

DANIEL CASTANHO GENTA PEREIRA

Utilidade dos diferentes padrões de descenso noturno da pressão arterial no rastreamento da apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

**SÃO PAULO
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Daniel Castanho Genta

Utilidade dos diferentes padrões de descenso noturno da pressão arterial no rastreamento da apneia obstrutiva do sono / Daniel Castanho Genta Pereira. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Acurácia dos dados 2.Síndromes da apneia do sono 3.Diagnóstico 4.Pressão arterial 5.Monitorização ambulatorial da pressão arterial

USP/FM/DBD-195/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese aos meus pais, Victor Celso Pereira e Valdinea Genta, referências de caráter, superação e dedicação, por todo o apoio emocional, afetivo e financeiro nesta longa jornada. Minha eterna gratidão pelo esforço e renúncia que fizeram para permitir que seus filhos alcançassem seus objetivos, motivos reais do nosso crescimento pessoal e profissional.

À minha amada esposa, Ana Paula Durante, presente em todas as fases de minha vida como aluno de medicina e médico, companheira e amiga, me apoiou e incentivou nos momentos mais importantes de minha formação pessoal e profissional.

À toda minha família pelo apoio e auxílio nos momentos de dificuldade e pelo incentivo ao estudo e aprimoramento contínuo. Agradeço à minha madrinha, primeira professora particular de matemática, Valderês Genta, pelo importante papel que teve em minha vida como orientadora, professora e segunda mãe.

Aos meus antepassados, avôs e avós, Victor Celso Sócrates Pereira, Waldyr Genta, Dalila Castanho (in memoriam) e Dyla Martins, por propiciarem a unidade familiar necessária e imprescindível para todas as conquistas das gerações subsequentes.

Ao meu amado filho, Lorenzo, fonte de energia e de inspiração.

Aos alunos, residentes e colegas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo por servirem de estímulo e inspiração para o aprimoramento e ensino da Medicina.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luciano Drager, meu orientador e amigo, pelo exemplo de sabedoria, honestidade e profissionalismo. Pesquisador, orientador e médico da mais elevada qualidade, exerce todas as vertentes com excelência impecável. Manifesto minha eterna gratidão pela confiança, paciência e oportunidade de aprendizado ao longo dos últimos cinco anos.

Agradeço a todos os profissionais envolvidos neste longo projeto de pesquisa e a todos os pacientes que confiaram e dedicaram parte de seu precioso tempo neste sonho que se tornou realidade.

Agradeço aos profissionais das Unidades de Hipertensão do InCor HC-FMUSP, setor de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) do InCor HC-FMUSP e Laboratório do Sono do InCor HC-FMUSP por toda a ajuda, paciência e dedicação.

À fisioterapeuta Sofia Fontanello Furlan, por toda a ajuda e dedicação em relação a este projeto de pesquisa, sem a qual a conclusão e refinamento não seriam possíveis.

Ao bolsista de Iniciação Científica e graduando de Medicina da FMUSP, Daniel Queiroz Omote que participou ativamente ajudando em diversas etapas do projeto.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos Epidemiológicos da AOS.....	3
1.2 Fisiopatologia da AOS: Implicações para a HAS	5
1.2.1 Ativação neuro-humoral	6
1.2.2 Alteração do quimiorreflexo	7
1.2.3 Alteração do barorreflexo	8
1.2.4 Disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial	8
1.2.5 Ativação do sistema renina angiotensina-aldosterona	9
1.3 Apresentação clínica da AOS.....	10
1.4 Método Diagnóstico e Ferramentas de Triagem.....	12
1.5 Padrão de Comportamento da PA na AOS.....	15
1.6 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	16
1.6.1 Histórico	16
1.6.2 Capacidade preditora de desfechos da MAPA.....	19
1.6.3 Descenso noturno da pressão arterial.....	21
2 OBJETIVOS	27
2.1 Primário	28
2.2 Secundários	28
3 MÉTODOS.....	29
3.1 Avaliação Clínica	30
3.2 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	33
3.3 Estudo do Sono Domiciliar - Poligrafia Portátil	34
3.4 Avaliação Clínica do Sono	36
3.4.1 Questionário de Berlim	36
3.4.2 NoSAS Escore	37
3.4.3 Escala de sonolência de Epworth.....	37
3.5 Análise Estatística.....	38
4 RESULTADOS.....	40
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÃO	70
7 ANEXOS	72
8 REFERÊNCIAS.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	- Apneia obstrutiva do sono
AUC	- Área sob a curva
BRA	- Bloqueador do receptor de angiotensina
CO ₂	- Gás carbônico
CPAP	- Pressão positiva contínua em vias aéreas
DN	- Descenso noturno
eTFG	- Taxa de filtração glomerular
FC	- Frequência cardíaca
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IAH	- Índice de apneia e hipopneia
IC	- Intervalo de confiança
iECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	- Índice de massa corporal
InCor	- Instituto do Coração
IQR	- Intervalo interquartil
MAPA	- Monitorização ambulatorial da pressão arterial
O ₂	- Oxigênio
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
QB	- Questionário de Berlim
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
SD	- Desvio padrão
SpO ₂	- Saturação periférica de oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Frequência das principais causas de HAS secundária associadas com a hipertensão arterial sistêmica resistente	5
Figura 2-	Monitorização contínua da pressão arterial e da atividade simpática periférica em um paciente com apneia obstrutiva do sono.....	7
Figura 3-	Área sob a curva do NoSAS score e Questionário de Berlim de acordo com os pontos de corte mais utilizados do índice de apneia-hipopneia.....	15
Figura 4-	Dispositivo de avaliação invasiva da pressão arterial sistêmica desenvolvido em Oxford	17
Figura 5-	Medidas de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca avaliadas em dispositivo invasivo de medida da pressão arterial.....	17
Figura 6-	Dispositivo semiautomático Remler	18
Figura 7-	Resumo das fases do protocolo.....	32
Figura 8-	Representação de um exame de poligrafia portátil, oximetria de pulso, cintas torácica e abdominal e cânula nasal	35
Figura 9-	Fluxograma de inclusão de pacientes.....	41
Figura 10 -	Variação da pressão arterial média de sono após 6 meses de tratamento com CPAP	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono	42
Tabela 2 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono.....	46
Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial sistólica	47
Tabela 4 - Características demográficas dos pacientes sob estudo de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial diastólica	49
Tabela 5 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial sistólica	54
Tabela 6 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial diastólica	55

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Frequência de apneia obstrutiva do sono de acordo com os quatro padrões de descenso noturno da pressão arterial definidos pela MAPA57
- Gráfico 2 - Análise de regressão para avaliar a associação independente dos padrões de DN com a apneia obstrutiva do sono.....59
- Gráfico 3 - Curva ROC para o padrão de descenso noturno ausente (reverso) da pressão arterial sistólica, isolado ou em combinação com questionários tradicionais.....60
- Gráfico 4 - Curva ROC para o padrão de descenso noturno ausente (reverso) da pressão arterial diastólica, isolado ou em combinação com questionários tradicionais.....61

RESUMO

Genta-Pereira DC. *Utilidade dos diferentes padrões de descenso noturno da pressão arterial no rastreamento da apneia obstrutiva do sono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma ferramenta útil para auxílio no diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes, destacadamente no contexto da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Alterações no descenso noturno (DN) da pressão arterial (PA) têm sido associados com maior lesão de órgãos-alvo e pior prognóstico. Entre os fatores que potencialmente podem influenciar o DN, destaca-se a apneia obstrutiva do sono (AOS). Em pacientes com AOS, alterações do DN da PA são mais comuns do que em pacientes sem AOS. No entanto, não está claro se os diferentes padrões de alteração do DN são bons preditores para a presença da AOS em uma população de pacientes com indicação de realizarem a MAPA. **Métodos:** Durante o período de um ano foram recrutados de forma consecutiva pacientes adultos com indicação de realizarem a MAPA na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração. Foram excluídos trabalhadores noturnos. Na análise da MAPA, a variação da PA entre os períodos de vigília e sono foi expressa em valores percentuais (média da pressão da vigília – média da pressão do sono/média da pressão da vigília x 100). Seguindo a classificação do comportamento da PA entre os períodos de vigília e sono, foram adotados os seguintes critérios de DN: 1) DN normal (fisiológico): ≥ 10 e $< 20\%$; 2) DN atenuado: ≥ 0 e $< 10\%$; 3) DN ausente ou reverso da PA: $\leq 0\%$; 4) DN acentuado: $\geq 20\%$. No dia seguinte, os pacientes retornavam ao setor de MAPA para a retirada do aparelho sendo orientados a instalarem a monitorização portátil do sono em domicílio. A AOS foi definida por um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica que incluiu a coleta de dados antropométricos, PA e frequência cardíaca. Além disto, todos os pacientes foram avaliados com relação à presença de comorbidades, presença de ronco, além de preencherem os questionários de Berlim e o escore NoSAS para a caracterização em alto ou baixo risco de AOS. Tanto a MAPA quanto a monitorização do sono foram avaliados por diferentes pesquisadores sem o conhecimento dos outros dados. Inicialmente, foi avaliada a frequência da AOS de acordo com o tipo de DN encontrado. Posteriormente, avaliou-se a razão de chances (*odds*) para a

presença da AOS de acordo com os padrões de DN, considerando modelos de ajuste para as principais variáveis de confusão. Por fim, avaliou-se se a presença subjetiva de ronco, o alto risco no questionário de Berlim e o alto risco no escore NoSAS agregava valor em relação ao padrão de DN associado com a AOS. **Resultados:** Foram avaliados 153 pacientes (frequência de AOS: 50,3%). Os pacientes com AOS tinham maiores níveis de PA durante o sono, estavam tomando mais anti-hipertensivos e mais frequentemente usavam drogas anti-hipertensivas durante a noite do que os pacientes sem AOS. Considerando a PA sistólica, a frequência de AOS em pacientes com DN ausente (73,5%) foi maior que em pacientes com DN normal (37,3%), DN acentuado (46,2%) e DN atenuado (49,1%; $P=0,012$). Para a PA diastólica, a AOS foi mais comum em DN atenuado (66,7%) e DN ausente (69,6%) do que em pacientes com DN presente (41,4%) ou DN acentuado (33,3%; $P=0,007$). Na análise de regressão, o padrão de DN ausente da PAS foi independentemente associado à AOS (odds ratio, 3,92; IC 95%, 1,31-11,78). Tanto o DN atenuado quanto o DN ausente da PAD aumentaram a probabilidade de AOS em 2,7 e 3,5 vezes, respectivamente. A presença subjetiva do ronco e o alto risco para os questionários de rastreamento da AOS foram associados a um discreto aumento na acurácia do DN reverso para predizer a AOS. **Conclusões:** Em pacientes com indicação de realizarem a MAPA, o padrão de DN ausente da PA sistólica bem como os padrões de DN atenuado e ausente da PA diastólica foram independentemente associados à presença da AOS.

Descritores: acurácia dos dados; síndromes de apneia do sono; diagnóstico; pressão arterial; monitorização ambulatorial da pressão arterial

ABSTRACT

Genta-Pereira DC. *Utility of the dipping blood pressure patterns in screening obstructive sleep apnea* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina", Universidade de São Paulo; 2019.

Introduction: Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a useful tool for diagnosis, treatment and prognosis of patients, especially in the context of systemic arterial hypertension. Abnormalities in the dipping blood pressure (BP) patterns have been associated with target organ damage and worse prognosis. Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the factors that can potentially influence dipping BP patterns. In patients with OSA, changes in BP dipping pattern are more common than in patients without OSA. However, it is not clear whether the different patterns of BP dipping are good predictors of OSA in a population of patients with clinical indication for performing ABPM. **Methods:** During the one-year period, we recruited consecutive patients with clinical indication for performing ABPM at the Hypertension Unit, Heart Institute. Shift workers were excluded. In the analysis of ABPM, the BP variations between the daytime and nighttime periods were expressed in percentage values (average of the daytime BP - mean of the nighttime BP / mean of the daytime BP x 100). According to the BP daytime and nighttime profiles, were adopted the following dipping BP patterns: 1) Normal Dippers: ≥ 10 and $< 20\%$; 2) Reduced Dippers: ≥ 0 and $< 10\%$; 3) Reverse Dippers: $< 0\%$; 4) Extreme Dippers: $\geq 20\%$. In the following day, the patients returned the ABPM device and were instructed to install a portable sleep monitoring at home. OSA was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events / hour. All patients underwent a clinical evaluation that included anthropometric data, BP and heart rate. In addition, all patients were evaluated for the presence of comorbidities, presence of snoring, in addition to fill the Berlin questionnaires and the NoSAS score for screening OSA. Both ABPM and sleep monitoring were evaluated by different researchers in a blinded way. The frequency of OSA was initially assessed according to the type of dipping BP pattern. Subsequently, the odds ratio was evaluated for the presence of OSA according to each dipping BP pattern adjusting for potential confounding factors. Finally, it was assessed whether the subjective presence of snoring, high risk for OSA by Berlin questionnaire and the high risk for OSA by the NoSAS score added value in relation to the dipping BP pattern associated with OSA. **Results:** We evaluated 153

patients (OSA frequency: 50.3%). Patients with OSA had higher BP levels during sleep, used more antihypertensive drugs and more often used anti-hypertensive drugs at night than patients without OSA. Considering systolic BP, the frequency of OSA in reverse dippers (73.5%) was higher than in normal dippers (37.3%), extreme dippers (46.2%) and reduced dippers (49.1% %, $P=0.012$). For diastolic BP, OSA was more common in reduced dippers (66.7%) and reverse dippers (69.6%) than in normal dippers (41.4%) or extreme dippers (33.3%; $P=0.007$). In the regression analysis, the reverse dipping pattern of the systolic BP was independently associated with OSA (odds ratio, 3.92, 95% CI, 1.31-11.78). Both the reduced dipping and the reverse dipping patterns of the diastolic BP increased the likelihood of OSA by 2.7 and 3.5-fold, respectively. The subjective presence of snoring and the high risk for OSA by screening questionnaires were associated with modest increase in the accuracy of the reverse dipping BP pattern to predict OSA. **Conclusion:** In patients with indication for ABPM, the reverse dipping pattern of the systolic BP as well as the reduced and the reverse dipping patterns of the diastolic BP were independently associated with the presence of OSA.

Descriptors: data accuracy; sleep apnea syndromes; diagnosis; blood pressure; blood pressure monitoring ambulatory

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório caracterizado pela obstrução recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, levando a repetidas pausas respiratórias completas (apneias) ou parciais (hipopneias). As pausas respiratórias estão associadas à hipóxia intermitente, redução da pressão intratorácica durante os esforços respiratórios e despertares frequentes com consequente fragmentação do sono¹.

Observa-se um crescente interesse no estudo da AOS nas últimas décadas, não somente pela epidemia de obesidade e outros fatores de risco relacionados, mas também pelas fortes evidências de que a AOS esteja intimamente relacionada à ocorrência de inúmeras doenças cardiovasculares²⁻⁸. Dentre as doenças cardiovasculares associadas, nota-se que a relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta maior consistência tanto pela maior prevalência desta condição quanto pelo maior número e qualidade das evidências suportando uma relação de causalidade. O conjunto dessas evidências fez com que em 2003, o *VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*⁹ incluísse a AOS como uma nova causa de HAS secundária. As novas versões das Diretrizes Americanas mantiveram esta recomendação¹⁰. Independentemente de ser uma causa

secundária de HAS ou de surgir em um indivíduo que já apresente o diagnóstico de HAS, a AOS parece contribuir diretamente para a ocorrência de lesões de órgãos-alvo e mau controle pressórico por múltiplos potenciais mecanismos detalhados na seção “Fisiopatologia da AOS: implicações para a HAS”.

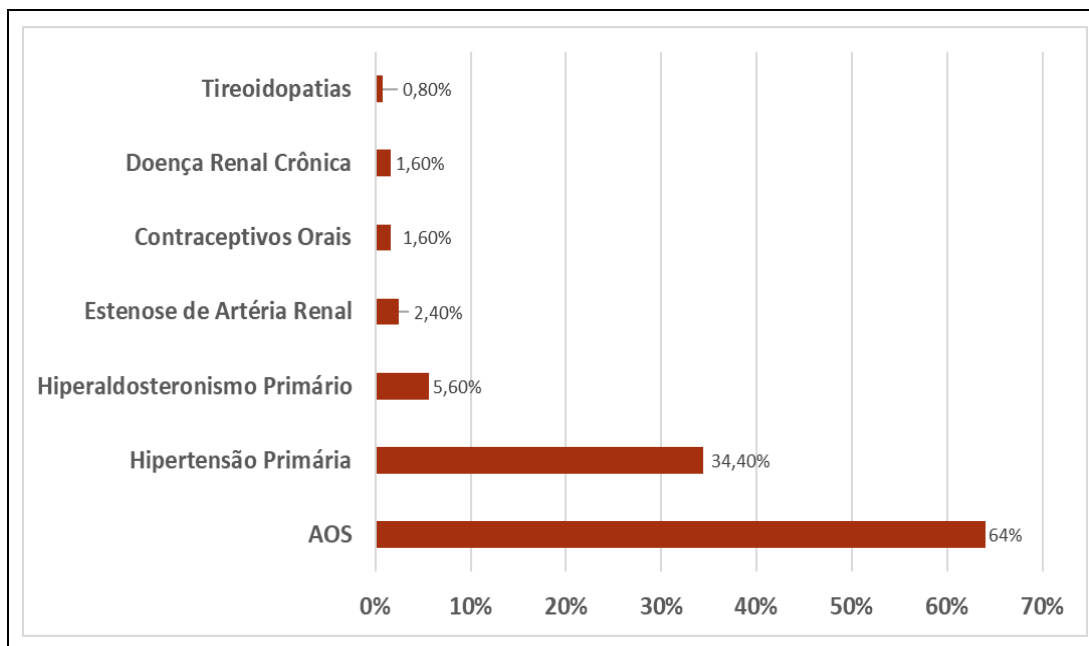
1.1 Aspectos Epidemiológicos da AOS

Dados epidemiológicos oriundos dos Estados Unidos na década de 1990 mostraram que a AOS já apresentava elevada prevalência, acometendo 9% das mulheres e 24% dos homens na população geral¹¹. Cerca de 20 anos após, a mesma coorte reavaliou a prevalência da AOS, observando que cerca de um terço da população americana apresentava algum grau deste distúrbio do sono¹², dos quais aproximadamente 13% dos homens e 6% das mulheres entre 30 e 70 anos de idade apresentavam AOS moderada (índice de apneia e hipopneia [IAH] ≥ 15) e que cerca de 14% dos homens e 5% das mulheres de mesma faixa etária com IAH ≥ 5 associada a sintomas de sonolência diurna excessiva, reforçando a crescente prevalência desta condição, intimamente relacionada ao aumento de sobrepeso e obesidade. Em nosso meio, esta verdadeira epidemia da AOS mostra um cenário muito semelhante. Tufik *et al.*¹³, por meio de um estudo transversal com base na cidade de São Paulo, demonstraram que um em cada três residentes da cidade (32,8%) apresentavam critérios para AOS, sendo esta estimativa maior em homens (40,6%) do que em mulheres (26,1%).

