Mayara Longui Cabrini

Associação da Apneia Obstrutiva do Sono com a Lesão de Órgãos-Alvo:

Comparação entre Hipertensos não Resistentes e Resistentes

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

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cabrini, Mayara Longui

Associação da apneia obstrutiva do sono com a
lesão de órgãos-alvo : comparação entre hipertensos
não resistentes e resistentes / Mayara Longui
Cabrini. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Nefrologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Hipertensão 3.Órgãos-alvo 4.Pressão arterial
5.Hipertrofia ventricular esquerda 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-154/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Helio Lúcio e Lucilene, e ao meu irmão Luis Gustavo.

Seria impossível sem vocês ao meu lado.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido e iluminado meu caminho para que eu conseguisse chegar até aqui.

Aos meus pais Hélio Lúcio e Lucilene, e irmão Luis Gustavo. A vocês todo meu amor e gratidão eterna pelo apoio incondicional que sempre me deram em todas as etapas e decisões da minha vida, obrigada por serem sempre meu porto seguro.

Ao meu orientador, Prof Dr Luciano Ferreira Drager, pela oportunidade de aprendizado e crescimento profissional, muito obrigada por todo apoio, incentivo e confiança depositada em mim ao longo desses anos.

À minha amiga pessoal e parceira de plantões de vários anos, Dra Sofia Furlan, por todo auxílio e motivação de sempre, principalmente, por ter me apresentado ao Prof Dr Luciano Drager, sem você isso jamais teria acontecido.

À minha co-autora, colaboradora de pesquisa e amiga Silvana de Barros, por todo apoio, conversas, amizade e por ter dividido comigo e aliviado a tensão da rotina diária no Laboratório de Hipertensão.

Aos demais co-autores e colaboradores desta pesquisa, Dr Giovanio Vieira da Silva, Dr Thiago Macêdo, Dr Emerson de Castro, Dra Andrea Pio de Abreu, Indira Fernandes Braga Azam, por todo auxílio e ensinamento nas coletas dos exames e por estarem sempre dispostos a me ajudar.

Às novas amigadas que fiz ao longo desses anos no Laboratório do Sono do InCor, em especial à Sara Giampá, um dos presentes que o doutorado trouxe para a minha vida, como também à Erika Matsumura, Fernanda Cruz, George Pinheiro Lago, Gustavo Grad, Sara Herculano, Giovani Farias, Aline Aiello, Lunara Freitas, Daniel Queiroz, todos os residentes de Medicina do Sono, bem como a secretária Vanderléa, sem contar nos principais responsáveis por toda essa equipe do sono, Dr Geraldo Lorenzi-Filho, Dr Pedro Genta e Dr Luciano Drager. Obrigada por terem me introduzido nesse mundo do Sono.

Às secretárias da Hipertensão da Nefrologia do HCFMUSP, Cristiane, Elisa, Mônica, Débora e Ivina por todo auxílio quando necessário, principalmente com o atendimento e agendamento dos pacientes.

Às pós-graduandas da Escola de Enfermagem da USP Juliana Coelho e Mayra Padua, por dividirem e auxiliarem a rotina de recrutamento dos pacientes no Ambulatório de Hipertensão.

A todos os meus familiares e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a finalização de mais uma etapa da minha vida.

Aos docentes do curso de Fisioterapia da Universidade de Marília, que foram meus professores na graduação, e agora com muito orgulho, integro esta equipe e posso chamá-los de colegas de trabalho. Obrigada por todo apoio, compreensão e auxílio nesta etapa de finalização e por estarem presentes em mais uma fase tão importante da minha vida.

Agradeço também, a CAPES, pelo investimento depositado em mim e nesta pesquisa.

Por fim, mas não menos importante, a todos os pacientes e voluntários desta pesquisa, que são a parte fundamental da conclusão de todo este trabalho.

Muito obrigada! Sem todos vocês, nada disso teria sido possível.

“Não existem sonhos impossíveis para aqueles que realmente acreditam que o poder realizador reside no interior de cada ser humano. Sempre que alguém descobre esse poder, algo antes considerado impossível se torna realidade.”

Albert Einstein.

Normalização adotada

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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS.....	xv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xviii
1. Introdução.....	1
1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	2
1.2 Hipertensão Resistente	4
1.3 Lesão de Órgão-Alvo na HAS.....	7
1.3.1 Miocardiopatia Hipertensiva	8
1.3.2 Enrijecimento arterial	10
1.3.3 Nefropatia hipertensiva	11
1.3.4 Retinopatia hipertensiva	12
1.3.5 Eventos Cerebrovasculares.....	13
1.4 Apneia Obstrutiva do Sono: um potencial modulador na HAS?	14
2. Justificativa.....	20
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo Primário	23
3.2 Objetivos Secundários	23
4. Hipóteses	24
5. Metodologia	26
6. Casuística	29
7. Procedimentos.....	31
7.1 Ficha Clínica.....	32
7.2 Exames Laboratoriais	32
7.3 Medidas Antropométricas	33
7.4 Medidas de PA.....	33
7.5 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).....	34
7.6 Definição de HR.....	36
7.7 Avaliação do Sono	37
7.8 Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional.....	39
7.9 Avaliação da pressão central e da rigidez arterial pela VOP	43

7.10	Definição de Nefropatia Hipertensiva	48
7.11	Definição de Retinopatia Hipertensiva	48
7.12	Análise da composição corporal por meio da Bioimpedância	50
8.	Análise estatística	51
9.	Resultados	53
10.	Discussão	72
11.	Perspectivas	77
12.	Conclusões	79
13.	Referências Bibliográficas	81
14.	Anexos	93
Anexo A.	Ficha clínica preenchida no exame de Ecocardiografia Transtorácica.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS- Apneia Obstrutiva do Sono

ASE- *American Society of Echocardiography*

Aix- *Augmentation Index*

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CKD-EPI- *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CPAP- Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

CV- Cardiovascular

DM- Diabetes Melitus

DRC- Doença Renal Crônica

ECG- Eletrocardiograma

FA- Fibrilação Atrial

FC- Frequência Cardíaca

FEVE- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FMUSP- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HNR- Hipertensão não Resistente

HR- Hipertensão Resistente

HVE- Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

IAH- Índice de Apneia e Hipopneia

IAM- Infarto Agudo do Miocárdio

IC- Insuficiência Cardíaca

IMC- Índice de Massa Corpórea

LOA- Lesão de Órgão-Alvo

MAPA- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

OCT- Tomografia de Coerência Óptica

PA- Pressão Arterial

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PP- Pressão de pulso

RFG- Ritmo de Filtração Glomerular

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VD- Ventrículo Direito

VE- Ventrículo Esquerdo

VOP- Velocidade da Onda de Pulso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interação dos mecanismos e sistemas envolvidos no controle da Pressão Arterial.	4
Figura 2. Curvas cumulativas para o desfecho de risco cardiovascular como AVC, IAM ou morte.	7
Figura 3. Lesões de Órgão-Alvo decorrentes da Hipertensão Arterial Sistêmica.....	8
Figura 4. Ilustração para demonstrar as alterações vasculares decorrentes do envelhecimento e com o desenvolvimento de Hipertensão Arterial.....	10
Figura 5. Classificação da Retinopatia Hipertensiva em nenhuma, leve, moderada e maligna.....	13
Figura 6. Mecanismos relacionados à Hipertensão Arterial Sistêmica na Apneia Obstrutiva do Sono.	16
Figura 7. Prevalência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) nos pacientes com a hipertensão arterial sistêmica (HAS).	17
Figura 8. Foto ilustrativa da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.	35
Figura 9. Demonstração da poligrafia portátil utilizada para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono, com o posicionamento das cintas torácicas e abdominais, oximetria e cânula nasal.....	37
Figura 10. Demonstração do laudo da poligrafia portátil com as curvas da cânula nasal (A), cinta torácica (B), cinta abdominal (C) e saturação de oxigênio (D) com as devidas marcações dos eventos de apneia, hipopneia e queda de saturação.	39
Figura 11. Avaliação Ecocardiográfica Transtorácica.....	42
Figura 12. Técnica de aferição da pressão central por meio de um tonômetro posicionado na artéria radial.....	44
Figura 13. Valores de referência da medida de pressão central.....	45
Figura 14. Medida em centímetros da distância da carótida até a fúrcula para aferição da Velocidade da Onda de Pulso.....	46
Figura 15. Ilustração da medição da carótida-fúrcula e fúrcula-femoral e curvas dos valores obtidos com o software do aparelho para a análise da Velocidade da Onda de Pulso, sendo representado em “A” a localização da carótida e a curva obtida, e “B” a localização e a curva da artéria femoral.....	47
Figura 16. Demonstração da Classificação de Retinopatia Hipertensiva.....	49

Figura 17. Figura demonstrativa do aparelho utilizado para a realização da Bioimpedância elétrica, com o posicionamento do paciente e dos eletrodos.	50
Figura 18. Fluxograma de recrutamento dos pacientes com exclusão e distribuição nos quatro grupos.....	54
Figura 19. Presença de HVE nos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	67
Figura 20. Porcentagem da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) ≥ 10 m/s dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.....	68
Figura 21. Porcentagem de Retinopatia Hipertensiva dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	69
Figura 22. Porcentagem de Nefropatia Hipertensiva dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra total estratificada por hipertensos não resistentes e resistentes	56
Tabela 2- Medicamentos anti-hipertensivos do total da amostra estratificada por Hipertensos não resistentes e Resistentes.	57
Tabela 3- Lesão de órgãos-alvo da amostra total de hipertensão estratificada por hipertensos não resistentes e resistentes.	57
Tabela 4- Características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra total e estratificadas por hipertensão não resistente e resistente e apneia obstrutiva do sono. ..	59
Tabela 5- Dados da poligrafia portátil para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono nos pacientes Hipertensos não Resistentes e Resistentes.....	60
Tabela 6- Exames laboratoriais dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	61
Tabela 7- Resultados do Ecocardiograma Transtorácico dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	62
Tabela 8- Variáveis do Strain, obtida pelo Ecocardiograma dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.	64
Tabela 9- Valores da análise da onda de pulso dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.....	65
Tabela 10- Resultados da análise da composição corporal pela Bioimpedância dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono...	66
Tabela 11- Análise de regressão logística testando as variáveis independentes associadas à Hipertrofia Ventricular Esquerda, Hipertensão Resistente e Apneia Obstrutiva do Sono.	71

RESUMO

Cabrini, ML. Associação da Apneia Obstrutiva do Sono com a Lesão de Órgãos-Alvo: Comparação entre Hipertensos não Resistentes e Resistentes [Tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) está frequentemente associada com a hipertensão arterial (HAS), especialmente no subgrupo de pacientes com a hipertensão resistente (HR). No entanto, não está claro se a AOS associa-se com a lesão de órgãos-alvo (LOA) tanto em pacientes com hipertensão não resistente (HNR) quanto em pacientes com HR.

Objetivos: O objetivo primário do estudo foi avaliar a associação da AOS com a presença de LOA em pacientes com HNR e HR. Os objetivos secundários foram a avaliação do comportamento da PA de consultório, e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), pressão central e dados de composição corporal por bioimpedância destes pacientes.

Métodos: Foram recrutados casos consecutivos de pacientes com HNR e HR que estavam em acompanhamento regular no ambulatório de Hipertensão e que aceitaram participar do estudo. Todos os pacientes realizaram as seguintes avaliações sem o conhecimento prévio sobre a classificação da HAS e da AOS: 1) medidas padronizadas de PA de consultório; 2) MAPA; 3) ecocardiograma transtorácico; 4) medidas de pressão central e velocidade da onda de pulso (VOP), para avaliação da rigidez arterial; 5) avaliação oftalmológica; 6) exames laboratoriais de sangue e de urina; 7) bioimpedância. A HNR e a HR foram definidas de acordo com as diretrizes vigentes. Todos os pacientes foram submetidos à monitorização do sono com a poligrafia portátil (Embletta Gold®) para o diagnóstico de AOS. Definimos a AOS por um índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora. Os pacientes foram então distribuídos em quatro grupos: pacientes HNR sem AOS (HNR-AOS); pacientes HNR com AOS (HNR+AOS); pacientes HR sem AOS (HR-AOS) e pacientes HR com AOS (HR+AOS). As LOA foram definidas de acordo com: 1) Presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (de acordo com o valor do índice de massa indexado do ventrículo esquerdo, para mulheres >95 e para homens >115); 2) aumento da rigidez arterial (velocidade da onda de pulso, VOP, acima de 10 m/s); 3) retinopatia hipertensiva (de acordo com classificação retinopatia em graus de nenhuma, leve, moderada e maligna); 4) nefropatia hipertensiva (relação albumina/creatinina $>30\text{mg/g}$ em amostra de urina isolada e/ou taxa de filtração glomerular estimada <60 (ml/min/1,73m²)). Uma análise de regressão logística foi elaborada para determinar os fatores independentemente associados com a LOA nestes pacientes.

