. 582–589, 1992.
27. GARPESTAD E, KATAYAMA H, PARKER JA, RINGLER J, LILLY J, YASUDA T, MOORE RH, STRAUSS HW, WEISS JW. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol*, v. 73, p. 1743–1748, 1992.
28. MORGAN BJ, DENAHAN T, EBERT TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol*, v. 74, p. 2969–2975, 1993.
29. SOMERS VK, MARK AL, ZAVALA DC *et al*. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*, v. 67, p. 2101–2106, 1989.
30. NARKIEWICZ K, MONTANO N, COGLIATI C *et al*. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 98, p. 1071–1077, 1998.
31. VAN DEN AARDWEG JG, KAREMAKER JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol*, v. 72, n. 3, p. 821–827, 1992.
32. O'DONNELL CP, KIRIG ED, SCHUARTZ AR, NOBOTHAM JL, SMITH PL. Relationship between blood pressure and airway obstruction during sleep in the dog. *J Appl Physiol*, v. 77, n. 4, p. 1819–1828, 1994.
33. FLETCHER EC, BAO G. The rat as model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep*, v. 19, n. 10, p. S210–212, 1996.
34. O'DONNELL CP, AYUSE T, KING ED, SCHUARTZ AR, SMITH PL, ROBOTHAM JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol*, v. 80, n. 3, p. 773–781, 1996.
35. BROOKS D, HORNER DL, KOZAR LF, RENDETEIXEIRA CL, PHILLIPSON EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Investigation*, v. 99, n. 1, p. 106–109, 1997.
36. OKABE S, HIDA W, KIKUCHI Y, TAGUCHI O, OGAWA H, MIZUSAWA A, MIKI H, SHIRATO K. Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*, v. 50, p. 28–34, 1995.
37. RINGLER J, BASNER RC, SHANNON R, SCHWARTZSTEIN R, MANNING H, WEINBERGER SE, WEISS JW. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apneas. *J Appl Physiol*, v. 69, n. 6, p. 2243–2248, 1990.
38. DAVIES RJO, BEET PJ, ROBERTS SJ, ALI NJ, STRADLING JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol*, v. 74, n. 3, p. 1123–1130, 1993.
39. MORGAN BJ, CRABTREE DC, PULEO DS, BADI MS, TORBER F, SKATRUD JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol*, v. 80, p. 1627–1636, 1996.
40. NEVES FA, MARSON O, BAUMGRATZ RP, BOSOLAN D, GINOSA M, RIBEIRO AB, KOHLMANN O JR, RAMOS OL. Rapid eye movement sleep deprivation and hypertension. Genetic influence. *Hypertension*, v. 19, p. S202–206, 1992.
41. SOMERS VK, DYKEN ME, CLARY MP *et al*. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, v. 96, p. 1897–1904, 1995.
42. XIE A, SKATRUD JB, PULEO DS *et al*. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*, v. 91, p. 1555–1562, 2001.
43. ARABI Y, MORGAN BJ, GOODMAN B *et al*. Daytime blood elevation after nocturnal hypoxia. *J Appl Physiol*, v. 87, p. 689–698, 1999.
44. FLETCHER EC, MILLER J, SCHAAF JW, FLETCHER JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep*, v. 8, p. 222–229, 1987.
45. WARANDEKAR NV, SINOWAY LI, ZIWILLICH CW, LEUENBERGER UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 153, p. 1333–1338, 1996.
46. ELMASRY A, LINDBERG E, HEDNER J, JANSON C, BOMAN G. Obstructive sleep apnea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J*, v. 19, n. 3, p. 511–517, 2002.
47. SHIOMIT, GUILLEMINAULT C, SASANABE R, HIROTA I, MAEKAWA M, KABAYASHI T. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 19, n. 5, p. 370–377, 1996.
48. IP MS, LAM B, CHAN LY, ZHENG L, TSANG KW, FUNG PC *et al*. Circulation nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 162, p. 2166–2171, 2000.
49. ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, v. 340, p. 115–126, 1999.
50. YOKOE T *et al*. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, v. 107, n. 8, p. 1129–1134, 2003.
51. DYUGOVSKAYA L, LAVIE P, LAVIE L. Phenotypic and functional characterization of blood {gamma}{delta} T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 168, p. 242–249, 2003.
52. 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*, v. 165, p. 934–939, 2002.
53. PRABHAKAR NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med*, v. 165, p. 859–860, 2002.
54. FLETCHER EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 26, n. 1, p. 15–19, 2003.
55. PEPIN JL, LEVY P. Pathophysiology of cardiovascular risk in sleep apnea syndrome (SAS). *Rev Neurol*, v. 158, p. 785–797, 2002.
56. MATEIKA JH, KAVEY NB, MITRU G. Spontaneous baroreflex analysis in non-apneic snoring individuals during NREM sleep. *Sleep*, v. 22, n. 4, p. 461–468, 1999.
57. KLAWE JJ, TAFIL-KLAWE M, GROTE L, SCHNEIDER H, PETER JH, MARCZYNIAK M, SZAJNOCH W. Carotid baroreflex in sleep apnea patients. *Pneumologie*, v. 51, n. 3, p. 744–746, 1997.
58. MOLLER DS, LIND P, STRUNGE B, PEDERSEN EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, v. 16, n. 4, p. 274–280, 2003.

Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono

Aspectos clínicos e terapêuticos

Autores:

Lia Rita Azeredo Bittencourt*

Médica Pneumologista e Professora Adjunta,
Disciplina de Medicina e Biologia do Sono,
Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM

Dalva Poyares

Médica Neurologista/Neurofisiologista e Professora/
Pesquisadora, Disciplina de Medicina e Biologia do
Sono, Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM

Sérgio Tufik

Médico Pesquisador, Titular e Chefe de Disciplina,
Disciplina de Medicina e Biologia do Sono,
Departamento de Psicobiologia, UNIFESP/EPM

Sumário

A síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) estão fortemente relacionadas, sendo que atualmente já se considera que a SAHOS é um fator independente de risco para SAHOS. Muitos pacientes que estão sendo tratados para HAS sem um sucesso adequado devem ser investigados quanto à presença de ronco, relatos de paradas respiratórias e sonolência diurna excessiva, pois esses achados têm valor clínico preditivo positivo para SAHOS. O exame considerado padrão para o diagnóstico é a polissonografia, que revela presença de eventos respiratórios anormais durante o sono, queda na saturação da oxi-hemoglobina e despertares frequentes. A SAHOS e a HAS compartilham características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais comuns, e atualmente são consideradas doenças componentes de uma única síndrome. O tratamento de escolha para a SAHOS é o uso de CPAP nasal, cujas evidências observacionais apontam para uma redução na pressão arterial durante o sono e durante a vigília.

***Endereço para correspondência:**

UNIFESP/EPM – Departamento de Psicobiologia
Rua Napoleão de Barros, 925
04024-002 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5539-0155 / Fax: (11) 5575-5092
E-mail: lia@psicobio.epm.br

Introdução

A partir de estudos em animais e humanos, de estudos epidemiológicos e de estudos retrospectivos e prospectivos, há atualmente uma forte evidência de que a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) pode causar hipertensão arterial sistêmica (HAS) persistente não somente durante o sono, mas também durante a vigília¹⁻³. Há ainda algumas evidências de que o ronco frequente sem SAHOS pode ter o mesmo efeito⁴.

Muitos achados epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, hematológicos e fisiológicos não-explicados na HAS essencial poderiam ser justificados pela presença associada da SAHOS⁵.

Recentes estudos mostram que a SAHOS é muito comum em pacientes com HAS¹, mas a maioria dos pacientes com esse distúrbio do sono está sendo tratada visando ao controle de sua pressão arterial, negligenciando-se os sintomas e sinais da SAHOS. Muitos casos de HAS resistente podem ser associados a SAHOS⁶. Em um estudo avaliando retrospectivamente a história médica de 773 pacientes com SAHOS, cinco anos antes desse diagnóstico, comparando-se com os controles encontrou-se que entre os portadores de SAHOS foi maior o tratamento para HAS, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica e depressão⁷. Outro trabalho revelou que, entre 40 pacientes com SAHOS não-tratada acompanhados por cinco anos, os que desenvolveram HAS e insuficiência coronariana tinham os maiores índices de eventos respiratórios anormais durante o sono⁸.

A SAHOS é facilmente diagnosticada através do quadro clínico e da polissonografia, assim como seu tratamento reverte as condições relacionadas à qualidade de vida e diminui os riscos, sendo que dentre estes os principais são os de acidente automobilístico e laborativos e os de doenças cardiovasculares.

Será abordado a seguir o diagnóstico da SAHOS e seus fatores comuns com a HAS, além da implicação do tratamento dessa síndrome sobre a HAS.

Epidemiologia da SAHOS

A prevalência da apnéia obstrutiva do sono varia de acordo com a população estudada. Nos Estados Unidos, é de 4% em homens e 2% em mulheres, entre indivíduos de 30 a 60 anos. Ocorre em uma proporção de 3:1 de homens

para mulheres, com predomínio em obesos⁹. Devido ao fato de essa doença causar sonolência excessiva e risco aumentado de acidentes de trânsito e de trabalho, e por causa das complicações cardiovasculares, é considerada um problema de saúde pública¹⁰.

Sob a denominação de síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) encontra-se um largo espectro clínico. Dados atuais sugerem uma evolução progressiva que vai do ronco primário – em que o paciente não apresenta outras alterações polissonográficas e tem a preservação da função diurna –, até a apnéia obstrutiva clássica¹¹. Entre esses extremos encontramos pacientes com sonolência diurna excessiva, cuja polissonografia não revela apnéias e hipopnéias e sim despertares precedidos por episódios crescentes de pressão negativa intratorácica (medidos através da pressão esofágica). Esse quadro foi descrito por Guilleminault *et al.* em 1992 e denominado síndrome da resistência das vias aéreas superiores¹². Atualmente a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) sugere que essa síndrome faz parte da SAHOS – já que as duas condições compartilham a mesma fisiopatologia –, e definiu os eventos polissonográficos como despertares relacionados ao esforços respiratórios (DRER)¹³.

Definição da SAHOS

Fatores essenciais

Segundo as definições da AAMS, a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. Manifesta-se como uma redução (hipopnéia) ou cessação completa (apnéia) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios. A falta de uma ventilação alveolar adequada resulta, geralmente, em dessaturação da oxi-hemoglobina e, em casos de eventos prolongados, em hipercapnia. Os eventos são frequentemente finalizados por despertares. Acredita-se que sintomas diurnos, como sonolência excessiva, estejam relacionados à fragmentação do sono (despertares frequentes) e possivelmente também à hipoxemia recorrente¹³.

Fisiopatologia da SAHOS

Na fisiopatologia da SAHOS atuam diversos fatores. Os pacientes apresentam uma faringe de tamanho reduzido e com forma alterada, ou seja, circular ao invés de elíptica lateralmente. Isso é devido ao aumento do tecido adiposo das paredes laterais e a alterações craniofaciais, como micro e retrognatia¹⁴. Além dessas alterações estruturais, há um aumento da colapsabilidade da faringe – devido a uma diminuição da eferência motora dos músculos dilatadores¹⁵ –, além de um aumento do volume sanguíneo, nessa região, e aumento da aderência entre as superfícies da mucosa¹⁶. O colapso das vias aéreas superiores ocorre quando a pressão extraluminal da faringe, que está aumentada na SAHOS, se associa a uma pressão intraluminal negativa gerada pela caixa torácica¹⁷.

Quadro clínico da SAHOS

Os sinais e sintomas mais comuns da SAHOS são o ronco, a sonolência diurna excessiva e pausas respiratórias durante o sono, observadas pelo(a) companheiro(a).

O ronco está presente em virtualmente todos os pacientes com SAHOS. O padrão característico é de ronco alto e interrompido por episódios de silêncio, de duração de 20 a 30s tipicamente¹⁸. O ronco geralmente precede a queixa de sonolência excessiva, e fatores agravantes incluem o aumento de peso e a ingestão de álcool ou medicações hipnóticas. Geralmente, é a(o) companheira(o) que leva o(a) paciente ao médico. É causa de desarmonia familiar e frequentemente ocasiona o uso de quartos separados.

Pausas respiratórias são relatadas em aproximadamente 75% dos casos e são observadas pelo(a) companheiro(a)¹⁹. Pode ser motivo de extrema ansiedade para o(a) mesmo(a), pois existe o receio de que o indivíduo não volte a respirar mais. Episódios de apnéia podem terminar em engasgos, vocalizações ou breves despertares. Os pacientes geralmente não recordam das apnéias, porém alguns podem reconhecer os episódios apenas como despertares noturnos. A queixa pode manifestar-se apenas como insônia e sono não-restaurador. Raramente os pacientes acordam com sensação de sufocamento ou engasgo. Pacientes com SAHOS podem apresentar sono agitado e sudorese noturna, devido ao aumento do esforço respiratório.

Refluxo gastroesofágico é uma condição associada frequentemente, e é potencializado por um aumento da pressão gástrica durante períodos de obstrução aérea¹⁸. Também é frequente a queixa de noctúria²⁰, e alguns mecanismos citados são o aumento da pressão intra-abdominal e o aumento do PNA (peptídeo natriurético atrial). Outros sintomas incluem boca seca ao despertar e salivação excessiva, provavelmente devido à respiração oral¹⁸.

Fadiga ou sonolência excessiva são as queixas diurnas mais comuns na SAHOS¹⁸. A sonolência excessiva é um sintoma subjetivo e muitas vezes não é reconhecida pelo paciente. A SAHOS é considerada leve quando a sonolência diurna ou episódios involuntários de sono ocorrem durante atividades que requerem pouca atenção, como assistir à televisão, ler ou andar como passageiro em veículo. Nesse grau de doença os sintomas produzem discreta alteração da função social ou ocupacional. Na polissonografia o índice de apnéia e hipopnéia (IAH) é maior que 5 e menor ou igual a 15. Quando a SAHOS é moderada, a sonolência ou os episódios involuntários de sono ocorrem durante atividades que requerem alguma atenção, como assistir a eventos socioculturais. Os sintomas produzem moderada alteração na função social ou ocupacional. O IAH é maior que 15 e menor ou igual a 30. Na SAHOS acentuada, a sonolência diurna ou os episódios involuntários de sono ocorrem durante atividades que requerem maior atenção, como comer, conversar, andar ou dirigir. Os sintomas provocam marcada alteração na função social ou ocupacional. O IAH é maior que 30¹³.

O aspecto da sonolência diurna torna-se importante, pois existe um substancial aumento do risco de acidentes automobilísticos, profissionais e industriais²¹.

O prejuízo de funções cognitivas, tais como concentração, atenção e memória, é conseqüência que prejudica o desempenho profissional e social²² e que muitas vezes não é valorizada pelo paciente, pois ocorre de forma gradual e pode ser reconhecida como sendo parte do “processo normal” associado ao envelhecimento.

Alterações de personalidade, tais como irritabilidade, depressão e ansiedade podem ser observadas e podem levar ao isolamento social. Pode ocorrer confusão matinal (embriaguez matinal).

Cefaléia matinal ou noturna é freqüente e diminuição da libido e impotência também podem ocorrer²⁰.

Na avaliação clínica desses pacientes deve-se sempre investigar sintomas associados a hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica, arritmias e *cor pulmonale*.

No exame físico do paciente é freqüente a observação de obesidade. A medida da circunferência do pescoço com valores acima de 40 cm é associada a um maior risco, mesmo na ausência de obesidade²³. O exame otorrinolaringológico pode demonstrar rinite alérgica, desvio de septo, hipertrofia de cornetos e presença de pólipos. Anormalidades como retrognatía, micrognatía, sobremordida e deslocamento da articulação temporomandibular (ATM) devem ser identificadas, pois são associadas a um maior risco de colapso de via aérea²⁴. Kushida *et al.*²⁵ descreveram quatro medidas que caracterizam o estreitamento de via aérea; são as seguintes: altura do palato, distância maxilar intermolar, distância mandibular intermolar e sobremordida. A rotina do exame visual desses parâmetros pode ser útil na identificação de pacientes com alta suspeita de SAHOS.

Durante o exame físico também deve-se avaliar aumento da tireóide, função cardíaca, incluindo arritmias e insuficiência cardíaca, disfunções pulmonares e neuromusculares. Causas secundárias de SAHOS, tais como tumores e infiltração de mucosa da orofaringe, devem ser excluídas.

O diagnóstico parte de métodos simples, como questionários, história clínica, exame físico, testes de registro simplificados, até a polissonografia clássica, que é o método considerado padrão-ouro para diagnosticar a SAHOS. Atualmente, vários estudos tentam, a partir de questionários e medidas de exame físico, prever o diagnóstico da SAHOS. Dentre essas variáveis destacam-se, como as de maior valor preditivo, a circunferência do pescoço, o índice de massa corporal, a história de hipertensão arterial sistêmica, história de ronco e o relato do companheiro de quarto sobre apnéias durante o sono²⁶. O papel dessas regras clínicas consiste, de um lado, em identificar pacientes cuja probabilidade diagnóstica pré-teste de SAHOS seja tão baixa que não justifique realizar a polissonografia ou instituir tratamento e, de outro, em selecionar pacientes cuja probabilidade seja tão alta que não necessitem fazer a polissonografia tradicional e já possam ser orientados quanto a um tratamento específico. Entre esses extremos, estão os pacientes para os quais são indicados testes diagnósticos mais complexos.

Diagnóstico polissonográfico da SAHOS

O estudo polissonográfico de noite inteira realizado no laboratório constitui o principal método diagnóstico para os distúrbios respiratórios do sono. É mais recomendado do que o exame de noite parcial porque mudanças substanciais nos eventos respiratórios ocorrem de um ciclo de sono para outro, ao longo da noite. Considerando que o sono REM predomina na segunda metade da noite, os eventos respiratórios relacionados a esse estágio do sono não são identificados quando do registro de noite parcial²⁷.