Em indivíduos hipertensos, a prevalência da AOS é muito maior. De forma geral, a prevalência neste grupo varia entre 38% e 56%¹⁴, chegando a 82% em indivíduos com HAS resistente. Além de ser muito frequente, a AOS parece aumentar a incidência de HAS. O estudo epidemiológico mais citado na literatura e que explorou a relação entre AOS e a HAS, é a coorte de Wisconsin¹⁵, que avaliou 709 indivíduos normotensos com estudo polissonográfico realizado após seguimento de 4 e 8 anos. Após a primeira avaliação polissonográfica realizada com 4 anos de seguimento, observou-se um aumento na ocorrência da HAS em indivíduos com AOS. Além disso, os autores constataram uma relação dose-resposta entre a gravidade da AOS, medida pelo IAH, e o risco de aparecimento de HAS. Após ajuste para as principais variáveis de confusão (idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal e cervical, além de consumo de álcool e tabagismo), pacientes com apneia leve (IAH 5,0 - 14,9 eventos/hora) e moderada/grave (IAH \geq 15,0 eventos/hora) apresentaram um aumento de duas e três vezes, respectivamente, no risco de desenvolvimento de HAS durante o seguimento de quatro anos, em relação aos indivíduos que não tiveram eventos durante o sono. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos^{2,16,17}.

No grupo de pacientes com HAS resistente, caracterizada como PA não controlada apesar do uso de três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, ou a necessidade de mais de três classes para atingir o controle pressórico, a AOS é a causa secundária mais comumente relacionada à HAS, sendo encontrada em 64% dos pacientes (Figura 1).

Nessa população, a presença de roncos frequentes, circunferência cervical aumentada (>41 cm para mulheres e >43 cm para homens) e idade >50 anos foram preditores de AOS¹⁸.



Fonte: Modificado de Pedrosa *et al.*¹⁸.

AOS: Apneia obstrutiva do sono

Figura 1- Frequência das principais causas de HAS secundária associadas com a hipertensão arterial sistêmica resistente

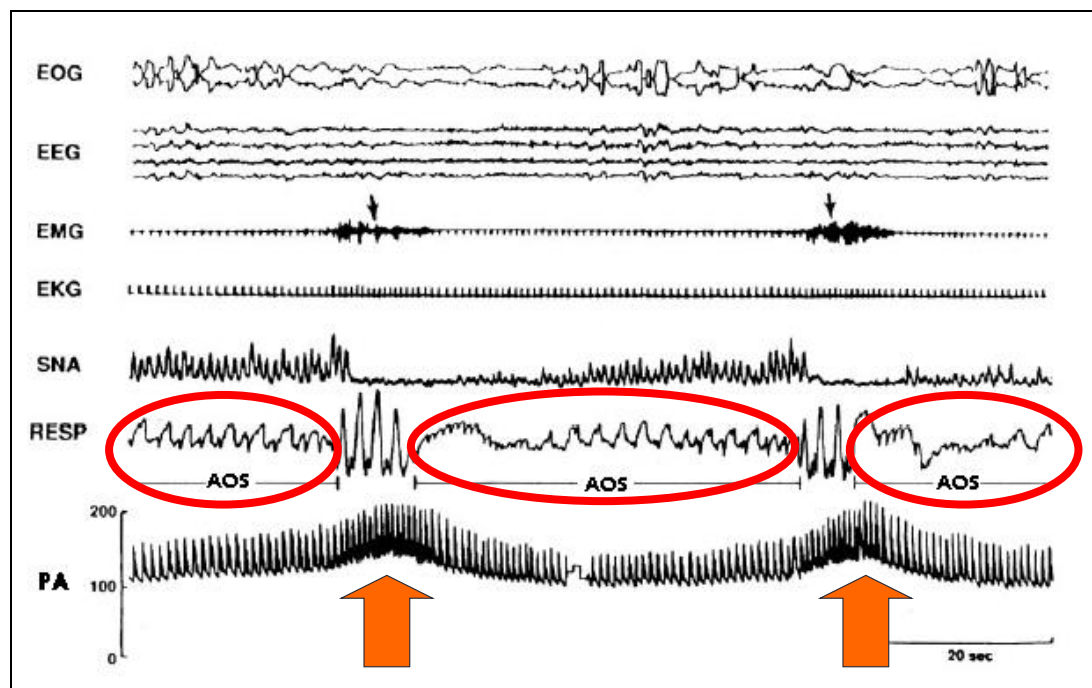
1.2 Fisiopatologia da AOS: Implicações para a HAS

Os mecanismos que ligam a AOS a elevação da pressão arterial (PA), seja promovendo a HAS ou exacerbando o comportamento pressórico em um indivíduo previamente hipertenso, são multifatoriais e incluem ativação neuro-humoral, alterações do quimiorreflexo, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, disfunção endotelial, alteração no metabolismo do sal e água, entre outros¹⁹.

1.2.1 Ativação neuro-humoral

A ativação neuro-humoral na AOS compreende o aumento da atividade simpática durante os períodos de sono e vigília, bem como o aumento nos níveis de angiotensina II e aldosterona. Após episódios recorrentes e intermitentes de hipóxia e hipercapnia observa-se um aumento da atividade do sistema nervoso simpático secundário ao estímulo do drive quimiorreflexo e silenciamento dos estímulos simpato-inibitórios dos barorreceptores carotídeos por redução do volume sistólico e da PA durante episódios de apneia obstrutiva²⁰. Modificações nas concentrações de íons de hidrogênio provocam a ativação de um arco quimiorreflexo que estimula a ventilação e a atividade simpática²¹. É interessante observar que estes efeitos adversos da AOS sobre o sistema nervoso autonômico não se limitam ao período de sono, mas permanecem ativos durante todo o dia²². Os mecanismos relacionados a permanência dos efeitos descritos durante o dia não são totalmente compreendidos, mas especula-se que este processo esteja relacionado a adaptação de reflexos pelos quimiorreceptores ou processos centrais de regulação da descarga autonômica (facilitação sensorial de longo prazo)²³.

A hiperativação simpática provoca vasoconstrição periférica com consequente aumento da pós-carga e da PA (Figura 2), além de promover a retenção direta de sódio e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁴. Embasando o papel causal da AOS na hiperatividade simpática, observa-se redução da atividade nervosa simpática com o tratamento da AOS por meio da pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP)²².



Fonte: Modificado de Somers *et al.*²².

AOS: Apneia obstrutiva do sono; EOG: eletro-oculograma; EEG: eletroencefalograma; EMG: eletromiograma; EKG: eletrocardiograma; SNA: atividade nervosa simpática; RESP: movimentos respiratórios; PA: pressão arterial.

Figura 2- Monitorização contínua da pressão arterial e da atividade simpática periférica em um paciente com apneia obstrutiva do sono. Nota-se o grande número de espículas na monitorização da atividade simpática durante o sono durante os eventos obstrutivos. Há grande elevação da pressão arterial ao final destes eventos

1.2.2 Alteração do quimiorreflexo

O quimiorreflexo é o mecanismo dominante na regulação ventilatória e circulatória às modificações do conteúdo arterial de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2)²⁵. O corpo carotídeo, primeiro quimiorreceptor a detectar variações na pressão parcial de O_2 , promove o aumento reflexo da atividade simpática e da PA durante a hipóxia crônica intermitente. A ativação quimiorreflexa leva ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca (FC) e volume minuto²⁶. A hipóxia crônica intermitente apresenta dois efeitos principais no corpo carotídeo: sensibilização da resposta à hipóxia pela

geração de espécies reativas de oxigênio, e indução da facilitação de longo prazo (*long term facilitation*)²⁷, que é o mecanismo de manutenção da hiperativação simpática após o fim da hipóxia, o que pode contribuir para explicar a elevação da PA durante o dia.

1.2.3 Alteração do barorreflexo

Os barorreceptores são terminações nervosas sensíveis ao estiramento e que estão estrategicamente localizadas nos seios carotídeos e no arco aórtico²⁸. O objetivo desses receptores é provocar uma resposta compensatória às flutuações da PA presentes no dia a dia. Na AOS, observa-se uma diminuição do controle barorreflexo que pode ser relacionada a uma adaptação neural aos eventos fisiopatológicos presentes nesta patologia ou à diminuição da complacência arterial carotídea e aórtica²⁹. Independente do mecanismo envolvido, a disfunção do barorreflexo parece estar relacionada ao descontrole da PA durante os episódios de apneia, enquanto a disfunção do quimiorreflexo seria responsável pelas alterações da PA nas 24 horas²⁷.

1.2.4 Disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial

Evidências sugerem que a AOS esteja associada à disfunção endotelial, sendo a relação independente de outros fatores de confusão comumente relacionados, como por exemplo a obesidade^{30,31}. O status hipoxêmico observado em pacientes com AOS tem sido associado a

liberação de um potente vasoconstritor produzido pelo endotélio vascular, chamado endotelina. As alterações cíclicas nos níveis de endotelina no período noturno podem contribuir com o desenvolvimento de HAS^{32,33}. Paralelamente a este mecanismo, a AOS parece estar relacionada com a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, provavelmente associado a elevada atividade da arginase (arginase reage com L-arginina e produz L-ornitina e ureia, enquanto L-arginina é um substrato para a óxido nítrico sintase)³⁴. Jelic *et al.*³¹ relataram que a expressão de óxido nítrico sintase endotelial e a dilatação mediada por fluxo estavam significativamente reduzidas, enquanto a expressão de nitrotirosina, um marcador de estresse oxidativo, estava significativamente mais elevada em pacientes com AOS comparativamente a pacientes sem AOS. O impacto observado com o tratamento da AOS pelo CPAP, reduzindo a disfunção endotelial com aumento concomitante da capacidade de reparo endotelial, reforça essa via fisiopatológica^{35,36}. A AOS também está associada ao aumento da rigidez arterial de grandes artérias³⁷. Interessante observar que pacientes com AOS e HAS apresentam maior nível de rigidez arterial do que pacientes com uma ou nenhuma dessas variáveis³⁸.

1.2.5 Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por vias independentes da produção de renina é encontrada na AOS e demonstrada por níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona, comparados aos de indivíduos de mesmo índice de massa corporal³⁹. Tais pacientes podem

apresentar baixa atividade plasmática da renina associada a elevada relação aldosterona/renina, levando a um falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primário⁴⁰. Indivíduos com AOS e níveis aumentados de aldosterona tendem a apresentar maior retenção de líquido com conseqüente edema de tecidos das vias aéreas, ocasionando mais apneias obstrutivas e perpetuando o ciclo fisiopatológico da HAS relacionada a AOS⁴¹. A elevação da aldosterona tem importância clínica, visto que sugere um efeito aditivo dos inibidores da aldosterona no controle pressórico associado ao tratamento da AOS com CPAP⁴².

1.3 Apresentação clínica da AOS

Mesmo com o crescente número de publicações científicas a respeito da AOS e suas implicações sobre o sistema cardiovascular, essa condição ainda é subdiagnosticada na população geral e, também, em grupos específicos de pacientes. No estudo de Wisconsin, apenas 7% das mulheres e 12% dos homens com AOS moderada a grave relataram um diagnóstico a partir de um atendimento médico prévio⁴³. Em um grupo de pacientes com diversas cardiopatias, atendido em um grande centro terciário brasileiro, apesar do elevado número de indivíduos com alto risco de AOS estimado pelo questionário de Berlim (50%) e excessivo nível de sonolência diurna definido pela escala de Epworth (38%), o diagnóstico só havia sido estabelecido em cerca de 3% dos pacientes⁴⁴.

As razões para isso são inúmeras, destacando-se a falta de conhecimento do médico que atende o paciente hipertenso, ausência de

sintomas específicos no grupo de pacientes hipertensos, dificuldade de acesso ao diagnóstico e falta de recursos para o tratamento dos pacientes.

A fim de aumentar a sensibilidade da suspeita diagnóstica da AOS nos diferentes grupos de pacientes e em particular no paciente hipertenso, torna-se fundamental a busca ativa e direcionada por sinais e sintomas característicos desta condição, evitando a espera pelo relato espontâneo do paciente visto que não é comum o paciente queixar-se sobre a qualidade do sono, presença de ronco, sonolência diurna para o clínico e/ou cardiologista.

Na população geral, os principais fatores de risco para a AOS incluem a idade entre 40 e 70 anos, o sexo masculino, obesidade, presença de sonolência excessiva diurna, roncos, anormalidades estruturais de vias aéreas superiores^{45,46}, abuso do uso de álcool e história familiar de AOS⁴⁷. No entanto, tais fatores de risco não se aplicam em outros grupos de indivíduos, como os portadores de doenças cardiovasculares. Evidências recentes apontam que os tradicionais fatores de risco – sexo masculino, sonolência diurna excessiva e o ronco não parecem ser bons preditores quanto a presença de AOS na população de pacientes hipertensos^{14,48}; enquanto a presença de síndrome metabólica mostrou-se um excelente preditor da presença de AOS em pacientes hipertensos¹⁴. De forma geral, as informações apresentadas reforçam que os métodos tradicionais de rastreamento para AOS na população geral podem não ser as melhores opções em pacientes específicos, destacando o grupo de indivíduos hipertensos.

1.4 Método Diagnóstico e Ferramentas de Triagem

O método de escolha para o diagnóstico da AOS é a polissonografia¹. Este exame consiste na monitorização simultânea do eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, movimentos torácicos e abdominais, e frequência cardíaca. Por meio dessa complexa análise, a polissonografia permite não só avaliar a arquitetura e a eficiência do sono, mas também diagnosticar os diferentes distúrbios do sono. Na AOS, durante os eventos respiratórios, observa-se movimentação torácica e abdominal ativa que representam tentativas fúteis de liberação da via aérea obstruída. Os eventos respiratórios são seguidos por quedas da saturação de oxigênio e, frequentemente, surgimento de microdespertares. De acordo com o número de eventos (apneias e hipopneias) por hora de sono, a AOS é classificada em leve, moderada e grave quando o índice de apneia e hipopneia se enquadrar entre 5 e 14,9, entre 15 e 29,9 e $\geq 30,0$ eventos por hora de sono, respectivamente. No entanto, devido ao seu elevado custo e disponibilidade reduzida, mesmo nos principais centros de saúde do mundo, diferentes abordagens de triagem foram criadas para identificar os pacientes com elevado risco de AOS.

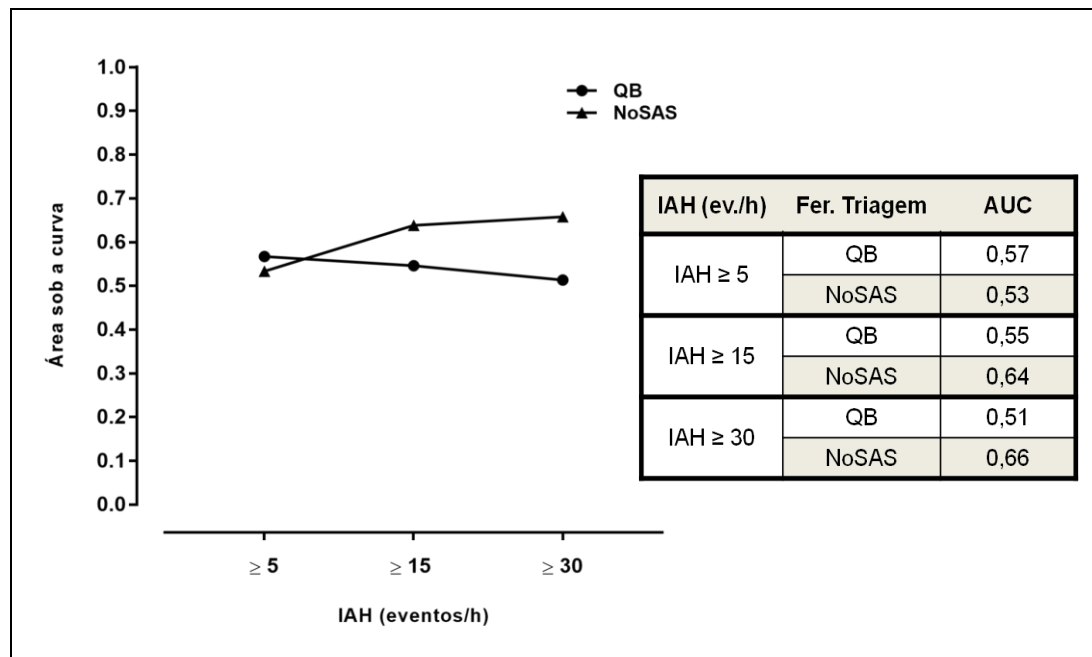
Uma estratégia útil na abordagem do paciente com risco de AOS é o uso do questionário de Berlim, ferramenta desenvolvida em 1996, que aborda diferentes fatores de risco amplamente conhecidos para a AOS: padrão do ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade ou HAS (Anexo A). Em estudo realizado em serviço de atenção básica à saúde nos Estados Unidos da América⁴⁹, o uso do questionário de Berlim foi capaz de distinguir

indivíduos de alto e baixo risco de AOS com uma sensibilidade de 86% na capacidade de identificar indivíduos com IAH superior a 5 eventos por hora de sono, estratégia superior a outras aplicadas na prática clínica. Mais recentemente, o escore NoSAS, baseado em uma coorte suíça, foi desenvolvido levando-se em consideração a análise de regressão logística de múltiplos fatores clínicos, tendo como principal objetivo a identificação de pacientes propensos a apresentarem AOS (Anexo B). Foram identificadas cinco características intimamente relacionadas a esta condição clínica: circunferência cervical superior a 40 cm, índice de massa corporal, ronco, idade superior a 55 anos e sexo masculino. O escore NoSAS foi validado externamente em uma coorte independente (EPISONO), onde, utilizando-se um limiar de 8 pontos ou mais foi capaz de identificar indivíduos com risco elevado de AOS com uma área sobre a curva de 0,81 (95% IC 0,77 - 0,85), superior ao questionário de Berlim 0,63 (95% IC 0,61 - 0,66)⁵⁰.

Com o objetivo de auxiliar clínicos a identificar os pacientes com maior probabilidade de apresentar AOS, alguns estudos entre os quais uma amostra grega de 2690 indivíduos encaminhados para uma unidade de distúrbios do sono desenvolveu um método simples de predição de AOS, baseado nos principais preditores daquela população – circunferência cervical, IMC, gênero e sonolência diurna definida pela escala de sonolência de Epworth (Anexo C). Por meio de uma fórmula definida por análise multivariada, foi possível determinar quais pacientes apresentavam prioridade para o diagnóstico por meio da polissonografia, o que poderia reduzir o número de exames desnecessários em cerca de 30%⁴⁶.

No entanto, o julgamento clínico associado a experiência da equipe multidisciplinar são parte fundamental do processo de avaliação sistemática deste grupo complexo de pacientes, na identificação de casos atípicos e no reconhecimento de outras causas de sonolência diurna que não a AOS⁵¹. Apesar de ser amplamente utilizado na prática clínica dos serviços de atenção terciária e principalmente nas unidades de distúrbios do sono, o questionário de Berlim apresenta limitações expressivas em alguns estudos conduzidos em populações específicas⁵²⁻⁵⁶, entre eles um realizado em uma unidade de saúde terciária no Brasil, que avaliou a acurácia diagnóstica deste questionário em detectar AOS em um grupo de pacientes com HAS resistente. Dois achados principais deste estudo devem ser destacados, o primeiro referente a elevada prevalência de pacientes com AOS (82%) neste subgrupo de pacientes, alcançando 55% de indivíduos com AOS moderada a importante; o segundo demonstrando a baixa acurácia do questionário de Berlim em detectar AOS neste grupo específico, mesmo após tentativas de melhorar a performance do teste associando variáveis como obesidade, sexo masculino, diabetes e parâmetros como ausência do descenso noturno (DN) pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)⁵⁷.