Resultados: Foram avaliados 100 indivíduos com idade média de 54 ± 8 anos, 65% do sexo feminino, índice de massa corpórea (IMC) $30,4 \pm 4,5$ Kg/m², 38% da raça branca; IAH médio: 15.1 [7.9; 24.0]. Como esperado, os pacientes com HR estavam em uso de mais classes de medicamentos anti-hipertensivos do que os HNR (HNR-

AOS: 2.0 [2.0; 3.0]; HNR+AOS: 2.0 [1.0; 3.0]; HR-AOS: 5.0 [4.0; 5.0]; HR+AOS: 5.0 [4.0; 5.0]) e com níveis pressóricos maiores. Em pacientes com HR, houve uma maior frequência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) pelo ecocardiograma transtorácico, sendo ainda maior na associação da HR com a presença da AOS (HNR-AOS: 28%; HNR+AOS: 32%; HR-AOS: 61%; HR+AOS: 87%). A variável de análise da VOP ≥ 10 m/s não foi diferente entre os grupos. Na análise oftalmológica, a presença da retinopatia hipertensiva foi numericamente superior nos pacientes com HR em relação aos HNR, porém sem alcançar significância estatística. A presença da AOS não esteve associada com maior aumento da retinopatia hipertensiva nos pacientes com HNR e HR pela avaliação realizada (HNR-AOS: 59%; HNR+AOS: 46%; HR-AOS: 76%; HR+AOS: 56%), e nem à nefropatia hipertensiva (HNR-AOS: 4%; HNR+AOS: 14%; HR-AOS: 30%; HR+AOS: 17%). A pressão arterial sistólica (PAS), tanto na medida de consultório quanto pela MAPA, medida da vigília, foi maior nos grupos de HR, porém não houve diferença na comparação entre os grupos com e sem AOS. Na medida de consultório a PAS foi maior nos pacientes HR do que nos HNR sem a presença da AOS (HNR-AOS (131 $\pm$ 17 mmHg) vs. HR-AOS (147 $\pm$ 26 mmHg), $p=0,017$); os valores de PAS da vigília pela MAPA, tiveram o mesmo comportamento, os maiores valores foram obtidos nos grupos de HR: HNR-AOS: 124 $\pm$ 12 mmHg; HNR+AOS: 119 $\pm$ 23 mmHg; HR-AOS: 131 $\pm$ 17 mmHg; HR+AOS: 131 $\pm$ 16 mmHg. Na análise da medida de pressão central, na medida de pressão sistólica (PS) da aorta e pressão diastólica (PD) da aorta, os maiores valores apresentados foram no grupo de HR-AOS (141 $\pm$ 26 mmHg; 96 $\pm$ 20 mmHg, respectivamente) e obtiveram valor de $p=0,028$ e $p=0,021$ na comparação entre os grupos HR-AOS x HNR-AOS. Considerando toda a amostra de pacientes estudados, a análise de regressão logística mostrou que HR (OR: 8,43; IC 95%: 2,51-28,37; $p<0,001$) e AOS (OR: 4,67; IC 95%: 1,24-17,62; $p=0,023$) foram independentemente associados com HVE. Porém, nenhuma associação significativa com AOS foi observada para as outras LOA.

Conclusão: Os dados sugerem que a HR e a AOS estão associadas de forma independente com a HVE. Estes dados corroboram para um potencial papel da AOS no prognóstico de pacientes com HR.

Descritores: Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão; Órgãos-Alvo; Pressão Arterial; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Prognóstico.

ABSTRACT

Cabrini, ML. Association of Obstructive Sleep Apnea in Target Organ Damage: Comparison between Non-Resistant and Resistant Hypertensives [thesis]. São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is often associated with arterial hypertension, especially in the subgroup of patients with resistant hypertension (RH). However, it is not clear whether OSA is associated with target organ damage (TOD) both in patients with nonresistant hypertension (NRH) and in patients with RH.

Objectives: The primary aim of the study was to assess the association of OSA and the presence of in NRH and RH. The secondary aim were to evaluate the behavior of blood pressure (BP) by office blood pressure measure and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and the analysis of body composition data by bioimpedance.

Methods: Consecutive cases of NRH and RH patients who were regularly monitored at the Hypertension outpatient clinic and agreed to participate in the study were recruited. All patients underwent the following assessments without prior knowledge about the classification of RH and OSA: 1) standardized office BP measurements; 2) ABPM; 3) transthoracic echocardiogram; 4) measures of central pressure and pulse wave velocity (PWV), to assess arterial stiffness; 5) ophthalmological evaluation; 6) blood and urine laboratory tests; 7) bioimpedance. NRH and RH were defined according to the current guidelines. All patients underwent sleep monitoring with portable polygraphy (Embletta Gold®) for the diagnosis of OSA. We defined OSA by an apnea and hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/hour. The patients were then divided into four groups: NRH patients without OSA (NRH-OSA); NRH patients with OSA (NRH+OSA); RH patients without OSA (RH-OSA) and RH patients with OSA (RH+OSA). TOD were defined according to: 1) Presence of left ventricular hypertrophy (according to the index value of the left ventricular indexed mass index, for women > 95 and for men > 115); 2) increased arterial stiffness (PWV ≥ 10 m/s); 3) hypertensive retinopathy (according to retinopathy classification in degrees of none, mild, moderate and malignant); 4) hypertensive nephropathy (albumin/creatinine ratio > 30 mg/g in isolated urine sample and/or estimated glomerular filtration rate < 60 (ml/min/1.73m²). A logistic regression analysis was performed to determine the factors independently associated with TOD in these patients.

Results: 100 individuals with a mean age of 54 ± 8 years, 65% female, body mass index (BMI) 30.4 ± 4.5 kg/m², 38% white, were evaluated; Average AHI: 15.1 [7.9; 24.0]. As expected, patients with RH were taking more classes of antihypertensive drugs than NRH (NRH-OSA: 2.0 [2.0; 3.0]; NRH+OSA: 2.0 [1.0; 3.0]; RH-OSA: 5.0 [4.0; 5.0]; RH+OSA: 5.0 [4.0; 5.0]) and with higher blood pressure levels. In patients with RH, there was a higher frequency of left ventricular hypertrophy (LVH) by transthoracic echocardiogram, being even higher in the association of RH and the

presence of OSA (NRH-OSA: 28%; NRH+OSA: 32%; RH-OSA: 61%; RH+OSA: 87%). The PWV analysis variable ≥ 10 m/s was not different between groups. In the ophthalmological analysis, the presence of hypertensive retinopathy was numerically higher in patients with RH compared to NRH, but without reaching statistical significance. The presence of OSA was not associated with a higher increase in hypertensive retinopathy in patients with NRH and RH by the evaluation performed (NRH-OSA: 59%; NRH+OSA: 46%; RH-OSA: 76%; RH+OSA: 56%), neither to hypertensive nephropathy (NRH-OSA: 4%; NRH+OSA: 14%; RH-OSA: 30%; RH+OSA: 17%). Systolic blood pressure (SBP), both in the office measurement and by ABPM, daytime measure, was higher in the RH groups, but there was no difference in the comparison between the groups with and without OSA. In the office measurement, SBP was higher in RH patients than in NRHs without the presence of OSA (NRH-OSA (131 $\pm$ 17mmHg) vs. RH-OSA (147 $\pm$ 26mmHg), $p=0.017$); the SBP values at daytime measurement by ABPM, had the same behavior, the highest values were obtained in the RH groups: NRH-OSA: 124 $\pm$ 12mmHg; NRH+OSA: 119 $\pm$ 23mmHg; RH-OSA: 131 $\pm$ 17mmHg; RH+OSA: 131 $\pm$ 16mmHg. In the analysis of the central pressure, the measurements of aortic systolic pressure (SP) and aortic diastolic pressure (DP), the highest values presented were in the RH-OSA group (141 $\pm$ 26mmHg; 96 $\pm$ 20mmHg, respectively) and obtained $p=0.028$ and $p=0.021$ in the comparison between the RH-OSA vs. NRH-OSA groups. Considering the total sample, the logistic regression analysis showed that RH (OR: 8.43; 95% CI: 2.51-28.37; $p<0.001$) and OSA (OR: 4.67; CI 95%: 1.24-17.62; $p=0.023$) were independently associated with LVH. However, no significant association with OSA was observed for other TOD.

Conclusion: The data suggest that RH and OSA are independently associated with LVH. These data corroborate the potential role of OSA in the prognosis of patients with RH.

Descriptors: Sleep Apnea, Obstructive; Hypertension; Target Organs; Arterial Pressure; Hypertrophy Left Ventricular; Prognosis.

1.1 **Hipertensão Arterial Sistêmica**

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica caracterizada por níveis elevados da pressão arterial (PA) de forma sustentada. Em adultos, a Diretriz Brasileira de HAS adota o valor ≥ 140 e/ou 90 mmHg⁽¹⁾. Por ser uma doença multifatorial, ela é agravada por fatores de risco como histórico familiar, intolerância à glicose, diabetes melitus (DM), dislipidemia, obesidade, bem como ingestão de sal e de álcool e sedentarismo, entre outros^(1, 2).

A prevalência global de pacientes com HAS em 2015 foi estimada em 1.13 bilhões⁽³⁾. Um estudo feito com vários países mostrou que nos adultos, a prevalência de HAS está em cerca de 30-45%⁽⁴⁾, sendo que está mais presente nos homens (24%) do que nas mulheres (20%)⁽³⁾. Esta prevalência também é elevada na América do Norte e Europa, um estudo que comparou a prevalência de HAS entre Inglaterra, Estados Unidos (EUA) e Canadá demonstrou uma prevalência de 19,5% no Canadá, 29% nos EUA e 30 % na Inglaterra⁽⁵⁾. Podendo afetar mais de 90% da população americana ao longo da vida⁽⁶⁾. Um estudo brasileiro analisou 15.103 servidores públicos de seis capitais e demonstrou uma prevalência de HAS em 35,8% nos homens⁽⁷⁾. Por ser uma doença que não apresenta sinais e sintomas, o conhecimento do diagnóstico ainda é muito subestimado, em uma população de um estudo multinacional com 142.042 pacientes, apenas 46,5% estavam cientes do diagnóstico de HAS⁽⁴⁾. O que demonstra que uma grande parte da população ainda não está ciente da doença e, portanto, não faz um tratamento adequado.

Recentemente, o *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors*⁽⁸⁾ (carga global de doenças cardiovasculares e fatores de risco) demonstrou que devido ao envelhecimento o número de pessoas acometidas por uma elevação da PA sistólica (PAS) aumentou de 2,18 para 4,06 bilhões de 1990 para 2019 e que neste mesmo período, o número de mortes em decorrência de uma elevação na PAS subiu de 6,79 para 10,8 milhões. A HAS é responsável por 45% da mortalidade por doença cardíaca isquêmica e por 51% das mortes devido a acidente vascular cerebral (AVC)⁽⁹⁾. Existe uma estreita relação entre PA aumentada e o risco de doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), AVC, doença arterial periférica, doença renal crônica (DRC) e mortalidade principalmente por causas cardiovasculares^(1, 2, 10). Esta relação de aumento do risco atribuída à HAS parece ser proporcional ao descontrole da PA: para cada aumento de 20 mmHg na PAS ou 10 mmHg na PA diastólica (PAD), o risco de doença cardiovascular aumenta em duas vezes⁽¹¹⁾.

A função mais importante da PA é manter uma adequada perfusão para os tecidos, com o equilíbrio momento a momento de mecanismos vasodilatores e vasoconstritores que irão manter o tônus vascular.⁽¹²⁾ Diversos fatores podem contribuir para a desregulação deste equilíbrio contribuindo para o aumento da PA e o consequente surgimento da HAS (**Figura 1**)⁽¹²⁾. Entre estes fatores podemos citar o potencial papel da genética, da idade, influência do gênero, hiperativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), co-morbididades, hábitos de vida, sedentarismo, entre outros⁽¹²⁾. Estes fatores atuam de forma isolada ou combinada e podem interferir no débito cardíaco

e/ou na resistência vascular periférica, o que causa aumento da resistência vascular, enrijecimento arterial e o aumento da PA propriamente dito^(13, 14).

Figura 1 - Interação dos mecanismos e sistemas envolvidos no controle da Pressão Arterial. Fonte: Modificado de Oparil S et al: Ann Intern Med. 2003; 139:761-776.

1.2 Hipertensão Resistente

A Hipertensão Resistente (HR) é definida como uma condição onde os níveis de PA não são adequadamente controlados (≥ 140 e/ou 90 mmHg) à despeito do uso de pelo menos três medicações em doses otimizadas, sendo obrigatoriamente uma delas um diurético, ou então quando a PA está controlada, mas para isso é necessário o uso de 4 ou mais classes de anti-hipertensivos^(15, 16). Neste contexto, é muito importante a correta seleção de pacientes com HR, pois muitos pacientes

hipertensos classificados inicialmente como resistentes podem apresentar-se com a chamada “pseudo resistência” por apresentarem um ou mais dos seguintes fatores:

- 1) PA não controlada devido à presença do “efeito do avental branco”;
- 2) medidas inadequadas de PA (erros na técnica de aferição, tamanho do manguito);
- 3) uso de doses não otimizadas ou doses máximas toleradas de anti-hipertensivos para o controle da PA;
- 4) má adesão ao tratamento não medicamentoso e medicamentoso prescrito^(16, 17).