A polissonografia (PSG) possibilita identificar os vários parâmetros alterados em pacientes portadores da SAHOS. A monitorização de cinco ou mais eventos respiratórios anormais (apnéias e/ou hipopnéias e/ou despertares relacionados ao esforço respiratório) por hora de sono confirma o diagnóstico da SAHOS¹³. Além do IAH, a polissonografia permite detectar a dessaturação da oxi-hemoglobina, as alterações nas porcentagens dos estágios do sono (geralmente diminuição dos estágios 3 e 4 e do sono REM) e a redução da eficiência do sono¹³. A fragmentação do sono, um achado comum nessa doença, caracteriza-se pela presença de despertares longos ou breves. Através da PSG, a causa da fragmentação do sono pode ser determinada e atribuída aos eventos respiratórios ou a outros motivos, como as mioclonias de membros inferiores ou mesmo a insônia. Associações entre estágios do sono e posição corporal e os eventos respiratórios podem ser obtidas, bem como as relações das arritmias cardíacas com os eventos respiratórios, dessaturação da oxi-hemoglobina e estágios do sono. A polissonografia de uma noite inteira é um método diagnóstico preciso. Em uma conferência que tinha por objetivo estabelecer um consenso para estudos cardiopulmonares no sono, realizada pela Sociedade Americana Torácica, concluiu-se que um único estudo polissonográfico noturno é suficiente para excluir importante apnéia do sono²⁸.

Critérios diagnósticos da SAHOS

Segundo a AAMS, os critérios diagnósticos da SAHOS incluem:

- 1) sonolência diurna excessiva inexplicável por outros fatores e/ou;
- 2) dois ou mais dos seguintes sintomas e sinais, não-explicados por outras condições: asfixia ou respiração difícil durante o sono, despertares noturnos recorrentes, sensação de sono não-restaurador, fadiga diurna e dificuldade de concentração;
- 3) monitorização durante a noite inteira, demonstrando cinco ou mais apnéias e/ou hipopnéias e/ou despertares relacionados a esforços respiratórios por hora de sono¹³.

Os fatores associados são ronco, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertensão pulmonar, fragmentação do sono, arritmias cardíacas relacionadas ao sono, angina noturna, refluxo gastroesofágico, prejuízo da qualidade de vida e insônia¹³.

Os fatores predisponentes são obesidade, principalmente na parte superior do corpo; sexo masculino; anormalidades craniofaciais, incluindo hipoplasia maxilomandibular; aumento do tecido mole e linfóide da faringe, incluindo hipertrofia tonsilar; obstrução nasal; anormalidades endócrinas, como hipotireoidismo e acromegalia, e história familiar¹³. História familiar positiva aumenta o risco de SAHOS em duas a quatro vezes. Os familiares de pacientes com SAHOS têm 21% a 84% de chance de ter a doença, comparando-se com os indivíduos controles, cuja chance é de 10% a 12%²⁹.

Fatores comuns à SAHOS e à HAS

Uma associação entre SAHOS e hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi inicialmente evidenciada em estudos clínicos e, posteriormente, epidemiológicos^{2,3,30}. Estes mostraram uma alta prevalência de HAS em pacientes com SAHOS, e de SAHOS em pacientes hipertensos². Atualmente já está estabelecido que a SAHOS é um fator independente de risco para HAS, após controle de fatores de confusão, como obesidade, sexo, ingestão de álcool e tabagismo³⁰. Ocorre também uma correlação positiva entre o aumento do IAH e o aumento do risco de HAS².

As duas doenças compartilham características comuns, tanto que a SAHOS já está sendo citada como um novo componente da síndrome X, junto com obesidade, HAS e resistência à insulina³¹. Na tabela 1 são apresentadas as principais similaridades epidemiológicas e clínicas de ambas as condições; e na tabela 2, as similaridades hematológicas, bioquímicas e fisiológicas⁵.

Tratamento da SAHOS e repercussão na HAS

O tratamento da SAHOS engloba várias abordagens, como perder peso, evitar álcool e sedativos, adotar posição lateral ao dormir e tratar doenças otorrinolaringológicas, mas a terapêutica de escolha é o uso de aparelho gerador de fluxo de ar, que indiretamente leva a uma pressão positiva nasal, que é transmitida através das vias aéreas superiores, ou seja o aparelho de CPAP

TABELA 1

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS COMUNS A SAHOS E HAS

■ ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Prevalência aumentada de obesidade e obesidade central
- Mais comum em homens de meia-idade do que em mulheres
- Mais comum em mulheres de mais idade do que nas jovens
- Mais comum na raça negra do que na branca
- Mais comum em relação ao uso de álcool e ao tabagismo

■ ACHADOS CLÍNICOS

- Melhora com perda de peso
- Prevalência aumentada de:
 - ronco
 - complicações cardiovasculares
 - disfunção renal
 - disfunção cognitiva
 - cefaléia
 - impotência
 - ausência de descenso da pressão arterial no sono
 - variabilidade da pressão arterial aumentada

TABELA 2

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS E FISIOLÓGICAS COMUNS A SAHOS E HAS

■ ACHADOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS

- Hematócrito elevado
- Hiperuricemia
- Nível de renina diminuído durante o sono
- Atividade simpática elevada
- Fator natriurético atrial elevado
- Razão elevada entre prostaglandinas vasoconstritoras/vasodilatadoras
- Nível de testosterona diminuído em homens
- Fator de relaxamento dependente de endotélio diminuído
- Atividade fibrinolítica sangüínea diminuída
- Ativação e agregação plaquetária aumentada
- Nível de fibrinogênio plasmático aumentado
- Nível de eritropoietina sérico aumentado

■ ACHADOS FISIOLÓGICOS

- Resposta pressórica exagerada à hipóxia
- Sensibilidade de barorreceptores diminuída

nasal (“continuous positive airway pressure”). Esse tratamento tem se mostrado eficaz em abolir os eventos respiratórios anormais durante o sono e, como conseqüência, em melhorar a sonolência diurna, a cognição, a qualidade de vida, reduzindo a pressão arterial (PA)³².

Ainda faltam estudos com número adequado de pacientes, com observação a longo prazo, randomizados e placebo-controlados para elucidar o controle da HAS em pacientes com SAHOS tratados com CPAP. Mas vários estudos observacionais já têm demonstrado redução na pressão arterial noturna e diurna com esse tratamento.

Em um estudo retrospectivo, 17 de 21 pacientes com tratamento apropriado da SAHOS com CPAP, mesmo sem perda ponderal, reduziram a PA no sono e na vigília⁵.

Stradling *et al.* referem que, após uso adequado do aparelho de CPAP, a parada do tratamento levou a um aumento da PA, a qual foi reduzida com a reintrodução do CPAP³³. Outros trabalhos têm demonstrado redução na PA noturna e diurna de pacientes com SAHOS e HAS refratária^{33,34}. Alguns autores mostraram que esse resultado satisfatório de redução da PA está relacionado ao uso do CPAP com pressão em níveis terapêuticos, efeito não-observado quando o paciente usa pressões menores^{36,37}.

Referências bibliográficas

- BROOKS D, HORNER RL, KOZAR LF *et al.* Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*, v. 99, p. 106–109, 1997.
- SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, p. 19–25, 2001.
- PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1378–1384, 2000.
- MATEIKA JH, MATEIKA S, SLUTSKY A *et al.* The effect of snoring on mean arterial blood pressure during non-REM sleep. *Am Rev Respir Dis*, v. 145, p. 141–146, 1992.
- SILVERBERG DS, OKSENBURG A. Essential and secondary hypertension and sleep-disordered breathing: a unifying hypothesis. *J Hum Hypertens*, v. 10, p. 353–363, 1996.
- LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A, TISLER A, TKACOVA R, NIROUMAND M, LEUNG RS, BRADLEY TD. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension*, v. 19(12), p. 2271–2277, 2001.
- SMITH R, RONALD J, DELAIVE K *et al.* What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to the diagnosis? *Chest*, v. 121(1), p. 164–172, 2002.
- FISHER D, PILLAR G, MALHOTRA A, LAVIE P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnea syndrome. *Respir Med*, v. 96, p. 337–343, 2002.
- 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*, v. 328, p. 1230–1235, 1993.
- PHILLIPSON EA. Sleep apnea: a major public health problem. *N Engl J Med*, v. 382, p. 1271–1273, 1993.
- LUGARESI E, COCCAGNA G, CIRIGOTTA F. Snoring and its implications. In: Guilleminault C, Dement W (eds.). *Sleep Apnea Syndromes*. New York: Alan R. Liss, 1978, p. 1–12.
- GUILLEMINAULT C, STOOHS R, CLERK A *et al.* From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep*, v. 15, p. S13–S16, 1992.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurements techniques in clinical research. *Sleep*, v. 22, p. 667–689, 1999.
- SCHWAB RL, GEFTER WB, HOFFMAN EA *et al.* Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*, v. 148, p. 1358–1400, 1993.
- MEZZANOTTE WS, TANGEL DJ, WHITE DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest*, v. 89, p. 1571–1579, 1992.
- OLSON LG, STROHL KP. Airway secretions influence upper airway patency in the rabbit. *Am Rev Respir Dis*, v. 137, p. 1379–1381, 1988.
- HORNER RL, MOHIADDIN RH, LOWELL DG *et al.* Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J*, v. 2, p. 613–622, 1989.
- AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association, 1997; p. 52–58.
- HOFFSTEIN V, SZALAI JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 18, p. 158–166, 1995.
- KALES A, CADIEUX RJ, BIXLEREO *et al.* Severe obstructive apnea. I: onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis*, v. 38, p. 419–425, 1985.
- STOOHS RA, GUILLEMINAULT C, ITOIA, DEMENT WC. Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep disordered breathing and obesity. *Sleep*, v. 17, p. 619, 1994.
- GREENBERG GD, WATSON RK, DEPTULA D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*, v. 10, p. 254, 1987.
- DAVIES RJO, STRADLING JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, v. 3, p. 509–514, 1990.
- JAMIESONA, GUILLEMINAULT C, PERTINEM M *et al.* Obstructive sleep apnea patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep*, v. 9, p. 469–477, 1986.
- KUSHIDA CA, EFROM B, GUILLEMINAULT C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, v. 127, p. 581–587, 1997.
- FLEMONS WW, WHITE LA, BRANT R, REMMERS JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 1279–1285, 1994.
- STROLLO PJ, SANDERS MH, CONSTANTINO JP, WALSH SK, STILLER RA, ATWOOD CW. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep*, v. 19(10), p. S255–S259, 1996.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis*, v. 139, p. 559–568, 1989.
- REDLINE S, TISHLER PV, WILLIAMSON J *et al.* The familial aggregates of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 151, p. 682–687, 1995.
- YOUNG T, FINN L, HLA KM, MORGAN B, PALTA M. Hypertension in sleep disordered breathing. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep*, v. 19, p. S202–S205, 1996.
- COUGHLIN S, CALVERLEY P, WILDING J. Sleep disordered breathing—a new component of syndrome x? *Obes Rev*, v. 2, n. 4, p. 267–274, 2001.
- HEITMAN SJ, FLEMONS WW. Evidence-based medicine and sleep apnea. *Respir Care*, v. 46, n. 12, p. 1418–1434, 2001.
- STRADLING JR, PARTLETT J, DAVIES RJO *et al.* Effect of short term graded with withdrawal of nasal continuous positive airway pressure on systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Blood Pressure*, v. 5, p. 234–240, 1996.
- SANNER BM, TEPEL M, MARKMANN A, ZIDERK W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24 hours blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*, v. 15, n. 3, p. 251–257, 2002.
- LOGAN AG, TKACOVA R, PERLIKOWSKI SM *et al.* Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*, v. 21, n. 2, p. 241–247, 2003.
- BECKER HF, JERRENTUP A, PLOCH T *et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, n. 1, p. 68–73, 2003.
- PEPPERELL JC, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet*, v. 359(9302), p. 204–10, 2002.

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Relato de caso

Comentários:

Dr. Maurício Galvão Pereira

Médico Residente da Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, Hospital do Rim e Hipertensão

Prof. Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, Hospital do Rim e Hipertensão

Dra. Frida Liane Plavnik*

Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, Hospital do Rim e Hipertensão

Paciente de 66 anos, asiática, professora, com história de hipertensão arterial (HA) há oito anos, caracterizada principalmente por picos hipertensivos durante a madrugada, entre 2h e 4h, com níveis de PAS de 180–200 mmHg e PAD de 100–120 mmHg, associados a palpitações, cefaléia, mal-estar e ansiedade, necessitando de atendimento médico de urgência para redução da PA.

Durante o uso de medicação anti-hipertensiva (atenolol 50 mg/dia, valsartan 80 mg/dia e clonidina 0,150 mg/dia), a pressão arterial (PA) de consultório mostrava controle satisfatório, como descrito abaixo. Paciente menopausada, sem terapia de reposição hormonal, sem outras comorbidades. Exame físico sem anormalidades, com PA de 130 x 84 mmHg (sentada), sem variação significativa nas posições supina (122 x 84 mmHg) e ortostática (124 x 84 mmHg). FC: 72 bpm; peso: 57,2 kg; altura: 158 cm; índice de massa corporal (IMC): 22,8 kg/m² e relação cintura/quadril: 0,79.

Os exames laboratoriais de rotina, incluindo função renal e eletrólitos, mostraram-se dentro da normalidade (glicemia de jejum: 84 mg/dL; creatinina: 0,7 mg/dL; hemoglobina: 14,3 g/dL; hematócrito: 42,3% e TSH normal). Realizada Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA), que mostrou ausência de descenso noturno (0,8% na PAS; 10,9% na PAD).

Pelo comportamento atípico da PA, foram aventadas inicialmente as seguintes hipóteses diagnósticas: feocromocitoma e síndrome do pânico. O feocromocitoma foi a primeira hipótese a ser investigada. Os sinais e/ou sintomas considerados para essa investigação foram a presença de picos hipertensivos, especialmente nos períodos noturnos, associados a quadro clínico de exacerbação adrenérgica (palidez, sudorese, taquicardia). As

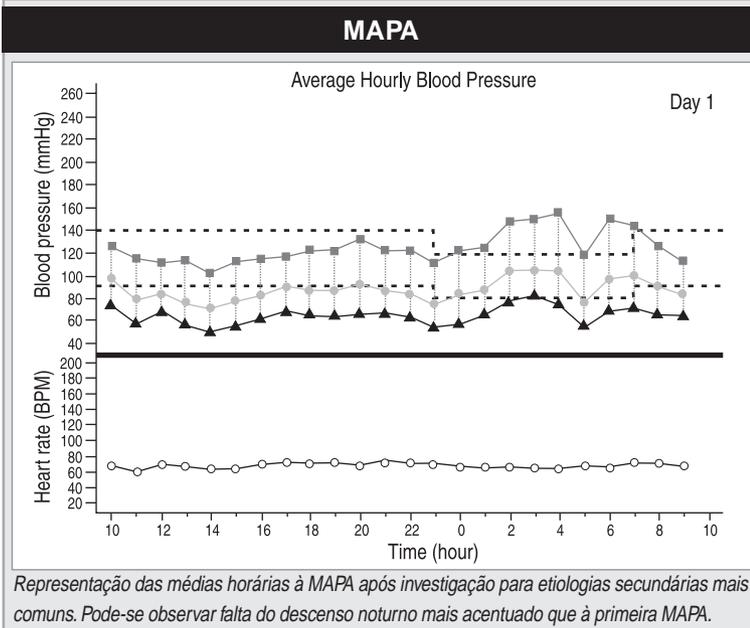
avaliações preliminares mostraram metanefrinas urinárias e catecolaminas dentro dos limites da normalidade (catecolaminas séricas: 217 pg/ml; metanefrinas urinárias: 0,9 mcg/24h). Em face dos resultados obtidos, optamos por não submeter a paciente à tomografia computadorizada e, portanto, a hipótese de feocromocitoma foi excluída. A segunda hipótese considerada foi síndrome do pânico. A paciente foi tratada com alprazolam 0,25mg/dia, porém não apresentou melhora. Embora o quadro clínico não fosse compatível, foi realizada uma investigação para hipertensão arterial renovascular em outro serviço. A paciente realizou arteriografia renal, que mostrou duas lesões estenóticas pequenas bilaterais, sem relevância hemodinâmica. Repetiu-se a MAPA para reavaliar o padrão da PA, principalmente durante a madrugada, e evidenciou-se elevação pressórica durante o sono (15,1% na PAS, 7,3% na PAD), além de variabilidade pressórica sistólica aumentada (DP médio de 16,33% na PAS), com PA diurna controlada (figura 1).

Como não houve melhora significativa do quadro, embora as pressões arteriais medidas em consultório se mostrassem sempre com controle satisfatório, foi iniciada investigação de outras etiologias que não são frequentemente abordadas. Apesar de a paciente negar alterações respiratórias durante o sono, como ronco e/ou despertar freqüente, com sonolência diurna, foi realizada uma polissonografia, cujo laudo mostrou a presença de apnéia obstrutiva do sono de grau moderado (IAH: 22/hora, sendo 4 apnéias/hora e 18 hipopnéias/hora).

A paciente começou a ser tratada com o uso de um reposicionador intra-oral, evoluindo bem e não mais apresentando picos hipertensivos durante a ma-

*Endereço para correspondência:

Rua Borges Lagoa, 960
Vila Clementino
04038-002 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5087-8000/5579-2985
E-mail: fplavnik@zaz.com.br

FIGURA 1

drugada. Nas consultas ambulatoriais subseqüentes a medicação anti-hipertensiva foi gradativamente reduzida, com um controle satisfatório da PA. Atualmente a paciente usa atenolol 25 mg/dia e valsartan 80 mg/dia, embora à MAPA ainda persista a falta de descenso da pressão (figura 2).

Importância epidemiológica

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) foi descrita, inicialmente, há algumas décadas, embora um melhor entendimento da sua relevância em diversos ramos da medicina seja recente¹. A prevalência da síndrome da apnéia obstrutiva do sono com quadro típico de sonolência diurna e despertar freqüente à noite é estimada em 2% das mulheres e 4% dos homens adultos nos Estados Unidos². Entretanto, em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos descreve-se uma prevalência da apnéia do sono estimada em 1 a cada 5 americanos adultos^{2,3}. Os critérios diagnósticos recomendados consideram que a presença de 5 apnéias ou hipopnéias por hora de sono (fator conhecido como índice de apnéia-hipopnéia [IAH] ≥ 5), determinada pela monitorização durante a noite, associada à evidência de sono perturbado ou não-reparador, sonolência ou outros sintomas diurnos, é indicativa de SAOS. A apnéia é definida como a interrupção do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, enquanto a hipopnéia é descrita como uma redução no fluxo aéreo associada com dessaturação da hoxiemoglobina ou um despertar súbito. A classificação da severidade da apnéia é feita pelo valor do IAH, em que 5, 15 e 30 eventos/hora indicam respectivamente grau leve, moderado e severo da síndrome da apnéia do sono⁴.