Mais recentemente, Giampá *et al.*⁵⁸ avaliaram a performance não só do questionário de Berlim mas do score NoSAS em triar a AOS em pacientes com HAS resistente. Neste estudo, ambas as ferramentas tiveram baixa acurácia em identificar a AOS, independente do critério utilizado para definir este distúrbio do sono (Figura 3).



Modificado de Giampá *et al.*⁵⁸

IAH: Índice de apneia e hipopneia, QB: Questionário de Berlim.

Figura 3- Área sob a curva do NoSAS score e Questionário de Berlim de acordo com os pontos de corte mais utilizados do índice de apneia-hipopneia

1.5 Padrão de Comportamento da PA na AOS

O comportamento da PA em indivíduos saudáveis apresenta uma variação fisiológica relacionada ao ciclo sono-vigília, com níveis pressóricos mais elevados durante o dia em relação ao período noturno (sono), quando observa-se um declínio de cerca de 10 a 20%^{9,59}.

Tipicamente, os pacientes com AOS podem apresentar HAS diastólica isolada como primeira manifestação de HAS^{60,61}. Esta manifestação pode estar associada ao aumento da resistência vascular periférica secundária à hiperatividade simpática observada nesses pacientes. Estudo longitudinal realizado na coorte de Wisconsin avaliou a associação da AOS com a ocorrência da ausência do DN da PAS e PAD avaliada pela MAPA em pacientes com DN habitual no início do acompanhamento, durante um

seguimento médio de 6 anos. Esta associação apresentou um gradiente dose-resposta, com indivíduos com IAH basal ≥ 15 apresentando risco relativo três vezes maior para o desenvolvimento de ausência do DN da PAS e quatro vezes maior para o desenvolvimento de ausência do DN da PAD, em relação aos pacientes com IAH basal < 1 ⁶².

1.6 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

1.6.1 Histórico

Desde a sua concepção no início do Século XX, até os dias de hoje, a técnica auscultatória continua presente na prática clínica⁶³. No entanto, fatores como o número restrito de medidas e o ambiente que não constitui a rotina do paciente, criam circunstâncias capazes de influenciar os valores aferidos além de obviamente limitar a quantidade e a qualidade das informações obtidas. Com o objetivo avaliar o comportamento da PA ao longo das 24 horas, técnicas foram desenvolvidas a partir da metade do século passado. Inicialmente, com a introdução da avaliação invasiva da PA foi possível observar o comportamento pressórico, 24 horas por dia, frente ao uso de anti-hipertensivos (Figuras 4 e 5)^{64,65}. Por questões éticas e de segurança, esforços na criação de métodos não invasivos e fidedignos de avaliação da PA culminaram com a criação do dispositivo semiautomático Remler (Figura 6)⁶⁶ e finalmente no desenvolvimento de dispositivos totalmente automatizados com a capacidade de avaliação intermitente da PA em intervalos de tempo pré-determinados durante as 24 horas do dia⁶⁷.

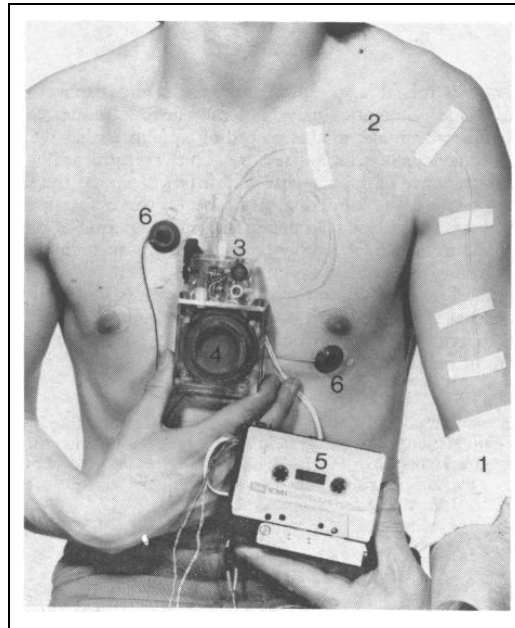


Figura 4- Dispositivo de avaliação invasiva da pressão arterial sistêmica desenvolvido em Oxford⁶⁴

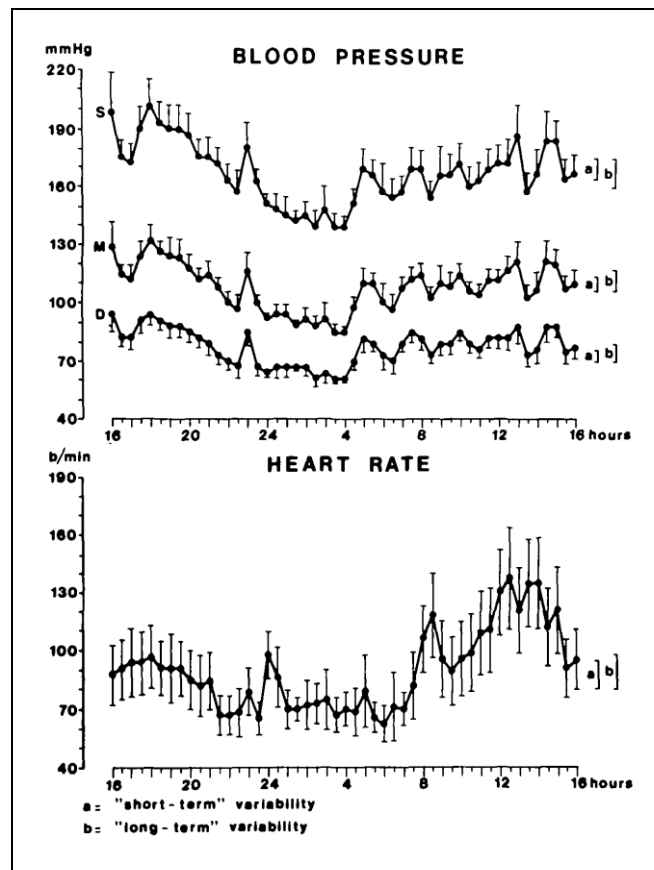


Figura 5- Medidas de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca avaliadas em dispositivo invasivo de medida da pressão arterial⁶⁸

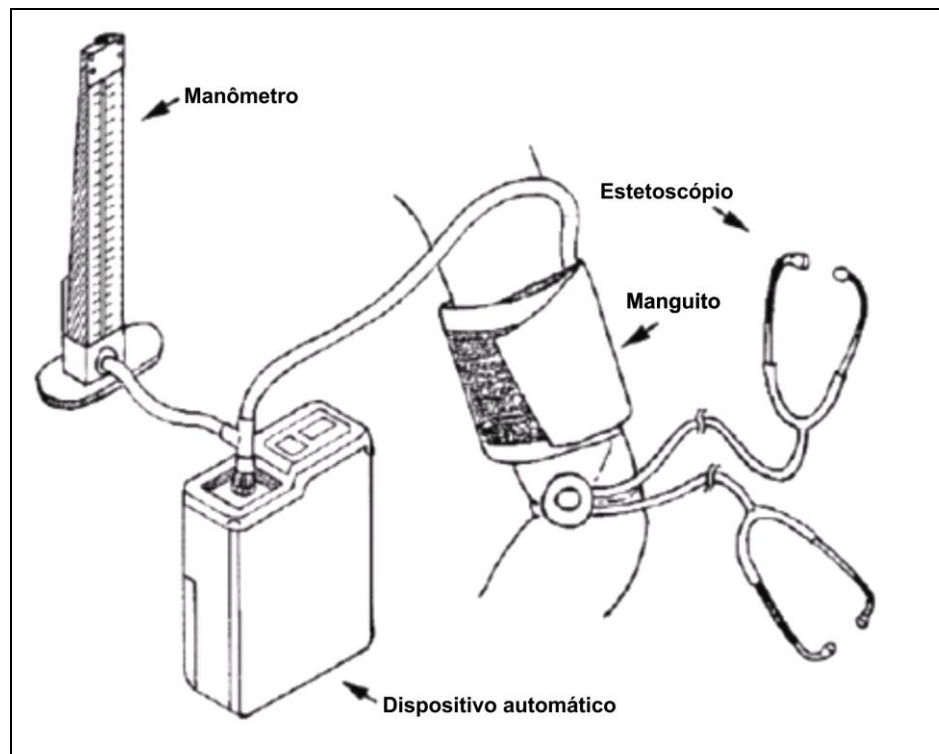


Figura 6- Dispositivo semiautomático Remler

A criação de um dispositivo não invasivo, portátil e acessível permitiu o desenvolvimento do conhecimento científico com relação ao comportamento da PA nas 24 horas, durante o dia e principalmente no período da noite. Dentre as inúmeras vantagens da MAPA sobre a medida de consultório pode-se citar: disponibilidade de uma grande quantidade de medidas; avaliação do comportamento da PA no ambiente habitual do paciente, possibilitando o diagnóstico da hipertensão mascarada e hipertensão do jaleco branco; demonstrar a hipertensão noturna; avaliação da variabilidade da PA durante as 24 horas e possibilidade de confirmar a eficácia do tratamento anti-hipertensivo^{67,69-72}. À despeito destes benefícios, a MAPA apresenta algumas desvantagens, tais como dificuldade técnica em pacientes com braços que não permitam ajuste adequado do manguito,

avaliação de valores muito elevados de pressão arterial sistólica (PAS), situações clínicas associadas a distúrbios do movimento (Ex: parkinsonismo) e pulsos muito irregulares decorrentes de arritmias cardíacas como fibrilação atrial e flutter atrial⁷³. Desta forma, considera-se que a MAPA apresente indicações precisas tais como as descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais indicações para uso da MAPA⁷³

- Suspeita de hipertensão do avental branco (<i>Grau de Recomendação I - Nível de Evidência A</i>)
- Avaliação de normotensos no consultório com lesão de órgãos-alvo, ou seja, suspeita de hipertensão mascarada (<i>Grau de Recomendação I - Nível de Evidência A</i>)
- Avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva: a) Quando a PA casual permanecer elevada apesar da otimização do tratamento anti-hipertensivo para diagnóstico de hipertensão arterial resistente (<i>Grau de Recomendação IIa - Nível de Evidência B</i>) ou efeito do avental branco (<i>Grau de Recomendação IIa - Nível de Evidência B</i>), ou b) Quando a pressão arterial casual estiver controlada e houver indícios da persistência (<i>Grau de Recomendação IIa - Nível de Evidência B</i>), ou progressão (<i>Grau de Recomendação I - Nível de Evidência B</i>) de lesão de órgãos-alvo
- Avaliação de sintomas, principalmente hipotensão (<i>Grau de Recomendação I - Nível de Evidência D</i>)

1.6.2 Capacidade preditora de desfechos da MAPA

Além das vantagens descritas anteriormente, evidências consistentes sugerem que a MAPA apresente maior capacidade preditora de avaliar morbidade e mortalidade cardiovascular. Por exemplo, em estudo publicado em 2007, Ben-Dov *et al.*⁷⁴ avaliaram a capacidade preditora de dados provenientes da MAPA em definir um maior risco de mortalidade em um grupo de pacientes oriundos de serviços de atenção básica a saúde,

seguidos por uma média de 6,5 anos. No modelo ajustado para fatores de confusão (idade, sexo, hipertensão em tratamento) as variáveis PAS na vigília e PAS e pressão arterial diastólica (PAD) durante o sono, foram associados com mortalidade geral, sendo a capacidade preditiva independente da PA durante o sono superior à sua correspondente medida durante a vigília. Metanálise com dados de 3468 pacientes provenientes de quatro estudos prospectivos conduzidos na Europa, avaliou o significado prognóstico das pressões de vigília e sono avaliadas pela MAPA com relação a eventos cardiovasculares e mortalidade. Os principais achados desse estudo levando em consideração a PAS, podem ser resumidos da seguinte forma: a PA ambulatorial de vigília e durante o sono foi capaz de prever mortalidade geral e cardiovascular, doença arterial coronária, e acidente vascular encefálico, independentemente da PA de consultório e de outros fatores de confusão; a PA ambulatorial durante o sono agregou valor prognóstico a pressão ambulatorial de vigília para todos os desfechos avaliados; observou-se significado prognóstico na relação da PA sono-vigília para mortalidade geral, após ajuste para PA ambulatorial de 24 horas. Resultados semelhantes, mas menos consistentes, foram observados para a PAD. No estudo descrito, as medidas de PAS durante o sono, avaliadas pela MAPA, foram consideradas melhores preditores de mortalidade não cardiovascular, e eventos fatais e não fatais por doença cardiovascular, doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico⁷⁵. Achados provenientes do estudo PAMELA⁷⁶, que avaliou de forma prospectiva longitudinal uma amostra representativa da população geral de Monza, entre

25 e 74 anos de idade, com seguimento médio de 131 meses, mostraram que os dados provenientes da PA de consultório, medida residencial da PA e MAPA foram igualmente capazes de predizerem risco cardiovascular e mortalidade por todas as causas, com superioridade da PAS sobre a PAD e dos valores de PA noturnos sobre os diurnos.

1.6.3 Descenso noturno da pressão arterial

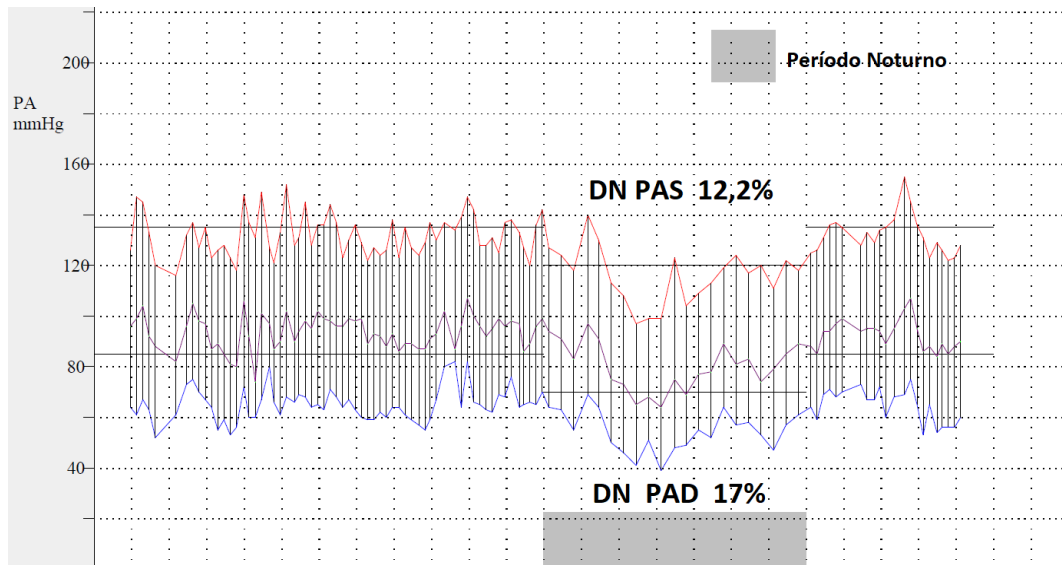
O conhecimento relativo à tendência de queda noturna da PA remonta do final do Século XIX. A primeira descrição detalhada do DN da PA foi feita por Millar-Craig *et al.*⁵⁹, que avaliaram o comportamento da medida invasiva e contínua da PA em 20 indivíduos hipertensos e cinco normotensos ambulatoriais. Observou-se um padrão semelhante em indivíduos hipertensos e normotensos, tanto para a PAS quanto para a PAD, conhecido hoje como DN da PA, segundo o autor:

A PA foi mais elevada na metade da manhã e passou a apresentar queda progressiva ao longo do restante do dia. A PA atingiu o menor valor às 3:00 da manhã e iniciou nova elevação nas primeiras horas da manhã, antes de despertar⁵⁹.

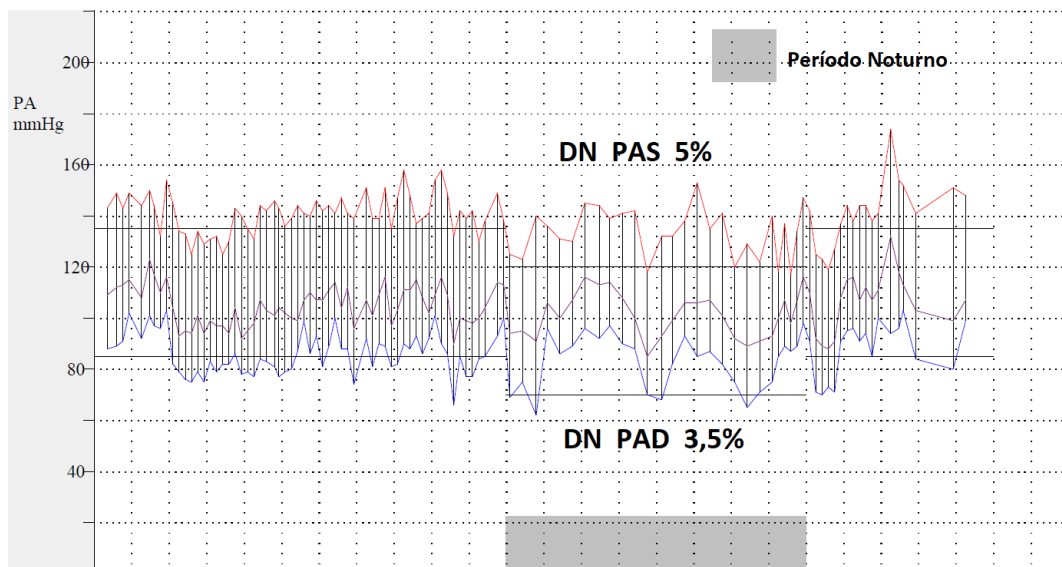
Com o estudo do comportamento da PA ao longo das 24 horas, foi possível observar a existência de um padrão altamente reprodutível, caracterizado por queda entre 10-20% dos níveis pressóricos a noite durante o sono, uma elevação da PA no início da manhã durante o despertar, seguido por níveis mais elevados e variáveis durante o dia (variação circadiana da PA)⁷⁷.