Dados do estudo *Resistant Hypertension Optimal Treatment* (ReHOT), estudo multicêntrico Brasileiro publicado recentemente com 1.597 pacientes hipertensos recrutados de todas as regiões do País, mostrou que apenas 11,7% dos pacientes hipertensos com estágio 2 e 3 (≥ 160 e/ou 100mmHg) no início do estudo confirmaram a HR após 3 meses de otimização do tratamento, com monitoramento estreito da PA e contagem de pílulas para checagem da adesão terapêutica⁽¹⁸⁾. Desta forma, a HR constitui uma proporção pequena, mas não desprezível dentro da população de pacientes hipertensos (considerando a alta prevalência da HAS na população adulta como previamente reportado).

A importância da correta seleção do paciente com HR tem implicações terapêuticas e prognósticas. Na HR verdadeira, o acometimento cardiovascular parece ser ainda mais intenso sendo que a lesão de órgãos-alvo (LOA) é ainda mais

frequente na população de pacientes com HR. De fato, um estudo Europeu com aproximadamente 17.000 indivíduos, mostrou prevalência de estenose da carótida em 45% e hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) em 40% dos pacientes com HR⁽¹⁹⁾. Além disto, os eventos cardiovasculares adversos são ainda mais prováveis de acontecer em pacientes com HR do que naqueles pacientes com hipertensão não resistente (HNR)⁽²⁰⁾. Um estudo de Daugherty⁽²¹⁾ com 205.750 doentes com HAS, demonstrou que 1,9% desenvolveram HR numa média de 1,5 anos do tratamento inicial, em um seguimento de aproximadamente 4 anos, a HR foi associada a um maior risco de eventos cardiovasculares.

Em um estudo com 53.530 pacientes, aqueles que tinham suspeita de HR apresentaram um maior risco de desfecho cardiovascular.⁽²²⁾ Conforme mostrado na **Figura 2**, as curvas cumulativas de risco para o desfecho cardiovascular como AVC, IAM ou morte foram maiores naqueles pacientes hipertensos que tomavam mais medicações.

Figura 2. Curvas cumulativas para o desfecho de risco cardiovascular como AVC, IAM ou morte.

Fonte: Modificado de Kumbhani, 2013⁽²²⁾.

1.3 Lesão de Órgão-Alvo na HAS

As alterações funcionais decorrentes da HAS que podem comprometer o coração, cérebro, sistema vascular, função renal e retina são conhecidas como LOA⁽²³⁾ ou mais recentemente como lesão de órgãos-alvo mediada pela HAS (**Figura 3**). Essas lesões podem ser minimizadas com o tratamento medicamentoso adequado. As LOAs são muito comuns em pacientes hipertensos, porém de difícil

diagnóstico na população em geral por depender de uma série de exames de alto custo⁽²⁾. A investigação de LOA para determinar risco cardiovascular em hipertensos é de extrema importância, pois pode acometer vários órgãos e sistemas de um mesmo indivíduo, lesões múltiplas de órgãos alvo em um mesmo indivíduo tem um pior prognóstico. O que deve ser levado em consideração para a tomada de decisão de um plano terapêutico⁽²³⁾.

Figura 3. Lesões de Órgão-Alvo decorrentes da Hipertensão Arterial Sistêmica.
Fonte: Modificado de Chobanian, JAMA 2003.

1.3.1 Miocardiopatia Hipertensiva

A HAS é um dos fatores de risco mais importantes para o risco cardiovascular (CV), responsável por até metade de todas as mortes cardiovasculares⁽²⁴⁾. Um aumento prolongado da PA pode causar uma série de alterações na estrutura cardíaca, na vasculatura coronária e no sistema de condução elétrico do coração. Como consequência pode se encontrar disfunção ventricular esquerda, isquemia e

arritmias, que favorecem a alta morbimortalidade, além dos custos altos com saúde devido a miocardiopatia hipertensiva⁽²⁵⁾.

Alterações decorrentes da elevação crônica da PA podem promover o aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE) com consequente repercussão cardíaca (HVE, remodelamento atrial e alterações do relaxamento do VE) que podem contribuir para o aumento do risco de arritmias, como a fibrilação atrial (FA) e um aumento do risco de IC⁽²⁾. O ecocardiograma transtorácico é um importante exame para detectar HVE, sendo um preditor de diagnóstico de LOA que influencia na detecção do risco e mortalidade cardiovascular⁽²⁶⁾. Pacientes hipertensos apresentam alterações funcionais de VE, incluindo aumento de massa de VE, espessura relativa da parede de VE e HVE, sendo essa HVE caracterizada como hipertrofia concêntrica, na maior parte dos casos de pacientes com HAS⁽²⁷⁾. Um estudo americano comparou a prevalência de placa de aterosclerose na carótida e a relação com a presença de HVE em um grupo de normotensos vs. hipertensos. Houve um aumento de três vezes mais da prevalência de HVE no grupo de hipertensos, bem como um aumento da prevalência da placa de aterosclerose na carótida no mesmo grupo⁽²⁸⁾. O processo de hipertrofia dos cardiomiócitos, células musculares que compõe o músculo cardíaco, decorrente da HAS é acompanhado de hipertrofia em câmara cardíaca, escassez da microcirculação miocárdica e fibrose intersticial que parecem predispor à disfunção miocárdica, isquemia e arritmias ventriculares⁽²⁹⁾.

1.3.2 Enrijecimento arterial

A HAS acelera e aumenta o remodelamento e a disfunção vascular relacionada à idade. Neste contexto, o envelhecimento tem um grande impacto na gravidade do dano vascular na HAS, o que indica uma estreita relação ao dano vascular quando comparado o envelhecimento biológico em indivíduos normotensos⁽³⁰⁾. Entre os mecanismos para o aumento desta rigidez arterial, são comuns e incluem aumento do estresse oxidativo e ativação de fatores de transcrição pró-inflamatória e pró-fibrótica⁽³⁰⁾, também podemos destacar a lesão de células endoteliais, aumento do crescimento de células de musculatura lisa vascular, migração celular, inflamação, contração, deposição de matriz extracelular, fibrose e calcificação⁽³¹⁾ (**Figura 4**). Essas mudanças funcionais e estruturais definem a rigidez arterial da HAS⁽³²⁾.

Figura 4. Ilustração para demonstrar as alterações vasculares decorrentes do envelhecimento e com o desenvolvimento de Hipertensão Arterial.

Fonte: Modificado de A. Harvey et al, 2015⁽³⁰⁾.

A rigidez arterial é um importante marcador preditor de LOA e risco cardiovascular que reflete as alterações vasculares decorrentes das HAS, como também, a velocidade da onda de pulso (VOP) carótida-femoral, que é considerado padrão ouro para detectar rigidez arterial⁽³³⁾. Um estudo demonstrou que 17,3% dos pacientes hipertensos estudados apresentavam VOP aumentada⁽³⁴⁾. Uma VOP superior a 10 m/s é considerada uma estimativa de alterações significativas na aorta em pacientes hipertensos de meia-idade⁽²⁾. No estudo de Framingham associaram uma elevação na VOP com aumento do risco cardiovascular em 48%⁽³⁵⁾.

1.3.3 Nefropatia hipertensiva

A HAS é a segunda maior causa de doença renal crônica (DRC), atrás apenas da diabetes⁽²⁾. Nos EUA, a nefropatia hipertensiva é responsável por cerca de 27,5% dos pacientes em diálise⁽³⁶⁾. Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de nefropatia hipertensiva é atividade nervosa simpática indevidamente elevada, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, rigidez arterial, excreção de sal e água prejudicada pelo rim e suscetibilidade genética⁽³⁶⁾. A microalbuminúria é um forte preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com HAS⁽³⁷⁾. É medida a partir de uma amostra de urina isolada, sendo assim, uma redução progressiva da função renal e aumento da albuminúria são indicativos de perda de função renal⁽²⁾. Um estudo americano manifestou que a prevalência de DRC associada à pré-hipertensão e HAS não diagnosticada foi de 17,3% e 22,0%, respectivamente, em comparação com 27,5%

dos pacientes já diagnosticados com HAS⁽³⁸⁾. Outro estudo analisou microalbuminúria e a função do VE em hipertensos, e demonstrou que a prevalência de microalbuminúria e HVE foi 14 e 47% respectivamente nos pacientes hipertensos⁽³⁷⁾.

1.3.4 Retinopatia hipertensiva

A retinopatia hipertensiva integra as LOAs, e ocorre quando os vasos da retina são lesionados devido à PA elevada. Atua como um importante preditor de morbimortalidade⁽³⁹⁾. Um estudo conduzido na Turquia revelou que a incidência de retinopatia em hipertensos foi de 66,3%⁽⁴⁰⁾. A grande maioria das causas de cegueira na atualidade envolve as doenças vasculares oculares e a HAS tem participação importante na fisiopatologia destas doenças. Estudos consideram a HAS como fator de risco para diversas doenças oculares como glaucoma, degeneração macular relacionada à idade e oclusões venosas retinianas. O *Los Angeles Latino Eye Study*⁽⁴¹⁾ demonstrou que pacientes com maior PAD apresentaram três vezes mais degeneração macular relacionada à idade, doença associada ao maior estresse oxidativo retiniano. A retinopatia hipertensiva apresenta sinais clínicos como hemorragias retinianas, manchas algodinosas, acúmulo de lipídio intrarretiniano e fechamento de vasos nos capilares retinais e coriocapilares⁽⁴²⁾. Em decorrência dessas alterações fundoscópicas, existe uma classificação para retinopatia hipertensiva amplamente utilizada na prática clínica que categoriza esses sinais em quatro grupos de gravidade⁽⁴³⁾. Porém Wong e

Mitchell desenvolveram uma classificação (descrita na **Figura 5**)⁽⁴⁴⁾, mais simplificada para retinopatia hipertensiva que se divide em: nenhuma, retinopatia leve, moderada e málgna.

Grau de retinopatia	Sinais retinianos	Associações Sistêmicas
Nenhuma	Sem sinais detectáveis	Nenhuma
Leve	Estreitamento arteriolar generalizado e focal, cruzamento arteriovenoso, opacidade ("fio de cobre") de parede arteriolar ou uma combinação desses sinais	Associação modesta com risco de acidente vascular cerebral, doença coronária e morte
Moderada	Hemorragia (mancha, ponto ou chama de vela), microaneurisma, mancha algodoadosa, exsudato duro, ou uma combinação desses sinais	Forte associação com risco de acidente vascular cerebral, declínio cognitivo, morte por causas cardiovasculares
Málgna	Sinais de retinopatia moderada mais edema do disco óptico	Forte associação com morte

Figura 5. Classificação da Retinopatia Hipertensiva em nenhuma, leve, moderada e málgna. Fonte: Modificada de Wong-Mitchell⁽⁴⁴⁾.

1.3.5 Eventos Cerebrovasculares

O cérebro também é um dos principais órgãos afetados pelo aumento da PA.

Micro sangramentos, infartos lacunares subcorticais e áreas difusas de lesões de

substância branca resultantes de lesão vascular estão associadas com função cognitiva reduzida caracterizada principalmente por dificuldades de aprendizagem, déficits de atenção, distúrbios da marcha ou depressão⁽⁴⁵⁾. Essas alterações estruturais podem apoiar um estado de hipóxia crônica por meio do comprometimento da função vascular⁽⁴⁵⁾. A HAS surgiu como um dos principais fatores de risco para LOA cerebral precoce, que demonstrou a importância do controle da PA como uma potencial estratégia terapêutica para alcançar a perfusão cerebral ideal⁽⁴⁵⁾. Pacientes com variabilidade exagerada da PA estão em risco aumentado de insultos isquêmicos e AVC⁽⁴⁶⁾. Entre os fatores de risco modificáveis para AVC, a HAS é a mais frequente⁽⁴⁷⁾. O AVC isquêmico é responsável por cerca de 67-81% de todos os casos, enquanto hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea conta de 7 a 20% e de 1 a 7% dos casos, respectivamente⁽⁴⁸⁾. Um estudo analisou os efeitos de medicamentos redutores da PA em sobreviventes de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT), e demonstrou que o tratamento foi capaz de evitar cerca de 30% das recorrências de AVC⁽⁴⁹⁾. Estes dados reforçam a importância de um tratamento anti-hipertensivo adequado para reduzir os riscos de desenvolvimento e recidiva de LOA decorrentes da HAS.