Entre os fatores epidemiológicos que têm sido estudados, como etnia, sexo e idade, os dois últimos se associam a diferentes prevalências da síndrome da apnéia obstrutiva do sono. A maioria dos estudos populacionais tem estimado uma prevalência 2 a 3 vezes maior nos homens do que nas mulheres⁵. A síndrome da apnéia obstrutiva do sono tem se mostrado altamente prevalente em idosos acima de 65 anos – cerca de 1,5 a 3 vezes a prevalência na população adulta –, embora essa ocorrência mereça maiores esclarecimentos. Isso se deve ao crescente número de casos com o envelhecimento, e a correlação dessa alta prevalência com morbi-mortalidade não está bem estabelecida⁶⁻⁸.

Vários outros fatores têm sido relacionados ao desenvolvimento e à progressão da síndrome da apnéia obstrutiva do sono, como mostra a tabela 1. Os fatores de risco mais prevalentes e potencialmente modificáveis são obesidade, fumo, etilismo, obstrução nasal e alterações hormonais na menopausa.

Dentre esses, a obesidade é o fator que tem sido mais fortemente associado a SAOS. Os prováveis mecanismos atualmente descritos como responsáveis pela associação entre a obesidade e a SAOS incluem altera-

ções na estrutura e função das vias aéreas superiores, que facilitariam o seu colapso, a redução da capacidade residual funcional e o aumento da demanda de oxigênio em função do peso corporal^{2,9}. Um estudo populacional demonstrou que para cada variação de 1% (aumento ou redução) no peso corporal há uma mudança correspondente de 3% no valor do IAH, isto é, na intensidade da apnéia do sono.

O fumo parece aumentar o risco de desenvolvimento da SAOS, devido, em parte, ao processo de inflamação crônica das vias aéreas e,

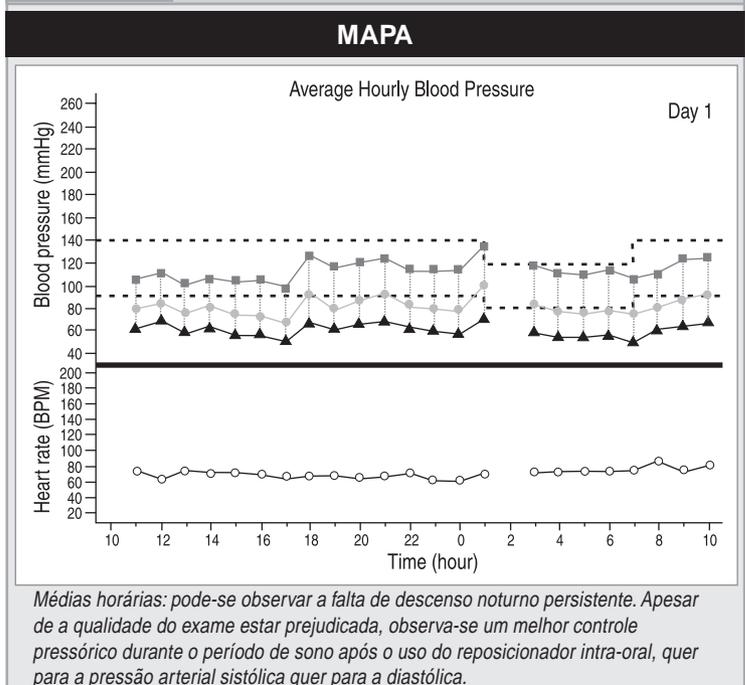
FIGURA 2

TABELA 1

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

- Obesidade
- Aumento da circunferência cervical
- Sexo masculino
- Aumento da idade
- Anormalidades craniofaciais
- Obstrução nasal
- Ingestão de álcool e sedativos
- Acromegalia
- Hipotireoidismo

também, por tornar o sono instável, fato esse relacionado a flutuações nos níveis séricos da nicotina. Com relação ao álcool, tem-se demonstrado um aumento na resistência das vias aéreas superiores após a sua ingestão, o que poderia comprometer a respiração durante o sono. Outro fator de risco, ainda pouco estudado, é a obstrução nasal. Acredita-se que a respiração nasal é importante na manutenção da diferença entre as pressões atmosférica e intratorácica. Um aumento nesse gradiente pressórico predisporia ao colapso das vias aéreas e, conseqüentemente, ao aumento no número de episódios de apnéia.

As alterações hormonais observadas durante a menopausa parecem ser um fator de risco independente para SAOS, embora a identificação dessa associação seja

até o momento de difícil avaliação, pela presença de fatores confundidores, como o envelhecimento e ganho de peso, que acompanham esse período. Talvez a alteração na distribuição da gordura corporal, com tendência a obesidade central ou visceral, promovida pela redução nos níveis de estrógeno e progesterona na menopausa, tenha uma função independente no desenvolvimento da SAOS^{2,3}.

Discussão

Estudos populacionais têm mostrado uma elevada prevalência da síndrome da apnéia obstrutiva do sono, oligo ou assintomática, na população geral, acometendo cerca de 20% dos adultos. Entretanto, o diagnóstico da SAOS nesse grupo de pacientes é incomum, mes-

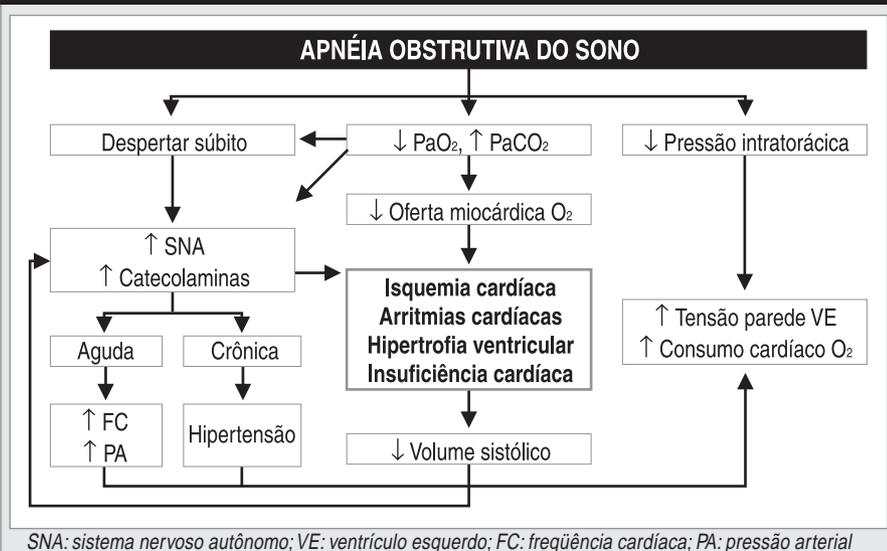
mo quando os fatores de risco para apnéia do sono estão presentes.

No caso apresentado neste artigo, as características do quadro de hipertensão arterial relatado pela paciente foram picos hipertensivos durante a madrugada, associados a sintomas de exacerbação adrenérgica, embora com a PA bem controlada no consultório. Pela apresentação clínica atípica, a paciente foi investigada para as causas de HA secundária mais comuns em indivíduos que relatam esses sinais e/ou sintomas, como feocromocitoma e síndrome do pânico. Contudo, os exames diagnósticos realizados não confirmaram as suspeitas diagnósticas.

Somente a partir da pesquisa de causas de HA secundária abordadas com menor frequência é que foi aventada a hipótese de SAOS. A história clínica da paciente não é sugestiva de SAOS, pois as características demográficas, bem como as clínicas, não são as comumente descritas na literatura¹⁰⁻¹¹. Como já citado, até o momento a SAOS é mais associada a indivíduos do sexo masculino, com obesidade e/ou alterações craniofaciais, sendo sempre esperado um quadro clínico exuberante com roncos, despertar súbito e sonolência diurna com prejuízo das atividades cotidianas. A paciente, entretanto, mostrava-se assintomática com relação a essa sintomatologia, fazendo com que, provavelmente, ao longo do acompanhamento da HA, não tenha havido suspeita para esse diagnóstico. Alguns aspectos merecem um comentário mais cauteloso; isto é, nosso caso aponta para uma paciente que cursava com níveis pressóricos adequadamente controlados em consultório com a MAPA, confirmando esse achado no período diurno, associado à ausência de descenso noturno. A prevalência de SAOS está aumentada em pacientes com HA, estimando-se que 40% dos hipertensos tenham algum grau de apnéia do sono¹². Se na população normotensa o significado clínico da apnéia do sono em indivíduos oligo ou assintomáticos não está bem estabelecido, nos hipertensos, por outro lado, sabe-se da associação causal entre apnéia do sono e hipertensão, bem como suas implicações cardiovasculares. A figura 3 apresenta esquematicamente os efeitos da SAOS sobre a

FIGURA 3

REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS EFEITOS DA SAOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR



pressão arterial e o sistema cardiovascular. Além disso, ainda que indivíduos normotensos e hipertensos essenciais possam apresentar ausência do descenso noturno à MAPA, esse achado nos indivíduos hipertensos, mesmo sem qualquer fator de risco e/ou apresentação clínica minimamente sugestiva para apnéia do sono, deve atentar para a investigação da SAOS.

A apnéia do sono induz elevações transitórias na pressão arterial, que são desencadeadas basicamente por episódios recorrentes de hipoxemia, despertar súbito e variações na pressão intratorácica, podendo evoluir com pressão arterial persistentemente elevada. Os mecanismos fisiopatológicos que explicam essa elevação da PA incluem aumento sustentado do tônus simpático, alteração na função dos barorreceptores e remodelamento vascular¹³. Outro aspecto importante é o fato de a paciente mostrar-se assintomática com relação a SAOS, além de possuir IMC adequado e ser do sexo feminino. Como já discutido, a ausência de sinais e/ou sintomas da apnéia do sono não deve desencorajar a suspeita diagnóstica, pois uma porcentagem significativa dos indivíduos com apnéia do sono se diz assintomática. Além disso, o conhecimento dos fatores de risco para SAOS em pacientes hipertensos é fundamental na seleção dos indivíduos que merecem ser investigados. A valorização de todos os fatores de risco torna-se importante, em-

bora, normalmente, se tenha o conceito da SAOS associada a homens obesos com aumento na circunferência cervical e/ou alterações craniofaciais exuberantes. A paciente do caso aqui tratado tem 66 anos, é menopausada, não faz terapia de reposição hormonal, além de ter ascendência asiática. Esses fatores de risco provavelmente não chamariam a atenção na maioria das avaliações médicas, mas são relevantes, visto que a prevalência da SAOS aumenta em mulheres menopausadas, e de forma mais acentuada naquelas que não fazem uso da terapia de reposição hormonal. Acredita-se que a prevalência da SAOS entre as populações asiática e ocidental seja semelhante, apesar de a obesidade ser muito mais freqüente nesta última população. Isso se explicaria por alterações craniofaciais constitutivas e aumento da gordura visceral nas populações asiáticas, embora o IMC médio seja inferior ao das populações ocidentais, o que favoreceria o surgimento da SAOS, equilibrando a prevalência da SAOS entre asiáticos e ocidentais³.

No tratamento da apnéia do sono, tem-se utilizado várias estratégias, que vão desde medidas conservadoras, incluindo redução de peso, suspensão do uso de álcool e sedativos, mudança postural durante o sono, além do reposicionador intra-oral (RIO) e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP nasal), até procedimentos cirúrgicos^{11,14}. No caso discutido, a opção de tratamento,

dadas as atividades da paciente, foi pelo uso do RIO, embora se saiba que o tratamento de escolha para apnéia do sono é o uso do aparelho de CPAP nasal^{11,14}. Mesmo assim, a paciente apresentou um resultado satisfatório, quer pelo desaparecimento da sintomatologia durante a madrugada e melhora na qualidade do sono, quer pela presença de controle adequado da PA, conseguindo-se, inclusive, reduzir em 50% a quantidade da medicação anti-hipertensiva.

Em resumo, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono é uma causa de hipertensão arterial secundária ainda pouco investigada, embora tenha uma prevalência elevada na população, principalmente no subgrupo de indivíduos hipertensos. Os benefícios da triagem para apnéia do sono em todos os indivíduos adultos carecem de estudos futuros, mas a investigação dos hipertensos com apresentação clínica atípica, que relatam sintomatologia sugestiva, mesmo que mínima, associada ou não a fatores de risco para apnéia do sono, é imperativa. Embora o tratamento da SAOS não tenha mostrado, em estudos, correlação com o controle e a normalização da pressão arterial, acredita-se haver uma diminuição no número de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, através da redução do processo de lesão vascular, além da redução no número de acidentes automobilísticos e melhora na qualidade de vida.

Referências bibliográficas

1. GUILLEMINAULT C, TILKIAN A, DEMENT WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, v. 27, p. 465–484, 1976.
2. YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med*, v. 328, p. 1230–1235, 1993.
3. YOUNG T, PEPPARD E, GOTTLIEB J. Epidemiology of obstructive sleep apnea – a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 165, p. 1217–1239, 2002.
4. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, v. 22, p. 667–689, 1999.
5. STROHL K, REDLINE S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 154, p. 274–289, 1996.
6. ENRIGHT PL, NEWMAN AB, WAHL PW, MANOLIO TA, HAPONIK EF, BOYLE PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep*, v. 19, p. 531–538, 1996.
7. FOLEY DJ, MONJAN AA, MASAKI KH, ENRIGHT PL, QUAN SF, WHITE LR. Associations of symptoms of sleep apnea with cardiovascular disease, cognitive impairment, and mortality among older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc*, v. 47, p. 524–528, 1999.
8. YOUNG T, SHAHAR E, NIETO FJ, REDLINE S, NEWMAN AB, GOTTLIEB D, WALSLEBEN JA, ENRIGHT PL, SAMET JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, v. 162, p. 893–900, 2002.
9. NEWMAN AB, NIETO FJ, GUIDRY U, LIND BK, REDLINE S, SHAHAR E, PICKERING TG, QUAN SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, v. 154, p. 50–59, 2001.
10. STROHL KP, REDLINE S. State of the art: recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 154, p. 279–289, 1996.
11. FLEMONS WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, v. 347, p. 498–504, 2002.
12. SILVERBERG DS, OKSENBERG A, IAINA A. Sleep related breathing disorders are common contributing to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 1319–1325, 1997.
13. DEMPSEY JA. Sleep apnea causes daytime hypertension. *J Clin Invest*, v. 99, p. 1–2, 1997.
14. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March, 1994. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 1738–1745, 1994.

Apnéia do sono e hipertensão

Avaliação epidemiológico-clínica

Autores:

Felix Albers

Gustavo R. Hamester

Alan L. Dal Prá

Haley Calcagnotto

Lívia Smidt

Letícia Wirth

Sandro C. Gonçalves

Flávio D. Fuchs*

Unidade de Hipertensão Arterial,
Serviço de Cardiologia,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Resumo

A apnéia do sono obstrutiva (ASO) é um fator de risco independente para a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e deve ser considerado na investigação da hipertensão secundária ou resistente. O diagnóstico é suscitado por sonolência diurna e confirmado por mais de cinco episódios repetidos de apnéia e hipopnéia em estudo polissonográfico. O tratamento da ASO comprovadamente diminui a sonolência diurna, melhora os parâmetros polissonográficos e parece reduzir a pressão arterial em hipertensos. Baseia-se em dispositivos que mantêm pressão positiva nas vias aéreas durante o sono (CPAP). Novos estudos são necessários para demonstrar a eficácia sustentada dessa terapia e seu efeito sobre a incidência de eventos cardiovasculares maiores.

*Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – sala 2.061
90035-003 – Porto Alegre – RS
Telefax: (51) 3316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está na raiz das doenças cardiovasculares. Sua prevenção tem sido recomendada, pois com seu controle se estará prevenindo eficazmente as doenças cardiovasculares dela decorrentes^{1,2}. Para tal, devem ser identificados e controlados os fatores de risco para HAS. A apnéia do sono obstrutiva (ASO) é um desses fatores^{3,4}. O sétimo relatório do “Joint National Committee” (JNC – VII) destaca a ASO como uma das nove situações de HAS com causas identificáveis². Com o aumento exponencial das duas populações mais afetadas por essa patologia, os idosos e os obesos, a ASO tornou-se um importante problema de saúde pública, devido a sua reconhecida morbidade^{5,6}. Atualmente, é mais prevalente do que a asma e o diabetes melito⁶. As queixas mais comuns dos pacientes são roncos, sensação de sono não-restaurador e sonolência diurna. Tal sonolência prejudica o trabalho e as atividades sociais dos pacientes e os expõe a risco, por exemplo, para dirigir automóveis⁸.

A ASO é constituída por um conjunto de entidades distintas que causam a interrupção do fluxo aéreo pelo colapso da via aérea superior, gerando episódios repetidos de apnéia e hipopnéia durante o sono⁹. O número desses eventos por hora de sono é conhecido como índice de distúrbio respiratório (IDR), e é usado para avaliar a gravidade do distúrbio. Para o diagnóstico de síndrome da apnéia obstrutiva do sono é necessário, além de sonolência diurna, um IDR > 5. Na prática, consideram-se clinicamente significativos casos com IDR > 10¹⁰.

A ASO está diretamente associada com hipertensão arterial sistêmica, devendo sempre ser considerada na investigação de hipertensão secundária ou resistente², estando também presente em até 50% dos casos de HAS essencial¹¹. O tratamento da ASO comprovadamente diminui a sonolência diurna e melhora os parâmetros polissonográficos⁹. A CPAP (“continuous positive airway pressure”) é o tratamento mais estudado, havendo evidências de que reduz os níveis tensionais.

Efeitos hemodinâmicos dos distúrbios ventilatórios do sono

As alterações hemodinâmicas observadas no indivíduo normal durante o sono ocorrem tanto pela diminuição progressiva do metabolismo e da atividade nervosa central como pelo aumento do tônus vagal. Normalmente observa-se diminuição progressiva da pressão arterial sistêmica durante as quatro fases do sono não-REM, principalmente nos estágios 3

e 4, nos quais chega a 10% – 20%. Como resultado da diminuição da frequência cardíaca e do volume de ejeção, o débito cardíaco reduz-se em torno de 10% durante o sono não-REM, reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio¹².