Uma classificação baseada na relação entre as médias da PA no período de sono/período de vigília inclui as seguintes categorias:

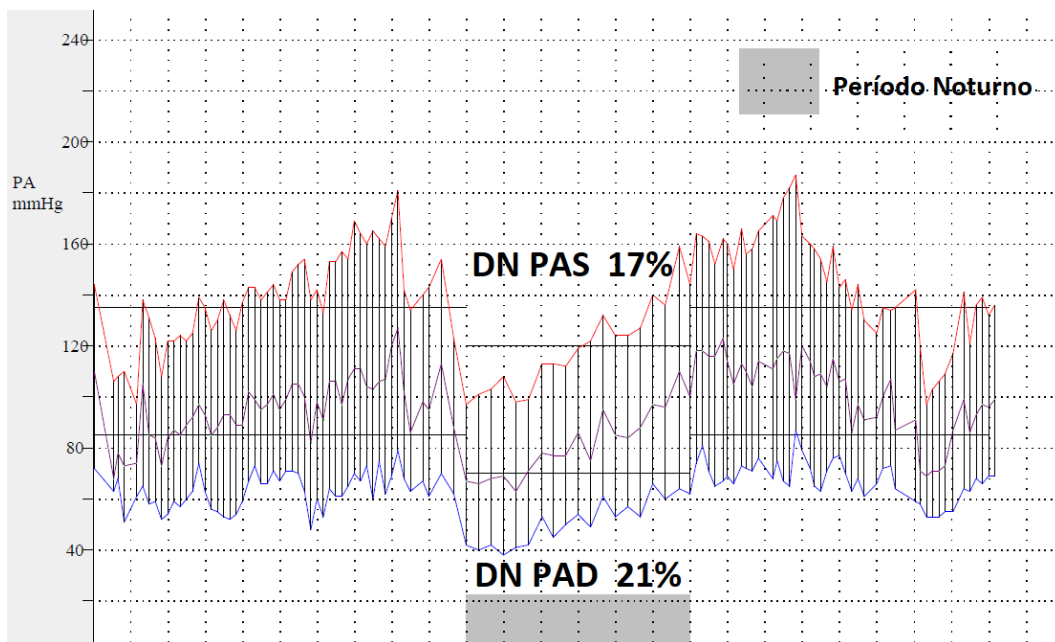
a) DN normal (fisiológico, “dipping”): descenso ≥ 10 e $< 20\%$.



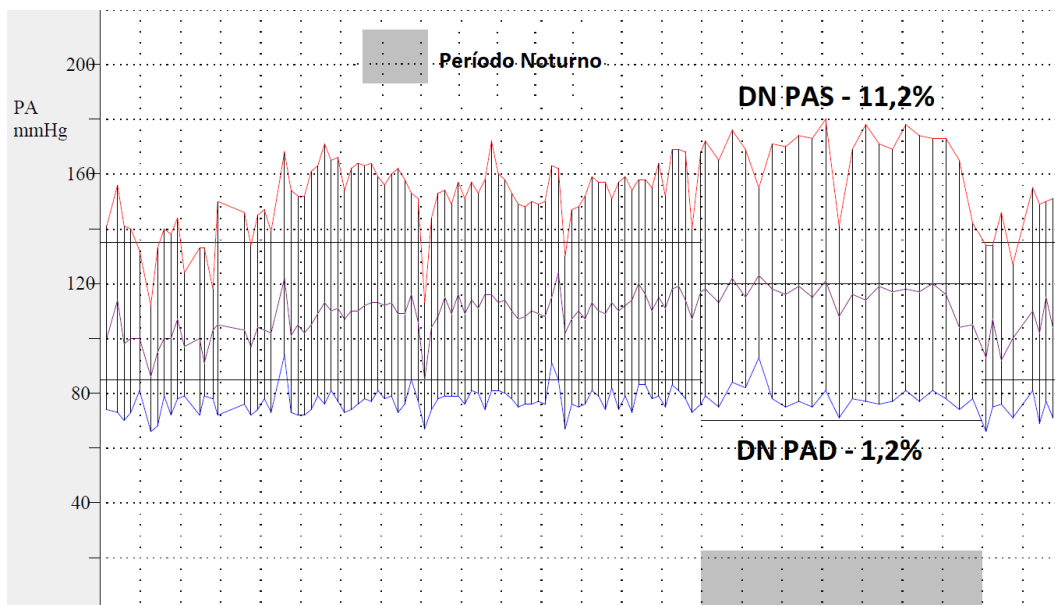
b) DN atenuado (reduzido): descenso ≥ 0 e $< 10\%$.



c) DN acentuado (extremo): descenso $\geq 20\%$.



d) DN ausente (reverso) ("rising" ou "reverse dipping") $< 0\%$ ⁶⁷.



Em acordo com as evidências correlacionando o padrão de ausência do DN com lesões de órgão alvo – acidente vascular encefálico⁷⁸, hipertrofia ventricular esquerda^{79,80}, microalbuminúria^{81,82}, insuficiência renal⁸³, e espessamento médio intimal, evidências consistentes também demonstram associação com morbimortalidade cardiovascular. Em 1988, O'Brien *et al.*⁸⁴ relataram pela primeira vez que pacientes hipertensos com queda atenuada da PA noturna apresentavam maiores taxas de acidente vascular encefálico e definiu tais pacientes como “*non-dippers*”. Ben-Dov *et al.*⁷⁴ observaram que a magnitude do DN da PAS e PAD predisseram inversamente mortalidade no modelo ajustado, mesmo após avaliação de pacientes tratados para HAS. Houve um aumento escalonado da mortalidade em pacientes sem DN da PAS (*Hazard ratio* [HR] 1,30; 95% IC 1,00 a 1,60) e naqueles com DN ausente (reverso) (HR 1,96; 95% IC 1,43 a 2,96), quando comparados com indivíduos com DN fisiológico. Neste estudo, pacientes com DN acentuado apresentaram risco semelhante ao de pacientes com DN fisiológico. Fagard *et al.*⁷⁵ reforçaram a importância do comportamento da PA no período noturno, avaliado pela MAPA, ao observarem a associação significativa da relação sono-vigília da PAS com mortalidade total após ajuste para a PA ambulatorial de 24 horas. A relação sono-vigília da PAD também apresentou associação com mortalidade geral e cardiovascular, antes e após ajuste para a PA ambulatorial de 24 horas. Recentemente, uma metanálise publicada pelo grupo *The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H)*⁸⁵, com 17312 pacientes, avaliou o efeito prognóstico dos parâmetros e comportamentos da PAS

durante o sono com relação aos desfechos cardiovasculares de morbimortalidade. Os principais achados deste importante estudo foram: o padrão de ausência do DN apresentou correlação com todos os desfechos avaliados, exceto para doença arterial coronariana, após ajuste para PAS de 24 horas. A avaliação individual dos quatro diferentes tipos de padrão de DN mostrou associações interessantes. Indivíduos com DN ausente apresentaram o pior prognóstico para todos os desfechos avaliados (HR 1,79; 95% IC 1,45 a 2,20), seguidos pelos pacientes com DN atenuado (HR 1,27; 95% IC 1,07 a 1,52) que ainda apresentavam um aumento significativo do risco (27%) de eventos cardiovasculares quando comparados com o grupo controle de pacientes com DN fisiológico. Já o grupo de indivíduos com padrão de DN acentuado apresentou diferente comportamento prognóstico influenciado pela presença de tratamento anti-hipertensivo. Entre os pacientes tratados, o padrão de DN acentuado não agregou aumento de risco; já entre os indivíduos não tratados observou-se um aumento do risco para eventos cardiovasculares com HR 1,92 (95% IC 1,36 a 2,69). Esses dados reforçam a importância prognóstica das alterações do DN, independentemente dos níveis pressóricos da MAPA nas 24 horas⁸⁵.

Esses achados despertaram maior preocupação clínica com a abordagem das potenciais causas de alteração do DN da PA e tratamentos apropriados. De fato, múltiplas condições clínicas estão associadas a alterações da variação circadiana da PA e conseqüentemente a alteração do DN: disautonomia, disfunção tireoideana, diabetes mellitus, obesidade,

insuficiência renal crônica, hiperplasia prostática benigna, alta ingestão diária de sódio, causas de HAS secundária (feocromocitoma, hiperaldoosteronismo e os distúrbios do sono, entre os quais a AOS)⁸⁶.

Levando em consideração o número significativo de pacientes com AOS não diagnosticada⁴⁴ e ponderando dados de estudos de base populacional que demonstram um aumento de morbidade e mortalidade em indivíduos com AOS, torna-se fundamental a criação de ferramentas de triagem, com o objetivo de otimizar e direcionar recursos na área de saúde pública, priorizando o diagnóstico precoce desta condição altamente prevalente sem onerar um sistema de saúde tão sobrecarregado.

Em virtude dos dados descritos anteriormente, as alterações do DN da PA estão entre os achados clínicos e laboratoriais que mais sensibilizam clínicos e cardiologistas a pensarem na possibilidade de AOS. Esse racional, no entanto, é baseado em estudos que avaliaram o DN em pacientes com AOS, grupo restrito de indivíduos.

Desta forma, não está claro, se em uma população mais abrangente de pacientes, com indivíduos encaminhados para realização da MAPA pelas suas mais variadas indicações, alguma alteração específica do DN da MAPA poderia auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de AOS.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Determinar a acurácia dos diferentes padrões de alteração do DN da PA da MAPA para a identificação de indivíduos com AOS.

2.2 Secundários

a) Avaliação da frequência da AOS em pacientes com DN fisiológico e nos diferentes padrões de DN alterado: atenuado, acentuado e ausente (reverso).

b) Avaliar se a adição da presença subjetiva do ronco ou de questionários de triagem como Berlim e o escore NoSAS podem aumentar a acurácia do padrão de DN mais associado com a AOS.

3 MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética (CAAE 30958714.4.0000.0068) do Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O termo de consentimento informado foi assinado por todos os participantes do estudo após orientações e informações sobre as fases do estudo. Durante o período de 1 ano, foram recrutados pacientes consecutivos, com idade superior a 18 anos, encaminhados para realização da MAPA na Unidade de Hipertensão do InCor. Foram excluídos os pacientes que se recusaram a realizar a avaliação do sono, indivíduos com relato de qualidade inadequada do sono durante a realização da MAPA, mulheres grávidas, trabalhadores do período noturno e pacientes com eventos respiratórios predominantemente centrais (>50%) durante o estudo do sono.

Os seguintes procedimentos foram realizados.

3.1 Avaliação Clínica

Após os pacientes serem devidamente orientados sobre o estudo e aceitarem a participação no mesmo, todos preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A avaliação dos pacientes e a realização dos exames necessários para o protocolo foi dividida em três fases (Figura 7), em dias subsequentes

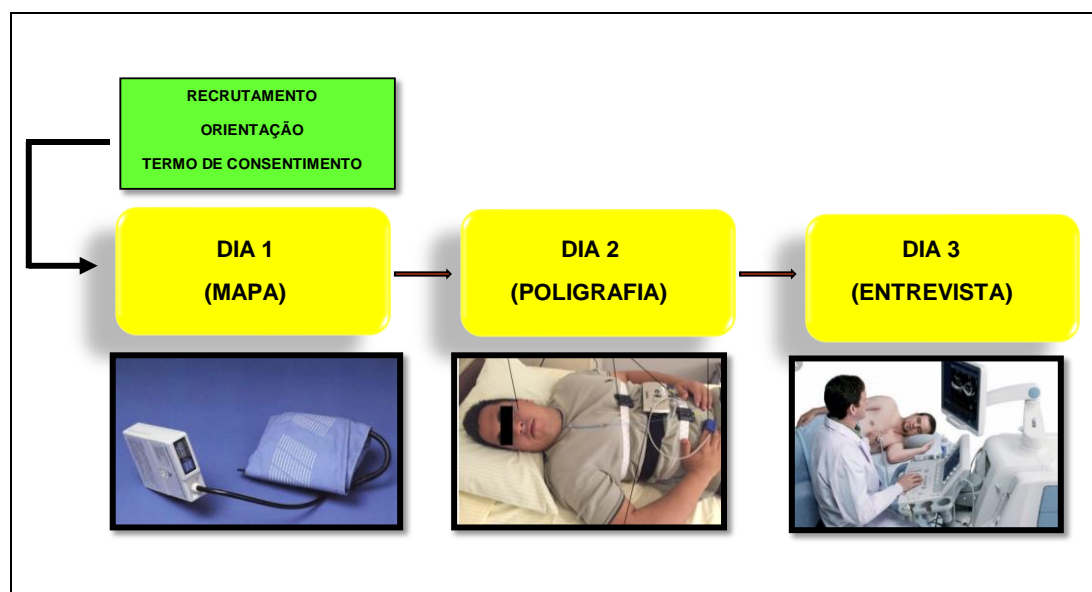
e acompanhada por profissionais distintos, de forma que cada profissional responsável por uma fase não tinha conhecimento dos dados coletados nas demais. Considerando que os pacientes foram recrutados de forma consecutiva no setor de MAPA do InCor, os pacientes recrutados e que concordavam em participar do estudo iniciavam o processo de cadastro e definição do manguito apropriado para a realização da MAPA, orientações sobre o uso da MAPA e sobre os exames e avaliações que seriam realizados nos dias subsequentes (DIA 1).

No dia seguinte, o paciente retornava ao setor de MAPA para a retirada do aparelho, após a qual era orientado no Laboratório do Sono do InCor sobre a instalação, uso e retirada do aparelho portátil do sono (poligrafia), que o paciente levava para sua residência para passar a noite do segundo dia realizando a monitorização do sono (DIA 2). No 3º dia, o paciente fazia a devolução do aparelho portátil do sono e era encaminhado para a entrevista clínica e avaliação de dados antropométricos por um terceiro avaliador que desconhecia os resultados dos exames anteriores (DIA 3) (Anexo D).

A avaliação clínica incluía uma anamnese com interrogatório sobre os antecedentes do paciente, hábitos e vícios, uso regular das medicações. Além disso, os pacientes foram submetidos a um exame físico com a determinação do peso, altura, circunferência cervical e abdominal, PA e frequência cardíaca. No mesmo dia o paciente era consultado a respeito da presença de ronco durante o sono e dois questionários específicos para a avaliação do risco de AOS eram preenchidos (Berlim e NoSAS score).

A PA foi avaliada três vezes, com manguito adequado para circunferência do braço de cada voluntário, respeitando as normas de aferição segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁷³. A primeira medida foi descartada; sendo consideradas para efeito estatístico a segundas e terceira medidas, todas com intervalo mínimo de 5 minutos. A frequência cardíaca foi anotada na segunda aferição. O aparelho utilizado na aferição é validado clinicamente (OMRON^R modelo HEM 742 INT; Kyoto, Japão).

Medidas antropométricas: peso e altura foram avaliados em todos os indivíduos enquanto vestiam roupas leves e sem sapatos. O IMC foi calculado pela relação peso (kg)/(altura)² (m), circunferência cervical (cm) foi medida ao nível da membrana cricotireóidea. A circunferência abdominal foi avaliada a meia distância entre a margem das costelas inferiores e da crista ilíaca anterossuperior.



MAPA: Monitorização ambulatória da pressão arterial

Figura 7- Resumo das fases do protocolo

3.2 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A MAPA de 24 horas foi realizada com o equipamento SpaceLabs (modelo 90207, SpaceLabs Medical, Inc, Snoqualmie, WA), utilizando manguito apropriado a circunferência do braço do paciente. Os estudos com um mínimo de 50 medidas adequadas efetuadas durante a MAPA foram incluídos na análise estatística. A PA foi medida a cada 10 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite com um manguito de tamanho adequado para o paciente, colocado no braço não dominante. Os participantes foram instruídos a realizar suas atividades diárias normais e a não mover seu braço durante a medição. As atividades habituais, incluindo hora de dormir e despertar e tempo de sono foram registrados pelos participantes por meio de um diário. Foram considerados normais valores de PAS e PAD <135 e <85 mmHg, respectivamente, durante a vigília e <120 mmHg e <70 mmHg, respectivamente, durante o sono^{73,87}.

A variação da PA entre os períodos de vigília e sono foi expressa em valores percentuais (média da pressão da vigília – média da pressão do sono/média da pressão da vigília x 100) tanto para a PAS quanto para a PAD. Conforme já descrito na introdução e seguindo a classificação do comportamento da PA entre os períodos de vigília e sono, estabelecida pela V e VI Diretrizes de MAPA, foram adotados os seguintes critérios (valores percentuais) - DN normal: ≥ 10 e $< 20\%$; DN atenuado ≥ 0 e $< 10\%$; DN acentuado: $\geq 20\%$ e DN ausente ou reverso da PA $< 0\%$ ^{67,73}.

3.3 Estudo do Sono Domiciliar - Poligrafia Portátil

Para o diagnóstico de AOS, foi utilizado o monitor portátil do sono (EMBLETTA Gold™, Natus Medical, Inc, Ontario, Canada) de acordo com as Diretrizes Americanas em todos os pacientes deste estudo. Este aparelho consiste em uma monitorização simplificada que inclui o fluxo aéreo pela cânula nasal (transdutor de pressão nasal), cintas torácicas e abdominais para detecção de movimentos respiratórios e a oximetria de pulso, como demonstrado na Figura 8. O sistema Embletta foi validado para o diagnóstico da AOS quando comparado com a polissonografia^{88,89}. Tiihonen *et al.*⁸⁸, em 2009, validaram em 169 pacientes a utilização do monitor portátil (polígrafo) que consistiu na gravação dos movimentos respiratórios, fluxo nasal, sensor de posicionamento, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e FC, análise em que 80% dos exames realizados foram considerados aceitáveis. Tal sistema de avaliação apresenta sensibilidade e especificidade variando de 92% a 97% e 64% a 96%, respectivamente⁹⁰⁻⁹². O polígrafo foi considerado como uma alternativa barata, tecnicamente confiável e sensível para o diagnóstico da AOS.

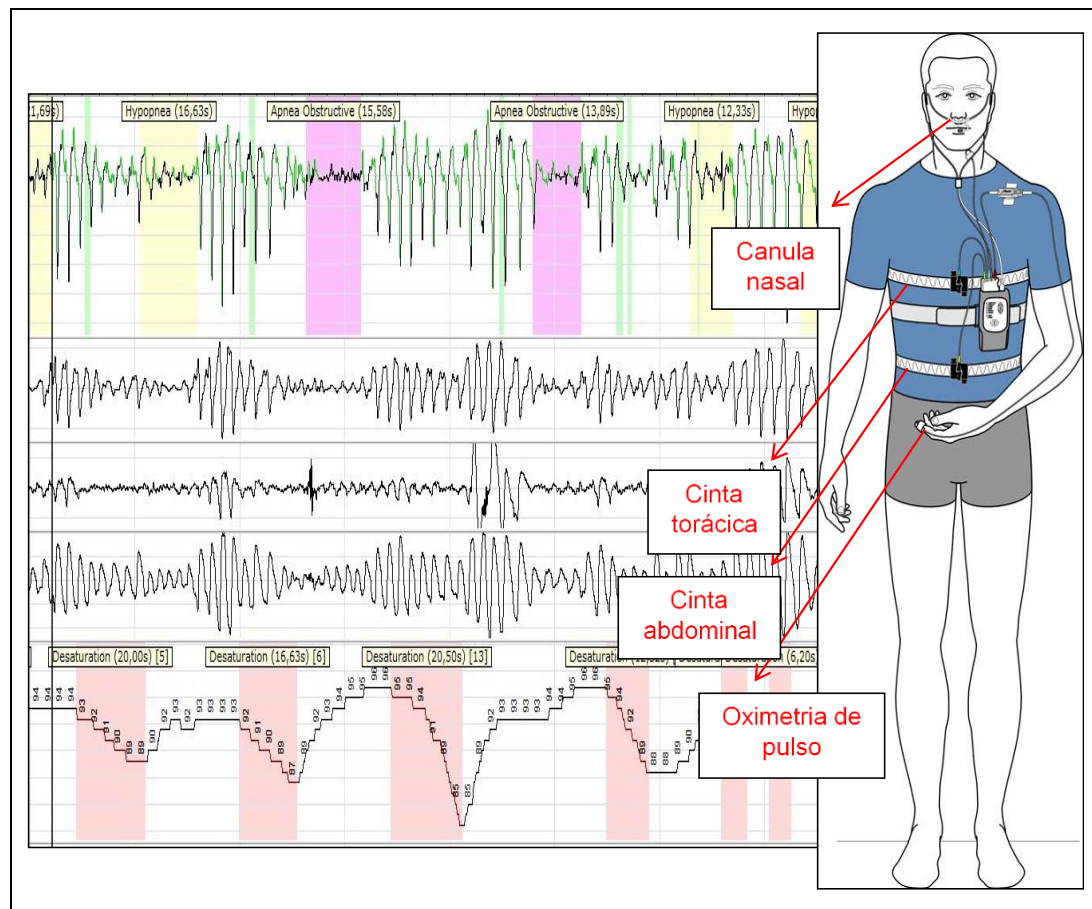


Figura 8- Representação de um exame de poligrafia portátil, oximetria de pulso, cintas torácica e abdominal e cânula nasal. No esquema, observam-se episódios de apnéia obstrutiva, caracterizados pela redução $\geq 90\%$ do fluxo aéreo em relação ao padrão basal do paciente com pelo menos 10 segundos de duração, observado pela cânula nasal, e presença de esforço respiratório verificado pelas cintas abdominal e torácica; enquanto a hipopneia é definida por episódios de redução $\geq 30\%$ do fluxo aéreo com duração mínima de 10 segundos, associados a queda da saturação de oxigênio de $\geq 3\%$

Todas as avaliações do sono foram pontuadas manualmente pelo mesmo examinador que não possuía acesso aos dados da MAPA e da avaliação clínica.