1.4 Apneia Obstrutiva do Sono: um potencial modulador na HAS?

Diante do exposto anteriormente, evidências contundentes apontam a importância da HAS na morbimortalidade global e cardiovascular. No entanto, a presença de co-morbidades da HAS é muito frequente nesta população de

pacientes hipertensos e podem eventualmente contribuir para exacerbar as consequências atribuídas à HAS. Dentre as comorbidades, os distúrbios de sono têm ganhado uma atenção nas últimas 2 décadas, não somente por serem condições clínicas comuns mas, por potencialmente contribuírem para um pior prognóstico dos pacientes. Particularmente, a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) está intimamente associada com a HAS. A AOS é uma condição clínica conhecida como um distúrbio respiratório no qual ocorre a oclusão intermitente das vias aéreas superiores, causando interrupção parcial ou completa do fluxo aéreo e originando hipóxia e esforços ventilatórios repetidos, seguidos ou não por despertares do paciente. A sequência de eventos pode se repetir várias vezes durante a noite, comprometendo de forma significativa a qualidade do sono, o que pode ocasionar sonolência diurna excessiva devido à um sono não reparador e assim piora da concentração e fadiga^(50, 51). As consequências da AOS não se limitam apenas à qualidade do sono, desencadeiam vários mecanismos intermediários, ilustrados abaixo na **Figura 6**, como disfunção endotelial, ativação simpática, inflamação, estresse oxidativo, disfunção metabólica, que estão diretamente relacionados a um aumento do risco cardiovascular⁽⁵²⁾. A AOS está independentemente associada com várias doenças cardiovasculares incluindo HAS, IAM, FA e AVC⁽⁵³⁾.

Figura 6. Mecanismos relacionados à Hipertensão Arterial Sistêmica na Apneia Obstrutiva do Sono.
Fonte: Modificado de Lèvy et al. Nat. Rev. Dis. Primers. 2015⁽⁵⁴⁾

Um estudo conduzido na população americana com 1.520 indivíduos reportou maior prevalência da doença em homens, idosos e pacientes com maior índice de massa corpórea (IMC)⁽⁵⁵⁾. Considerando os quadros leves, foi estimada em 26% a prevalência de AOS, sendo 10% observada nos quadros graves da doença⁽⁵⁵⁾. No Brasil, estudo conduzido em São Paulo com 1.402 voluntários, observou prevalência de AOS em 32,8%⁽⁵⁶⁾. A AOS é comum na população geral, sendo ainda mais comum na população de pacientes com doenças cardiovasculares. No contexto da HAS, por ser uma das causas de hipertensão secundária, foi estimada a prevalência de AOS em mais da metade dos pacientes^(57, 58). Sendo ainda maior em pacientes com HR⁽⁵⁹⁾. Estima-se que a prevalência da AOS em pacientes com HAS gire em torno de 30% a 56% e com HR em torno de 71% a 82%. No contexto das causas secundárias de HR, a AOS corresponde a 64% dos casos⁽⁵⁹⁾ (**Figura**

7). Diversas evidências mostram que a AOS é muito comum também em pacientes com FA, doença coronariana, IC e AVC⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾.

Figura 7. Prevalência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) nos pacientes com a hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Fonte: Sjöström et al. Thorax. 2002; 57:602-7⁽⁶⁵⁾; Drager et al. Am J Cardiol. 2010; 105:1135-9⁽⁵⁷⁾; Pedrosa, Drager et al. Hypertension. 2011; 58:811-7⁽⁵⁹⁾.

A fisiopatologia desse distúrbio ventilatório é complexa, está relacionada com a estrutura e a função da musculatura faríngea e com a participação do sistema nervoso central durante o sono. A patência das VAS é determinada pelo tônus da musculatura da faringe, que compete com as pressões transmuralis faríngeas durante a inspiração. A posição supina durante o sono provoca piora da apneia pelo deslocamento posterior da língua, palato mole e mandíbula, favorecendo o colapso das VAS, dificultando a ventilação⁽⁶⁶⁾. Na HR há acúmulo de fluido decorrente da

retenção de sódio e água, o que pode ser parcialmente explicado pelas consequências da redistribuição de fluidos a noite, levando à acumulação nos tecidos moles ao redor da faringe, que promove assim uma diminuição da área seccional da VAS⁽⁶⁷⁾. No cenário da HAS, a quantidade de fluido deslocado a partir das pernas é significativamente mais pronunciado em pacientes com HR em comparação com pacientes com HAS controlada⁽⁶⁸⁾. Esses dados sugerem uma relação bidirecional entre AOS e HR: pacientes com HR são mais propensos a um aumento da troca de fluido rostral, que piora a AOS, subsequentemente e aumenta ainda mais a PA⁽⁶⁷⁾.

Os esforços ventilatórios durante a apneia provocam uma negativação acentuada da pressão intratorácica, o que causa aumento do retorno venoso ao coração direito e interdependência ventricular, fenômeno parecido com as doenças pericárdicas restritivas. Com isso, pode haver queda do débito cardíaco que, associado ao aumento da pós-carga e tensão miocárdica pela vasoconstrição, pode prejudicar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Pode ser observada alteração da função diastólica, com distensão e dilatação do átrio esquerdo, predispondo à FA⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. A AOS parece influenciar o aparecimento de LOA em pacientes hipertensos, pois está associada a maior remodelamento vascular e cardíaco^(53, 69).

A AOS, também, está associada a algumas alterações oftálmológicas, como, síndrome das pálpebras frouxas⁽⁷⁰⁾; neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (infarto e consequente isquemia do nervo óptico, que ocasiona perda da visão⁽⁷¹⁾); glaucoma (elevação da pressão intraocular⁽⁷²⁾); papiledema (edema do

disco óptico⁽⁷³⁾; e coriorretinopatia serosa central (extravazamento de líquido dos vasos na região da mácula e oclusões venosas retinianas⁽⁷⁴⁾). Devido a isso, episódios frequentes de hipoxemia noturna podem ocasionar a morte neuronal e neuropatia óptica, que comprometem a perfusão e oxigenação do nervo óptico. Essa morte neuronal pode resultar na perda das células ganglionares da retina (RGCs) e redução da camada de fibras nervosas retinianas peripapilares (RNFL), causando perda visual ^(75, 76).

À despeito das evidências citadas anteriormente, o papel da AOS nas LOA não é claro especialmente no contexto de um dos principais fatores de risco para a ocorrência da LOA: a HAS. Considerando a importância e repercussão da HAS (e em especial da HR), um tópico de potencial importância clínica é a de entender se a AOS pode contribuir para uma maior frequência da LOA que são observadas nos pacientes com HNR e HR.

2. Justificativa

Diante do exposto, embora haja diversas evidências sugerindo uma clara relação entre a AOS e a HAS, não existem evidências conclusivas do papel da AOS na LOA em pacientes hipertensos caracterizados por serem ou não portadores de HR.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Primário

O objetivo primário do estudo foi avaliar a associação da AOS com a presença de LOA (HVE, aumento da rigidez arterial, presença de retinopatia e nefropatia hipertensiva) em HNR e HR.

3.2 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários foram a avaliação do comportamento da PA de consultório e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), pressão central e dados de composição corporal por bioimpedância.

4. Hipótesis

A hipótese referente ao objetivo primário é que a AOS pode estar associada com maior LOA tanto no grupo de HNR quanto nos pacientes com HR.

Hipótese referente ao objetivo secundário é que a AOS pode estar associada com pior controle pressórico (PA periférica e central) e sinais de hipervolemia obtidas pela bioimpedância tanto no grupo de HNR quanto nos pacientes com HR.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

Trata-se de um estudo observacional transversal. Submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), CAPPesq, tendo sido aprovado sob o número de parecer CAAE: 36557114.6.0000.0068.

Casos consecutivos de pacientes hipertensos não resistentes e resistentes foram recrutados, que estavam em acompanhamento regular nos ambulatórios de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas (HC) e do Instituto do Coração (InCor), de acordo com os critérios de inclusão descritos abaixo:

- Disponibilidade de participar do protocolo de pesquisa;
- Pacientes adultos com idade <65 anos;
- HAS confirmada em tratamento;
- Que concordassem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão adotados foram:

- IMC ≥ 40 Kg/m²;
- Outras causas de hipertensão secundária (exceto AOS); todos os pacientes fizeram avaliação prévia que descartasse hipertensão secundária;

- Ritmo de filtração glomerular (RFG) <45 ml/min, pela equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).
- Tratamento prévio para distúrbios do sono tais como: pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), dispositivo de avanço mandibular, entre outros;
- Diabetes Mellitus (nível de glicose plasmática em jejum >126 mg/dL ou Hemoglobina glicada >6,5%⁽⁷⁷⁾, em duas medidas, pela importância de potencial fator de confusão na LOA;
- Tabagismo ativo e que tenha cessado por no mínimo 6 meses;
- Trabalhadores noturnos (*Shift Work*);
- História de câncer ou doença terminal;
- Fibrilação Atrial.

Após a realização de todos os exames e procedimentos, que serão descritos adiante, os pacientes foram distribuídos em 4 grupos:

- pacientes com HAS não resistente sem AOS (HNR-AOS)
- pacientes com HAS não resistente com AOS (HNR+AOS)
- pacientes com HAS resistente sem AOS (HR-AOS)
- pacientes com HAS resistente com AOS (HR+AOS)

Para que esta distribuição nos grupos pudesse ser feita, os participantes realizaram os seguintes procedimentos:

7. Procedimientos

7.1 Ficha Clínica

Inicialmente foi preenchida a ficha clínica com dados pessoais de idade, data de nascimento, raça, estado civil, escolaridade, profissão, sedentarismo e presença de outras co-morbidades. Foram coletados também os dados dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos e em uso pelo paciente, bem como as dosagens e os horários de consumo.

7.2 Exames Laboratoriais

Para a análise dos exames laboratoriais, era solicitado que o paciente coletasse exames laboratoriais de sangue, como creatinina, glicose, hemoglobina glicada, hemoglobina, plaquetas, hematócrito, triglicérides, colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol total, sódio, potássio, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas como transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), hormônio estimulante da tireoide (TSH) e proteína C reativa (PCR). Os exames foram coletados por técnicas padronizadas do laboratório da instituição. Todos os pacientes apresentavam perfil glicêmico e lipídico também por meio de técnicas padronizadas. A fim de contemplar o potencial papel do sódio na LOA, os participantes coletaram sódio urinário de 24 horas (métodos de eletrodos íon-seletivos). Foram excluídos da análise pacientes que referiram ou suspeitaram de perdas urinárias. Os resultados foram obtidos diretamente por meio do prontuário eletrônico institucional do paciente.

7.3 Medidas Antropométricas

Para a análise das medidas antropométricas verificou-se o peso (Kg) e altura (cm), em uma balança digital com estadiômetro acoplado (Filizola, Modelo personal 200). Para o cálculo do IMC por meio da fórmula $\text{peso}/\text{altura}^2$, considerou-se o IMC normal: $<24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso: $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau 1: $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau 2: $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade grau 3: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ⁽⁷⁸⁾.

Para a coleta dessas medidas, o paciente permanecia em pé na posição ereta, com a cabeça erguida, olhos voltados para frente, braços relaxados ao lado do corpo e os pés unidos, com roupas leves e sem calçados. Foram coletados também, medidas de circunferência cervical (cm), abdominal (cm) e do quadril (cm) com uma fita métrica simples. Para a circunferência cervical foi adotado como padrão de ponto de medida a proeminência da cartilagem da tireoide. A avaliação da circunferência abdominal foi feita no ponto médio entre a última costela flutuante e o ponto mais alto da crista ilíaca. E a avaliação da circunferência do quadril foi feita no ponto mais alto das nádegas^(79, 80).

7.4 Medidas de PA

As medidas da PA de consultório foram realizadas no período da manhã, estando o paciente com a bexiga vazia e após repouso de pelo menos 5 minutos, sentado, com os pés apoiados no chão e com o braço esquerdo sobre um suporte na altura do coração. Com um manguito adequado de acordo com a circunferência do braço, foram realizadas três medidas, com o auxílio do aparelho Microlife (BP 3AC-1PC, Suíça), com intervalo de um minuto entre elas, sendo realizada a média

das duas últimas medidas⁽¹⁾. O paciente foi orientado a não se mover e não falar durante as aferições. A rotina de tomada das medicações foi seguida individualmente de acordo com a prescrição médica fornecida no momento da consulta.

7.5 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

Para que a avaliação do comportamento da pressão arterial fosse mais refinada, foi realizado a MAPA de 24 horas, por meio do aparelho Dyna-MAPA, Cardios, Brasil. Inicialmente foi verificado com fita métrica a circunferência do braço do paciente, no ponto médio entre o ombro e o cotovelo, para utilização do manguito de tamanho adequado, que foi acoplado no braço não dominante. O aparelho foi instalado em um cinto posicionado na cintura do paciente, do lado oposto ao manguito (**Figura 8**).

Figura 8. Foto ilustrativa da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.
Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

O paciente foi orientado a seguir com as suas rotinas diárias normalmente, sendo proibido apenas, realização de atividade física e ingestão de bebida alcoólica no dia do exame. Solicitou-se que o paciente preenchesse um diário de atividades para análise de informações de sono e vigília, bem como suas refeições e possíveis imprevistos que pudessem acontecer ao longo das 24 horas. Utilizou-se o protocolo de aferições de 20 em 20 minutos durante o dia e também a noite. O exame foi considerado como válido na obtenção de no mínimo 16 medidas durante a vigília e 8 medidas durante o sono⁽⁸¹⁾. Dessa forma, se obteve os dados de PAS e PAD, presença ou ausência e porcentagem do descenso noturno, bem como a frequência cardíaca (FC) a cada medida de pressão. Os valores foram considerados normais quando as PAs sistólica e diastólica foram <135 ou <85 mmHg, respectivamente.