Na ASO, as respostas hemodinâmicas agudas ao estímulo apnéico são variadas. Ocorre hipertensão pulmonar por vasoconstricção pulmonar aguda, induzida por hipóxia e acidose hipercápnica, o que eleva a pós-carga do ventrículo direito¹³. A diminuição do débito cardíaco ocorre pela vasoconstricção sistêmica induzida pelo sistema simpático e pela hipóxia (aumento da pós-carga)¹². Além disso, o esforço ventilatório contra uma via aérea obstruída gera pressões intratorácicas negativas menores que -80 mmHg (normalmente -12 mmHg)¹⁴, aumentando o retorno venoso ao ventrículo direito e deslocando o septo interventricular para a esquerda, o que perturba o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, reduzindo sua pré-carga. A resposta da frequência cardíaca à hipóxia é dependente do grau de obstrução ao fluxo aéreo e do equilíbrio entre os estímulos vagais e simpáticos sobre o nodo sinoatrial. É importante lembrar que, por compensação, o débito cardíaco eleva-se 10% – 15% em relação aos valores basais, no final do episódio apnéico¹⁶.

A repetição desses mecanismos agudos leva ao quadro crônico de hipertensão arterial sistêmica, que ocorre em até 50% dos pacientes com ASO. Os despertares repetidos¹⁷, a elevação sustentada dos níveis de catecolaminas e do tônus simpático, o aumento da secreção de endotelinas e eicosanóides¹⁸, a resposta ventilatória abolida à bradicinina e a hipossensibilidade de barorreceptores contribuem para o quadro. Sabe-se, também, que ocorre uma adaptação de quimiorreceptores à hipóxia e hipercapnia a longo prazo, o que mantém a atividade simpática e a pressão arterial aumentadas por muito tempo após a exposição à hipóxia¹⁷⁻¹⁹.

Associação entre apnéia do sono obstrutiva e HAS

Nas últimas duas décadas, diversos estudos têm demonstrado associação entre apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica. São estudos transversais com amostras pequenas e critérios diagnósticos indiretos. Apesar dessas limitações, alguns autores concluíram que há associação entre HAS e ASO²⁰⁻²⁴, enquanto outros não^{25,26}. Estudos posteriores, utilizando a polissonografia, demonstraram com maior segurança tal associação²⁷⁻³⁰. Fatores de confusão importantes, como sexo masculino, idade, obesidade, tabagismo e alcoolismo foram corrigidos com maior rigor apenas em alguns desses estudos^{25,26,28,30}.

O maior estudo transversal realizado até o momento³¹ utilizou os dados da avaliação basal do “Sleep Heart Health Study”³², estudo de coorte feito com o objetivo de avaliar a relação entre distúrbios respiratórios do sono e doenças cardiovasculares. Na amostra de 6.132 pessoas observou-se maior prevalência de HAS em pacientes com IDR maior. Outro estudo transversal³³, com 2.677 participantes, demonstrou significativa associação entre HAS e ASO, identificando aumento de 11% no risco de HAS para cada aumento de 10 pontos no IDR. Um estudo de coorte³⁴, utilizando os dados do “Wisconsin Sleep Cohort Study”, avaliou uma amostra de 709 pacientes, com seguimento mínimo de qua-

tro anos, encontrando resultados semelhantes, com significativa relação entre IDRs crescentes e o risco de HAS.

Outro estudo³⁵, com 93 pacientes, estimou a prevalência de ASO em pacientes hipertensos em 38%, ao passo que em pacientes normotensos a prevalência foi de 4%. A relação inversa, ou seja, a prevalência de HAS em pacientes com ASO, foi proporcional à severidade da segunda, chegando a mais de 50% nos casos graves^{33,34}. A partir desses dados, pode-se concluir que há uma relação direta e independente entre o grau ou severidade da apnéia e o risco de desenvolvimento da HAS.

Efeito do tratamento da apnéia do sono sobre a hipertensão arterial sistêmica

Duas revisões recentes^{36,37} demonstraram a ineficácia e os riscos do tratamento farmacológico na ASO. Perda de peso e terapia posicional são ineficazes a longo prazo^{37,38}. Dispositivos orais têm certa eficácia a curto prazo e maior aceitação pelos pacientes³⁷. O tratamento cirúrgico pode ser considerado em pacientes refratários ao tratamento convencional^{39,40}.

O uso de CPAP (“continuous positive airway pressure”) para tratamento da ASO está bem estabelecido na literatura. Uma revisão⁴¹ e uma metanálise⁴² mostraram melhora significativa dos sintomas diurnos (sonolência), noturnos (apnéia) e na qualidade de vida com esse tratamento, comparado com placebo (placebo-CPAP) ou outros tratamentos. Alguns ensaios de menor poder apresentam discordância nos resultados em relação à melhora da qualidade de vida^{43,44}. O uso de CPAP também parece afetar positivamente índices de depressão, frequência de refluxo esofágico noturno e risco de fibrilação atrial recorrente após cardioversão, além de talvez ser uma ferramenta terapêutica no manejo da insuficiência cardíaca^{45,46}.

Recentemente, o efeito hipotensor do uso da CPAP tem recebido maior atenção, e diversos ensaios clínicos se propõem a quantificar esse benefício, através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Para tal, o adequado controle da intervenção é um dos problemas técnicos iniciais. Dimsdale e colaboradores⁴⁷ usaram placebo-CPAP, uma máscara similar, mas que não transmite pressão positiva às vias aéreas superiores, concluindo que o aparelho de CPAP possui um efeito placebo intrínseco considerável. Outro estudo⁴⁸, de maior seguimento, mas que não controlou o efeito placebo do CPAP, obteve resultados positivos principalmente nos pacientes com HAS mais grave. Em outra estratégia de controle da intervenção, usou-se um comprimido como placebo: neste estudo⁴⁹, 68 pacientes com ASO sem HAS tiveram redução da PA tanto maior quanto mais grave fosse a ASO no início do estudo. O efeito do CPAP sobre a pressão arterial foi comparado em 24 pacientes hipertensos leves, com e sem ASO⁵⁰. Houve queda da pressão arterial apenas no grupo com ASO. Por último, outro estudo submeteu 118 homens com ASO a tratamento randomizado com CPAP ou placebo-CPAP, obtendo-se média de redução da PA sistólica e diastólica em torno de 3 – 4 mmHg, favorecendo o grupo intervenção. A projeção desse efeito hipotensor sobre o risco cardiovascular permite prever uma redução clinicamente relevante na ocorrência de eventos cardiovasculares^{49,51}.

Conclusões

Na avaliação do paciente com ASO, o médico deve buscar dados importantes, como história de roncos (particularmente se intermitentes, acompanhados por apnéia e sono agitado) e queixas de sonolência diurna. Em casos suspeitos de ASO associada à HAS, especialmente se esta for resistente, há indicação de avaliação e consideração para tratamento^{38,52}. Alguns autores sugerem que pacientes muito obesos devem ser avaliados independentemente da presença de sintomas. A polissonografia é o padrão-ouro para o diagnóstico, mas a mo-

nitorização ambulatorial com aparelhos portáteis é aceitável como método de rastreamento⁵³.

Os efeitos do emprego do aparelho de CPAP na redução da pressão de hipertensos com ASO são promissores. No entanto, são necessários mais estudos, com maior poder, para melhor quantificação dos benefícios, bem como definir quais pacientes têm indicação de receber essa modalidade terapêutica relativamente dispendiosa e desconfortável. Requer-se também a demonstração de que o efeito se mantém a longo prazo e que se traduz por redução na incidência de eventos clínicos.

Referências bibliográficas

1. WHELTON PK, HE J, APPEL LJ *et al*. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, v. 288, p. 1882–1888, 2002.
2. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
3. LATTIMORE JD, CELERMAJER DS, WILCOX I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 41, p. 1429–1437, 2003.
4. MOLLER DS, LIND P, STRUNGE B, PEDERSEN B. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, v. 16, p. 274–280, 2003.
5. NEAU JP, PAQUEREAU J, MEURICE JC *et al*. Auditory event-related potentials before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *Eur J Neurol*, v. 3, p. 29–35, 1996.
6. GOOD DC, HENCKLE JQ, GELBER D *et al*. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*, v. 27, p. 252–259, 1996.
7. MOHSEIN V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke*, v. 32, p. 1271–1278, 2001.
8. VORONA RD, WARE JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med*, v. 8, p. 506–510, 2002.
9. MALHOTRA A, WHITE DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, v. 360, p. 237–245, 2002.
10. BASSETTI C, ALDRICH M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*, v. 22, p. 217–223, 1998.
11. SILVERBERG DS, OKSENBURG A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep*, v. 3, p. 209–215, 2001.
12. BANANIAN S, LEHMAN SG, MAGUIRE GP. Cardiovascular consequences of sleep-related breathing disorders. *Heart Dis*, v. 4, p. 296–305, 2002.
13. PARISH JM, SHEPARD JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest*, v. 97, p. 1220–1226, 1990.
14. SHIOMIT, GUILLEMINAULT C, STOOHS R *et al*. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, v. 100, p. 894–902, 1999.
15. BOSIGNORE MR, ROMANO S, MARRONE O *et al*. Different heart rate patterns in obstructive sleep apnea during NREM sleep. *Sleep*, v. 20, p. 1167–1174, 1997.
16. SCHNEIDER H, SCHAUB CD, ANDREONI AR *et al*. Systemic and pulmonary hemodynamic responses to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol*, v. 83, p. 1671–1680, 1997.
17. LOREDO JS, ZIEGLER MG, ANCOLI-ISRAEL S *et al*. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and blood pressure in obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 116, p. 655–659, 1999.
18. PHILLIPS BG, NARKIEWICZ K, PESEK CA *et al*. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*, v. 17, p. 61–66, 1999.
19. GARCIA RIO F, RACIERO MA, PINO JM *et al*. Sleep apnea and hypertension. *Chest*, v. 117, p. 1417–1425, 2000.
20. KOSKENVUO M, KAPRIO J, PARTINEN M *et al*. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*, v. 1, p. 893–896, 1985.
21. NORTON PG, DUNN EV. Snoring as a risk factor disease: an epidemiological survey. *Br Med J*, v. 291, p. 630–632, 1985.
22. MILLMAN RP, REDLINE S, CARLISLE CC *et al*. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*, v. 99, p. 861–866, 1991.
23. OLSON LG, KING MT, HENSLEY MJ *et al*. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 717–720, 1995.
24. YOUNG T, FINN L, HLA KM *et al*. Snoring as part of dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep*, v. 19, p. S202–205, 1996.
25. SCHMIDT-NOWARA WW, COULTAS DB, WIGGINS C *et al*. Snoring in a hispanic-american population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med*, v. 150, p. 597–601, 1990.
26. STRADLING JR, CROSBY JH. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxaemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice. *Br Med J*, v. 300, p. 75–78, 1990.
27. LAVIE P, YOFFE N, BERGER I *et al*. The relationship between severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 103, p. 717–721, 1993.
28. HLA KM, YOUNG TB, BIDWELL T *et al*. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*, v. 120, p. 382–388, 1994.
29. CARLSON JT, HEDNER JA, EJNELL H *et al*. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 72–77, 1994.
30. YOUNG T, PEPPARD P, PALTA M *et al*. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 1746–1752, 1997.
31. NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK *et al*. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, v. 283, p. 1829–1836, 2000.
32. QUAN SF, HOWARD BV, IBER C *et al*. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*, v. 20, p. 1077–1085, 1997.
33. LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J*, v. 320, p. 479–482, 2000.
34. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M *et al*. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1378–1384, 2000.
35. WORSNOP CJ, NAUGHTON MT, BARTER CE *et al*. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 157, p. 111–115, 1998.
36. SMITH I, LASSERSON TJ, WRIGHT J. Drug treatments for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2003; Issue 2. Oxford: Update Software.
37. SHOCHAT T, PILLAR G. Sleep apnea in the older adult: pathophysiology, epidemiology, consequences and management. *Drugs Aging*, v. 20, p. 551–560, 2003.
38. DRAGER LF, LADEIRA RT, BRANDÃO-NETO RA, LORENZI-FILHO G, BENSEÑOR IM. Apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, p. 531–536, 2002.
39. BECKER HF, JERRENTROP A, PLOCH T *et al*. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, p. 68, 2003.
40. BRIDGMAN SA, DUNN KM, DUCHARME F. Surgery for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2003; Issue 2. Oxford: Update Software.
41. WHITE J, CATES C, WRIGHT J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 2, CD001106, 2002.
42. PATEL SR, WHITE DP, MALHOTRA A, STANCHINA ML, AYAS NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*, v. 163, p. 565–571, 2003.
43. SATEIA MJ. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*, v. 24, p. 249–259, 2003.
44. SIN DD, MAYERS I, MAN GC, GHAHARY A, PAWLUK L. Can continuous positive airway pressure therapy improve the general health status of patients with obstructive sleep apnea? A clinical effectiveness study. *Chest*, v. 122, p. 1679–1685, 2002.
45. GREEN BT, BROUGHTON WA, O'CONNOR JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*, v. 163, p. 41–45, 2003.
46. YAN AT, BRADLEY TD, LIU PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest*, v. 120, p. 1675–1685, 2001.
47. DIMSDALE JE, LOREDO JS, PROFANT J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*, v. 35, p. 144–147, 2000.
48. FACCENDA JF, MACKAY TW, BOON NA, DOUGLAS NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, p. 344–348, 2001.
49. SANNER BM, TEPEL M, MARKMANN A, ZIDEK W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*, v. 15, p. 251–257, 2002.
50. HLA KM, SKATRUD JB, FINN L *et al*. The effect of correction of sleep-disordered breathing on bp in untreated hypertension. *Chest*, v. 122, p. 1125–1132, 2002.
51. PEPPERELL JCT, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTH-WAITE N *et al*. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, v. 359, p. 204–210, 2001.

Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica

Autores:

Dr. Francisco Hora Fontes*

Coordenador do Laboratório de Sono – Hospital Português, Salvador, BA, Professor do Departamento de Medicina – UFBA

Dra. Carla Daltro

Professora Assistente da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública

Os últimos 30 anos de pesquisa mostraram que o sono é complexo, altamente organizado, e não representa simplesmente um cérebro em repouso. Um grande avanço tem acontecido no esclarecimento dos processos fisiológicos que ocorrem durante o sono e vários distúrbios já foram descritos. Dos distúrbios respiratórios do sono, o mais freqüente é a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS)¹.

A SAHOS é uma condição caracterizada por pausas repetidas na respiração durante o sono, levando à fragmentação do mesmo e queda na saturação da oxi-hemoglobina².

Segundo Young *et al.*,³ a freqüência da SAHOS na população é de 4% nos homens e 2% nas mulheres, de meia-idade, sendo os seus principais fatores de risco a obesidade, o gênero masculino e o envelhecimento⁴.

O quadro clínico inclui sintomas diurnos e noturnos. O paciente queixa-se de fadiga e sonolência diurna excessiva, enquanto a(o) parceira(o) descreve roncos altos e interrompidos. Outras queixas são: cefaléia matinal, dificuldade cognitiva, irritabilidade, depressão, refluxo gastroesofágico, noctúria e diminuição da libido⁵⁻⁷. Apesar de sugestivos, a história clínica e o exame físico não apresentam boa especificidade (63%–70%) nem boa sensibilidade (50%–60%) para confirmação do diagnóstico de SAHOS⁷, devendo este ser estabelecido através da polissonografia². São considerados apnéicos aqueles pacientes com índice de apnéia-hipopnéia (IAH) maior ou igual a cinco eventos/hora de sono, associado a sonolência diurna excessiva².

A SAHOS leva ao comprometimento das atividades sociais e laborativas do paciente, prejudicando sua qualidade de vida⁸ e contribuindo para um aumento do número de acidentes automobilísticos e ocupacionais⁹⁻¹².

Essa síndrome tem sido alvo de atenção crescente nos últimos anos, devido às suas seqüelas cardiovasculares e neurocognitivas. A presença de fatores de risco comuns para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e SAHOS, como obesidade, idade e sexo masculino, dificultaram o estabelecimento da associação entre as duas entidades. Entretanto, estudos prospectivos recentes contribuíram para a confirmação de uma relação causal entre SAHOS e HAS¹³⁻¹⁶. Contudo, a SAHOS, como fator de risco independente para outras doenças cardiovasculares –, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca – ainda merece confirmação^{4,16-19}.

Lavie *et al.*¹³ investigaram a associação entre SAHOS e HAS em 2.677 pacientes com idade entre 20 e 85 anos, encaminhados a um laboratório de sono com suspeita de SAHOS. Os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico com medidas antropométricas e medidas da pressão arterial pela manhã e à noite, além da polissonografia. A análise estatística incluiu análise univariada, regressão linear múltipla e regressão logística múltipla. Os autores concluem que a SAHOS constitui um fator de risco independente para HAS e que cada apnéia a mais, por hora de sono, aumenta em 1% o risco de desenvolvimento de HAS. Análise semelhante demonstra que

*Endereço para correspondência:

Laboratório de Sono do Hospital Português
Av. Princesa Isabel, 2 – Barra Avenida
40144-900 – Salvador – BA
E-mail: frhora@uol.com.br

cada decréscimo de 10% na saturação de oxigênio aumenta o risco de HAS em 13%. Sugerem ainda os autores que a SAHOS deveria ser considerada no diagnóstico diferencial da HAS.

O “Sleep Heart Health Study”¹⁵, um estudo comunitário, multicêntrico, realizado entre novembro de 1995 e janeiro de 1998, analisou 6.132 indivíduos recrutados de estudos populacionais em andamento, com o objetivo de avaliar as consequências cardiovasculares da apnéia do sono em uma grande coorte de pessoas de meia-idade e idosas. Os pacientes foram submetidos a uma entrevista sobre a saúde e o uso atual de medicamentos, foram tomadas medidas antropométricas e da pressão arterial e foi feita polissonografia completa, sem supervisão, na residência do paciente. Excetuando-se os participantes que tomavam medicamentos anti-hipertensivos, o IAH guardou associação linear com os valores da pressão arterial, mesmo depois do ajuste para o IMC. A “odds ratio” de hipertensão, ao se compararem os participantes com IAH elevado (≥ 30 ev/h) com os participantes da menor categoria de IAH (< 5 ev/h) foi de 1,37 (IC 95%, 1,03–1,83, $p = 0,005$).