Os eventos respiratórios foram pontuados de acordo com os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono de 2012⁹³. Definimos a apnéia obstrutiva como a redução $\geq 90\%$ do fluxo aéreo em relação ao padrão basal do paciente com pelo menos 10 segundos de duração, observado pela cânula

nasal, e presença de esforço respiratório verificado pelas cintas abdominal e torácica; enquanto a hipopneia foi definida por episódios de redução $\geq 30\%$ do fluxo aéreo com duração mínima de 10 segundos, associados a queda da saturação de oxigênio de $\geq 3\%$ (Figura 8). As apneias foram classificadas ainda como obstrutivas ou centrais baseadas na presença ou ausência, respectivamente, de esforço respiratório avaliado pelas cintas torácica e abdominal. O IAH foi calculado como a relação entre o número total de episódios de apneia e hipopneia pelo número de horas de sono. Os indivíduos com IAH ≥ 15 eventos/hora foram considerados com o diagnóstico de AOS (portanto considerando casos moderados a importantes da AOS). O critério diagnóstico de AOS adotado baseou-se no fato de não existirem evidências claras de que a AOS leve apresente repercussões cardiovasculares, incluindo potenciais implicações clínicas para a HAS, dado confirmado recentemente por uma revisão sistemática da *American Thoracic Society*⁹⁴.

3.4 Avaliação Clínica do Sono

3.4.1 Questionário de Berlim

Este questionário classifica os pacientes em alto ou baixo risco para AOS. A resposta se baseia em três categorias de sintomas: ronco, sonolência diurna e presença de comorbidades como HAS e/ou obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²). Para ser considerado de alto risco, o paciente deve pontuar positivo em pelo menos duas categorias. Este questionário é amplamente utilizado em língua portuguesa na prática clínica e em estudos clínicos⁴⁹ (Anexo A).

3.4.2 NoSAS Escore

Trata-se de um questionário simples e eficiente para a identificação de pacientes com maior risco de AOS. O escore NoSAS varia de 0 a 17 pontos e leva em consideração os seguintes quesitos: circunferência cervical superior a 40 cm (4 pontos), IMC (3 pontos se IMC de 25 kg/m² a menos de 30 kg/m² OU 5 pontos se IMC maior ou igual a 30 kg/m²), ronco (2 pontos), idade superior a 55 anos (4 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Considerando o limiar de oito pontos ou mais, o escore identifica indivíduos com um risco significativo de distúrbios do sono, com uma área sobre a curva de 0,74 (IC 95% 0,72 - 0,76). Este escore foi validado em duas populações (incluindo com os dados da cidade de São Paulo do estudo EPISONO) apresentando uma boa capacidade discriminatória, podendo auxiliar o clínico a definir quais os pacientes apresentam benefício potencial na realização da polissonografia⁵⁰ (Anexo B).

3.4.3 Escala de sonolência de Epworth

Este questionário é utilizado para avaliar subjetivamente sonolência diurna excessiva. Resumidamente, o paciente avalia a chance de cochilar em oito diferentes condições da vida diária. Uma pontuação acima de 10 pontos representa a presença de sonolência diurna excessiva⁹⁵ (Anexo C).

3.5 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado levando-se em conta a seguinte hipótese para teste diagnóstico⁹⁶: Os padrões de ausência do DN Normal (fisiológico) das PAS e PAD avaliados pela MAPA poderiam servir como ferramenta de triagem para indicar um estudo do sono. Neste estudo, foi considerada uma sensibilidade de 95%, especificidade de 80% e intervalo de confiança (IC) de 95%. Estimando uma frequência aproximada de 50% dos indivíduos do estudo com AOS, baseado em estudo anterior¹⁴, uma amostra de 146 pacientes seria necessária para esta análise.

Os dados foram analisados com o programa estatístico SPSS (20.0 IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, NY). As variáveis foram expressas como médias \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou percentagem, quando apropriado. Para as características quantitativas de base em pacientes com e sem AOS, foram utilizados médias, desvios padrões, medianas, e percentis 25 e 75 e grupos comparados usando Teste t Student não pareado. As características qualitativas de base foram descritas utilizando frequências absolutas e relativas usando o Teste qui² ou Teste exato de Fisher. Para comparar as características de pacientes com diferentes padrões de DN, foi utilizado 2-way ANOVA. Análise de regressão logística foi utilizada para identificar as variáveis independentes associadas com o padrão de ausência do DN.

Análise de curva ROC foi elaborada e a área sob a curva (AUC) foi calculada para avaliar a acurácia da alteração do DN isoladamente ou associada com a presença de variáveis clínicas como a presença de ronco e

cada um dos questionários (Berlim e NoSAS score). Todos os testes foram realizados considerando um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Durante o período de 1 ano, foram recrutados inicialmente 226 pacientes consecutivos encaminhados ao setor de MAPA do InCor-FMUSP. Detalhes do processo de seleção e causas das exclusões estão apresentadas na Figura 9.

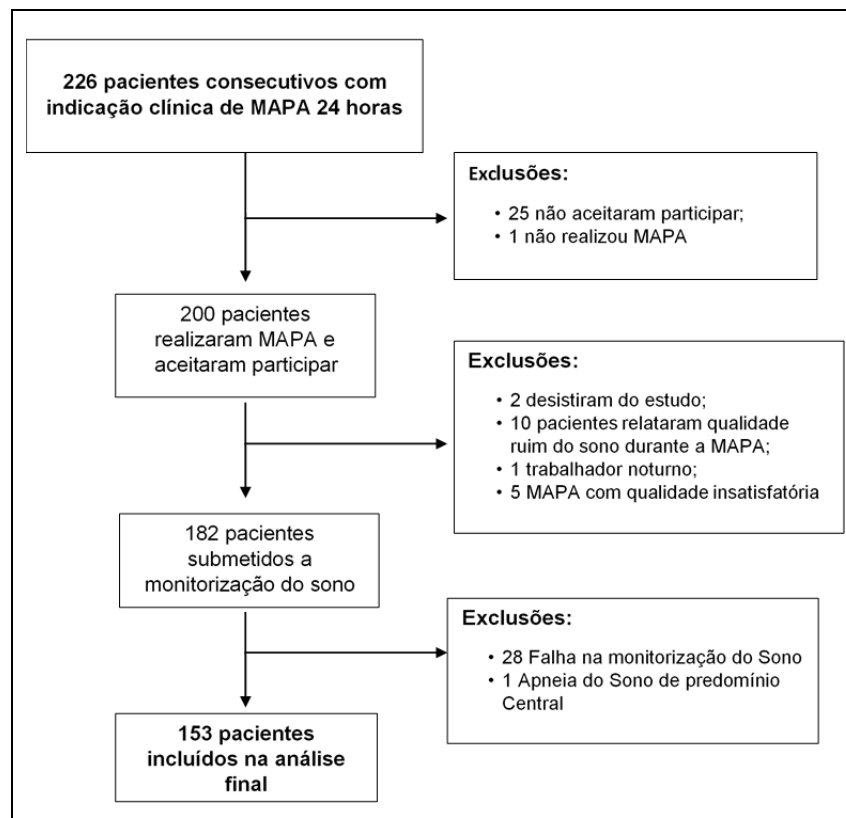


Figura 9- Fluxograma de inclusão de pacientes

A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes recrutados para o estudo.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono

Variáveis	Total (n=153)	Sem AOS (n=76)	AOS (n=77)	p
Idade (anos), mediana (IQR)	62 (53-71)	60 (50-69)	64 (58-72)	0,027
Sexo masculino Nº (%)	59 (38,6%)	26 (34,2%)	33 (42,9%)	0,272
IMC, mediana (IQR) (kg/m ²)	29 (26-33)	28 (25-32)	30 (27-34)	0,008
Circunferência cervical (cm)	38 (36-41)	37 (35-40)	39 (36-42)	0,002
Circunferência abdominal (cm)	101 (94-110)	98 (91-103)	105 (96-113)	0,001
Diabetes Nº (%)	56 (36,6%)	20 (26,3%)	36 (46,8%)	0,009
HbA1c (%), mediana (IQR)	6,2 (5,3-7,1)	5,9 (5,5-6,4)	6,0 (5,7-6,8)	0,097
Dislipidemia Nº (%)	109 (71,2%)	47 (61,8%)	62 (80,5%)	0,011
Tabagismo Nº (%)	8 (5,2%)	4 (5,3%)	4 (5,2%)	1,000
Hipertensão Nº (%)	147 (96,1%)	71 (93,4%)	76 (98,7%)	0,116
eTFG (mL/min/1.73 m ²), média±SD	71,6±21,5	75,7±20,5	67,8±21,9	0,024
Indicações para MAPA No. (%)				
Suspeita de hipertensão do jaleco branco	24 (15,7%)	13 (17,1%)	11 (14,3%)	
Suspeita de hipertensão mascarada *	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eficácia do tratamento anti-hipertensivo	120 (78,4%)	57 (75%)	63 (81,8%)	
Avaliação de hipotensão	7 (4,6%)	4 (5,3%)	3 (3,9%)	
Outras	2 (1,3%)	2 (2,6%)	0 (0)	
Nº de drogas anti-hipertensivas (média±SD)	3,27±1,74	2,79±1,72	3,73±1,64	0,001
Uso de medicações no período da noite Nº (%)	128 (83,7%)	59 (77,6%)	69 (89,6%)	0,045

Continua

Variáveis	Conclusão		
	Total (n=153)	Sem AOS (n=76)	AOS (n=77)
Classe anti-hipertensiva Nº (%)			
iECA	76 (49,7%)	40 (52,6%)	36 (46,8%)
BRA	57 (37,3%)	25 (32,9%)	32 (41,6%)
Bloqueador dos canais de cálcio	81 (53%)	31 (40,8%)	50 (64,9%)
Diurético tiazídico	92 (60,1%)	40 (52,6%)	52 (67,5%)
Diurético de alça	7 (4,6%)	1 (1,3%)	6 (7,8%)
Antagonista da aldosterona	31 (20,3%)	14 (18,4%)	17 (22,1%)
α_2 agonista adrenérgico de ação central	39 (25,5%)	15 (19,7%)	24 (31,2%)
β -bloqueador	98 (64%)	41 (53,9%)	57 (74%)
Vasodilatador direto	14 (9,2%)	7 (9,2%)	7 (9,1%)
p			

AOS: Apneia obstrutiva do sono, IMC: índice de massa corporal, HbA1c: hemoglobina glicada, eTFG: taxa de filtração glomerular estimada, iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

Os valores estão representados como mediana e intervalo interquartil (IQR), média \pm desvio padrão (SD) ou número (frequência). * A falta de indicação por suspeita de hipertensão mascarada é causada pelo diagnóstico já estabelecido de hipertensão arterial sistêmica na vasta maioria dos pacientes.

Os pacientes estudados eram predominantemente do sexo feminino e com sobrepeso e obesidade. Além disto, os pacientes eram em sua grande maioria hipertensos com significativa porcentagem de outras comorbidades (Tabela 1). Em média, os participantes do estudo faziam uso de três medicações anti-hipertensivas ao dia, sendo que a maior parte destes utilizavam alguma dose de anti-hipertensivo no período da noite.

Cerca de metade dos pacientes apresentaram o diagnóstico de AOS. De forma geral, os pacientes com AOS eram mais velhos, apresentavam maior IMC, maiores parâmetros de circunferência abdominal e cervical, mais comorbidades tais como dislipidemia e diabetes mellitus e apresentavam menores taxas estimadas de filtração glomerular do que os pacientes sem AOS. Com relação ao uso de medicações anti-hipertensivas, nota-se um maior número de medicações anti-hipertensivas entre os pacientes com AOS (em decorrência do maior uso das seguintes classes: diuréticos tiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio e agonistas α_2 adrenérgicos de ação central) e uma tendência de maior uso de medicações no período noturno quando comparados aos pacientes sem AOS (Tabela 1).

Entre as indicações que motivaram a realização da MAPA 24 horas, destaca-se a avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva, seguida pela suspeita de efeito do jaleco branco (pacientes hipertensos que apresentam níveis mais elevados de PA no consultório em relação a suas rotinas diárias).

Os parâmetros relativos as medidas de PA de consultório, médias de PA na MAPA 24 horas, sono e vigília e da avaliação do estudo do sono

foram apresentados na Tabela 2. Pacientes com AOS apresentaram maiores níveis de PAS noturna do que aqueles sem AOS. As medidas de PA de consultório e outras variáveis da MAPA não apresentaram diferenças significativas entre os grupos com e sem AOS. Diferenças esperadas nos parâmetros de avaliação do sono foram observadas entre os grupos com e sem AOS (maior número de indivíduos com questionário de Berlim alto risco, maior taxa de escore NoSAS alto risco, menor mediana de saturação basal de oxigênio durante o sono, menor mediana de saturação de oxigênio durante o sono e maior % do tempo total com saturação de oxigênio < 90%, nos indivíduos com AOS).

Tabela 2 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono

Variáveis	Total (n=153)	Sem AOS (n=76)	AOS (n=77)	p
PA Consultório				
PAS (mmHg), mediana (IQR)	155 (140-175)	152 (134-173)	157 (146-177)	0,309
PAD (mmHg), mediana (IQR)	86 (78-97)	85 (77-95)	87 (78-99)	0,725
Variáveis MAPA				
PAS 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	132 (121-146)	131 (119-146)	132 (123-145)	0,472
PAS vigília (mmHg), mediana (IQR)	135 (123-146)	137 (123-148)	135 (123-145)	0,929
PAS sono (mmHg), mediana (IQR)	125 (110-139)	120 (108-135)	129 (112-143)	0,045
PAD 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	78 (69-84)	78 (67-87)	78 (70-84)	0,920
PAD vigília (mmHg), mediana (IQR)	79 (71-87)	80 (69-89)	78 (72-85)	0,844
PAD sono (mmHg), mediana (IQR)	69 (59-79)	68 (58-76)	70 (60-80)	0,214
Variáveis Sono				
Berlim alto risco N° (%)	110 (71,9%)	44 (57,9%)	66 (85,7%)	<0,001
NoSAS score alto risco N° (%)	103 (67,3%)	39 (51,3%)	64 (83,1%)	<0,001
NoSAS score (pontos), mediana (IQR)	9 (7-12)	8 (6-11)	11 (9-13)	<0,001
IAH (eventos/hour), mediana (IQR)	15 (9-28)	9 (4-12)	28 (19-43)	<0,001
Saturação basal O ₂ (%), mediana (IQR)	94 (92-95)	94 (93-95)	92 (91-94)	<0,001
Menor saturação de O ₂ (%), mediana (IQR)	83 (78-87)	86 (83-89)	79 (73-82)	<0,001
% Tempo total saturação O ₂ <90% (%), mediana (IQR)	1,7 (0,2-8,25)	0,3 (0-1,4)	7,1 (2,35-26,5)	<0,001

PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, IAH: índice de apneia e hipopneia, O₂: oxigênio. Valores representados como mediana e intervalo interquartil (IQR) ou número (frequência).

Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial sistólica

Variáveis	DN Normal (n=51)	DN Atenuado (n=55)	DN Acentuado (n=13)	DN Ausente (Reverso) (n=34)	p
Idade (anos), mediana (IQR)	56 (49-69)	62 (54-67)	65 (60-68)	65 (59-73)*	0,008
Sexo masculino Nº (%)	21 (41,2%)	17 (31%)	4 (31,1%)	17 (50%)	0,294
IMC (kg/m ²), mediana (IQR)	30 (26-34)	29 (27-32)	37 (28-39)	28 (26-31)†	0,018
Circunferência cervical (cm)	38 (36-41)	38 (35-40)	39 (37-41)	39 (36-42)	0,549
Circunferência abdominal (cm)	101 (94-108)	100 (94-107)	120 (95-123)	101 (91-110)	0,243
Diabetes Nº (%)	13 (25,5%)	18 (32,7%)	8 (61,5%)	17 (50%)	0,027
HbA1c (%), mediana (IQR)	5,8 (5,4-6,1)	6,1 (5,7-6,8)	6,3 (5,7-6,6)	6,0 (5,2-7,1)	0,074
Dislipidemia Nº (%)	30 (58,8%)	43 (78,2%)	11 (84,6%)	25 (73,5%)	0,096
Tabagismo Nº (%)	2 (3,9%)	5 (9,1%)	0 (0)	1 (2,9%)	0,336
Hipertensão Nº (%)	46 (90,2%)	54 (98,2%)	13 (100%)	34 (100%)	0,048
eTFG (ml/min/1.73 m ²) ± SD	75 (57-87)	70 (54-85)	69 (46-82)	65 (45-76)	0,164
Indicações para MAPA Nº (%)					
Suspeita de hipertensão do jaleco branco	8 (15,7%)	8 (14,5%)	3 (23,1%)	5 (14,7%)	
Suspeita de hipertensão mascarada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eficácia do tratamento anti-hipertensivo	39 (76,5%)	45 (81,8%)	9 (69,2%)	27 (79,4%)	
Avaliação de hipotensão	2 (3,9%)	2 (3,6%)	1 (7,7%)	2 (5,9%)	
Outras	2 (3,9%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No de drogas anti-hipertensivas, mediana (IQR)	3 (1 - 4)	3 (2 - 5)	4 (4 - 5)*	4 (2 - 5)	0,008
Uso de medicações no período da noite Nº (%)	38 (74,5%)	48 (87,3%)	12 (92,3%)	30 (88,2%)	0,181

Continua

Variáveis	Conclusão				
	DN Normal (n=51)	DN Atenuado (n=55)	DN Acentuado (n=13)	DN Ausente (Reverso) (n=34)	p
Classe anti-hipertensiva Nº (%)					
iECA	21 (41,2%)	31 (56,3%)	6 (46,2%)	18 (52,9%)	0,534
BRA	21 (41,2%)	19 (34,5%)	7 (53,8%)	10 (29,4%)	0,469
Bloqueador dos canais de cálcio	21 (41,2%)	33 (60%)	6 (46,2%)	21 (61,7%)	0,142
Diurético tiazídico	24 (47,1%)	35 (63,7%)	10 (76,9%)	23 (67,6%)	0,154
Diurético de alça	2 (3,9%)	1 (1,8%)	2 (15,4%)	2 (5,9%)	0,307
Antagonista da aldosterona	10 (19,6%)	9 (16,4%)	5 (38,5%)	7 (20,6%)	0,362
α2-agonista adrenérgico de ação central	6 (11,8%)	15 (27,3%)	8 (61,5%)	10 (29,4%)	0,018
β-bloqueador	29 (56,9%)	37 (67,3%)	8 (61,5%)	24 (70,6%)	0,503
Vasodilatador direto	1 (2%)	6 (10,9%)	3 (23,1%)	4 (11,8%)	0,065

DN: Desconto noturno, PAS: Pressão arterial sistólica, IMC: Índice de massa corporal, HbA1c: hemoglobina glicada, eTFG: taxa de filtração glomerular estimada, iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

Valores representados como mediana e intervalo interquartil (IQR), média ± desvio padrão (SD) ou número (frequência).