Também analisamos os padrões de descenso noturno da PA, que foi classificado como normal ou *dipper* quando a redução da PA durante o sono, em comparação com as medidas diurnas estava entre $\geq 10\%$ e $< 20\%$ e *non-dipper* quando a redução da PA durante o sono foi $< 10\%$ ^(81, 82).

7.6 Definição de HR

A HR foi definida como a PA de um paciente hipertenso que permanece elevada acima da meta ($\geq 140/90$ mmHg)⁽⁸³⁾, apesar do uso concomitante de 3 agentes anti-hipertensivos de diferentes classes, comumente incluído um bloqueador do canal de cálcio de longa ação, um bloqueador do sistema renina angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina) e um diurético⁽¹⁶⁾. Todos os agentes foram administrados em doses máximas ou máximas toleradas e na frequência de dosagem apropriada. Também foram incluídos na definição de HR, os pacientes com PA controlada, mas em uso de 4 ou mais classes de anti-hipertensivos^(15, 16). Os dados da MAPA foram utilizados para confirmar o diagnóstico de HR (definido pela PA de 24 horas ≥ 130 e/ou 80 mmHg)⁽⁸³⁾. O exame de MAPA de 24 hs também foi realizado para evitar o efeito do jaleco branco. Todos os pacientes realizaram uma avaliação prévia para descartar hipertensão secundária (exceto AOS) por meio de um protocolo padrão, conforme descrito anteriormente⁽⁸³⁾. Foram classificados como HNR os pacientes que faziam uso de doses não otimizadas de medicamentos, suspeita de má adesão, ou controle da PA com até 3 classes de medicação anti-hipertensiva.

7.7 Avaliação do Sono

A avaliação do Sono foi feita com o uso de um monitor portátil (Embletta Gold). Este monitor portátil consiste em uma avaliação simplificada domiciliar que inclui o fluxo aéreo inspiratório e expiratório pela cânula nasal, cintas torácicas e abdominais para detecção de movimentos respiratórios, sensor de posição e a oximetria de pulso para avaliar a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e FC. O aparelho foi posicionado por meio de uma faixa elástica entre as cintas abdominais e torácicas (**Figura 9**).

Figura 9. Demonstração da poligrafia portátil utilizada para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono, com o posicionamento das cintas torácicas e abdominais, oximetria e cânula nasal.

Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

O polígrafo, utilizado para o diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono é um aparelho portátil, de fácil instalação, após o devido treinamento e orientações. O exame foi realizado de maneira domiciliar e o paciente recebia orientações no momento em que ia retirar o aparelho do hospital para levar para o seu domicílio, era orientado para que na noite de execução do exame, poderia dormir em decúbito dorsal ou lateral, (exceto decúbito ventral) e poderia mudar de posição durante a noite. Também foi orientado que se houvesse necessidade, poderia ir ao banheiro no meio da noite, desde nada fosse retirado. Foi solicitado que não houvesse ingestão de bebida alcoólica no dia do exame. Recomendou-se aos pacientes para que seguissem com os hábitos normais de sono. No dia seguinte, os pacientes retornavam na Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas de São Paulo para devolução do aparelho. A leitura dos dados do sono, as curvas do exame de poligrafia e o laudo foram sempre efetuadas pelo mesmo pesquisador.

A apneia obstrutiva foi considerada por uma redução de pelo menos 90% do fluxo aéreo respiratório, mantida por pelo menos 10 segundos na presença de esforço ventilatório e movimentos toracoabdominais intensos. A hipopneia obstrutiva foi definida por uma diminuição em mais de 50% dos movimentos toracoabdominais, por pelo menos 10 segundos, acompanhada de dessaturação arterial periférica de pelo menos 3% em relação ao valor basal do paciente (**Figura 10**).

Figura 10. Demonstração do laudo da poligrafia portátil com as curvas da cânula nasal (A), cinta torácica (B), cinta abdominal (C) e saturação de oxigênio (D) com as devidas marcações dos eventos de apneia, hipopneia e queda de saturação.

Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

A AOS foi definida pelo IAH (índice de apneia/hipopneia por hora de sono), classificada como leve: IAH >5 e <15 eventos por hora; moderada: IAH >15 e <30 eventos por hora; e grave: IAH ≥ 30 eventos por hora⁽⁵⁰⁾. Adotou-se como critério para classificar a presença da AOS, por meio da poligrafia portátil, o IAH ≥ 15 eventos/hora.

7.8 Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional

O ecocardiograma transtorácico foi obtido com o paciente em decúbito lateral esquerdo e decúbito dorsal, com a utilização do aparelho Vivid I; GE Medical Systems, Sonigen, Alemanha, probe 3S 1,5-3,6 MHz (**Figura 11**), por meio de incidência paraesternal (eixo longo e curto), apical dois e quatro câmaras e

subcostal de acordo com as definições das normas⁽⁸⁴⁾. Utilizou-se uma ficha clínica para preenchimento dos dados (**Anexo A**). Para a definição de HVE, foram utilizados como referência os limites superiores da massa ventricular esquerda indexada pela superfície corporal, considerando mulheres $>95 \text{ gr/m}^2$ e homens $>115 \text{ gr / m}^2$ ⁽⁸⁴⁾. A avaliação da função diastólica seguiu recomendações específicas da *American and European Societies of Echocardiography*⁽⁸⁴⁾. Foram utilizados os seguintes parâmetros ecocardiográficos: a) influxo mitral; b) Doppler tecidual do anel mitral; c) volume do átrio esquerdo (método biplano) e fluxo da veia pulmonar (S, D e velocidade de reversão atrial). O padrão de influxo mitral foi analisado com o volume da amostra do Doppler pulsátil localizado no ventrículo esquerdo, logo acima da abertura das cúspides da válvula mitral. As variáveis avaliadas foram velocidade de pico da onda E (cm/s), velocidade de pico da onda A (cm/s), tempo de desaceleração da onda (onda E) e duração da onda A e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foram obtidos em corte apical de 4 câmaras. As médias do volume da amostra do Doppler lateral e septal foram analisadas. O volume do átrio esquerdo (método biplano) foi usado para avaliação posterior. Além disso, o fluxo venoso pulmonar foi avaliado pela amostra de volume do Doppler pulsátil na janela apical de 4 câmaras, posicionada 2 centímetros na veia pulmonar inferior direita. A velocidade sistólica máxima (onda S), a velocidade diastólica máxima (onda D) e a duração do fluxo reverso durante a contração atrial foram avaliadas. Após avaliação dos parâmetros mencionados, a função diastólica foi classificada em 1 de 4 categorias: normal, alteração do relaxamento ventricular esquerdo, padrão pseudo normal e padrão restritivo (reversível e irreversível). Quando o influxo mitral pela

amostra de Doppler pulsado mostrou uma razão E/A $<0,8$ junto com uma velocidade E de pico <50 cm/seg, considerou-se disfunção diastólica grau I. Disfunção diastólica grau II foi definida quando E/A $<0,8$ + velocidade E de pico > 50 cm/s ou relação E/A $>0,8$ e $<2,0$ foram associados a 2 ou 3 dos seguintes: a) E/e médio >14 ; b) velocidade de regurgitação tricúspide $>2,4$ cm/s; c) volume do átrio esquerdo >34 mL/m². A manobra de Valsalva foi usada para distinguir o enchimento ventricular esquerdo normal do pseudo normal e se o enchimento ventricular esquerdo restritivo é reversível ou não. Quando esses parâmetros não foram suficientes para definir a função diastólica, foi utilizada a avaliação do fluxo da veia pulmonar (relação entre o pico da veia pulmonar sistólica e o pico da velocidade diastólica). Razão <1 foi sugerida para pressão de enchimento ventricular esquerda elevada. Os achados de relação E/A ≥ 2 associados à pressão atrial esquerda elevada foram compatíveis com disfunção diastólica grau III. Esses padrões de enchimento ventricular esquerdo representam disfunção diastólica progressivamente pior. Para refinar a avaliação da função miocárdica, a deformação miocárdica foi analisada. A técnica de Speckle-tracking por meio da ecocardiografia bidimensional foi utilizada para diminuir a influência do ângulo na análise.

Figura 11. Avaliação Ecocardiográfica Transtorácica.
Fonte: Laboratório do Sono do Incor, SP.

As imagens foram analisadas com a utilização do software Echo Pac - vivid i. Determinou-se manualmente o delineamento endocárdico em cada uma das incidências (paraesternal, apical 4 câmaras, apical 2 câmaras). A análise quantitativa foi feita pelo software, determinou-se os valores de Strain 3-, 4-, 2-câmaras e o Strain médio. Além disso, foi calculado o valor de Strain de cada segmento (17 segmentos) apresentados pelo software no formato *Bull's eye*⁽⁸⁵⁾. Todos os valores adquiridos foram tabulados em planilha Excel e utilizados para a análise estatística da função miocárdica do ventrículo esquerdo. Todos os exames de Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional foram realizados por um mesmo ecocardiografista, que desconhecia dados de HAS, HR e presença ou ausência de AOS.

7.9 Avaliação da pressão central e da rigidez arterial pela VOP

As avaliações da pressão central e dos marcadores de rigidez arterial, pela VOP e augmentation index, foram realizadas de maneira não invasiva com o uso do aparelho SphygmoCor (AtCor medical, West Ryde, Australia). A pressão central é uma outra modalidade de aferição da PA que reflete mais diretamente, a pressão da aorta, órgão-alvo, tão acometido pela HAS⁽⁸⁶⁾.

Inicialmente, verificou-se a PA braquial do paciente, com o aparelho Microlife (BP 3AC-1PC, Suíça), com o mesmo na posição sentada, com o braço apoiado na altura do coração, em repouso de pelo menos 10 minutos. Foram realizadas 3 medidas, com intervalo de 1 minuto entre elas e foram utilizadas as duas últimas medidas para o cálculo da média da PA. Os dados do paciente, bem como os valores médios das medidas de PA, obtidos neste momento, foram inseridos no software do aparelho no computador. Posteriormente a estas etapas, o paciente foi posicionado em posição supino para a realização das medidas. Após repouso de 10 minutos, realizou-se palpação manual para a detecção do pulso radial, uma vez localizado, o tonômetro do aparelho foi posicionado na artéria radial esquerda e assim, a curva de pressão central poderia ser analisada (**Figura 12**).

Figura 12. Técnica de aferição da pressão central por meio de um tonômetro posicionado na artéria radial.

Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

Os dados de pressão sistólica e diastólica da aorta, pressão de pulso da aorta, *Aortic Augmentation* e *Augmentation Index* (Aix) em porcentagem e também o valor corrigido para uma FC a 75 bpm foram obtidos, bem como o índice do operador, para que esta aferição pudesse ser validada. A **Figura 13** demonstra os valores de referência adotados para pressão central aórtica de acordo com a faixa etária e sexo.

Pressão central aórtica (mmHg)				
Idade (anos)	Feminino		Masculino	
	Média	Percentil (10–90)	Média	Percentil (10–90)
<20	97	86 – 109	105	96 – 113
20 – 29	95	80 – 110	103	92 – 115
30 – 39	98	84 – 119	103	88 – 120
40 – 49	102	87 – 123	106	90 – 123
50 – 59	110	93 – 127	110	96 – 126
60 – 69	114	97 – 129	114	97 – 128
> 70	118	100 – 131	116	99 – 130

Figura 13. Valores de referência da medida de pressão central.
 Fonte: Modificado de Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2);100-108⁽⁸⁷⁾.

Entre os marcadores de rigidez arterial, a VOP é o método de escolha não invasivo para a avaliação, devido a precisão na determinação do dado⁽⁸⁸⁾.

O mesmo aparelho e mesmo tonômetro de alta fidelidade, foi utilizado para obtenção dos dados de VOP, com o paciente na mesma posição, em supino, foi feita a palpação manual para localização do pulso da carótida e da artéria femoral esquerda, após localizadas, realizou-se uma marcação para que a medição em centímetros (cm) pudesse ser feita. Utilizou-se uma fita métrica para medir a distância em cm da carótida até a fúrcula (**Figura 14**) e posteriormente da fúrcula até a artéria femoral esquerda⁽⁸⁸⁾, esses valores foram colocados em milímetros, conforme exigido pelo software do aparelho.

Figura 14. Medida em centímetros da distância da carótida até a fúrcula para aferição da Velocidade da Onda de Pulso.

Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

Houve uma maior atenção e cuidado em descontar de 1 a 2 cm em pacientes com acúmulo excessivo de gordura na região torácica e/ou abdominal.

Com o tonômetro posicionado na carótida obtivemos a curva de pressão arterial e após uma constância e estabilidade da mesma, realizou-se a gravação da curva. O mesmo foi realizado para a artéria femoral. Assim, o software foi capaz de calcular automaticamente o valor da VOP, com desvio padrão (**Figura 15**). As medidas de VOP foram realizadas três vezes em cada paciente. No final, foi feito a média das três medidas. O valor de corte utilizado para indicar aumento rigidez arterial por meio da VOP carótida-femoral foi de 10 m/s⁽³³⁾. Este valor tem sido associado com o aumento do risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares⁽³³⁾.