Peppard *et al.*¹⁴ estudaram prospectivamente 709 participantes do “Wisconsin Sleep Cohort Study”. O objetivo principal era estimar a associação entre a presença de SAHOS no início do estudo e o desenvolvimento de HAS quatro anos depois. Os pacientes foram submetidos a polissonografia, a anamnese e a medidas da pressão arterial, do peso e da altura. Foi empregada a análise multivariada com ajuste para obesidade, tabagismo, alcoolismo e pressão arterial no início do estudo. Com relação à categoria de referência de um IAH de zero ev/h

no período basal, as “odds ratios” da presença de hipertensão no acompanhamento foram de 1,42 (IC 95%, 1,13 a 1,78) com um IAH de 0,1 a 4,9 ev/h no período basal, comparado com nenhum evento, de 2,03 (IC 95%, 1,29 a 3,17) com um IAH de 5,0 a 14,9 ev/h, e de 2,89 (IC 95%, 1,46 a 5,64) com um IAH de 15,0 ou mais ev/h. Os autores concluem que existe uma associação dose-resposta entre transtornos respiratórios do sono no período basal e a presença de HAS quatro anos depois, e que tal associação é independente de fatores de confusão conhecidos.

Os mecanismos fisiopatológicos através dos quais a obstrução parcial ou total das vias aéreas leva à hipertensão ainda não estão bem esclarecidos. Admite-se que, como consequência da hipoxemia, da hipercapnia e das mudanças na pressão torácica, os pacientes apresentem aumento da atividade simpática, diminuição da atividade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular, além de outras respostas humorais^{20–22}.

Existem evidências de que o tratamento da SAHOS causa redução da pressão arterial, contudo esses estudos foram realizados com pequeno número de pacientes, não permitindo conclusão definitiva sobre o assunto^{16,20,21}.

É importante ressaltar que os dados atuais já permitem considerar a SAHOS um fator de risco independente para o surgimento da HAS²². Portanto, os pacientes hipertensos devem ser investigados quanto aos fatores de risco para SAHOS, uma vez que a não-identificação desses pacientes tem implicações terapêuticas profundas.

Referências bibliográficas

- BALDWIN CM, QUAN SF. Sleep disordered breathing. *Nurs Clin N Am*, v. 37, p. 633–654, 2002.
- THE REPORT OF AN AMERICAN ACADEMY OF SLEEP DISORDERS MEDICINE TASK FORCE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, v. 22, p. 667–689, 1999.
- YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med*, v. 328, p. 1230–1235, 1993.
- MALHOTRA A, WHITE DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, v. 360, p. 237–245, 2002.
- WHYTE KF, ALLEN MB, JEFFREY AA, GOULD GA, DOUGLAS NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Quart J Med*, v. 72, p. 659–666, 1989.
- REYES XG, CAVERO DS, PALACIOS JLO. Síndrome de apnea obstrutiva del sueño. Conocimientos importantes para todo profesional de la salud. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, v. 15, p. 562–569, 1999.
- SKOMRO RP, KRYGER MH. Clinical presentation of obstructive sleep apnea syndrome. *Progr Cardiovasc Dis*, v. 41, p. 331–340, 1999.
- BALDWIN CM, GRIFFITH KA, NIETO FJ, O’CONNOR GT, WALSLEBEN JA, REDLINE S. The association of sleep disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*, v. 24, p. 96–105, 2001.
- YOUNG T, BLUSTEIN J, FINN L, PALTA M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*, v. 20, p. 608–613, 1997.
- TERÁN-SANTOS J, JIMENEZ-GOMEZ A, CORDERO-GUEVARA J. The association between sleep apnea and risk of traffic accidents. *N Engl J Med*, v. 340, p. 847–851, 1999.
- GEORGE CFP. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*, v. 56, p. 508–512, 2001.
- LINDBERG E, CARTER N, GISLASON T, JANSON C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 164, p. 2031–2035, 2001.
- LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *British Med J*, v. 320, p. 479–482, 2000.
- PEPPARD EP, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1378–1384, 2000.
- NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK, SHAHAR E, SAMET JM, REDLINE S, D’AGOSTINHO RB, NEWMAN AB, LEBOWITZ MD, PICKERING TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *J Am Med Assoc*, v. 283, p. 1829–1836, 2000.
- DRAGER LF, LADEIRA RT, BRANDÃO-NETO RA, LORENZI-FILHO G, BENSEÑOR IM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica. Evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, p. 531–536, 2002.
- REIMÃO R, JOO SH. Mortalidade da apnéia obstrutiva do sono. *Rev Assoc Med Bras*, v. 46, p. 52–56, 2000.
- YOUNG T, PEPPARD P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep*, v. 23, p. 122–126, 2000.
- NEWMAN AB, NIETO FJ, GUIDRY U, LIND BK, REDLINE S, PICKERING TG, QUAN SF. Sleep Heart Health Study Research Group. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, v. 154, p. 50–59, 2001.
- SILVERBERG DS, OKSENBERG A, IAINA A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 1319–1325, 1997.
- LANFRANCHI P, SOMERS VA. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res*, v. 2, p. 315–319, 2001.
- DART RA, GREGOIRE JR, GUTTERMAN DD, WOOLF SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest*, v. 123, p. 244–260, 2003.

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Medida da pressão arterial na apnéia obstrutiva do sono

Autor:

Angela M. G. Pierin

Professora Livre-Docente, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Introdução

A apnéia obstrutiva do sono caracteriza-se por episódios repetitivos de colapso total ou parcial da parede posterior da faringe durante o sono. Geralmente é definida pela presença de um ou mais sintomas característicos associados com eventos de hipóxia ou apnéia, de 5 a 15 por hora. Associam-se ao quadro alterações do equilíbrio ácido básico (hipóxia, hipercapnia e acidose), fragmentação do sono e outras alterações hormonais, neurais e hemodinâmicas.

Quase todas as pessoas com apnéia obstrutiva do sono apresentam ronco muito alto. Sono excessivo durante o dia também pode compor o quadro, representado ainda por sono após refeições, na forma leve, e, nas formas mais graves, por cansaço excessivo e sonolência após acordar, durante o dia ou tendência a cair no sono dirigindo automóveis.

Vários aspectos têm se relacionado à apnéia obstrutiva do sono¹ (quadro 1): obesidade e excesso de peso estão presentes em índices elevados (60% a 80%); acomete cerca de 2% das mulheres e 4% dos homens; a prevalência aumenta com a idade; existe associação com complicações cardiovasculares, com destaque para a prevalência de hipertensão arterial, entre 22% a 48%².

Estudo recente³ avaliou a incidência de distúrbios respiratórios durante o sono em adultos norte-americanos e a relacionou com fatores de risco. Verificou-se no decorrer de cinco anos que a incidência foi de 7,5% para distúrbios de grau grave e 16% ou menos de moderado para grave e se associou ($p < 0,05$) com aumento de idade, índice de superfície corporal, relação cintura/quadril e nível de colesterol. A predominância em homens diminuiu com o aumento da idade, e na faixa de 50 anos foi similar para ambos os sexos. O efeito do índice de massa corporal também diminuiu com a idade e pode ser negligenciado após 60 anos.

Endereço para correspondência:

Rua Heitor Penteado, 250 – apto. 63
05438-000 – São Paulo – SP
Telefax: (11) 3066-7564
E-mail: amgpierin@aol.com

Pressão arterial durante o sono

Em pessoas normotensas e na maioria dos hipertensos, a pressão arterial durante o sono cai em torno de 10% a 20% em relação à da vigília. A redução dos níveis de pressão arterial durante o sono ocorre na maioria dos indivíduos, chamados “dippers” na língua inglesa, com queda da pressão arterial igual ou superior a 10% em relação à pressão de vigília. Define-se a pessoa como “non-dipper” quando a queda é inferior a 10%. Analisando a queda da pressão arterial durante o sono com o uso da monitorização ambulatorial da pressão, O’Brien *et al.*, em 1988, verificaram que, de 123 hipertensos, 17,1% não apresentavam diferença de pelo menos 10/5 mmHg entre a média da pressão sistólica e diastólica no período de vigília e sono⁴. Porém, na maioria dos pacientes hipertensos o padrão de vigília e sono está mantido, com valores pressóricos maiores durante a vigília e menores durante o sono⁵. O assunto foi estudado por Staessen *et al.*, que avaliaram a redução da pressão durante o sono em 7.320 hipertensos e normotensos por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial. Os resultados mostraram que, para todos os indivíduos, a redução da pressão sistólica/diastólica durante o sono foi de $16,7 \pm 11/13,6 \pm 8$ mmHg⁶. Verificaram, ainda, que a redução foi maior nos hipertensos limítrofes e hipertensos mantidos do que nos normotensos, nos homens do que nas mulheres, nos europeus do que nos indivíduos de outros conti-

QUADRO 1

ASPECTOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

Sintomas	Sonolência durante o dia Ronco, com interrupções abruptas Episódios de apnéia Falta de memória ou distúrbios da atenção Mudança na personalidade Impotência
Condições associadas	Obesidade Sexo masculino Aumento da idade Macroglossia Retrognatismo Aumento das tonsilas e adenóides Obstrução nasal Bebidas à noite/uso de sedativos Acromegalia Hipotireoidismo

Hipertensão resistente

Pressão arterial durante o sono \geq vigília

nentes e nos registros de medidas realizadas com aparelhos oscilométricos do que com auscultatórios. Foi também observada redução tensional menor nos idosos do que nos jovens.

A ausência de redução da pressão arterial durante o sono correlaciona-se com lesões de órgãos-alvo, tais como microalbuminúria, infartos lacunares e hipertrofia de ventrículo esquerdo⁷⁻¹⁰. Verdecchia *et al.*⁹ classificaram pacientes como “non-dippers” baseando-se na ausência de queda noturna de pelo menos 10% da pressão arterial e verificaram que em 55 pacientes o índice de massa do ventrículo esquerdo (98,3 g/m²) foi significativamente maior do que em 82 pacientes “dippers” (83,5 g/m²). Em outro estudo evidenciou-se que em hipertensos com redução da pressão durante o sono o risco para morbidade cardiovascular foi de 1,79, enquanto nos pacientes sem redução da pressão o índice subiu para 4,99¹¹.

A pressão tende a diminuir de modo distinto nas diferentes fases do sono, sendo mais elevada e variável na fase com rápidos movimentos oculares (REM) do que na fase de sono não-REM. O padrão do sono na presença de episódios de apnéia também tem sido documentado. No início da apnéia a pressão sistêmica diminui transitoriamente para em seguida aumentar gradualmente com a continuidade da apnéia. Com o retorno da ventilação, a pressão aumenta agudamente por 10 a 15 segundos antes de retornar ao basal nos próximos 30 a 45 segundos. A magnitude do aumento da pressão pode ser influenciada pela duração e gravidade da apnéia². Pepperell *et al.*¹² verificaram que, em pessoas com distúrbio mais grave, o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas reduziu mais a pressão arterial do que naqueles menos graves. Em relação às variações da pressão nas fases REM e não-REM do sono, Grote *et al.*¹³ avaliaram o efeito da terapêutica anti-hipertensiva em pessoas com apnéia do sono. Os resultados mostraram que comparativamente ao grupo placebo houve redução significativa da pressão nas duas fases do sono, porém isso não afetou o distúrbio respiratório durante a fase não-REM, e a conclusão é de que a elevação da pressão arterial contribui pouco para a gravidade da apnéia do sono em hipertensos.

Em cinco pessoas normotensas submetidas a estimulação artificial, com avaliação indireta da pressão batimento a batimento (Finapress, Ohmeda), Davies *et al.*¹⁴ verificaram aumentos significativos nas pressões sistólica e diastólica, respectivamente, em relação ao basal e entre as fases REM (6,0 ± 6,7/3,7 ± 3,02 mmHg) e não-REM (10 ± 7,7/6,1 ± 4,4 mmHg).

A medida da pressão arterial

Medida direta da pressão arterial

A medida da pressão arterial pode ser realizada pelo método direto por meio da cateterização de uma artéria acoplada a um transdutor que registra a pressão continuamente. Esse sistema, apesar de permitir o registro exato da pressão intra-arterial, é muito invasivo, com uso limitado, portanto, na prática clínica, sendo mais reservado para situações de investigação.

Medida indireta da pressão arterial

O método indireto de medida da pressão arterial pode ser realizado de maneira contínua, intermitente e casual com técnica auscultatória ou oscilométrica, descritas à frente¹⁵.

Medida com técnica fotopletismográfica

O registro contínuo, com técnica fotopletismográfica, efetuado no dedo permite a medida da pressão arterial de maneira indireta, batimento a batimento, utilizando o princípio de Penaz por meio de equipamento denominado “Finapress”. Através de um manguito acoplado ao dedo do paciente, um feixe de luz infravermelha identifica a pressão nas paredes das artérias do dedo, que é chamada de pressão transmural. Tem-se que a pressão transmural é igual à pressão arterial menos a pressão exercida pelo manguito; assim, anulando-se a pressão transmural a pressão arterial passa a ser igual à pressão exercida pelo manguito. Dessa forma, o dispositivo infla o manguito de dedo com pressão suficiente para anular a pressão transmural e fornecer os valores da pressão arterial¹⁶. Essa técnica pode ser utilizada em pacientes ambulatoriais, com um instrumento derivado do “Finapress”, denominado “Portapress”. A medida da pressão arterial por esse método apresenta melhor relação com a medida intra-arterial do que a medida casual.

Medida intermitente da pressão arterial

O registro intermitente da pressão arterial, com técnica auscultatória ou oscilométrica, registrada no braço, consiste na monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas (MAPA).

Medida casual da pressão arterial

A medida casual, com técnica auscultatória ou oscilométrica, registrada no braço, pode ser realizada com aparelhos automáticos, esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio e é a medida da pressão arterial mais realizada na prática clínica.

A medida da pressão é um procedimento simples, fácil de ser realizado, porém está sujeito a erros que podem interferir na exatidão dos resultados. Recomendações de entidades internacionais, como “American Heart Association” e “British Hypertension Society” e, em nosso meio, as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, estabelecem critérios a serem seguidos na medida da pressão arterial¹⁷⁻¹⁹.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial na apnéia do sono

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um procedimento que permite avaliar a pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades rotineiras, inclusive durante o período de sono. É útil no diagnóstico da hipertensão arterial, afastando a “hipertensão do avental branco”, e na avaliação da eficácia do tratamento nas 24 horas²⁰. Essa metodologia avalia a pressão arterial de modo intermitente, permitindo observar que as variações tensionais ocorrem de acordo com atividades diárias e durante o sono, caracterizando a variação circadiana da pressão arterial, com níveis mais elevados durante o período de vigília e mais baixos durante o sono.

Para a população de indivíduos normotensos e hipertensos, independentemente do sexo ou da idade, a MAPA é um exame que apresenta boa reprodutibilidade. Os valores das pressões arteriais sistólica, diastólica e média obtidos em 24 horas, vigília e sono, apresentam resultados semelhantes em exames consecutivos, realizados em curto intervalo de tempo²¹.

MÉTODOS DE MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL EM ARTIGOS SOBRE APNÉIA DO SONO

MEDIDA PA	ANO	ARTIGOS
MAPA	1994	Fernandez Pinilla C <i>et al.</i>
	1996	Saarelainen S <i>et al.</i> , Heude E <i>et al.</i> , Lies A <i>et al.</i>
	1997	Grote L <i>et al.</i>
	2000	Kraiczi H <i>et al.</i> (B), Dimsdale JE <i>et al.</i>
	2002	Wang <i>et al.</i> , Donic V <i>et al.</i> , Barnes M <i>et al.</i> , Pepperell JC
"Finapress"	1991	Le Gros V <i>et al.</i>
	1992	Hoffstein V
	1994	Wilcox I <i>et al.</i> , Grote L
	1995	Escourrou P <i>et al.</i>
	1998	Pelttari LH <i>et al.</i>
	1998	Heitmann J <i>et al.</i> (A), Heitmann J <i>et al.</i> (B), Narkiewicz K <i>et al.</i>
Intra-arterial	1990	Mayer J <i>et al.</i>
	1995	Grote L <i>et al.</i>
	1997	Heitmann J <i>et al.</i>
	2000	Grote L <i>et al.</i> , Kraiczi H <i>et al.</i> (A)
Medida casual	1989	Peter JH <i>et al.</i>
	1991	Weichler U <i>et al.</i> , Kantola I <i>et al.</i>
	1993	Kiselak J <i>et al.</i>
	1994	Hoffstein <i>et al.</i>
	1996	Collop NA

A variação da pressão arterial entre os períodos de sono e vigília também apresenta boa reprodutibilidade, quando considerada como variável contínua. A reprodutibilidade do caráter “dipper” e não-“dipper” tem sido questionada devido à chance, entre 30% a 50%, de os indivíduos mudarem de categoria em exames subsequentes²².

Portanto, considerando a utilidade da MAPA na avaliação da pressão arterial inclusive durante o sono, é inegável a sua importância na apnéia do sono, por permitir a avaliação tensional de modo não-invasivo. Tal fato é reforçado pela análise da literatura sobre o assunto. Pesquisou-se na base de dados MEDLINE, com o uso dos descritores “sleep apnea and blood pressure measurement”, resumos de artigos de pesquisa sobre o assunto. Foram encontrados 68 resumos, e 32 permitiram a avaliação do método de medida da pressão arterial na vigência de distúrbio respiratório. Desse total, em 11 resumos a MAPA foi método de avaliação tensional (quadro 2).