***p<0.05 vs. DN normal**; † **p<0.05 vs. DN extremo**.

Tabela 4 - Características demográficas dos pacientes sob estudo de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial diastólica

Variáveis	DN Normal (n=70)	DN Atenuado (n=36)	DN Acentuado (n=24)	DN Reverso (n=23)	P
Idade (anos), mediana (IQR)	62 (51-69)	64 (58-72)	58 (50-67)	66 (60-76) ‡	0,014
Sexo masculino Nº (%)	25 (35,7%)	13 (36,1%)	11 (45,8%)	10 (43,5%)	0,777
IMC (kg/m ²), mediana (IQR)	29 (27-33)	29 (26-33)	32 (25-38)	28 (26-31)	0,137
Circunferência cervical (cm)	38 (35-40)	38 (35-41)	40 (36-41)	38 (35-42)	0,586
Circunferência abdominal (cm)	101 (94-108)	101 (94-110)	100 (95-122)	97 (91-108)	0,460
Diabetes Nº (%)	18 (25,7%)	15 (41,7%)	12 (50%)	11 (47,8%)	0,069
HbA1c (%), mediana (IQR)	5,8 (5,5-6,2)	6,3 (5,9-7,4)*	6,2 (5,5-7,0)	6,0 (5,7-6,5)	0,007
Dislipidemia Nº (%)	49 (70%)	27 (75%)	16 (66,7%)	17 (73,9%)	0,890
Tabagismo Nº (%)	4 (5,7%)	3 (8,3%)	1 (4,2%)	0 (0)	0,368
Hipertensão Nº (%)	66 (94,3%)	36 (100%)	22 (91,7%)	23 (100%)	0,103
eTFG (mL/min/1.73 m ²) ± SD	75 (58-87)	62 (48-79)	70 (49-84)	65 (48-89)	0,153
Indicações para MAPA Nº (%)					
Suspeita de hipertensão do jaleco branco	11 (15,7%)	7 (19,4%)	2 (8,3%)	4 (17,4%)	
Suspeita de hipertensão mascarada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eficácia do tratamento anti-hipertensivo	56 (80%)	28 (77,8%)	19 (79,2%)	17 (73,9%)	
Avaliação de hipotensão	2 (2,9%)	1 (2,8%)	2 (8,3%)	2 (8,7%)	
Outras	1 (1,4%)	0 (0)	1 (4,2%)	0 (0)	
No de drogas anti-hipertensivas, mediana (IQR)	3 (2 - 4)	4 (3 - 5)	4 (1 - 5)	4 (2 - 5)	0,193
Uso de medicações no período da noite Nº (%)	59 (84,3%)	33 (91,7%)	17 (70,8%)	19 (82,6%)	0,214

Continua

Variáveis	Conclusão				
	DN Normal (n=70)	DN Atenuado (n=36)	DN Acentuado (n=24)	DN Reverso (n=23)	p
Classe anti-hipertensiva Nº (%)					
iECA	36 (51,4%)	21 (58,3%)	7 (29,2%)	11 (47,8%)	0,215
BRA	25 (35,7%)	12 (33,3%)	13 (54,2%)	7 (30,4%)	0,387
Bloqueador dos canais de cálcio	35 (50%)	24 (66,7%)	10 (41,7%)	12 (52,1%)	0,151
Diurético tiazídico	36 (51,4%)	27 (75%)	16 (66,6%)	13 (56,5%)	0,091
Diurético de alça	2 (2,9%)	1 (2,8%)	2 (8,3%)	2 (8,7%)	0,533
Antagonista da aldosterona	12 (17,1%)	6 (16,7%)	8 (33,3%)	5 (21,7%)	0,390
α2-agonista adrenérgico de ação central	12 (17,1%)	11 (30,6%)	9 (37,5%)	7 (30,4%)	0,324
β-bloqueador	46 (65,7%)	26 (72,2%)	11 (45,8%)	15 (65,2%)	0,356
Vasodilatador direto	3 (4,3%)	4 (11,1%)	4 (16,7%)	3 (13%)	0,230

DN: Descenso noturno, PAD: Pressão arterial diastólica, IMC: índice de massa corporal, HbA1c: hemoglobina glicada, eTFG: taxa de filtração glomerular estimada, iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

Valores representados como mediana e intervalo interquartil (IQR), média ± desvio padrão (SD) ou número (frequência).

*p<0.05 vs. DN normal; † p<0.05 vs. DN reduzido; ‡ p<0.05 vs. DN extremo.

As Tabelas 3 e 4 mostram as características demográficas dos pacientes de acordo com os quatro padrões de DN da PAS e PAD, respectivamente. Os pacientes estudados eram predominantemente do sexo feminino e com sobrepeso ou obesidade.

Avaliando inicialmente os padrões de DN da PAS (Tabela 3), observa-se que com relação a idade, uma faixa etária mais elevada no grupo de indivíduos com DN ausente (reverso) quando comparados ao grupo com DN normal (fisiológico), sem diferenças entre os demais grupos. O IMC no grupo de pacientes com DN acentuado foi superior ao do grupo com DN ausente (reverso). Nota-se ainda maior percentagem de diabéticos nos grupos com DN acentuado e ausente (reverso) em relação aos grupos DN atenuado e normal. Apesar de a grande maioria dos pacientes incluídos no estudo ser composta por hipertensos (96,1%), na análise dos padrões de DN da PAS (Tabela 3) observa-se diferença estatística limítrofe com relação a presença de HAS nos diferentes grupos avaliados, com menor percentagem de pacientes com HAS no grupo com DN normal em relação aos demais grupos (DN atenuado, DN acentuado e DN ausente). Não foi observada diferença entre os diferentes padrões de DN da PAS com relação as variáveis sexo masculino (%), circunferência abdominal e cervical, hemoglobina glicada, dislipidemia, tabagismo e taxa de filtração glomerular (eTFG).

Ao analisar as possíveis indicações para a realização da MAPA de 24 horas, observa-se dados semelhantes com relação aos diferentes padrões de DN. Considerando que a grande maioria dos pacientes já apresentavam o diagnóstico de HAS, a frequência das indicações, em ordem decrescente,

foi: avaliação da eficácia do tratamento anti-hipertensivo, suspeita de hipertensão do jaleco branco e avaliação de episódios de hipotensão.

Ainda com relação a análise dos padrões de DN da PAS (Tabela 3), observa-se diferença estatística com relação ao número de drogas anti-hipertensivas com maior mediana no grupo de pacientes com DN acentuado em relação ao grupo com DN normal, sem diferenças adicionais em relação aos demais grupos. Não foi observada diferença entre os grupos com relação ao uso de medicações no período da noite. Considerando as diferentes classes de anti-hipertensivos utilizadas pelos pacientes em estudo, nota-se que a única classe que apresentou diferença entre os quatro padrões de DN da PAS (Tabela 3) foi a de alfa2 agonistas adrenérgicos de ação central, que teve maior frequência de uso no grupo de pacientes com DN acentuado - 61,5%, seguido pelos grupos com DN ausente (reverso) - 29,4%, DN atenuado - 27,3% e finalmente DN normal - 11,8%.

A Tabela 4 explora as características demográficas dos pacientes em estudo de acordo com os padrões de DN da PAD. Observa-se que os indivíduos com padrão de DN ausente (reverso) da PAD apresentam faixa etária mais elevada quando comparados ao grupo com DN acentuado, sem diferenças entre os demais grupos. Apesar de observar-se apenas uma tendência de diferença com relação a prevalência de pacientes com diabetes nos grupos de DN da PAD sob estudo (DN acentuado - 50%, DN ausente 47,8%, DN atenuado - 41,7% e DN normal - 25,7%), nota-se maiores níveis de hemoglobina glicada no grupo de pacientes com DN atenuado quando comparados ao grupo com DN normal, sem diferenças adicionais em relação

aos demais grupos. Não foi observada diferença entre os diferentes padrões de DN da PAD com relação as variáveis sexo masculino (%), IMC, circunferência abdominal e cervical, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, HAS e taxa de filtração glomerular.

Ainda com relação a análise dos padrões de DN da PAD (Tabela 4) não foram observadas diferenças significativas com relação ao número de drogas anti-hipertensivas, uso de medicações anti-hipertensivas no período da noite e tipo de classe anti-hipertensivos utilizada pelos pacientes em estudo.

Tabela 5 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial sistólica

Variáveis	DN Normal (n=51)	DN Atenuado (n=55)	DN Acentuado (n=13)	DN Ausente (Reverso) (n=34)	p
PA Consultório					
PAS (mmHg), mediana (IQR)	151 (130-169)	156 (140-177)	149 (144-175)	159 (150-178)	0,297
PAD (mmHg), mediana (IQR)	88 (78-99)	84 (77-98)	84 (77-95)	87 (80-97)	0,803
Variáveis MAPA					
PAS 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	130 (117-146)	135 (120-146)	129 (123-140)	139 (125-147)	0,230
PAS vigília (mmHg), mediana (IQR)	134 (120-148)	136 (122-146)	136 (131-156)	137 (125-143)	0,596
PAS sono (mmHg), mediana (IQR)	115 (103-131)	130 (113-138)*	104 (98-109)†	143 (128-151)*††	<0,001
PAD 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	76 (66-83)	77 (67-84)	76 (68-84)	79 (73-88)	0,560
PAD vigília (mmHg), mediana (IQR)	80 (69-88)	78 (70-87)	78 (71-89)	79 (73-88)	0,952
PAD sono (mmHg), mediana (IQR)	64 (56-71)	68 (61-81)	58 (51-61)†	79 (71-88)*††	<0,001
Variáveis Sono					
Berlim alto risco Nº (%)	36 (70,6%)	41 (74,5%)	11 (84,6%)	22 (64,7%)	0,543
NoSAS score alto risco Nº (%)	34 (66,7%)	35 (63,6%)	11 (84,6%)	23 (67,6%)	0,548
NoSAS score (pontos), mediana (IQR)	9 (7-11)	9 (7-11)	11 (9-14)	11 (7-15)	0,275
AOS Nº (%)	19 (37,3%)	27 (49,1%)	6 (46,2%)	25 (73,5%)	0,012
IAH (eventos/hora), mediana (IQR)	8,2 (2,8-16,8)	11,1 (4,6-21,8)	13,5 (3,1-35,15)	16,7 (4,93-43,25)	0,106
Saturação basal O ₂ (%), mediana (IQR)	94 (92-95)	94 (92-95)	92 (90-95)	93 (91-94)	0,177
Menor saturação de O ₂ (%), mediana (IQR)	85 (78-89)	83 (79-87)	82 (74-88)	80 (76-84)	0,071
% Tempo total saturação O ₂ <90% (%), mediana (IQR)	0,6 (0-4,5)	1,4 (0,4-5,9)	7,1 (0,4-30,85)	5,45 (1,23-15,78)*	0,019

AOS: Apneia obstrutiva do sono, PA: Pressão arterial, MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial, DN: Descenso noturno, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, IAH: índice de apneia e hipopneia, O₂: oxigênio. Valores representados como mediana e intervalo interquartil (IQR) ou número (frequência).

Os símbolos sobrescritos indicam entre quais grupos da mesma variável foi observada diferença estatística.

*p<0,05 vs. DN normal; † p<0,05 vs. DN reduzido; ‡ p<0,05 vs. DN extremo.

Tabela 6 - Características da pressão arterial de consultório, dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da monitorização do sono de acordo com os padrões de descenso noturno da pressão arterial diastólica

Variáveis	DN Normal (n=70)	DN Atenuado (n=36)	DN Acentuado (n=24)	DN Ausente (Reverso) (n=23)	p
PA Consultório					
PAS (mmHg), mediana (IQR)	155 (139-173)	155 (135-174)	149 (132-171)	169 (152-186)	0.132
PAD (mmHg), mediana (IQR)	84 (79-96)	83 (75-96)	88 (79-99)	86 (79-102)	0.711
Variáveis MAPA					
PAS 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	132 (120-144)	131 (116-143)	130 (121-145)	142 (131-156)*	0.042
PAS vigília (mmHg), mediana (IQR)	134 (122-146)	131 (121-146)	135 (125-148)	141 (129-151)	0.329
PAS sono (mmHg), mediana (IQR)	120 (110-133)	131 (113-143)	108 (98-120)†	147 (132-168)*‡	<0.001
PAD 24 horas (mmHg), mediana (IQR)	76 (67-83)	78 (70-84)	76 (70-85)	80 (73-91)	0.440
PAD vigília (mmHg), mediana (IQR)	80 (70-87)	79 (71-85)	80 (74-90)	80 (72-89)	0.681
PAD sono (mmHg), mediana (IQR)	67 (59-73)	73 (64-82)	58 (51-67)†	80 (76-93)*‡	<0.001
Variáveis Sono					
Berlim alto risco Nº (%)	48 (68.6%)	30 (83.3%)	17 (70.8%)	15 (65.2%)	0.162
NoSAS escore alto risco Nº (%)	45 (64.3%)	26 (72.2%)	18 (75.0%)	14 (60.9%)	0.452
NoSAS score (pontos), mediana (IQR)	9 (7-11)	10 (7-13)	11 (7-13)	9 (7-15)	0.389
OSA Nº (%)	29 (41.4%)	24 (66.7%)	8 (33.3%)	16 (69.6%)	0.007
IAH (eventos/hora), mediana (IQR)	11 (2-18)	17 (6-25)	9 (3-21)	14 (3-46)	0.251
Saturação Basal O ₂ (%), mediana (IQR)	94 (92-95)	93 (92-94)	93 (91-95)	94 (92-95)	0.801
Menor Saturação de O ₂ (%), mediana (IQR)	84 (79-88)	81 (77-86)	85 (78-88)	80 (75-85)	0.181
% Tempo Total Saturação O ₂ <90% (%), mediana (IQR)	1 (0-8)	3 (1-8)	1 (0-10)	3 (0-16)	0.473

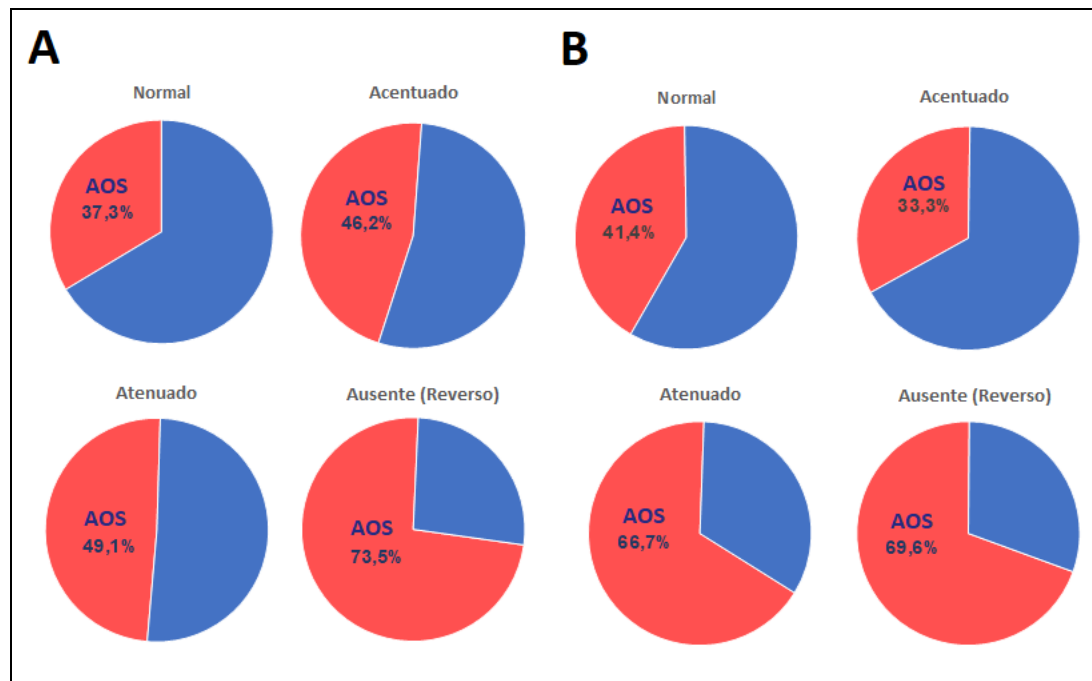
AOS: Apneia obstrutiva do sono, PA: Pressão arterial, MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial, DN: Descenso noturno, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, IAH: índice de apneia e hipopneia, O₂: oxigênio.

Valores representados como mediana e intervalo interquartil (IQR) ou número (frequência). Os símbolos sobrescritos indicam entre quais grupos da mesma variável foi observada diferença estatística.

*p<0.05 vs. DN normal; † p<0.05 vs. DN reduzido; ‡ p<0.05 vs. DN extremo.

Os parâmetros relativos as medidas de PA de consultório, médias de PA de 24 horas, sono e vigília da MAPA e da avaliação do estudo do sono de acordo com os padrões de DN da PAS e PAD estão apresentados nas Tabelas 5 e 6. As medidas de PA de consultório além das médias da PAS e PAD de 24 horas e de vigília não apresentaram diferenças significativas entre os diferentes grupos de DN da PAS (Tabela 5). Como era esperado, observou-se diferença entre as médias das pressões de sono avaliadas pela MAPA entre os diferentes grupos de DN da PA (Tabelas 5 e 6). A análise das variáveis relacionadas ao sono mostrou diferença estatística significativa entre os diferentes padrões de DN da PAS e PAD com relação a percentagem de indivíduos com AOS (Tabelas 5 e 6; Gráfico 1). Nota-se ainda diferença com relação a percentagem do tempo total de sono com saturação inferior a 90%, com maior tempo de dessaturação no grupo com DN ausente (reverso) da PAS quando comparado ao grupo com DN normal da PAS, sem diferenças adicionais em relação aos demais grupos. Não foi observada diferença estatística entre os diferentes padrões de DN da PAS e PAD quando analisadas as variáveis Berlim alto risco, escore NoSAS alto risco, IAH, saturação basal de oxigênio e menor saturação de oxigênio.