Figura 15. Ilustração da medição da carótida-fúrcula e fúrcula-femoral e curvas dos valores obtidos com o software do aparelho para a análise da Velocidade da Onda de Pulso, sendo representado em “A” a localização da carótida e a curva obtida, e “B” a localização e a curva da artéria femoral.

Fonte: Laboratório de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia, HCFMUSP.

7.10 Definição de Nefropatia Hipertensiva

Todas as amostras de sangue e urina foram coletadas de acordo com as técnicas padrão de nosso centro. A creatinina sérica foi analisada pelo método cinético de Jaffé. Posteriormente, foi aplicado um fator de conversão derivado da amostra padrão de creatinina, calibrada de acordo com o método de referência, com base em diluição isotópica e espectrometria de massa, conforme recomendação do *National Kidney Disease Education Program (NNKDEP)*^(89, 90). A taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) foi calculada usando a fórmula CKD-EPI^(91, 92). Este estudo adotou as três variáveis da equação CKD-EPI: creatinina sérica, idade e sexo. A raça não foi usada para calcular a eTFG porque a população brasileira representa uma amostra mista significativa. Além disso, um estudo anterior mostrou que ajustes por raça não contribuíram para um melhor desempenho da equação CKD em nossa população⁽⁹³⁾. A nefropatia hipertensiva foi definida por uma relação albumina/creatinina >30mg/g em amostra de urina isolada e/ou taxa de filtração glomerular estimada <60 (ml/min/1,73m²eTFG <60ml/min/1,73m²^(94, 95).

7.11 Definição de Retinopatia Hipertensiva

Os pacientes foram submetidos a exames oftalmológicos detalhados, que incluiu refração, biomicroscopia de lâmpada de fenda, retinografia e Tomografia de Coerência óptica (OCT). Não houve necessidade de midríase pelo fato dos equipamentos serem não midriáticos. A retinografia foi realizada com equipamento Topcon, não midriático com medidas do pólo posterior. O OCT foi realizado com equipamento Nidek RS-3000, com tecnologia spectral domain com velocidade de

53000 scans/ segundo. A retinopatia hipertensiva foi definida de acordo com a da classificação de Wong-Mitchell⁽⁴⁴⁾, onde “nenhuma” foi usado quando nenhum sinal detectável foi observado; “Leve” quando houvesse estreitamento arteriolar generalizado e focal (**Figura 16**), cruzamento arteriovenoso, opacidade (“fio de cobre”) da parede arteriolar, ou uma combinação desses sinais; “Moderado” quando foi constatado hemorragia (mancha, ponto ou chama de vela), microaneurisma, mancha algodoadosa, exsudato duro ou uma combinação desses sinais; e “Maligno” foi classificado quando foram observados sinais de retinopatia moderada mais edema do disco óptico. Todos os exames oftalmológicos foram realizados por um único examinador, que desconhecia os grupos de estudo.

Figura 16. Demonstração da Classificação de Retinopatia Hipertensiva.

1=imagem normal, sem alterações retinianas; 2=retinopatia hipertensiva leve com estreitamento arteriolar.

Fonte: Arquivo pessoal do Oftalmologista Dr. Emerson Castro (pesquisador associado do projeto).

7.12 Análise da composição corporal por meio da Bioimpedância

A avaliação da composição corporal foi realizada por meio da técnica de impedância bioelétrica, para quantificação de água intra e extracelular, água corporal total, massa magra, massa gorda e percentual de gordura corporal. Para a análise da bioimpedância, utilizou-se o equipamento InBody S10®, Ottoboni, Brasil. Este aparelho utiliza uma tecnologia de multifrequência tetrapolar com oito eletrodos para uma análise segmentar⁽⁹⁶⁾. O exame foi realizado com o paciente em jejum de pelo menos 8 horas, as medidas foram feitas todas pela manhã e a análise era realizada logo após a micção, com o paciente deitado em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso nesta mesma posição. Solicitou-se que o paciente retirasse objetos de metais que estivesse em contato com o corpo para que não houvesse interferência na corrente elétrica. Os eletrodos foram posicionados na região interna e externa do tornozelo e nos dedos médio e polegar, bilateralmente (**Figura 17**). O paciente era orientado a não se movimentar ou falar durante o exame.

Figura 17. Figura demonstrativa do aparelho utilizado para a realização da Bioimpedância elétrica, com o posicionamento do paciente e dos eletrodos.

Fonte: Laboratório do Sono do Incor, SP.

As análises foram realizadas com o software R 4.0.3 (R Core Team, 2020)⁽⁹⁷⁾ e para os testes estatísticos foi adotado o nível de significância de 5%. Os dados foram expressos em médias e desvios-padrão ou em medianas e intervalos interquartílicos de acordo com a distribuição das variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência e porcentagem. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de 2 fatores. O teste de Tukey foi usado para comparações múltiplas. Uma análise multivariada também foi realizada com idade, raça autorrelatada, PA, circunferência abdominal, sódio urinário, padrão de PA não dipper, HR e status de AOS como variáveis independentes e LOA como dependente. Nenhum método de imputação foi usado para dados ausentes. Antecipamos a não inclusão de duas variáveis no modelo: 1) para análise de HVE, não ajustamos para sexo (devido aos critérios distintos utilizados para homens e mulheres); 2) medicamentos anti-hipertensivos (devido à alta multicolinearidade com a variável HR avaliada pelo fator de inflação da variância). Estimamos o Odds Ratio (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para todos os testes, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram considerados elegíveis 552 indivíduos, porém de acordo com critérios de exclusão adotados, foram excluídos 452, descritos na **Figura 18**. Portanto, 100 pacientes foram analisados, sendo distribuídos entre os 4 grupos, de acordo com o diagnóstico de HNR, HR, presença ou ausência de AOS.

Figura 18. Fluxograma de recrutamento dos pacientes com exclusão e distribuição nos quatro grupos.

Conforme demonstrado na **Tabela 1**, nossa amostra foi composta por pessoas de meia-idade, obesas e predominantemente mulheres. Como esperado, os pacientes com HR tinham PA mais alta e estavam em uso de mais medicamentos anti-hipertensivos do que HNR (**Tabela 2**). Todos os HR estavam em uso de diuréticos tiazídicos exceto um paciente (por intolerância/efeitos colaterais). Pacientes com HR apresentaram maior frequência de bloqueadores dos canais de cálcio, espironolactona, agentes de ação central e betabloqueadores do que pacientes com HNR (**Tabela 2**).

Tabela 1- Características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra total estratificada por hipertensos não resistentes e resistentes

Características	Total (n=100)	HNR (n=53)	HR (n=47)	Pvalor
Idade (anos)	54±8	54±8	54±8	0,907
Sexo Feminino, n (%)	65(65%)	30(57%)	35(74%)	0,092
Branços, n (%)	38(38%)	23(43%)	15(32%)	0,063
Negros, n (%)	31(31%)	19 (36%)	12 (25%)	
Pardos, n (%)	31(31%)	11 (21%)	20 (43%)	
IMC (kg/m²)	30,4±4,5	29,8±4,6	31,0±4,4	0,174
Circunferência Cervical (cm)	37,5±3,7	37,4±3,8	37,5±3,8	0,940
Circunferência Abdominal (cm)	100,4±11,6	99,0±12,2	101,9±10,8	0,209
Circunferência do quadril (cm)	109,1±8,8	108,3±8,5	109,9±9,2	0,370
PAS consultório (mmHg)	139±22	133±19	147±24	0,002
PAD consultório (mmHg)	88±14	85±11	91±16	0,022
PAS 24-horas (mmHg)	124±14	121±10	128±16	0,008
PAD 24-horas (mmHg)	81±12	79±10	83±14	0,064
PAS Vigília (mmHg)	126±18	121±18	131±16	0,007
PAD Vigília (mmHg)	84±12	82±10	87±14	0,079
FC Vigília (bpm)	75±11	77±11	73±12	0,048
PAS sono (mmHg)	116±19	113±12	120±25	0,127
PAD sono (mmHg)	73±13	70±10	75±15	0,047
Descenso PAS (mmHg)	7,7±7,5	8,2±6,9	7,0±8,2	0,447
Descenso PAD (mmHg)	13,7±8,4	14,4±8,1	12,9±8,7	0,359
Non-dipper Sistólico (n,%)	60(60%)	33(62%)	27(57%)	0,685
Non-dipper Diastólico (n,%)	34(34%)	14(27%)	20(43%)	0,138

IMC = Índice de Massa Corporal; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; HR = Frequência Cardíaca.

Tabela 2- Medicamentos anti-hipertensivos do total da amostra estratificada por Hipertensos não resistentes e Resistentes.

Características	Total (n=100)	HNR (n=53)	HR (n=47)	Pvalor
Nº Classes anti-hipertensivos (n, %)	3,0 [2,0; 4,2]	2,0 [2,0; 3,0]	5,0 [4,0; 5,0]	<0,001
IECA (n, %)	34(34%)	14 (26%)	20 (43%)	0,097
BRA (n, %)	56 (56%)	30 (57%)	26 (55%)	1
Diuréticos Tiazídicos (n, %)	75 (75%)	29 (55%)	46 (98%)	<0,001
BCC (n, %)	67 (67%)	24 (45%)	43 (91%)	<0,001
Espironolactona (n, %)	25 (25%)	1 (2%)	24 (51%)	<0,001
Beta-Bloqueadores (n, %)	52 (52%)	16 (30%)	36 (77%)	<0,001
Agentes de ação central (n, %)	17 (17%)	0 (0%)	17 (36%)	<0,001

IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina; BCC: Bloqueador dos Canais de Cálcio

Entre as LOA, os pacientes com HR apresentaram diferença significativa na frequência de HVE, com tendência para nefropatia hipertensiva (**Tabela 3**).

Tabela 3- Lesão de órgãos-alvo da amostra total de hipertensão estratificada por hipertensos não resistentes e resistentes.

Características	Total (n=100)	HNR (n=53)	HR (n=47)	Pvalor
HVE (%)	51 (51%)	16 (30%)	35 (74%)	<0,001
VOP ≥10m/s (%)	29 (29%)	12 (23%)	17 (37%)	0,129
Retinopatia (%)	53 (60%)	24 (52%)	29 (69%)	0,130
Nefropatia (%)	16 (16%)	5 (9.4%)	11 (23.4%)	0,099

HVE=Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo; VOP=Velocidade da onda de pulso.

Em pacientes com HNR, além das diferenças esperadas nos parâmetros do sono, a presença de AOS (HNR+AOS) não foi associada a diferenças significativas, incluindo vários dados demográficos, antropométricos, PA, VOP, tratamento anti-hipertensivo, exames laboratoriais, ecocardiográficos e dados de bioimpedância dos pacientes sem AOS (HNR-AOS) (**Tabela 4-9**). A frequência de HVE, VOP ≥ 10 m / s, retinopatia e nefropatia não foram estatisticamente diferentes desses grupos (**Figuras 19-22**).

Em pacientes com HR, além das diferenças esperadas nos parâmetros do sono, a presença de AOS (HR+AOS), não foi associada a diferenças significativas, incluindo vários dados demográficos, antropométricos, PA, VOP, tratamento anti-hipertensivo, exames laboratoriais do que pacientes sem AOS (HR-AOS) (**Tabela 4-10**). No entanto, a presença de HVE foi significativamente maior em HR+AOS do que sem AOS (HR-AOS) (**Figura 18**). Não foram observadas diferenças nos outros parâmetros de LOA (**Figura 19-22**).

Tabela 4- Características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra total e estratificadas por hipertensão não resistente e resistente e apneia obstrutiva do sono.