Referências bibliográficas

1. LEVINSON PD, MILMMAN RP. Management of sleep apnea. In: Izzo JL, Black HR (eds). Hypertension Primer. Texas: Am Heart Assoc, 1999; p. 456–457.
2. KAHN DM, LEVINSON PD, MILLMAN RP. Obstrutive sleep apnea. In: Oparil S, Weber MA. Hypertension, p.657–662, 1999.
3. TISHLER PV, LARKIN EK, SCHLUCHTER MD, REDLINE S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*, v. 289, n. 17, p. 2230–2237, 2003.
4. O’ BRIEN E, SHERIDAN J, O’ MALLEY K. Dippers and non-dippers (letter). *Lancet*, v. 2, p. 397, 1988.
5. PICKERING T. The clinical significance of diurnal blood pressure variations (dippers and non-dippers). *Circulation*, p. 81, v. 700–702, 1990.
6. STAESSEN JA, BIENIASZEWSKI L, O’BRIEN *et al.* Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension*, v. 29, p. 30–39, 1997.
7. BIANCHI S, BIGAZZI R, BALDARI G, SGHERRI G, CAMPESE V. *Am J Hypertens*, v. 7, p. 23, 1994.
8. KUWAJIMA I, SUZUKI Y, SHIMOSAWA T *et al.* Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, v. 67, p. 1307–1311, 1992.
9. VERDECCHIA P, SCHILLIACI G, GUERRIERI M. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*, v. 81, p. 528–536, 1990.
10. SHIMADA K, KAWAMOTO A, MATSUBAYASHI K *et al.* Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*, v. 10, p. 875–878, 1992.
11. VERDECCHIA P, PORCELATI C, SCHILLACI G, BORGIONI C, CIUCCI A, BATTISTELLI M *et al.* Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, v. 24, p. 793–801, 1994.
12. PEPPERELL JC, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N, MULLINS R, JENKINSON C, STRADLING JR, DAVIES RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, v. 359, p. 204–210, 2002.
13. GROTE L, WUTKEWICZ K, KNAACK L, PLOCHT, HEDNER J, PETER JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens*, v. 13, p. 1280–1287, 2000.
14. DAVIES RJO *et al.* Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol*, v. 74, p. 1123–1130, 1993.
15. PIERIN AMG, GOMES MAM, VEIGA EV, NOGUEIRA MS, NOBRE F. Medida da pressão arterial no consultório e automedida da pressão: técnicas e equipamentos. In: Mion Jr. D, Nobre F. Medida da pressão arterial: da teoria à prática. São Paulo: Lemos, 1997; cap. 3, p. 35–65.
16. WOLFGANG A, MEYER-SABELLEK. Non invasive ambulatory blood pressure measurement. In: O’Brien E, O’Malley K (eds). Blood pressure measurement. Elsevier, Amsterdam, 1991, p.185–217.
17. PERLOFF D, GRIM C, FLACK J, FROLICH ED, HILL M, MC DONALD M, MORGENSTERN BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*, v. 88, p. 2460–2470, 1993.
18. PETRIE JC, O’BRIEN ET, LITLLER WA, SWIET M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J*, v. 293, p. 611–615, 1986.
19. IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. São Paulo: SBH, SBC, SBN, 2002.
20. III DIRETRIZES PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL. I DIRETRIZ PARA USO DA MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL. *Rev Bras Hipertensão*, v. 8, p. 143–155, 2001.
21. OMBONI S, PARATI G, PALATINI P, VANASIA A, MUIESAN ML, CUSPIDI C, MANCIA G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens*, v. 16, p. 733–788, 1998.
22. MOCHIZUKI Y, OKUTANI M, DONFENG, Y, YWASAKI H, TAKUSAGAWA M, KOHNOI, MOCHIZUKI S, UMETANI K, ISHII H, IJIRI H, KOMORI S, TAMURA K. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and non-dippers. *Am J Hypertens*, v. 11, p. 403–409, 1998.

Tratamento anti-hipertensivo e apnéia do sono

Autores:

Dr. Cassio José de Oliveira Rodrigues

Dr. Agostinho Tavares*

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Resumo

Acarretando elevações cíclicas e repetidas da frequência cardíaca e da pressão arterial, a síndrome da apnéia do sono (SAS) tem sido considerada causa de hipertensão arterial secundária. O quadro caracteriza-se basicamente por uma ausência de descenso noturno da pressão arterial e por importante participação do sistema nervoso simpático. O tratamento atualmente preconizado da SAS se baseia no uso do aparelho de CPAP nasal, que corrige de maneira importante as principais conseqüências do quadro de apnéias e hipopnéias repetidas. O efeito do CPAP sobre os níveis tensionais é controverso, mas aparentemente há melhora dos níveis de pressão arterial durante a noite, porém os resultados nas 24 horas são variáveis. Existe uma nítida má resposta aos tratamentos medicamentosos, sendo que agentes com ação simpaticolítica, principalmente betabloqueadores, são preferíveis, devendo ser associados a perda de peso nos obesos e ao uso do CPAP nasal.

*Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina – Disciplina de Nefrologia
Rua Botucatu, 740
04023-900 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5574-6300
Fax: (11) 5573-9652

A síndrome da apnéia do sono

Os distúrbios respiratórios do sono compreendem um espectro que varia do simples ronco noturno (vibração faríngea) até a completa cessação do fluxo aéreo¹. Têm sido descritas quatro síndromes principais: a síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono, a síndrome da apnéia central do sono, a síndrome de hipoventilação do sono e a síndrome da respiração de Cheyne-Stokes. A síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono é caracterizada por episódios recorrentes de obstruções completas ou parciais das vias aéreas superiores durante o sono, geralmente resultando em dessaturação de oxigênio e, em casos de eventos prolongados, gradual aumento de gás carbônico. É comumente acompanhada de sonolência diurna, além de outros sintomas que também podem estar presentes, como despertares recorrentes, sono não-restaurador, alterações cognitivas e roncos noturnos. Necessita-se para sua caracterização de exame de monitorização noturna, geralmente através de polissonografia, que demonstre a presença de pelo menos cinco apnéias e/ou hipopnéias por hora de sono. Os chamados índice de apnéia (IA) e índice de apnéia-hipopnéia (IAH) são caracterizados pelo número de eventos por hora de sono. Na prática, não há necessidade da diferenciação entre apnéia e hipopnéia, pois ambos os eventos possuem significados clínico e fisiopatológico similares. Embora a definição desses eventos varie de acordo com o autor, a tendência atual é de considerá-los caracterizados pela redução de pelo menos 50% na amplitude da respiração que dure pelo menos 10 segundos. A síndrome da apnéia central do sono segue os mesmos critérios, com a diferenciação feita pela ausência de esforço respiratório acompanhando o evento². Pela menor prevalência da última em relação à primeira, e pela dificuldade de diferenciação em alguns casos, o termo síndrome da apnéia-hipopnéia do sono (SAS), englobando as duas patologias, tem sido usado.

A prevalência de SAS na população geral tem sido avaliada por diversos estudos^{3,4} e varia de 0,3% a 26%, sendo que diferenças na seleção dos indivíduos, nos métodos utilizados para a detecção da patologia e mesmo nos níveis de alterações caracterizadas como significativas explicam a grande disparidade entre os resultados encontrados. No entanto, um estudo populacional, analisando uma amostra maior de indivíduos, mostrou uma prevalência estimada de SAS, em adultos entre 30 e 60 anos, de 2% em mulheres e 4% em homens⁵.

A síndrome da apnéia do sono como fator de risco cardiovascular e causa de hipertensão arterial secundária

Indivíduos com SAS apresentam risco aumentado de acidentes automobilísticos, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade global⁶. A maior importância de seu reconhecimento, no entanto, se relaciona à sua associação com doenças cardiovasculares (DCV). Existe uma forte ligação entre SAS e diversas alterações cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), arritmias cardíacas e morte súbita⁷. Todavia, a associação mais notável é com a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Indivíduos portadores de SAS apresentam alta prevalência de HAS; por outro lado, é freqüente o achado de distúrbios relacionados ao sono em pacientes hipertensos.

Embora exista a bem estabelecida associação entre SAS e HAS, demonstrar uma relação causal entre as síndromes tem sido difícil. As principais evidências de causalidade se baseiam em estudos que procuram detalhar mecanismos fisiopatológicos que permitam interligar as síndromes e estudos de caráter clínico-epidemiológico.

Episódios repetidos de apnéia com despertares subsequentes geram episódios repetidos e prolongados de dessaturação da oxi-hemoglobina e retenção de CO₂. Durante cada apnéia ocorre uma redução da freqüência cardíaca relacionada ao aumento do tônus vagal e no fim de cada evento há súbitas elevações, abruptas e repetidas, tanto da freqüência cardíaca quanto da pressão arterial (PA), através de um aumento do efluxo simpático, durante todo o período de sono. Provavelmente um somatório de eventos, compreendendo hipoxemia, hipercapnia, acidose, aumento da pressão negativa intratorácica e o despertar subsequente, pode desencadear fenômenos que irão determinar as alterações cardiovasculares⁸. Permanecem controversos os possíveis mecanismos pelos quais essas elevações cíclicas e transitórias, ainda que repetidas, da pressão arterial podem levar à HAS mantida cronicamente e durante as 24 horas do dia. Ratos submetidos a estímulo hipóxico recorrente desenvolvem hipertensão arterial, que se mantém mesmo após a retirada do estímulo, sendo que as alterações estão claramente associadas a uma hiperatividade dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina. De maneira semelhante, cães submetidos a oclusão intermitente das vias aéreas desenvolveram hipertensão arterial diurna sustentada⁹. Tem-se demonstrado a presença de elevação nos níveis de catecolaminas inclusive durante o período de vigília em pacientes com SAS¹⁰, o que reforça as evidências de que há importante participação adrenérgica na gênese e manutenção da hipertensão arterial relacionada à SAS. Alterações vasculares têm sido demonstradas, sendo que indivíduos com SAS apresentam resposta vasodilatadora deprimida, principalmente no que se refere à vasodilatação dependente do endotélio¹¹.

Há muito tempo vem sendo demonstrada a associação entre SAS e HAS em nível populacional. Dois estudos prospectivos recentes, com acompanhamento de um maior número

de indivíduos, permitiram caracterizar melhor a associação entre as patologias. Setecentos e nove indivíduos foram submetidos a polissonografia e acompanhados longitudinalmente, tendo sido demonstrada uma associação dose-resposta entre distúrbios respiratórios do sono e a presença de hipertensão arterial quatro anos depois¹². Mesmo após a correção para fatores como estado de hipertensão arterial ao início do estudo, sexo, idade, índice de massa corporal, relação da circunferência cintura/quadril, tabagismo e uso de álcool, a razão de risco para a presença de hipertensão arterial, ao final do estudo, em relação a um índice de apnéia (IA) basal de 0 foi de 2,03 para IA entre 5 e 14,9 e de 2,89 para um IA acima de 15. Outro estudo prospectivo acompanhou 2.677 adultos e encontrou que cada evento apnéico por hora de sono aumentou a razão de risco para hipertensão em cerca de 1%, e que 10% na redução da saturação noturna de oxigênio aumentou o risco em 13%. A presença de apnéia foi preditora de hipertensão arterial tanto sistólica quanto diastólica mesmo após o ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal¹³. Tais estudos forneceram evidências suficientes para a caracterização da SAS como causa de hipertensão arterial secundária no VII JNC.

O tratamento da síndrome da apnéia do sono

Entre os múltiplos tratamentos da SAS disponíveis, além da perda de peso, o aparelho de CPAP (“continuous positive airway pressure”) é o mais comumente utilizado. A grande maioria dos indivíduos com SAS é adequadamente tratada com esse método. O uso da CPAP permite eliminar o ronco e os episódios apnéicos e hipopnéicos, eliminando a excessiva sonolência noturna e melhorando dramaticamente a qualidade de vida. Ocorre diminuição no risco de acidentes de trânsito e possivelmente redução do risco cardiovascular.

A repercussão do tratamento da SAS sobre a pressão arterial

Embora muitos estudos tenham analisado o efeito do tratamento da SAS através de CPAP sobre a PA, os resultados têm sido discrepantes: alguns estudos demonstraram redução da PA apenas durante a noite¹⁴⁻¹⁷, outros não revelaram melhora com o tratamento^{18,19}, e em outros houve redução dos níveis tensionais inclusive durante o período de vigília²⁰⁻²⁸, como podemos observar na tabela 1. Outros ainda relatam redução da PA em alguns, mas não em todos os pacientes²⁹, e, finalmente, alguns estudos mostraram queda pressórica apenas em indivíduos previamente hipertensos³⁰. Esses achados não uniformes podem ter sido encontrados em decorrência de alguns fatos: a maioria dos estudos analisou um pequeno número de pacientes, incluindo tanto pacientes hipertensos quanto normotensos, não retirou drogas anti-hipertensivas, os períodos de tratamento foram geralmente curtos e não se utilizaram grupos placebo-controlados, além de ocorrerem diferenças quanto aos métodos de análise das variáveis e quanto à definição das alterações.

A não-inclusão de um grupo placebo na maioria dos estudos tem gerado críticas importantes às conclusões obtidas. Dois estudos incluíram o uso de placebo: o primeiro mostrou treze pacientes portadores de SAS, que foram randomizados para CPAP ou placebo oral, e encontrou redução da PA diurna apenas nos pacientes que exibiam ausência de queda noturna fisiológica da PA quando submetidos ao CPAP, sugerindo que poderiam representar indivíduos com maior risco cardiovascular ou com efeitos mais intensos gerados pelos episódios apnéicos sobre os níveis de PA³¹. Em um segundo estudo, 39 pacientes com SAS foram randomizados para CPAP ou placebo (CPAP com pressão inefetiva) por uma semana, tendo havido queda da PA em ambos os grupos de maneira semelhante³². É possível que os pacientes com SAS possam se comportar de maneira heterogênea, constituindo dois grupos diferentes, de forma que responderiam de maneira diversa ao tratamento com CPAP.

Independentemente do real efeito do tratamento com CPAP sobre os níveis de PA diurnos, tais pacientes tendem a desenvolver a queda fisiológica noturna da PA com o tratamento da SAS. Uma vez que a ausência de descenso noturno da PA tem sido associada a maior incidência de complicações cardiovasculares, o melhor comportamento da PA nas 24 horas com o CPAP poderia ter importante efeito no sentido de minimizar o risco cardiovascular em indivíduos com SAS. Embora um único estudo tenha demonstrado uma melhora de

parâmetros ecocardiográficos em indivíduos com SAS e insuficiência cardíaca congestiva tratados com CPAP, não existem dados conclusivos sobre possíveis efeitos do tratamento da SAS sobre a morbi-mortalidade cardiovascular.

Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial e SAS

Há uma nítida dificuldade de resposta aos esquemas terapêuticos convencionais, caracterizando na maioria dos casos uma hipertensão arterial resistente.

Apenas alguns estudos procuraram determinar possíveis diferenças nos resultados obtidos no controle da PA em indivíduos com SAS³³⁻³⁸. Embora um estudo tenha demonstrado maior redução da PA noturna com o uso de um betabloqueador, outros estudos não demonstraram diferentes efeitos ao se compararem as diferentes classes de drogas anti-hipertensivas.

Ao se considerar a importante participação do sistema nervoso simpático no desenvolvimento e manutenção dos elevados níveis tensionais, é realmente possível que agentes com ação eminentemente simpaticolítica, associados à perda de peso nos obesos e ao tratamento com CPAP, constituam a melhor abordagem atualmente disponível no tratamento da hipertensão na SAS.

TABELA 1

PRINCIPAIS ESTUDOS DOS EFEITOS DO CPAP NASAL EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

AUTORES	N	MEDIDA DA PA	RESULTADOS
Akashiba <i>et al.</i> , 1995	31	Casual	↓ PA diurna
Engleman <i>et al.</i> , 1999	13	MAPA	↓ PA diurna e noturna
Hla <i>et al.</i> , 2002	14	MAPA	↓ PA noturna apenas
Pepperell <i>et al.</i> , 2002	118 (CPAP X CPAP inefetivo)	MAPA	↓ PA diurna e noturna
White <i>et al.</i> , 2002	Metanálise 475 pacientes		Sem ↓ PA diurna
Logan <i>et al.</i> , 2003	11	MAPA	↓ PA diurna e noturna
Becker <i>et al.</i> , 2003	32 (CPAP X CPAP inefetivo)	MAPA	↓ PA diurna e noturna
Jennum <i>et al.</i> , 1989	14	Intra-arterial	↓ PA sistólica e diastólica
Mayer <i>et al.</i> , 1991	12	casual	↓ PA diurna e noturna
Guilleminault e Suzuki, 1992	10	MAPA	↓ PA noturna apenas
Wilcox <i>et al.</i> , 1993	19	MAPA	↓ PA diurna e noturna
Suzuki <i>et al.</i> , 1993	9	MAPA	↓ PA noturna
Rauscher <i>et al.</i> , 1993	33	casual	Sem ↓ PA
Dimsdale <i>et al.</i> , 2000	39 (CPAP X CPAP inefetivo)	MAPA	↓ PA semelhante nos grupos
Hedner <i>et al.</i> , 1995	12	Automática	Ausência de ↓ PA diurna
Pankow <i>et al.</i> , 1995	34	MAPA	↓ PA noturna apenas
Sanner <i>et al.</i> , 2002	62	MAPA	↓ PA diurna e noturna
Faccenda <i>et al.</i> , 2001	68	MAPA	↓ PA noturna e diurna