Gráfico 1 - Frequência de apneia obstrutiva do sono de acordo com os quatro padrões de descenso noturno da pressão arterial definidos pela MAPA. A - Pressão arterial sistólica. B - Pressão arterial diastólica

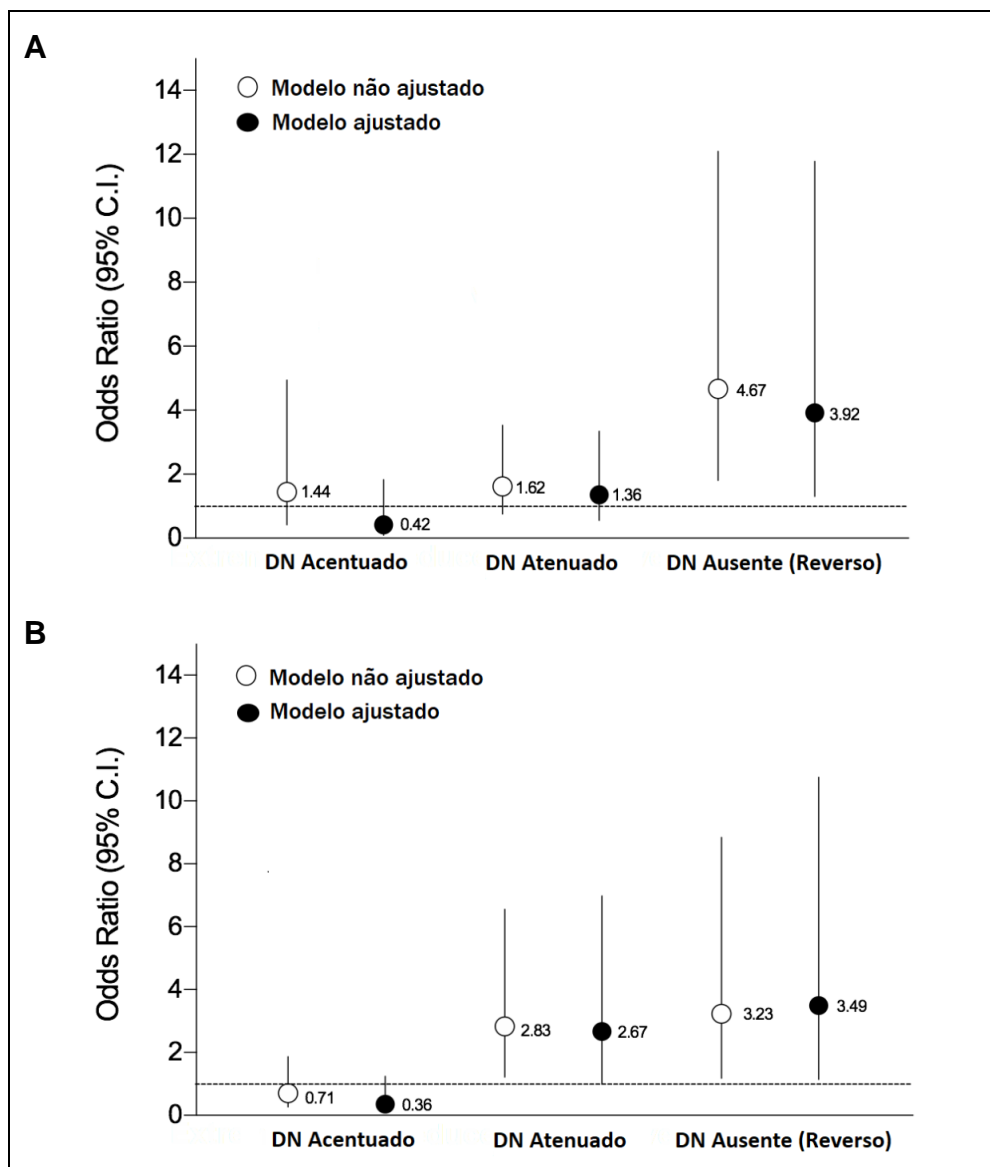


AOS: Apneia obstrutiva do sono

No Gráfico 1 observa-se a frequência de AOS de acordo com os padrões de DN noturno da PAS (Gráfico 1A) e da PAD (Gráfico 1B). Considerando a classificação do DN pela PAS, nota-se uma maior frequência de AOS nos pacientes com o padrão de DN ausente (reverso) quando comparados com os demais padrões de DN (normal, atenuado ou acentuado). Ainda com relação a análise dos padrões de DN da PAS, observa-se frequência semelhante de pacientes com e sem AOS que apresentam DN noturno acentuado e DN atenuado. Quando avaliados segundo o DN da PAD, a AOS mostrou-se mais frequente nos pacientes com os padrões de DN ausente (reverso) e DN atenuado quando comparados com os padrões de DN normal e DN acentuado (Gráfico 1B).

Considerando os padrões de DN relacionados a uma maior frequência de indivíduos com AOS, e ponderando-se os principais fatores de confusão relacionados a avaliação descrita, foi realizada análise de regressão logística. Na análise de regressão logística, o único padrão de DN da PAS que foi independentemente associado com a presença de AOS foi o DN ausente (Gráfico 2A). Tanto o DN atenuado, quanto o DN ausente (reverso) da PAD mostraram-se independentemente associados com a presença de AOS, com aumento da probabilidade de AOS de 2,7 vezes e 3,5 vezes, respectivamente (Gráfico 2B).

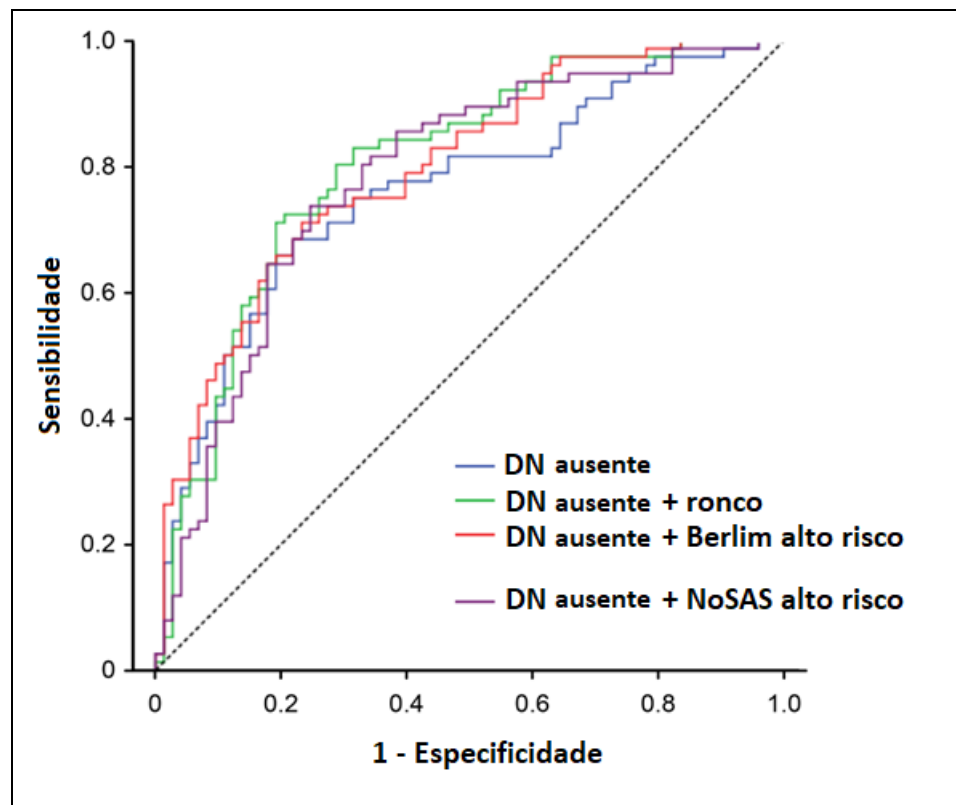
Gráfico 2 - Análise de regressão para avaliar a associação independente dos padrões de DN com a apneia obstrutiva do sono. A - Pressão arterial sistólica; B - Pressão arterial diastólica. O padrão DN Normal foi considerado o grupo de referência. Modelo ajustado levou em consideração as seguintes variáveis: sexo, idade, índice de massa corporal, diabetes mellitus, estimativa da taxa de filtração glomerular, o número de anti-hipertensivos usados e o uso de anti-hipertensivos no período da noite



DN: Descenso noturno; IC: Intervalo de confiança

Os Gráficos 3 e 4 mostram as curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para o padrão de DN ausente (reverso) da PAS e PAD, respectivamente, com e sem o uso de dados clínicos como a presença subjetiva de ronco descrita pelo paciente ou alto risco de AOS avaliado pelo questionário de Berlim ou pelo escore NoSAS. Observa-se que a associação de qualquer um dos dados clínicos citados, apresenta um impacto modesto na acurácia do uso do padrão de DN ausente como preditor de AOS.

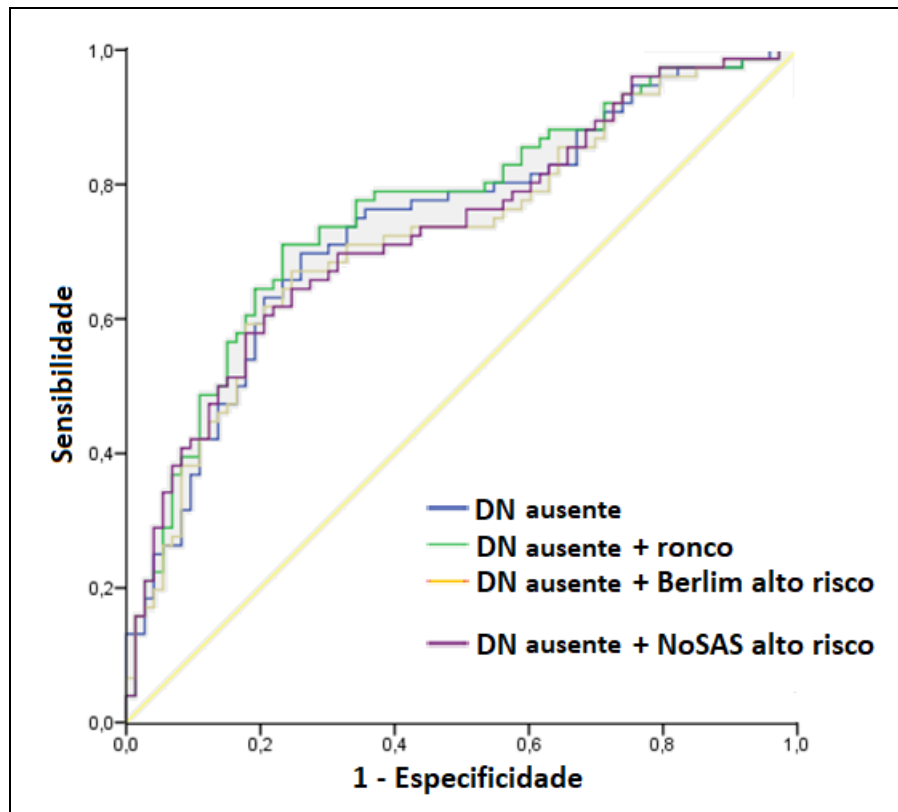
Gráfico 3 - Curva ROC para o padrão de descenso noturno ausente (reverso) da pressão arterial sistólica, isolado ou em combinação com questionários tradicionais



DN ausente: AUC 0,762 (95% CI 0,685-0,839); DN ausente + ronco: AUC 0,804 (95% CI 0,734-0,875); DN ausente + alto risco de AOS avaliado pelo questionário de Berlim: AUC 0,796 (95% CI 0,725-0,866); DN ausente + alto risco de AOS avaliado pelo NoSAS escore: AUC 0,783 (95% CI 0,708-0,858).

DN: Descenso noturno; AUC: Área sob a curva.

Gráfico 4 - Curva ROC para o padrão de descenso noturno ausente (reverso) da pressão arterial diastólica, isolado ou em combinação com questionários tradicionais



DN ausente: AUC 0,740 (95% CI 0,660-0,820); DN ausente + ronco: AUC 0,761 (95% CI 0,683-0,838); DN ausente + alto risco de AOS avaliado pelo questionário de Berlim: AUC 0,725 (95% CI 0,644-0,807); DN ausente + alto risco de AOS avaliado pelo NoSAS score: AUC 0,733 (95% CI 0,653-0,813).

DN: Descenso noturno; AUC: Área sob a curva.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados da avaliação sistemática do sono em pacientes consecutivos com indicação de MAPA foram: (a) aproximadamente metade dos pacientes oriundos do centro cardiológico terciário, base do estudo, encaminhados para a realização da MAPA, apresentaram AOS moderada ou importante; (b) a análise dos padrões de DN da PAS mostra que os pacientes com DN normal apresentaram menos frequentemente o diagnóstico de AOS; (c) os pacientes com AOS apresentaram menos frequentemente o padrão de DN normal (fisiológico) da PAS, mas foram três vezes mais propensos a apresentar o padrão de DN ausente (reverso) da PAS, quando comparados aos indivíduos sem AOS. Interessante observar que a frequência de DN atenuado foi semelhante entre os grupos com e sem AOS; (d) para a análise do DN da PAD, os pacientes com AOS apresentaram uma maior frequência dos padrões de DN atenuado e ausente (reverso), quando comparados aos indivíduos sem AOS; (e) na análise de regressão, o padrão de DN ausente (reverso) da PAS foi independentemente associado com a AOS, enquanto os padrões de DN da PAD ausente (reverso) e atenuado foram associados com a AOS, mesmo após a correção para os principais fatores de confusão; e (f) a presença subjetiva de ronco ou a informação de alto risco de AOS estabelecida pelo questionário de Berlim ou do escore NoSAS, promoveram impacto modesto

na acurácia do padrão de DN ausente, com relação a sua capacidade preditiva em identificar pacientes com AOS. De forma geral, os achados do estudo reforçam que a análise do padrão de DN da PA avaliada pela MAPA 24 horas pode fornecer pistas para a identificação de pacientes com maior risco de AOS.

O valor e impacto prognóstico da MAPA está bem estabelecido⁹⁷. Diversos estudos de coorte demonstraram que a ausência do DN fisiológico da PA é um marcador de lesão de órgão alvo^{79,82} e de eventos cardiovasculares^{85,97-99}. O padrão de DN ausente (reverso) ocorre em aproximadamente 5% a 20% dos pacientes submetidos a MAPA e apresenta impacto na morbidade e mortalidade cardiovascular⁸⁵. Neste estudo foi explorada a utilidade dos padrões de DN da PA em triar pacientes com relação ao risco de AOS, considerando que na prática clínica a AOS é frequentemente subdiagnosticada⁴⁴, e que as tradicionais ferramentas de triagem como o questionário de Berlim não parecem apresentar boa acurácia em pacientes com HAS, principalmente no grupo de hipertensos resistentes^{57,58}. A MAPA é um exame frequentemente solicitado para os pacientes hipertensos em acompanhamento ambulatorial, e o uso das informações disponíveis pode representar uma oportunidade para o diagnóstico da AOS. Dentre os estudos disponíveis na literatura, apenas o estudo de Torres *et al.*¹⁰⁰ avaliou a utilidade da MAPA para a triagem de AOS. Neste estudo, 105 pacientes hipertensos foram avaliados com relação a capacidade de variáveis clínicas e da MAPA auxiliarem a identificação de indivíduos com AOS moderada a importante. O modelo com a melhor

acurácia diagnóstica (AUC - 0,804) incluiu as seguintes variáveis – sexo, obesidade, média de PA de vigília, média de frequência cardíaca noturna e PAD mínima noturna. Enquanto os autores recrutaram pacientes hipertensos com relato subjetivo de ronco, o presente estudo considerou pacientes consecutivos com indicação clínica para a realização da MAPA, independentemente da presença de fatores de risco para a AOS e considerando os diferentes padrões possíveis de DN da PA, evidenciando a aplicabilidade clínica dos resultados. O padrão de DN ausente (reverso) da PAS foi independentemente associado com a AOS (probabilidade quatro vezes maior de AOS), enquanto os padrões de DN atenuado e ausente (reverso) da PAD foram independentemente associados com a AOS com probabilidades 2,7 x e 3,5 x maiores de AOS, respectivamente.

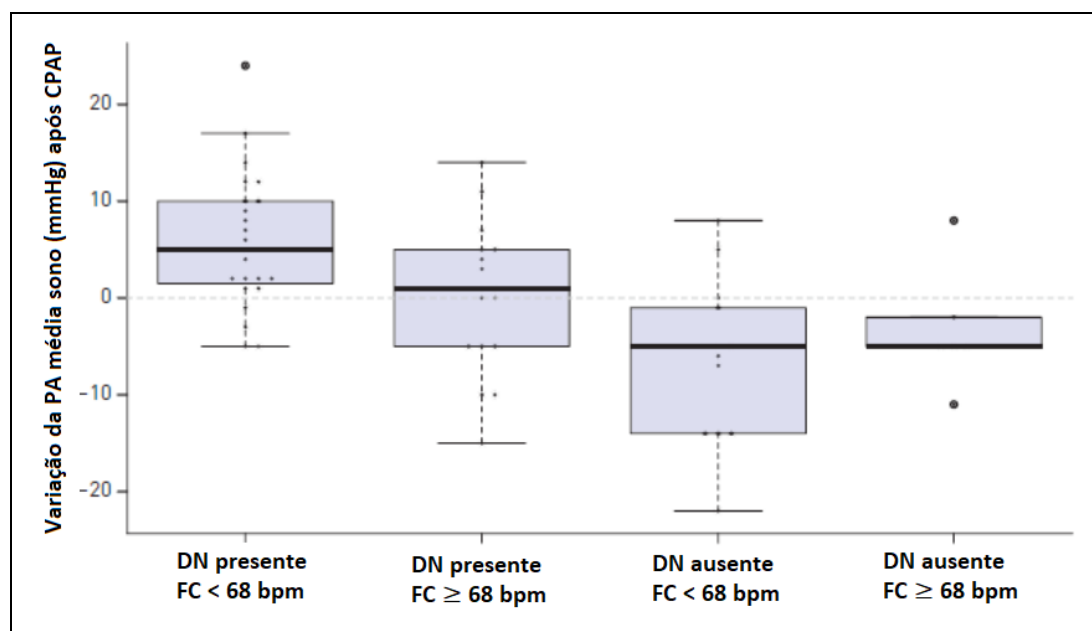
O fenômeno denominado “resposta ao mergulho”, caracterizado pela redução da frequência cardíaca e elevação da PA apresenta papel significativo na fisiopatologia da alteração do DN em indivíduos com AOS. O evento respiratório promove redução da pressão parcial de oxigênio, aumento da pressão parcial de dióxido de carbono com consequente elevação das concentrações de íons hidrogênio, culminando na ativação de um arco quimiorreflexo que estimula a atividade simpática²². O aumento da atividade cardíaca vagal associada a vasoconstrição de leitos vasculares pelo aumento da atividade simpática provocam uma resposta pressórica tardia após o episódio de AOS, o que fornece base para a plausibilidade biológica dos achados do estudo – associação do padrão de DN ausente (reverso) em pacientes com AOS¹⁰¹. Dados como a menor nível de

saturação de oxigênio e maior tempo total com saturação de oxigênio < 90% no grupo de pacientes com padrão de DN ausente para a PAS (mas não para a PAD), sugerem que este grupo de indivíduos (AOS) apresente uma maior taxa de hipoxemia, ativação simpática, justificando a associação.