Características	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Idade (anos)	54±8	53±9	55±7	52±9	56±6	0,20
Sexo Feminino, n(%)	65 (65%)	16 (64%)	14 (50%)	19 (83%)	16 (67%)	0,11
Branco, n (%)	38 (38%)	8 (32%)	15 (54%)	7 (30%)	8 (33%)	0,19
Negros, n (%)	31 (31%)	10 (40%)	9 (32%)	7 (30%)	5 (21%)	
Pardos, n (%)	31 (31%)	7(28%)	4 (14%)	9 (39%)	11 (46%)	
IMC (kg/m ²)	30,4±4,5	29,0±5	30,5±4	29,8±4,5	32,1±4,1	0,09
Circunferência Cervical (cm)	37±4	37±3	38±4	36±3	38±4	0,10
Circunferência Abdominal (cm)	100±12	95±11	103±12	99±12	104±9	0,016*
Circunferência do quadril (cm)	109±9	108±9	109±8	109±8	111± 10	0,611
Nº Classes anti-hipertensivos (n,%)	3 [2;4]	2 [2;3]	2 [1;3]	5 [4;5]	5 [4;5]	<0,001
IECA (n, %)	34(34%)	10(40%)	4(14%)	11(48%)	9(37%)	0,06
BRA (n, %)	56(56%)	11(44%)	19(68%)	12(52%)	14(58%)	0,35
Diuréticos Tiazídicos (n, %)	75(75%)	16(64%)	13(46%)	23(100%)	23(96%)	<0,001
BCC (n, %)	67(67%)	10(40%)	14(50%)	21(91%)	22(92%)	<0,001
Espironolactona (n, %)	25(25%)	0(0%)	1(4%)	11(48%)	13(54%)	<0,001
Beta-Bloqueadores (n, %)	52(52%)	11(44%)	5(18%)	15(65%)	21(87%)	<0,001
Agentes de ação central (n, %)	17(17%)	0(0%)	0(0%)	10(43%)	7(29%)	<0,001
PAS consultório (mmHg)	139±22	131±17	134±19	147±26	146± 23	0,017†
PAD consultório (mmHg)	88±14	84±12	86± 11	95±20	88±11	0,031†
PAS 24-horas (mmHg)	124± 14	121±12	121±8	128±18	128±15	0,06
PAD 24-horas (mmHg)	81±12	78±11	79±8	86±16	80±10	0,09
PAS Vigília (mmHg)	126±18	124±12	119±23	131±17	131±16	0,048
PAD Vigília (mmHg)	84±12	82±11	82±9	90±16	83±11	0,08
PAS sono (mmHg)	116±19	112±14	115±9	115±30	124±17	0,13
PAD sono (mmHg)	73±13	69±12	71±8	78±18	73±11	0,12
FC sono (bpm)	65±9	63±6	65±9	68±12	62±8	0,14
Descenso PAS (mmHg)	8 ±7	10±7	7±6	9±7	5±8	0,07
Descenso PAD (mmHg)	14±8	16±10	13±6	14±9	12±8	0,36
Non-dipper Sistólico (n, %)	60 (60%)	13 (52%)	20 (71%)	11 (48%)	16 (67%)	0,26
Non-dipper Diastólico (n, %)	34 (34%)	6 (24%)	8 (29%)	11 (48%)	9 (37%)	0,33
PWV (m/s)	9,0±1,8	8,6±1,7	8,9±1,9	8,9±1,9	9,8±1,7	0,13

IMC: Índice de Massa Corporal; IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina; BCC: Bloqueador dos Canais de Cálcio; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; PWV: Velocidade da onda de pulso.

* p <0,05: NRH-OSA vs. RH + OSA; † p <0,05: NRH-OSA vs. RH-OSA; § p <0,05: NRH + OSA vs. RH + OSA.

Tabela 5- Dados da poligrafia portátil para o diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono nos pacientes Hipertensos não Resistentes e Resistentes.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
IAH (eventos/hora) (mediana, IQ)	15,1 [7,9;24,0]	7,6 [5,4;10,6]	22,2 [20,1;31,6]	9,1 [5,0;10,6]	24,5 [18,4;40,5]	< 0,001*¶‡
Apneias Obstrutivas (mediana, IQ)	9,0 [3,0;39,2]	4,0 [1,0;9,0]	42,0 [11,8;85,5]	3,0 [1,0;7,0]	23,0 [13,8;52,2]	< 0,001*¶‡
Hipopneias (mediana, IQ)	74,5 [43;118]	42[28;53]	105 [87;149]	46 [31;61]	125 [101;223]	< 0,001*¶‡
SpO2 Média (%)	93±2	94± 1	92±2	95±1	92±2	< 0,001*¶‡
SpO2 Mínima (%)	82±7	85±5	78±8	86±3	78±7	< 0,001*¶‡
SpO2 <90% (min) (mediana, IQ)	5,2 [0,4;32,4]	0,6 [0,1;2,8]	18,5 [8,5;69,6]	0,6 [0,1;1,8]	25,8 [11,9;70,4]	< 0,001*¶‡
SpO2 <90% (%) (mediana, IQ)	1,6 [0,1;8,2]	0,1 [0,0;0,9]	4,2 [1,9;22,6]	0,2 [0,0;0,5]	6,5 [3,4;16,4]	< 0,001*¶‡
Í. Dessaturação/hr (mediana, IQ)	14,9 [7,8;22,8]	7,4 [4,6;8,5]	20,9 [18,1;28,6]	7,7 [5,2;10,4]	23,8 [17,9;38,5]	< 0,001*¶‡

IAH=índice de Apneia/Hipopneia; SpO2=Saturação Periférica de Oxigênio; Í. Dessaturação/hora= Índice de Dessaturação/hora.

* p< 0,001: HNR-AOS vs. HR+AOS;

¶ p< 0,001: HNR-AOS vs. HNR+AOS;

‡ p< 0,001: HNR+AOS vs. HR-AOS;

|| p< 0,001: HR-AOS vs. HR+AOS.

Tabela 6- Exames laboratoriais dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Creat. Sg. (mg/dL)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	0,53
Uréia Sg. (mg/dL)	34,0±9,5	31,9±10,5	36,2±10,7	33,4±8,0	34,4±8,1	0,43
CKD-EPI (ml/min)	85,0±15,8	86,6±14,2	85,3±14,0	88,4±19,5	79,8±15,2	0,26
Glicose (mg/dL)	96,6±15,1	87,3±19,1	98,2±15,2	96,0±9,6	104,3±10,4	0,001*
Hb Glicada (%)	5,5±0,4	5,4±0,4	5,5±0,4	5,5±0,3	5,6±0,5	0,36
Plaquetas (mil/mm³)	255,7±64,3	263,8±56,9	235,0±43,8	289,7±74,1	238,9±69,9	0,008‡
Hb (g/dL)	14,1±1,1	14,0±1,3	14,6±1,1	13,7±1,1	14,1±0,8	0,047‡
Hematócrito (%)	41,8±3,1	42,0±3,7	42,5±2,8	40,5±3,3	42,3±2,3	0,11
Leucócitos (mil/mm³)	6,6[5,5;7,7]	6,6[5,5;8,1]	6,0[5,5;6,9]	6,3[5,2;7,7]	7,3[5,9;8,2]	0,13
Triglicérides (mg/dL)	107[82;147]	114[86;164]	118[91;157]	103[79;133]	105[79;128]	0,77
LDL (mg/dL)	111±32	113±32	111±30	112±31	108±36	0,95
HDL (mg/dL)	53±14	55±13	55±17	53±11	47±10	0,12
Colesterol (mg/dL)	187±36	192±36	190±33	188±36	178±39	0,53
Sódio (mEq/L)	140,8±2,8	140,3±3,5	140,2±2,3	140,8±2,7	142,2±2,4	0,05
Potássio (mEq/L)	4,2±0,4	4,3±0,5	4,2±0,4	4,2±0,3	4,2±0,5	0,52
Cálcio (mg/dL)	9,5[9,3;9,8]	9,7[9,5;9,8]	9,5[9,3;9,6]	9,8[9,4;10,0]	9,2[8,8;9,3]	0,001*
TGO (U/L)	22±7	21±5	22±6	20±8	25±9	0,12
TGP (U/L)	22[17;34]	20[17;28]	30[17;35]	19[15;27]	25[20;37]	0,23
PCR (mg/L)	2,1[1,1;5,5]	1,7[0,9;4,8]	1,9[1,3;5,3]	1,4[0,8;4,1]	3,3[1,7;5,5]	0,60
TSH (μIU/ml)	2,3±1,3	2,0±1,2	2,6±1,6	2,4±1,4	2,4±1,0	0,44
Sódio Urinário (24 hs) (mEq/vol)	216±101	168±70	225±121	228±79	241±104	0,11
Albumina/Creatinina (mg / g)	5,3 [3,8; 10,4]	4,0 [3,4; 6,7]	10,4 [5,6; 28,0]	4,8 [3,1; 9,5]	5,3 [3,5; 11,2]	0,052

Creat. Sg.= Creatinina Sangue; Uréia Sg= Uréia Sangue; CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Hb= Hemoglobina; LDL= Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL= Lipoproteína de Alta Densidade; TGO=Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP=Transaminase Glutâmico-Pirúvica; TSH=Hormônio Estimulante da Tireoide; PCR=Proteína C Reativa.

* p< 0,05: HNR-AOS vs. HR+AOS;

‡ p< 0,05: HNR+AOS vs. HR-AOS;

|| p< 0,05HR-AOS vs. HR+AOS.

Tabela 7- Resultados do Ecocardiograma Transtorácico dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Superfície Corporal (m²)	1,9±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2	1,8±0,1	1,9±0,2	0,12
Diâmetro Diastólico VE (mm)	47,4±4,8	45,8±3,0	47,7±5,6	47,1±4,5	49,1±5,2	0,10
Diâmetro Sistólico VE (mm)	29 [27;31]	28 [26;30]	28 [27;31]	29 [27;30]	30 [29; 32]	0,09
Espessura Septal (mm)	11,3±2,1	10,2±1,6	11,3±2,1	11,7±2,4	12,1±2,0	0,011*
Espessura da Parede posterior (mm)	10,8±1,9	10,0±1,6	10,6±1,9	11,0±1,7	11,9±2,2	0,005*
Diâmetro da Aorta (mm)	32,3±4,0	31,3±4,0	33,3±3,7	31,5±3,6	33,0±4,6	0,17
Diâmetro do Átrio Esquerdo (mm)	42,1±5,8	40,8±5,4	41,4±6,5	41,7±4,8	44,5±5,7	0,11
Espessura relativa da parede (mm)	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,3
Massa VE (mm)	197,6±65,1	158,8±38,4	196,5±68,9	203,6±54,7	233,3±72,4	0,001*
Índice Massa-VE (indexado) (gr/m²)	104,8±29,7	90,5±21,7	101,6±30,8	108,7±27,9	119,6±31,1	0,005*
Volume AE (indexado) (ml/m²)	27,7±7,3	23,7±5,8	25,7±5,2	29,3±6,5	32,5±8,6	< 0,001*§
TRIV (mseg)	114,3±22,3	111,9±23,6	112,0±22,6	114,3±22,9	119,4±20,2	0,62
Tempo de desaceleração (mseg)	219,4±61,3	209,0±48,2	230,5±82,9	215,6±66,8	220,8±34,0	0,64
Velocidade da onda “E” mitral (cm/seg)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	0,7±0,2	0,006§
Velocidade da onda “A” mitral (cm/seg)	0,7±0,2	0,6±0,01	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	0,25
Duração da onda “A” mitral (cm/seg)	169,3±33,7	167,4±39,1	158,5±27,8	175,0±37,6	178,5±27,7	0,14
Relação E/A	0,9 [0,8;1,2]	0,9 [0,8;1,3]	0,9 [0,7;1,1]	1,0 [0,8;1,4]	0,9 [0,8;1,2]	0,35
e´septal	0,06[0,05;0,08]	0,07[0,05;0,09]	0,07[0,06;0,09]	0,07[0,05;0,08]	0,06[0,05;0,06]	0,07
e´lateral	0,08[0,07;0,10]	0,09[0,08;0,11]	0,08[0,07;0,09]	0,09[0,07;0,11]	0,08[0,06;0,09]	0,020*¶
média: e´septal e e´latarel	0,08±0,02	0,09±0,03	0,08±0,02	0,08±0,02	0,07±0,02	0,057
E/média e´	8,8±3,0	7,2±1,7	8,2±2,7	9,0±2,7	10,9±3,6	< 0,001*
Onda S pulmonary (cm/seg)	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,51
Onda D pulmonary (cm/seg)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,2	0,3±0,1	0,4±0,1	0,18
Duração onda A reversa (cm/seg)	148,5±35,8	139,4±38,9	139,1±34,9	151,8±31,3	163,9±32,4	0,11

VE= Ventrículo Esquerdo; AE= Átrio Esquerdo; TRIV=Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

* p< 0,05: HNR-AOS vs. HR+AOS;

† p< 0,05: HNR-AOS vs. HR-AOS;

‡ p< 0,05: HNR+AOS vs. HR-AOS;

§ p< 0,05: HNR+AOS vs. HR+AOS;

¶ p< 0,05: HNR-AOS vs. HNR+AOS.

Continuação da Tabela 7.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Disfunção Diastólica (%)						
normal	25 (25%)	7 (29%)	8 (29%)	7 (30%)	3 (12%)	0,11
grau 1	52 (52%)	15 (62%)	16 (57%)	10 (43%)	11 (46%)	
grau 2	22 (22%)	2 (8%)	4 (14%)	6 (26%)	10 (42%)	
Disfunção Diastólica (%)						
normal	25 (25%)	7 (29%)	8 (29%)	7 (30%)	3 (12%)	0,43
grau 1 ou 2	74 (75%)	17 (71%)	20 (71%)	16 (70%)	21 (87%)	
Pressão de Enchimento do VE (%)						
Normal	60 (61%)	21 (84%)	19 (70%)	10 (43%)	10 (42%)	0,005*†
Indeterminada	31 (31%)	4 (16%)	6 (22%)	12 (52%)	9 (37%)	
Aumentada	8 (8%)	0 (0%)	2 (7%)	1 (4%)	5 (21%)	
FEVE (simpson)	0,63±0,06	0,64±0,04	0,63±0,04	0,63±0,06	0,62±0,08	0,65
Onda S – VD (cm/seg)	0,11[0,09;0,12]	0,10[0,10;0,11]	0,10[0,10;0,12]	0,11[0,10;0,11]	0,10[0,09;0,12]	0,65
TAPSE (mm)	19 [18;20]	19 [18;20]	19 [18;20]	19 [18;20]	19 [18;20]	0,93
Anel – VD (mm)	41,8±3,5	40,6±3,3	42,2±3,3	41,0±3,5	43,5±3,5	0,014*
Médio – VD (mm)	31,9±3,4	30,3±3,3	32,4±3,8	32,3±3,1	32,7±3,1	0,06
Longitudianl – VD (mm)	60,0±6,4	58,3±5,7	60,6±7,1	58,3±5,4	62,5±6,6	0,06
PSAP (mmHg)	27,0±6,2	26,8±6,5	23,9±4,1	26,5±4,9	30,6±7,5	0,022§
Vel. Reg. Tricús.(cm/seg)	2,3±0,3	2,3±0,3	2,2±0,2	2,3±0,3	2,4±0,4	0,08

VE= Ventrículo Esquerdo; FEVE= Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; TAPSE= *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; VD= Ventrículo Direito; PSAP= Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; Vel. Reg.Tricús.= Velocidade de Regurgitação da Tricúspide.