Referências bibliográficas

1. REDLINE S, STROHL KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*, v. 19, n. 1, p. 1–19, 1998.
2. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, v. 22, n. 5, p. 667–689, 1999.
3. BEARPARK H, ELLIOTT L, GRUNSTEIN R, CULLEN S, SCHNEIDER H, ALTHAUS W *et al.* Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 151, n. 5, p. 1459–1465, 1995.
4. KRIPKE DF, ANCOLI-ISRAEL S, KLAUBER MR, WINGARD DL, MASON WJ, MULLANEY DJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: a population-based survey. *Sleep*, v. 20, n. 1, p. 65–76, 1997.
5. 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*, v. 328, n. 17, p. 1230–1235, 1993.
6. PARTINEN M, JAMIESON A, GUILLEMINAULT C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*, v. 94, n. 6, p. 1200–1204, 1988.
7. SHEPARD JW JR. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*, v. 13, n. 3, p. 437–458, 1992.
8. TILKIANAG, GUILLEMINAULT C, SCHROEDER JS, LEHRMAN KL, SIMMONS FB, DEMENT WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med*, v. 85, n. 6, p. 714–719, 1976.
9. 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*, v. 99, n. 1, p. 106–109, 1997.
10. ZIEGLER MG, NELESEN R, MILLS P, ANCOLI-ISRAEL S, KENNEDY B, DIMSDALE JE. Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep*, v. 20, n. 3, p. 224–231, 1997.
11. CARLSON JT, RANGEMARK C, HEDNER JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens*, v. 14, n. 5, p. 577–584, 1996.
12. PEPPARD PE, YOUNGT, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, n. 19, p. 1378–1384, 2000.
13. LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, v. 320, n. 7233, p. 479–482, 2000.
14. AKASHIBA T, KURASHINA K, MINEMURA H, YAMAMOTO H, HORIE T. Daytime hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*, v. 34, n. 6, p. 528–532, 1995.
15. PANKOW W, NABE B, LIESA, KOHL FV, LOHMANN FW. Influence of obstructive sleep apnoea on circadian blood pressure profile. *J Sleep Res*, v. 4, p. S102–S106, 1995.
16. WHITE J, CATES C, WRIGHT J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 2, CD001106, 2002.
17. HLA K, SKATRUD J, FINN L, PALTA M, YOUNG T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*, v. 122, n. 4, p. 1125–1132, 2002.
18. RAUSCHER H, FORMANEK D, POPP W, ZWICK H. Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, v. 48, n. 5, p. 529–533, 1993.
19. HEDNER J, DARPO B, EJNELL H, CARLSON J, CAIDAHL K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J*, v. 8, n. 2, p. 222–229, 1995.
20. ENGLEMAN HM, KINGSHOTT RN, WRAITH PK, MACKAY TW, DEARY IJ, DOUGLAS NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 159, n. 2, p. 461–467, 1999.
21. SANNER B, TEPEL M, MARKMANN A, ZIDEK W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypert*, v. 15, n. 3, p. 251–257, 2002.
22. WILCOX I, GRUNSTEIN RR, HEDNER JA, DOYLE J, COLLINS FL, FLETCHER PJ *et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 16, n. 6, p. 539–544, 1993.
23. MAYER J, BECKER H, BRANDENBURG U, PENZEL T, PETER JH, VON WICHERT P. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology*, v. 79, n. 2, p. 84–92, 1991.
24. FACCENDA JF, MACKAY TW, BOON NA, DOUGLAS NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, n. 2, p. 344–348, 2001.
25. JENNUM P, WILDSCHIODTZ G, CHRISTENSEN NJ, SCHWARTZ T. Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens*, v. 2(11 Pt 1), p. 847–852, 1989.
26. BECKER H, JERRENTROP A, PLOCH T, GROTE L, PENZEL T, SULLIVAN C *et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, n. 1, p. 68–73, 2003.
27. LOGANA, TKACOVA R, PERLIKOWSKI S, LEUNG R, TISLERA, FLO-RAS J *et al.* Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*, v. 21, n. 2, p. 241–247, 2003.
28. PEPPERELL J, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N, MULLINS R, JENKINSON C, STRADLING J *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, v. 359, n. 9302, p. 204–210, 2002.
29. GUILLEMINAULT C, SUZUKI M. Sleep-related hemodynamics and hypertension with partial or complete upper airway obstruction during sleep. *Sleep*, v. 15(6 suppl.), p. S20–S24, 1992.
30. SUZUKI M, OTSUKA K, GUILLEMINAULT C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, v. 16, n. 6, p. 545–549, 1993.
31. ENGLEMAN HM, GOUGH K, MARTIN SE, KINGSHOTT RN, PADFIELD PL, DOUGLAS NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers”. *Sleep*, v. 19, n. 5, p. 378–381, 1996.
32. DIMSDALE JE, LOREDO JS, PROFANT J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*, v. 35(1 Pt 1), p. 144–147, 2000.
33. PLANES C, FOUCHER A, LEROY M, DARTOIS N, JUSTE K, BAILLART O *et al.* Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep*, v. 22, n. 4, p. 507–513, 1999.
34. KRAICZI H, HEDNER J, PEKER Y, GROTE L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 161, n. 5, p. 1423–1428, 2000.
35. MAYER J, WEICHLER U, HERRES-MAYER B, SCHNEIDER H, MARX U, PETER JH. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 16, n. 6, p. 952–961, 1990.
36. WEICHLER U, HERRES-MAYER B, MAYER J, WEBER K, HOFFMANN R, PETER JH. Influence of antihypertensive drug therapy on sleep pattern and sleep apnea activity. *Cardiology*, v. 78, n. 2, p. 124–130, 1991.
37. KANTOLA I, RAUHALA E, ERKINJUNTTI M, MANSURY L. Sleep disturbances in hypertension: a double-blind study between isradipine and metoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 18, n. 3, p. S41–45, 1991.
38. PELTTARI L, RAUHALA E, KANTOLA I. Effects of antihypertensive medication on hypertension in patients with sleep apnoea. *Blood Press Suppl*, v. 2, p. 88–91, 1994.

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica

Uma nova forma de hipertensão secundária

Autores:

Luciano Ferreira Drager*

Geraldo Lorenzi-Filho

Eduardo Moacyr Krieger

*Unidade de Hipertensão e Laboratório do Sono da
Disciplina de Pneumologia – Instituto do Coração
(InCor), Universidade de São Paulo*

Resumo

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) acomete em torno de 2% das mulheres e 4% dos homens adultos, segundo estudos de prevalência na população geral que utilizam questionários ou polissonografia. Nos últimos anos, o interesse no estudo da SAOS tem se voltado para sua identificação como um fator de risco para várias doenças, especialmente a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Estudos sugerem que a elevada cifra de 40% dos pacientes com HAS apresenta SAOS.

Recentemente, resultados de coortes prospectivas sugerem de forma clara o papel da SAOS como fator causal no surgimento da HAS, independentemente de outros fatores. Em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento, a SAOS pode constituir uma das causas de ausência de resposta ao tratamento anti-hipertensivo. Seria altamente recomendável o estudo do sono em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento que tenham sinais e sintomas, bem como fatores de risco compatíveis com o diagnóstico de SAOS.

*Endereço para correspondência:

Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração –
InCor–HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 2º andar, Bloco II, s. 8
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5391
Fax: (11) 3069-5048
E-mail: luciano.drager@incor.usp.br

Introdução

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é parte de um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono e que incluem ronco, resistência aumentada das vias aéreas superiores (aumento do esforço respiratório sem apnéia ou hipopnéia), hipopnéias e apnéia obstrutiva do sono propriamente dita. Caracteriza-se pela obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono¹. Apresenta-se como uma obstrução funcional de caráter recorrente das vias aéreas superiores, resultando em períodos de pausas respiratórias por pelo menos dez segundos (apnéias), redução transitória e incompleta do fluxo de ar em pelo menos 50% do fluxo aéreo basal (hipopnéias), dessaturação de oxihemoglobina, despertares freqüentes e sonolência diurna^{1,2}.

Embora os casos iniciais tenham sido descritos em homens obesos de meia-idade³⁻⁴, as mulheres respondem hoje por um terço dos casos⁵, e não é incomum observar casos de pacientes com índices de massa corporal normais, especialmente idosos⁶ e no sudoeste da Ásia⁷.

O diagnóstico clínico isolado da SAOS tem baixa sensibilidade (50%–60%) e baixa especificidade (63% a 70%)⁸, mas freqüentemente é usado como forma de triagem de pacientes de risco. Uma das formas mais utilizadas de rastreamento clínico de pacientes com suspeita de SAOS consiste na utilização do questionário de Berlim⁹. Esse questionário validado tem perguntas em três domínios principais: caracterização dos roncos; sonolência e fadiga; presença de obesidade ou de hipertensão. Pacientes com sintomas persistentes em pelo menos dois dos três domínios são considerados de alto risco para SAOS, apresentando uma sensibilidade de 86%, uma especificidade de 77% e um valor preditivo positivo de 89%. A escala de sonolência de Epworth¹⁰, que quantifica o grau de sonolência, constitui outra forma de rastrear pacientes com suspeita de SAOS, visto que a sonolência excessiva diurna é um dos sintomas típicos da síndrome (tabela 1).

Entre os fatores associados à SAOS citam-se história familiar, obesidade, aumento da circunferência cervical, aumento da relação cintura/quadril, hipotireoidismo, diabetes, acromegalia, insuficiência renal crônica, gravidez e roncos¹¹.

A polissonografia é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da SAOS, apresentando sensibilidade e especificidade próximas de 95%¹². Constitui-se na monitorização do sono do paciente utilizando-se eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e freqüência cardíaca¹³. Considera-se que um paciente seja portador de SAOS quando o chamado índice de apnéia-hipopnéia (IAH = soma dos dois fenômenos que ocorrem por hora de sono) for igual ou maior que 5 eventos por hora¹⁴.

TABELA 1

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

SITUAÇÃO DE SONOLÊNCIA

(soma dos escores para cada situação de sonolência)

- Sentado e lendo
- Assistindo à televisão
- Sentado em um lugar público (por exemplo, cinema)
- Como um passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar
- Deitado à tarde, quando as circunstâncias permitem
- Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)
- Sentado e conversando com alguém
- Dirigindo um carro, enquanto pára por poucos minutos ao pegar trânsito intenso

ESCALA

ESCORE

Nenhuma chance de cochilar	0
Leve chance de cochilar	1
Moderada chance de cochilar	2
Alta chance de cochilar	3

Se a soma for $\geq 9^*$: sonolência excessiva diurna que requer investigação.

*Causas comuns são a SAOS, privação de sono e outros distúrbios do sono.

A SAOS é considerada leve quando o IAH está entre 5 e 15 eventos por hora de sono, moderada quando o IAH está entre 16 e 30 eventos por hora de sono e grave quando o IAH for maior que 30 eventos por hora de sono¹⁵.

A prevalência da SAOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, do sexo, do país, da metodologia aplicada e do critério empregado para o diagnóstico¹⁶. Estima-se que, nos Estados Unidos, 2% das mulheres e 4% dos homens adultos tenham apnéia do sono sintomática^{17,18}. Chama a atenção a alta prevalência de SAOS entre os pacientes hipertensos. Um estudo encontrou 40% de SAOS em tais pacientes¹⁹.

Nos últimos anos, o interesse no estudo da SAOS tem se voltado para sua identificação como um fator de risco independente para o surgimento de outras doenças, particularmente a hipertensão arterial²⁰⁻²⁴, e já há dados suficientes para considerar a SAOS uma causa identificável de hipertensão arterial secundária²⁵, como veremos adiante.

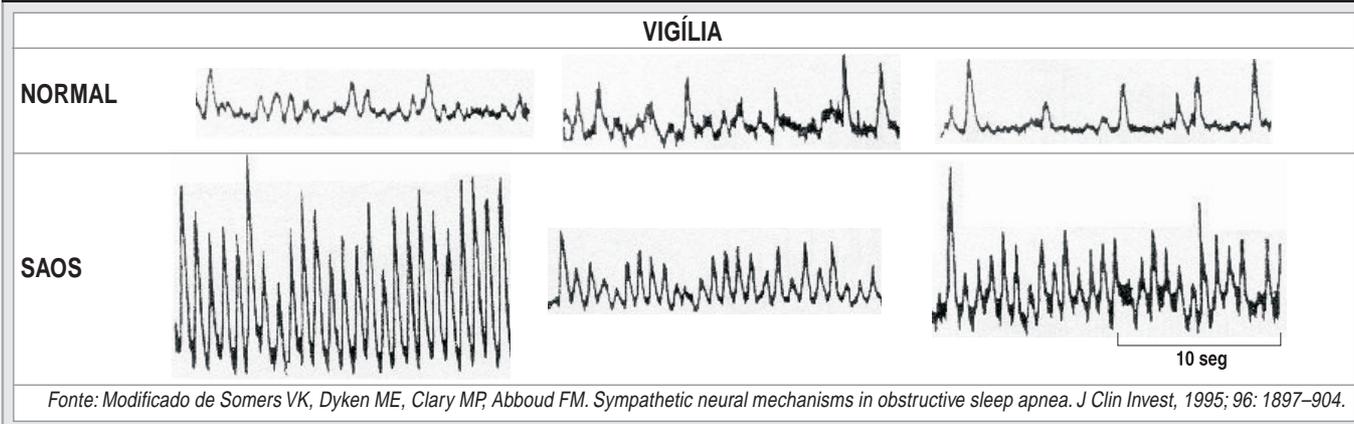
Fisiopatologia da HAS na SAOS

As conseqüências agudas da apnéia, incluindo hipoxemia, hipercapnia, despertar repetido e aumento da negatividade da pressão intratorácica, podem afetar a regulação da pressão arterial por mecanismos neurais e humorais¹⁸. Há evidências de que pacientes com SAOS têm atividade simpática aumentada²⁶⁻²⁸, diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e água. Esses fatores podem contribuir para a elevação da pressão arterial²⁹⁻³². Durante os períodos de apnéia ocorrem hipoxemia e acidose que estimulam os quimiorreceptores periféricos, causando vasoconstrição e conseqüente aumento da resistência vascular periférica³³.

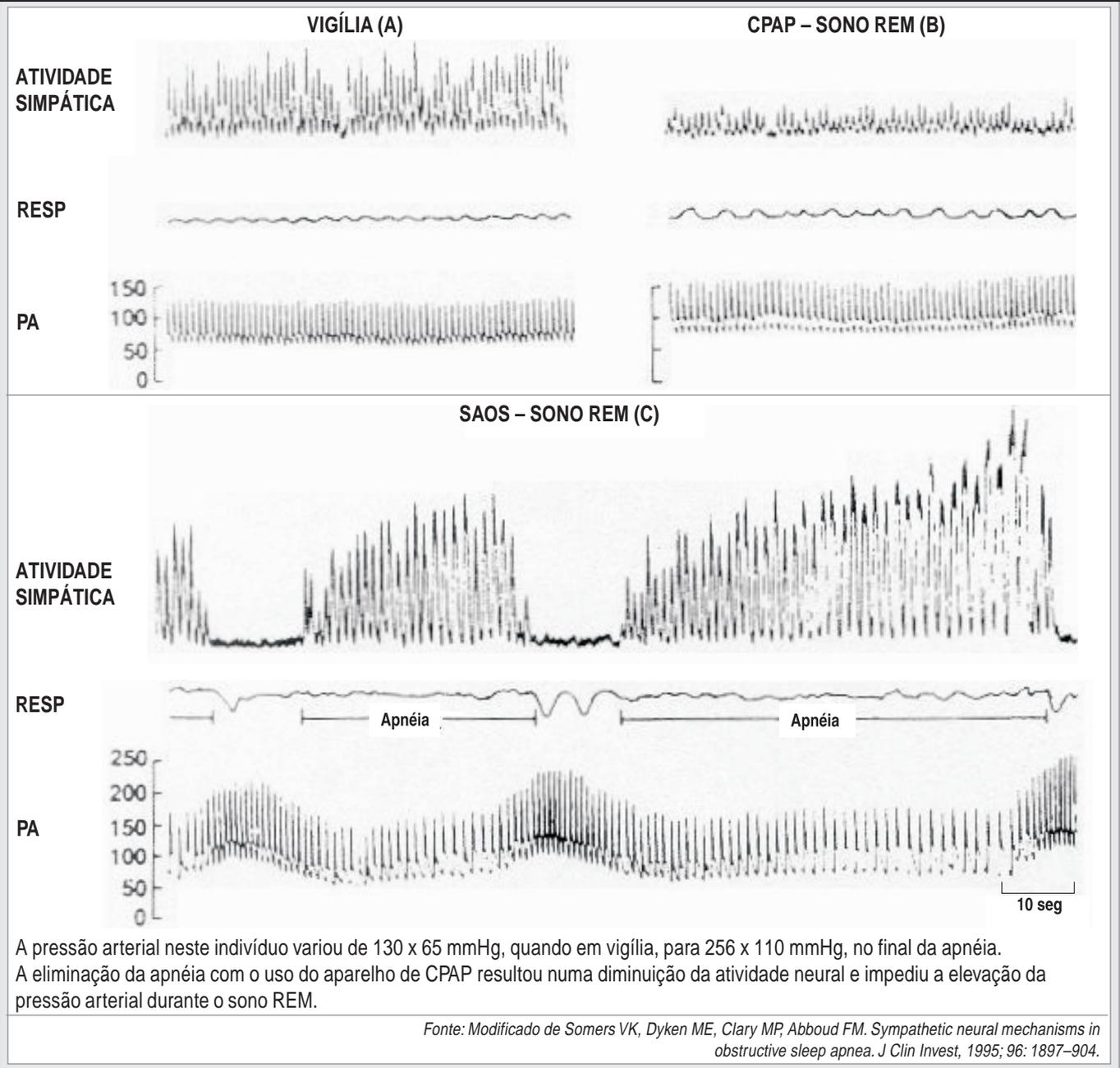
Apesar de os mecanismos não serem completamente conhecidos, observa-se que percentagem significativa dos indivíduos com SAOS permanece hipertensa durante o dia como conseqüência da manutenção de uma elevada atividade simpática também no período de vigília²⁷. Nesse sentido, há trabalhos demonstrando que pacientes com SAOS e HAS têm níveis séricos de catecolaminas persistentemente elevados³⁴⁻³⁶. Somers e colaboradores²⁶ estudaram mecanismos simpáticos neurais em dez pacientes com apnéia do sono, através da monitorização da pressão arterial, atividade simpática (medida através da microneurografia) e polissonografia. Comparando-se os dados com aqueles obtidos com o grupo controle, os pacientes com SAOS tinham maior atividade neural até mesmo quando acordados (figura 1). A média da pressão arterial nesses indivíduos foi de $92 \pm 4,5$ mmHg durante a vigília, alcançando picos de 116 ± 5 no estágio II do sono e 127 ± 7 mmHg no sono REM ($p < 0,001$). Essa elevação da pressão

FIGURA 1

ATIVIDADE SIMPÁTICA NEURAL DURANTE A VIGÍLIA EM PESSOAS NORMAIS E EM PACIENTES COM SAOS ($P < 0,001$)



REGISTRO DE ATIVIDADE SIMPÁTICA, RESPIRAÇÃO E PRESSÃO ARTERIAL EM UM MESMO PACIENTE COM SAOS, MOSTRANDO A ELEVADA ATIVIDADE SIMPÁTICA QUE JÁ OCORRE NA VIGÍLIA (A), COM INCREMENTOS SIGNIFICATIVOS DURANTE O SONO REM (B), E O EFEITO DO CPAP SOBRE A ATIVIDADE SIMPÁTICA (C)



arterial foi coincidente com um significativo aumento da atividade simpática nessas fases do sono²⁶ (figura 2).

Por outro lado, há estudos demonstrando que a adaptação à hipoxemia pode alterar os quimiorreceptores periféricos, a sensibilidade central à hipóxia, além de levar a maior quimiossensibilidade periférica, resultando em hipertensão mantida³⁷. Como um verdadeiro ciclo vicioso, o aumento repetitivo da pressão arterial pode alterar a sensibilidade barorreflexa, permitindo um alto nível de atividade simpática até mesmo durante o sono.