À despeito destes importantes achados, os resultados do presente estudo sugerem que parcela significativa dos pacientes com AOS apresente o DN normal ou o DN acentuado (Gráfico 1). De fato, entre os pacientes com AOS, 24,7% apresentavam o padrão de DN normal da PAS enquanto 37,7% apresentavam o mesmo padrão para a PAD. Como explicar o fato de número expressivo de indivíduos com AOS apresentarem DN fisiológico ou mesmo acentuado? O limitado número de medidas da MAPA aliado a ausência de sincronia entre a aferição da PA e o evento respiratório durante a monitorização do sono são justificativas mais do que plausíveis para estes achados. Shamsuzzaman *et al.*¹⁰² observaram em modelo de apneia respiratória que a elevação da atividade nervosa simpática ocorre preponderantemente na fase final da apneia, com conseqüente elevação da resistência vascular periférica e elevação da PA em fases mais tardias do evento respiratório. É plausível supor que parte significativa das medidas noturnas não documentem estes fenômenos e que casos mais graves de AOS com centenas de eventos durante à noite possam ter repercussões mais facilmente detectadas pela MAPA.

O presente estudo apresenta como principais implicações práticas, a capacidade de transportar para o dia a dia seus achados relativos a acurácia do DN ausente (reverso) da PAS e PAD e do DN atenuado da PAD em

identificar indivíduos com maior risco de AOS, o que potencializa o uso racional de recursos de saúde para um grupo mais selecionado de pacientes provenientes de centros cardiológicos terciários, utilizando um dado frequentemente disponível e pouco valorizado no dia a dia. Outro aspecto interessante dos achados encontra suporte em evidência recente¹⁰³ que mostra que um subgrupo de indivíduos com AOS importante (mediana do IAH 42 eventos/hora de sono) e padrão de DN ausente (caracterizados no estudo em questão por um “*dipping ratio*” $\geq 0,9$) apresentou o melhor perfil de controle pressórico após seis meses de tratamento com CPAP (Figura 10), reforçando a importância clínica deste potencial preditor de resposta ao tratamento.



Fonte: Modificado de Castro-Grattoni *et al.*¹⁰³

Figura 10 - Variação da pressão arterial média de sono após 6 meses de tratamento com CPAP. As barras representam as medianas e intervalos interquartil. Os grupos foram estratificados pelo padrão circadiano da PA e pela média da FC de sono. As variações foram estatisticamente diferentes entre os grupos, $p < 0,001$

Dentre os aspectos que fortalecem o estudo, destaca-se a avaliação de casos consecutivos de pacientes com indicação clínica de MAPA sem o conhecimento prévio de fatores de risco para a AOS ou de indicação para a monitorização do sono, fator essencial para demonstrar a capacidade preditora das alterações do DN em identificar indivíduos com maior risco de AOS. Os exames analisados no estudo foram avaliados sem o conhecimento de dados clínicos ou de resultados de exames complementares anteriores. Outro fator que deve ser ressaltado foi a correção no modelo de regressão logística dos diferentes padrões de DN para as principais variáveis de confusão, incluindo o número de medicações anti-hipertensivas e o uso de medicações anti-hipertensivas tomadas à noite.

Algumas limitações do estudo devem ser detalhadas. Em primeiro lugar, o uso de dispositivo portátil para a avaliação do sono. Apesar de não utilizar o método padrão ouro para o diagnóstico da AOS, a polissonografia, o estudo portátil já foi validado^{88,89} para uso e apresenta como uma de suas principais vantagens a capacidade de monitorizar o sono dos pacientes em condições mais próximas ao seu padrão diário real, diferentemente do que acontece com a polissonografia realizada em laboratórios do sono. Outra limitação que deve ser ressaltada é relativa ao momento da avaliação do sono e da MAPA. Idealmente, ambos os estudos deveriam ser realizados no mesmo momento a fim de atribuir eventuais alterações do DN a ocorrência dos episódios de AOS. No entanto, questões como a interferência da MAPA na qualidade do sono e conseqüentemente na interpretação dos padrões de DN da PA, definiram a opção pela realização dos exames em datas

diferentes em detrimento da análise simultânea. Em terceiro lugar, os pacientes incluídos faziam uso de medicações anti-hipertensivas tanto no período diurno quanto no período noturno, o que poderia ser interpretado como um potencial causador de confusão com relação a análise dos padrões de DN da PA. Apesar de ideal, a estratégia de inclusão de pacientes sem uso de medicações anti-hipertensivas, principalmente no período noturno, não apresenta reflexo na realidade dos serviços terciários de MAPA. Como forma de avaliar uma situação real do dia a dia, minimizando os potenciais efeitos do uso de anti-hipertensivos, principalmente no período noturno, foi realizada análise de regressão logística ajustada para os principais fatores de confusão, entre eles, o número de drogas anti-hipertensivas utilizadas além do uso desta classe de medicação no período da noite.

Dentre as principais conquistas provenientes do projeto em questão deve-se ressaltar a recente publicação dos achados do estudo em periódico de reconhecido impacto científico¹⁰⁴ e a perspectiva de término da análise de dados provenientes do mesmo projeto e relativos à análise ecocardiográfica da função diastólica em função da presença ou ausência de AOS e do padrão de DN da PAS e PAD, avaliados pela MAPA 24 horas.

6 CONCLUSÃO

Os principais achados deste estudo sugerem que o padrão de DN ausente (reverso) tanto da PAS quanto da PAD aumentam a probabilidade de AOS em quatro vezes e 3,5 vezes, respectivamente. Complementarmente, o padrão de DN atenuado da PAD aumenta a probabilidade de AOS em 2,7 vezes. Considerando o impacto modesto da adição de dados clínicos provenientes do questionário de Berlim, do escore NoSAS ou da presença de ronco avaliada pela anamnese para a acurácia preditiva dos padrões de DN em identificar pacientes com AOS, pode-se dizer, portanto, que os achados do DN da MAPA são bons preditores para a identificação de pacientes com AOS.

7 ANEXOS

Anexo A - Questionário de Berlim (Netzer et al.⁴⁹)

1- Dados Pessoais: Peso: _____ Altura: _____

CATEGORIA 1	
2- Você ronca?	() <u>Sim</u> () Não () Não sabe
3- Intensidade do ronco:	() Tão alto quanto a respiração () Tão alto quanto falar () <u>Mais alto que falar</u> () <u>Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos</u>
4- Frequência do ronco:	() <u>Quase todo dia</u> () <u>3-4 vezes por semana</u> () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () Nunca ou quase nunca
5- O seu ronco incomoda outras pessoas?	() <u>Sim</u> () Não
6- Com que frequência suas paradas respiratórias foram percebidas?	() <u>Quase todo dia</u> () <u>3-4 vezes por semana</u> () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () Nunca ou quase nunca () Não aplicável - paciente dorme sozinho
CATEGORIA 2	
7- Você se sente cansado ao acordar?	() <u>Quase todo dia</u> () <u>3-4 vezes por semana</u> () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () Nunca ou quase nunca
8- Você se sente cansado durante o dia?	() <u>Quase todo dia</u> () <u>3-4 vezes por semana</u> () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () Nunca ou quase nunca
9- Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?	() <u>Sim</u> () Não () Não aplicável
CATEGORIA 3	
10- Você tem pressão alta?	() <u>Sim</u> () Não () Não sei

PONTUAÇÃO DAS CATEGORIAS:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas (**destacadas em negrito e sublinhadas**) para as questões 2-6.

Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas (**destacadas em negrito e sublinhadas**) para as questões 7-9.

Categoria 3 é positiva com 1 resposta positiva e/ou IMC > 30kg/m².

RESULTADO FINAL: 2 ou mais categorias positivas indicam um alto risco para a ocorrência de distúrbios do sono.

RESULTADO FINAL: _____

Anexo B - Escore NoSAS (Marti-Soler et al.⁵⁰)

<i>Critério</i>	<i>Pontuação</i>
Circunferência do Pescoço >40cm	4
Obesidade	
IMC ≥ 25 kg/m ² e < 30kg/m ²	3
IMC ≥ 30 kg/m ²	5
Ronco	2
Idade >55anos	4
Homem	2

Pontuação maior ou igual a 8 identifica indivíduos com alta probabilidade de terem apneia obstrutiva do sono (AOS).

Anexo C - Escala de Sonolência de Epworth (quantifica grau de sonolência) (Johns⁹⁵)

SITUAÇÃO	GRAU			
	0	1	2	3
Sentado e lendo.	0	1	2	3
Assistindo TV.	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (cinema, igreja, sala de espera).	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar.	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem.	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém.	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool).	0	1	2	3
Dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar um trânsito intenso.	0	1	2	3

Legendas:

0 - Nenhuma chance de cochilar

1- Pequena chance de cochilar

2- Moderada chance de cochilar

3- Alta chance de cochilar

VALORES > ou = 10 pontos identificam indivíduos com significativa sonolência diurna.

Anexo D - Protocolo da avaliação clínica**AValiação CLÍNICA PROTOCOLO MAPA x SONO**DATA DA AVALIAÇÃO: PACIENTE NÚMERO

1- NOME:

2- REGISTRO INCOR: 3- DATA NASCIMENTO: 4- **IDADE:** (**< 18 ANOS - critério de exclusão**)

5- CONTATOS:

6- E-MAIL:

7- ESTADO CIVIL: () Casado ou união estável () Solteiro () Separado, desquitado, divorciado () Viúvo

8- SEXO: () Masculino () Feminino

9- RAÇA: () Branca () Negra () Parda () Oriental () Indígena () Outra

10- ESCOLARIDADE: () Analfabeto () Lê e escreve () EF completo () EF incompleto () Ensino médio completo () Ensino médio incompleto () Ensino superior completo () Ensino superior incompleto

11- OCUPAÇÃO: () Aposentado () Autônomo () Desempregado () Do Lar () Empregado de empresa privada () Empresário/empregado () Estudante () Funcionário Público () Pequeno comerciante () Profissional Liberal () Outros

() **TRABALHADOR DA NOITE/MADRUGADA - critério de exclusão**

12- HISTÓRICO DE DOENÇAS PRÉ- EXISTENTES

DOENÇA	SIM	NÃO	ANO DE DIAGNÓSTICO
HAS			
HIPERTENSÃO MALIGNA			
DM			
DLP			
ICO			
IC			
IAM			
ANGINA			
AVC			
AIT			
VALVOPATIA			
VASCULOPATIA PERIFÉRICA			
IRC (Cr >2,0)			
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA			
HIPOTIREOIDISMO			
HIPERURICEMIA			
OBESIDADE GRAU III (IMC > ou = 40)			
MENOPAUSA			
OUTRAS			

16- EXAME FÍSICO:

PESO (kg)			
ALTURA (m)			
IMC (kg/m ²)			
CIRCUNF. PESCOÇO (cm)			
CIRCUNF. ABDOMINAL (cm)			
PRESSÃO ARTERIAL (mmHg)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
UTILIZOU A MEDICAÇÃO HOJE?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	

17- QUESTIONÁRIO GERAL:

- QUANTAS HORAS EM MÉDIA O (A) SENHOR(A) TEM DE SONO? _____ horas

- PROBLEMAS RELACIONADOS AO SONO? SIM NÃO NÃO SABE

INSÔNIA

RONCOS

MUITA SONOLÊNCIA DURANTE O DIA

APNEIA DO SONO

OUTROS

- FAZ TRATAMENTO PARA O PROBLEMA DO SONO? SIM NÃO

SIM → DESCREVA: _____

- ALGUMA VEZ UM (A) MÉDICO (A) JÁ PERGUNTOU SE VOCÊ TINHA ALGUM PROBLEMA RELACIONADO AO SONO? SIM NÃO

- O MÉDICO PEDIU ALGUM EXAME PARA INVESTIGAR? SIM NÃO

8 REFERÊNCIAS

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76.
3. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
4. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(1):26-30.

5. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, Loo G, Koo CY, Gao XF, Chandra S, Yang XX, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang WW, Uchôa CH, Kharwar RB, Chan PF, Chen SL, Chan MY, Richards AM, Tan HC, Ong TH, Roldan G, Tai BC, Drager LF, Zhang JJ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2016;133(21):2008-17.
6. Uchôa CHG, Danzi-Soares NJ, Nunes FS, de Souza AAL, Nerbass FB, Pedrosa RP, César LAM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2015;147(5):1352-60.
7. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
8. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6.

9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
10. Correction to: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASP C/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e140-4.
11. Young T1, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
12. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
13. Tufik S1, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.

14. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-9.
15. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
16. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320(7233):479-82..
17. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino 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. *Jama.* 2000;283(14):1829-36.
18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.

19. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LFSleep disturbances and resistant hypertension: association or causality? *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):459.
20. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1454-7.
21. Marcus JA1, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(1):411.
22. Somers VK1, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-904.
23. Prabhakar NR, Peng YJ, Kumar GK, Nanduri J, Di Giulio C, Lahiri S. Long-term regulation of carotid body function: acclimatization and adaptation--invited article. *Adv Exp Med Biol.* 2009;648:307-17.
24. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-85.
25. Narkiewicz K1, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;97(10):943-5.

26. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
27. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J, Kumar GK. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2007;92(1):39-44.
28. Michelini LC, Krieger EM. Importance of the time course of aortic diastolic calibre dilation for baroreceptor resetting in acute hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1984;2(3):S387-9.
29. Macefield VG, Elam M. Prolonged surges of baroreflex-resistant muscle sympathetic drive during periodic breathing. *Clin Auton Res*. 2002;12(3):165-9.
30. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
31. Jelic S1, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, Le Jemtel TH. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010;121(8):1014-21.
32. Gjørup PH, Wessels J, Pedersen EB. Abnormally increased nitric oxide synthesis and increased endothelin-1 in plasma in patients with obstructive sleep apnoea. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(5):375-85.

33. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens.* 2007;20(1):44-52.
34. Yüksel M, Okur HK, Pelin Z, Ögünç AV, Öztürk L. Arginase activity and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):247-52
35. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008;117(17):2270-8.
36. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, LeJemtel TH. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:909-20.
37. Kartali N, Daskalopoulou E, Geleris P, Chatzipantazi S, Tziomalos K, Vlachogiannis E, Karagiannis A. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014;18(3):635-40.

38. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
39. Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2003;16(4):274-80.
40. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43(3):518-24.
41. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62(10):868-72.
42. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532-7.
43. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20(9):705-6.

44. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015;101(16):1288-92.
45. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: multiple comparisons of cephalometric variables of obese and non-obese patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000;28(4):204-12.
46. Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, Kryger M, Tzanakis N, Panagou P, Moniaki V, Vlachaki EM, Varouchakis G, Siafakas NM, Schiza SE. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. *Sleep Breath*. 2011;15(4):657-64.
47. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Skatrud, and P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
48. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
49. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.

50. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, Tafti M, Tufik SB, Bittencourt L, Tufik S, Haba-Rubio J, Heinzer R. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742-8.
51. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, Mostarda C, Borile S, Krieger EM, Moreno H Jr, Lorenzi-Filho G. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;113(2):232-6.
52. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*. 2008;12(1):39-45.
53. Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthélémy JC, Roche F. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med*. 2011;12(2):142-6.
54. Sert Kuniyoshi FH, Zellmer MR, Calvin AD, Lopez-Jimenez F, Albuquerque FN, van der Walt C, Trombetta IC, Caples SM, Shamsuzzaman AS, Bukartyk J, Konecny T, Gami AS, Kara T, Somers VK. Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire in detecting sleep-disordered breathing in patients with a recent myocardial infarction. *Chest*. 2011;140(5):1192-7.

-
55. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(1):31-8.
 56. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(2):59-65.
 57. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(10):2030-6; discussion 2037.
 58. Giampá SQC, Pedrosa RP, Gonzaga CC, Bertolami A, Amodeo C, Furlan SF, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Performance of NoSAS score versus Berlin questionnaire for screening obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2018;32(7):518-23.
 59. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet.* 1978;1(8068):795-7.
 60. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005;23(3):521-7.

61. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens.* 2003;16(3):236-9.
62. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax.* 2015;70(11):1062-9.
63. Bachmann K, Wortmann A, Engels G. Ambulatory invasive and noninvasive blood pressure monitoring. *Herz.* 1989;14(4):232-7.
64. Littler WA, Honour AJ, Sleight P, Stott FD. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. *Br Med J.* 1972;3(5818):76-8.
65. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci.* 1969;36(2):329-44.
66. Beevers DG, Bloxham CA, Backhouse CI, Lim CC, Watson RD. The Remler M2000 semi-automatic blood pressure recorder. *Br Heart J.* 1979;42(3):366.

-
67. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
 68. Mancia G. Methods for assessing blood pressure values in humans. *Hypertension*. 1983;5(5 Pt 2):III5-13.
 69. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-61.
 70. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249(20):2792-8.
 71. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1165-73.
 72. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2368-74.

73. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH); Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). V Guidelines for ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and III Guidelines for home blood pressure monitoring (HBPM). *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3 Suppl 3):1-24.
74. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension.* 2007;49(6):1235-41.
75. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61.
76. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111(14):1777-83.
77. Campbell PT, White WB. Utility of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(4):365-72.

78. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000;18(7):847-54.
79. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528-36.
80. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(9):1539-45.
81. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347(11):797-805.
82. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7(1):23-9.

-
83. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol.* 1995;43(6):382-7.
 84. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;2(8607):397.
 85. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700.
 86. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(7):585-97.
 87. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-61.

88. Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Mervaala E, Töyräs J. Evaluation of a novel ambulatory device for screening of sleep apnea. *Telemed J E Health*. 2009;15(3):283-9.
89. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.
90. Verse T, Pirsig W, Junge-Hülsing B, Kroker B. Validation of the POLY-MESAM seven-channel ambulatory recording unit. *Chest*. 2000;117(6):1613-8.
91. de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, Gus M, de Abreu-Silva EO, Beltrami Moreira L, Danni Fuchs F. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
92. Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J. Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1505-10.

93. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
94. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; ATS Ad Hoc Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea. An official american thoracic society research statement: impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):e37-54.
95. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
96. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J*. 2003;20(5):453-8.
97. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20.

98. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):874-80.
99. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645-53.
100. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Gómez S, Sacristán O, Cabau J, Barbé F. Use of ambulatory blood pressure monitoring for the screening of obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(10):802-9.
101. Alboni P, Alboni M, Gianfranchi L. Diving bradycardia: a mechanism of defence against hypoxic damage. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(6):422-7.
102. Shamsuzzaman A, Ackerman MJ, Kuniyoshi FS, Accurso V, Davison D, Amin RS, Somers VK. Sympathetic nerve activity and simulated diving in healthy humans. *Auton Neurosci*. 2014;181:74-8.

103. Castro-Grattoni AL, Torres G, Martínez-Alonso M, Barbé F, Turino C, Sánchez-de-la-Torre A, Cortijo A, Duran-Cantolla J, Egea C, Cao G, Sánchez-de-la-Torre M. Blood pressure response to CPAP treatment in subjects with obstructive sleep apnoea: the predictive value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur Respir J*. 2017;50(4). pii: 1700651.
104. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979-85.