Estudos prospectivos

Os primeiros relatos da literatura sobre associação entre SAOS e HAS foram baseados em estudos seccionais, que não permitiam estabelecer uma relação causal entre essas duas doenças. Muitos desses estudos utilizavam métodos ainda não validados para o diagnóstico definitivo da SAOS, como a sinotomatologia ou a oximetria de pulso³⁸⁻⁴⁴. Posteriormente, trabalhos utilizando a polissonografia trouxeram maior acurácia

para o diagnóstico da apnéia do sono^{18,20,45,46} como fator causal para o aparecimento da HAS.

Outros aspectos a serem observados nos estudos são os vieses de confusão, como idade, sexo masculino, obesidade, tabagismo e alcoolismo, que são fatores de risco comuns para hipertensão arterial e síndrome da apnéia do sono. Assim, para estabelecer uma relação entre as duas alterações, os estudos devem incorporar uma análise multivariada, englobando todos esses fatores^{18,41,47,48}.

Peppard e colaboradores²¹ realizaram estudo prospectivo em 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de Wisconsin. Todos os participantes responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Realizou-se análise multivariada com ajuste de outros fatores de risco para doença cardiovascular, como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presente no início do estudo. Após seguimento de quatro anos mostrou-se uma associação causal entre presença de SAOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento, que foi independente de outros fatores de risco. Adicionalmente os autores observaram uma relação dose-resposta entre o índice apnéia-hipopnéia e o risco de aparecimento da hipertensão arterial (tabela 2).

TABELA 2

RAZÃO DE CHANCES AJUSTADO PARA HIPERTENSÃO, DE ACORDO COM O ÍNDICE DE APNÉIA-HIPOPNÉIA BASAL

Índice apnéia-hipopnéia	Razão de chances ajustada para hipertensão, fatores de risco não-modificáveis, hábitos de vida, uso de álcool e tabagismo
0 eventos/hora de sono	1,0
0,1 – 4,9 eventos/hora de sono	1,42 (1,13–1,78)
5,0 – 14,9 eventos/hora de sono	2,03 (1,29–3,17)
> 15 eventos/hora de sono	2,89 (1,46–5,64)
p por tendência	0,002

Fonte: Modificado de Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1378–84.

Estudo prospectivo recente de Lavie e colaboradores²², com seguimento de dez anos em 2.677 adultos com idades entre 20–85 anos encaminhados a um centro de referência com suspeita de SAOS, mostrou mais evidências a favor dessa associação. Utilizando dados de anamnese, demográficos e antropométricos, medidas da pressão arterial e polissonografia, os autores mostraram, através de análise univariada, regressão linear múltipla e regressão logística múltipla, que a apnéia do sono contribui significativamente para o aparecimento da hipertensão, independentemente de outros fatores de risco para doença cardiovascular. Cada episódio de apnéia adicional por hora de sono aumentava o risco de aparecimento de hipertensão em cerca de 1%, valor que aumentava para 13% a cada

10% da diminuição da saturação de oxigênio. Os autores concluem que seria interessante pesquisar ativamente a SAOS nos pacientes diagnosticados como hipertensos essenciais, principalmente na presença de alguns fatores de risco sugestivos. Essa mesma conclusão é compartilhada por revisões do tratamento de pacientes com hipertensão refratária⁴⁹, em que a apnéia do sono constitui uma das causas expressivas de ausência de resposta ao tratamento. Seria recomendável, portanto, a realização de um rastreamento para SAOS em pacientes com hipertensão não-responsiva ao tratamento e que tenham sinais e sintomas, bem como fatores de risco, para apnéia do sono.

Outro estudo importante é o “Sleep Heart Health Study”²⁴, uma coorte prospectiva iniciada em 1995, utilizando pacientes de outras coortes já estabelecidas (incluindo pacientes de Framingham e de outras coortes famosas) para estudo de mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com SAOS comparados com controles sem SAOS. Os 6.132 participantes foram submetidos a polissonografia e seguidos por três anos. Os primeiros resultados mostraram uma incidência aumentada de hipertensão arterial, comparando-se pacientes com índice de apnéia-hipopnéia maior que 30 em relação aos com índice menor que 15, independentemente de outros fatores de risco (p = 0,005).

Tratamento

SAOS

É bem conhecido que o comprometimento anatômico constitui um dos determinantes primários para o fechamento das vias aéreas na SAOS⁵⁰. Diversos fatores relacionados a anatomia craniofacial, hipertrofia muscular e aumento dos tecidos moles por deposição de gordura podem predispor ao colapso das vias aéreas durante o sono. A perda de peso está em geral associada à melhora da SAOS e, apesar de eficaz, é de baixa adesão. Devemos também lembrar que cerca de 70% dos pacientes com SAOS são obesos, restando portanto uma significativa parcela em que a perda de peso não ajuda no tratamento. O uso de álcool e sedativos relaxa a musculatura das vias aéreas superiores e pode agravar ou mesmo levar à SAOS⁵¹ e, portanto, deve ser evitado. Em alguns casos, a obstrução da via aérea é dependente da posição supina, sendo o decúbito lateral a posição mais indicada para o sono⁵¹.

A terapia farmacológica tem um papel limitado no tratamento da SAOS⁵², não se comprovando a eficácia de qualquer medicamento⁵³. Entre as drogas mais citadas estão os antidepressivos tricíclicos (supressores do sono REM) e agentes serotoninérgicos que podem diminuir os índices de apnéia e hipopnéia no sono não-REM.

Dispositivos intra-orais promovem estabilização do queixo, da língua e do palato mole, resultando na abertura do espaço faríngeo, e podem ser uma opção no tratamento da síndrome da apnéia do sono, principalmente nos casos leves a moderados⁵⁴.

O tratamento cirúrgico da síndrome da apnéia do sono, incluindo a uvulopalatofaringoplastia, glossectomia a laser, osteotomia mandibular inferior, entre outros procedimentos⁵⁵, tem eficácia limitada. A traqueostomia é efetiva e pode ser

indicada nos casos graves, porém é pouco utilizada na prática em função dos inconvenientes impostos ao paciente.

O tratamento de escolha na SAOS é o uso da pressão positiva contínua (CPAP) administrada durante a noite por máscara nasal⁵⁶. A CPAP previne o fechamento e estreitamento das vias aéreas durante o sono. A pressão ideal pode ser estimada pelo uso da polissonografia, através da redução do índice apnéia-hipopnéia⁵⁷.

Tratamento da HAS em pacientes com SAOS

O tratamento da HAS em pacientes portadores de SAOS deve seguir particularidades do tratamento específico de uma hipertensão secundária. Entretanto, existem estudos que enfocam o tratamento farmacológico da HAS em pacientes com SAOS não-tratados. Dessa forma, estudos com beta-bloqueadores, como o celiprolol⁵⁸, enzimas de conversão da angiotensina⁵⁹ e comparação de drogas⁶⁰ tentam mostrar benefícios de uma ou outra classe, com a justificativa de que diminuam a pressão arterial diurna sem afetar o padrão do sono, a despeito da persistência das apnéias durante o sono. Portanto, esses medicamentos anti-hipertensivos não corrigem os distúrbios do sono, devendo-se iniciar uma abordagem dirigida para o tratamento da apnéia do sono como um fator de risco para a hipertensão, e não simplesmente tratar a HAS.

Baseados nesse conceito, recentes trabalhos utilizaram o aparelho de CPAP como forma de avaliar seu benefício sobre a HAS em pacientes com SAOS⁶¹⁻⁶³. Becker HF e colaboradores estudaram 60 pacientes com SAOS moderada e grave, randomizando para receberem CPAP efetiva ou subterapêutica (com pressão ineficaz para corrigir a obstrução das vias aéreas durante o sono). Observou-se que a pressão arterial média foi reduzida, tanto no período diurno quanto noturno, em cerca de 10 mmHg com o tratamento efetivo de CPAP, fato esse não-observado no grupo CPAP subterapêutico ($p = 0,01$)⁶¹. Apesar de esse valor não parecer significativo, uma queda de

cerca de 10 mmHg na pressão arterial média corresponde a uma redução de riscos de eventos coronarianos de 37% e de acidente vascular cerebral de 56%⁶⁴.

Perspectivas

Sem dúvida nenhuma, as pesquisas sobre a SAOS têm despertado a curiosidade do mundo para a importância dos distúrbios do sono no ritmo circadiano e a implicação sobre o aparecimento de doenças cardiovasculares⁶⁵. Os progressos obtidos até o momento possibilitaram uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e, a partir daí, a proposição de tratamentos eficazes.

Contudo, uma das principais atenções nos últimos tempos tem sido o enfoque dado ao papel da genética na SAOS, já que, em uma família que tem um indivíduo com a síndrome, a chance de outros indivíduos estarem acometidos é em torno de 30% a 58%⁶⁶⁻⁶⁸, porcentagem muito superior à da população geral¹⁷. Essa agregação familiar é independente da obesidade⁶⁶, e tem sido destacado o papel da perda do tônus simpático nas fases iniciais do sono, quando ocorre a apnéia⁶⁹. Novos estudos são necessários para avaliar a presença de polimorfismos genéticos em genes candidatos que estão associados a uma maior agregação familiar desses pacientes.

Conclusão

A associação causal da SAOS com a HAS tem ganhado notoriedade na literatura com o surgimento de trabalhos prospectivos utilizando polissonografia em um grande número de pacientes. Os dados atuais permitem considerar a síndrome da apnéia do sono uma causa secundária de hipertensão arterial. Os pacientes com hipertensão arterial e fatores de risco para apnéia do sono devem ser devidamente investigados, uma vez que a não-identificação do distúrbio do sono pode contribuir para o fracasso terapêutico no tratamento da hipertensão arterial.

Referências bibliográficas

1. MALHOTRA A, WHITE DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, v. 360, p. 237-245, 2002.
2. FLEMONS WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, v. 347, p. 498-504, 2002.
3. GUILLEMINAULT C, ELDRIDGE FL, DEMENT WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*, v. 181, p. 856-858, 1973.
4. BLOCKAJ, BOYSEN PG, WYNNE JW, HUNT LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal: a strong male predominance. *N Engl J Med*, v. 300, p. 513-517, 1979.
5. EDWARDS N, WILCOX I, SULLIVAN CE. Sleep apnea in women. *Thorax*, v. 53, suppl. 3, p. S12-15, 1998.
6. NEWMAN AB, NIETO FJ, GUIDRY U *et al*. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, v. 154, p. 50-59, 2001.
7. IP MS, LAM B, LAUDER IJ *et al*. A community study of sleep-disordered in middle-aged chinese men in Hong Kong. *Chest*, v. 119, p. 62-69, 2001.
8. REDLINE S, STOHL KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*, v. 19, p. 1-19, 1998.
9. NETZER NC, STOOHS RA, NETZER CM, CLARK K, STROHL KR. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, v. 131, p. 485-491, 1999.
10. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, v. 22, p. 667-689, 1999.
11. DEALBERTO MJ, FERBER C, GARMA L *et al*. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*, v. 105, p. 1753, 1994.
12. GEORGE CFP. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 41, n. 5, p. 355-366, 1999.
13. WHITTLE AT, FINCH SP, MORTIMORE IL *et al*. Use of home sleep studies for diagnosis of the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax*, v. 52, 1068-1073, 1997.
14. CHERVIN RD, GUILLEMINAULT C. Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin*, v. 14, n. 3, p. 583-609, 1996.
15. CARTWRIGHT R. Obstructive sleep apnea: a sleep disorder with major effects on health. *Dis Mon*, v. 47, n. 4, p. 109-147, 2001.
16. DRAGER LF, LADEIRA RT, BRANDÃO-NETO RA, LORENZI-FILHO G, BENSEÑOR IM. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, n. 5, p. 531-536, 2002.
17. YOUNG T, PALTA M, DEMPESSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, v. 328, p. 1230-1235, 1993.

18. YOUNG T, PEPPARD P, PALTA M *et al*. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 1746–1752, 1997.
19. WORSNOP C J, NAUGHTON M T, BARTER C E, MORGAN T O, ANDERSONAL, PIERCE R J. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 157, n. 1, p. 111–115, 1998.
20. HLA K M, YOUNG T B, BIDWELL T *et al*. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*, v. 120, p. 382–388, 1994.
21. PEPPARD P, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, v. 342, p. 1378–1384, 2000.
22. LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, v. 320, p. 479–482, 2000.
23. FLETCHER E C. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theories. *Am J Med*, v. 98, p. 118–128, 1995.
24. NIETO F J, YOUNG T, LIND B *et al*. Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, v. 283, p. 1829–1836, 2000.
25. CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R *et al*. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
26. SOMERS V K, DYKEN M E, CLARY M P, ABOUD F M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, v. 96, p. 1897–1904, 1995.
27. NARKIEWICZ K, SOMERS V K. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*, v. 15, p. 1613–1619, 1997.
28. NARKIEWICZ K, VAN DE BORNE P J H, COOLEY R L, DYKEN M E, SOMERS V K. Sympathetic activity in obese subjects with or without obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 98, p. 772–776, 1998.
29. CARLSON J T, HEDNER J, SELLGREN J, ELAM M, WALLIN B G. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 103, p. 1763–1768, 1993.
30. CARLSON J T, HEDNER J, ELAM M, SELLGREN J, WALLIN B G. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 154, p. 1490–1496, 1996.
31. HEDNER J A, WILCOX I, LAKS L, GRUNSTEIN R R, SULLIVAN C E. A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, v. 146, p. 1240–1245, 1992.
32. RODESTEIN D O, D'ODEMONT J P, PIETERS T, AUBERT-TULKENS G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, v. 145, p. 1367–1371, 1992.
33. COLEMAN J. Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am*, v. 32, n. 2, p. 223–234, 1999.
34. FLETCHER E C, MILLER J, SCHAAF J W, FLETCHER J G. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep*, v. 10, p. 35–44, 1987.
35. MARRONE O, RICCOBONO L, SALVAGGIO A, MIRABELLA A, BONANNO A, BONSIGNORE M R. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 103, p. 722–727, 1993.
36. DIMSDALE J E, COY T, ZIEGLER M G, ANCONI-ISRAEL S, CLAUSEN J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep*, v. 18, p. 377–381, 1995.
37. GARCÍA RÍO F, RACIONERO M A, PINO J M *et al*. Sleep apnea and hypertension. *Chest*, v. 117, n. 5, p. 1417–1425, 2000.
38. KOSKENVUO M, SARNA S, PARTINEN M *et al*. Snoring as a risk factor for hypertension and *angina pectoris*. *Lancet*, v. 1, p. 863–866, 1985.
39. MILLMAN R P, REDLINE S, CARLISLE C *et al*. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 99, p. 861–866, 1991.
40. NORTON P G, DUNN E V. Snoring as a risk factor disease: an epidemiologic survey. *BMJ*, v. 291, p. 630–633, 1985.
41. OLSON L G, KING M T, HENSLEY M J *et al*. A community study of snoring and sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 711–716, 1995.
42. SCHMIDT-NOWARA W W, COULTAS D, WIGGINS C *et al*. Snoring in a hispanic-american population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med*, v. 150, p. 597–601, 1990.
43. STRADLING J R, CROSBY J H. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice. *BMJ*, v. 300, p. 75–79, 1990.
44. YOUNG T, FINN L, HLA K M *et al*. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep*, v. 19, p. S202–S205, 1996.
45. CARLSON J T, HEDNER J, EJNELL H, PETERSON L E. High prevalence hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 72–77, 1994.
46. LAVIE P, YOFFE N, BERGER I, PELED R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 103, p. 717–721, 1993.
47. LEVINSON P D, MILLMAN R P. Causes and consequences of blood pressure alterations and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, v. 151, p. 455–462, 1991.
48. HU F B, WILLETTC W C, MANSON J E *et al*. A prospective study of snoring and risk of hypertension and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol*, v. 150, p. 806–816, 1999.
49. OPARIL S, CALHOUN D A. Managing the patient with hard-to-control hypertension. *Am Fam Physician*, v. 57, n. 5, p. 1007–1014, 1019–1020, 1998.
50. BRADLEY T D, BROWN J G, GROSSMAN R F *et al*. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, v. 315, p. 1327–1331, 1986.
51. HUDGEL D W. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest*, v. 101, p. 541–549, 1992.
52. HENDERSON I I J H, STROLLO P J JR. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 41, n. 5, p. 377–386, 1999.
53. HUDGEL D W, THANAKIYCHARU S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 158, p. 691–699, 1998.
54. SCHMIDT-NOWARA W W, LOWE A, WIGGAND L *et al*. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*, v. 18, p. 501–510, 1995.
55. POWELL N B, RILEY R W, ROBINSON A. Surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med*, v. 19, n. 1, p. 77–86, 1998.
56. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March, 1994. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 150, p. 1738–45, 1994.
57. RAPOPORT D M. Methods to stabilize the upper airway using positive pressure. *Sleep*, v. 19, p. S123–130, 1996.
58. PLANES C, FOUCHER A, LEROY M *et al*. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep*, v. 22, n. 4, p. 507–513, 1999.
59. GROTE L, HEITMANN J, KÖHLER U *et al*. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition (cilazapril) on blood pressure recording in hypertensive obstructive sleep apneic patients. *Blood Press*, v. 6, n. 4, p. 235–241, 1997.
60. KRAICZI H, HEDNER J, PEKER Y, GROTE L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 161, n. 5, p. 1423–1428, 2000.
61. BECKER H F, JERRETRUPA, PLOCH T *et al*. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, p. 68–79, 2003.
62. PEPPERELL J C T, RAMDASSINGH-DOW S, CROSTHWAITE N *et al*. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet*, v. 359, p. 204–210, 2001.
63. PANKOW W, LIES A, NABE B, BECKER H F, PLOCH T, LOHMANN F W. Continuous positive airway pressure lowers blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Somnologie*, v. 7, p. 17–22, 2003.
64. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J *et al*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, v. 335, p. 765–774, 1990.
65. WHITE D P. A look toward the future. *Otolaryngol Clin North Am*, v. 32, p. 357–361, 1999.
66. REDLINE S, TISHLER P V, TOSTESON T D *et al*. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, p. 682–687, 1995.
67. REDLINE S, TOSTESON T D, TISHLER P V *et al*. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis*, v. 145, p. 440–444, 1992.
68. PILLAR G, LAVIE P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 151, p. 688–691, 1995.
69. STROHL K P, SAUNDERS N A, FELDMAN N T, HALLETT M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med*, v. 299, p. 969–973, 1978.