* p< 0,05: HNR-AOS vs. HR+AOS;

† p< 0,05: HNR-AOS vs. HR-AOS;

§ p< 0,05: HNR+AOS vs. HR+AOS.

Tabela 8- Variáveis do Strain, obtidas pelo Ecocardiograma dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Strain 4C (%)	-19,7±4,1	-20,7±3,7	-19,1±5,2	-19,6±3,5	-19,5±3,8	0,65
Strain 3C (%)	-21 [-23;-18]	-22 [-25;-19]	-20 [-22;-18]	-20 [-22;-19]	-20 [-24;-18]	0,71
Strain 2C (%)	-22±4	-23±4	-23±3	-21±3	-21±5	0,17
Strain Médio (%)	-21 [-24;-18]	-22 [-24;-21]	-21 [-23;-18]	-20 [-21;-18]	-21 [-23;-18]	0,26
1 Basal Anterior	-14,9±5,3	-15,6±3,6	-15,1±4,6	-14,4 ± 6,8	-14,4±5,9	0,87
2 Basal Anteroseptal	-15 [-18;-12]	-17 [-20;-13]	-15 [-17;-9]	-16 [-19;-12]	-14 [-15;-11]	0,26
3 Basal Inferosseptal	-13,3±5,5	-13,9±7,1	-12,5±5,2	-14,7±4,6	-11,8±4,0	0,40
4 Basal Inferior	-18 [-21;-16]	-17 [-21;-16]	-18 [-22;-16]	-19 [-21;-16]	-17 [-21;-14]	0,93
5 Basal Inferolateral	-16,5±6,4	-15,5±9,2	-15,9±4,4	-17,7±5,6	-17,2±4,4	0,69
6 Basal Anterolateral	-14,9±5,0	-15,4±5,1	-14,0±4,9	-14,4±5,0	-15,8±5,1	0,73
7 Medio Anterior	-18,4±4,9	-19,8±5,3	-18,4±4,5	-16,3±4,4	-18,9±5,1	0,15
8 Medio Anterosseptal	-21,0±6,4	-21,7±6,6	-18,7±8,8	-22,4±3,8	-20,8±5,3	0,35
9 Medio Inferosseptal	-18,3±4,6	-19,0±3,9	-17,2±6,6	-19,6±3,9	-17,1±3,3	0,24
10 Medio Inferior	-20,4±4,3	-20,8±4,2	-21,5±4,1	-20,2±4,2	-19,1±4,5	0,39
11 Medio Inferolateral	-18,1±5,4	-18,2±7,4	-17,6±5,0	-18,6±4,1	-18,1±4,1	0,95
12 Medio Anterolateral	-17,5±5,3	-19,1±4,6	-15,5±5,8	-16,6±4,7	-18,7±5,8	0,12
13 Apical Anterior	-26,9±6,4	-29,1±6,3	-27,8±4,9	-23,8±5,2	-26,3±8,1	0,07
14 Apical Septal	-27,0±6,5	-28,7±6,3	-25,1±8,6	-26,8±4,8	-26,9±5,8	0,42
15 Apical Inferior	-28,0±6,4	-30,2±6,0	-29,2±5,4	-25,9±5,1	-26,3±8,3	0,11
16 Apical Lateral	-24,8±6,2	-27,2±5,3	-23,1±7,2	-23,3±5,5	-25,1±6,2	0,13
17 Apex	-26,7±5,6	-28,6±5,2	-26,9±6,0	-24,9±4,0	-26,3±6,9	0,25

Tabela 9- Valores da análise da onda de pulso dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
PS (mmHg)	131±21	124±18	125±15	141±26	138±20	0,005†‡
PD (mmHg)	89±14	84±12	86±10	96±20	89±11	0,023†‡
PP (mmHg)	43±12	40±11	38±9	45±11	48±16	0,012§
AP (mmHg)	14±6	13±6	11±5	16±6	16±7	0,011‡§
Alx (%)	32±9	32±9	28±10	35±9	33±8	0,05
%Alx75	27±9	26±9	25±9	30±9	26±7	0,23

PS= pressão sistólica da aorta; PD= pressão diastólica da aorta; PP= pressão de pulso da aorta; AP= *Augmentation pressure*; Alx=Augmentation Index em %; %Alx75=Augmentation Index em %, corrigido para a frequência cardíaca de 75 bpm.

† p<0,05: HNR-AOS vs. HR-AOS;

‡ p<0,05: HNR+AOS vs. HR-AOS;

§ p<0,05: HNR+AOS vs. HR+AOS.

Tabela 10- Resultados da análise da composição corporal pela Bioimpedância dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Medida	Total (n=100)	HNR-AOS (n=25)	HNR+AOS (n=28)	HR-AOS (n=23)	HR+AOS (n=24)	Pvalor
Água Intracelular (Litros)	24,3±5,0	23,7±5,1	25,6±5,7	22,7±3,1	25,0±5,4	0,17
Água Extracelular (Litros)	14,8±3,1	14,3±3,0	15,5±3,4	13,8±2,0	15,4±3,3	0,14
Massa Gordura Corporal (Kg)	28,3±9,2	25,3±10,4	28,0±7,4	28,5±9,5	31,4±9,3	0,15
Peso (Kg)	81,6±14,8	77,3±14,7	84,1±16,1	78,4±12,8	86,4±13,8	0,08
Massa Muscular Esquelética (Kg)	29,7±6,6	29,0±6,7	31,4±7,4	27,6±4,1	30,6±7,0	0,18
Gordura Corporal (%)	34,4±8,4	32,3±10,0	33,4±6,4	35,7±7,6	36,4±9,2	0,28
Braço Direito (Kg)	2,5±0,7	2,4±0,7	2,7±0,7	2,3±0,4	2,7±0,7	0,045
Braço Esquerdo (Kg)	2,5±0,7	2,3±0,7	2,7±0,7	2,3±0,4	2,7±0,7	0,041
Tronco (Kg)	21,6±4,0	21,1±3,9	22,8±4,4	20,2±2,6	22,3±4,4	0,08
Perna Direita (Kg)	9,4±2,2	9,1±2,2	9,8±2,5	8,8±1,5	9,8±2,2	0,28
Perna Esquerda (Kg)	9,2±2,1	9,0±2,2	9,6±2,4	8,7±1,4	9,6±2,2	0,33
Braço Direito (L)	2,0±0,5	1,9±0,5	2,1±0,6	1,8±0,3	2,1±0,6	0,044
Braco Esquerdo (L)	2,0±0,5	1,9±0,5	2,1±0,5	1,8±0,3	2,1±0,6	0,08
Tronco (L)	16,8±3,1	16,4±3,0	17,7±3,4	15,7±2,0	17,4±3,5	0,08
Perna Direita (L)	7,3±1,7	7,1±1,7	7,6±1,9	6,9±1,2	7,6±1,7	0,27
Perna Esquerda (L)	7,2±1,6	7,0±1,7	7,5±1,8	6,8±1,1	7,5±1,7	0,33
Água Corporal Total (L)	39,1±8,0	38,0±8,2	41,0±9,0	36,4±5,1	40,3±8,6	0,16
AEC/ACT- Total	0,378±0,010	0,376±0,007	0,377±0,007	0,377±0,011	0,381±0,013	0,26
Braço Direito	0,377±0,004	0,377±0,004	0,376±0,004	0,377±0,005	0,379±0,004	0,23
Braço Esquerdo	0,378±0,004	0,377±0,003	0,378±0,005	0,377±0,004	0,379±0,004	0,09
Tronco	0,377±0,009	0,375±0,007	0,376±0,008	0,378±0,010	0,380±0,012	0,31
Perna Direita	0,375[0,368;0,384]	0,372 [0,367;0,380]	0,374 [0,368;0,381]	0,373 [0,360;0,383]	0,380 [0,373;0,390]	0,11
Perna Esquerda	0,381 ± 0,013	0,379 ± 0,008	0,380 ± 0,009	0,380 ± 0,015	0,385 ± 0,018	0,32
AGV (cm²)	96±30	88±34	99±23	92±28	105±32	0,16
TMB (kcal)	1522± 238	1492±242	1580±267	1446±148	1557±255	0,18

AVG= média de gordura visceral; TMB= taxa metabólica basal.

Figura 19. Presença de HVE nos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p = 0,052$.

Figura 20. Porcentagem da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) ≥ 10 m/s dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Figura 21. Porcentagem de Retinopatia Hipertensiva dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Figura 22. Porcentagem de Nefropatia Hipertensiva dos grupos de Hipertensos não Resistentes e Resistentes com e sem Apneia Obstrutiva do Sono.

Considerando a amostra total, a análise de regressão logística mostrou que a HR e a AOS estiveram independentemente associadas à HVE (**Tabela 11**). Nenhuma associação significativa com AOS foi observada para outra LOA.

Tabela 11- Análise de regressão logística testando as variáveis independentes associadas à Hipertrofia Ventricular Esquerda, Hipertensão Resistente e Apneia Obstrutiva do Sono.

	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor
Idade	0,97 (0,90; 1,05)	0,420
Negro (auto-relatado)	0,48 (0,13; 1,81)	0,277
Pardo (auto-relatado)	2,86 (0,78; 10,48)	0,113
Circunferência Abdominal	0,97 (0,92; 1,03)	0,322
Sódio Urinário- 24hs	1,00 (0,99; 1,00)	0,450
Descenso non-dipper sistólico	1,18 (0,36; 3,89)	0,788
HR (sim)	8,43 (2,51; 28,37)	0,001
AOS (sim)	4,67 (1,24; 17,62)	0,023

Este estudo foi desenhado para avaliar a associação de AOS com várias LOA em pacientes estratificados de acordo com a presença de HNR e HR. Nossos principais achados mostraram uma frequência significativamente maior de HVE em pacientes com HR e AOS comórbida em comparação com pacientes com HR sem AOS (87% vs. 61%, $p < 0,05$). A análise ajustada para idade, etnia, circunferência abdominal, sódio urinário e padrão non-dipper mostrou que tanto HR quanto AOS foram associados de forma independente com HVE. Contrariamente à nossa hipótese inicial, a AOS não foi associada a nenhuma LOA em pacientes com HNR. Em conjunto, esses dados sugerem um papel potencial da AOS não tratada na modulação de remodelamento cardíaco em pacientes com HR e, portanto, contribui potencialmente para piores resultados observados nesses pacientes.

A associação de AOS com HVE não é nova. Evidências anteriores apontaram para uma associação positiva de AOS com esta importante LOA^(53, 98, 99). Uma recente meta-análise de estudos ecocardiográficos descobriu que a prevalência geral de HVE em pacientes com AOS foi de 45%.⁽¹⁰⁰⁾ Nosso estudo contribui significativamente para a literatura ao estratificar os pacientes com HAS de acordo com o estado de HR. Usando esta estratégia, encontramos uma associação positiva e independente de AOS moderada a grave apenas em pacientes com HR. A HR por si só é um fator de risco bem estabelecido para HVE, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares⁽¹⁰¹⁾. Em nosso estudo, a presença de HR foi o fator mais importante associado à HVE. No entanto, a associação independente de AOS com HVE, mas não para as outras LOA, merece uma discussão apropriada. Em teoria, o coração é provavelmente um dos órgãos mais suscetíveis aos efeitos da AOS (e de seus

componentes). Além dos efeitos sistêmicos da hipóxia intermitente causados pelos eventos respiratórios durante o sono, o impacto mecânico direto relacionado aos eventos respiratórios parece ser crucial. De fato, os esforços inspiratórios repetitivos contra a faringe obstruída que causam reduções abruptas da pressão intratorácica, com aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo (diferença entre a pressão intracárdica e intratorácica) e, portanto, com aumento da pós-carga e da tensão miocárdica por vasoconstricção^(53, 102, 103). No entanto, não está claro por que o impacto da AOS foi limitado àqueles com HR. Este achado parece não ocorrer ao acaso em decorrência dos achados consistentes de um maior volume atrial esquerdo indexado e de uma maior pressão sistólica de artéria pulmonar nos pacientes com HR+AOS vs. HNR+AOS (**Tabela 7**). Nosso estudo não mostrou diferenças significativas na monitoração da PA em consultório e ambulatorial, embora haja uma tendência de menor valor do *dipping* da PAS e maior VOP no grupo HR+AOS em comparação aos outros grupos. Os parâmetros do sono, que incluiu a gravidade da AOS e marcadores de hipoxemia não foram diferentes naqueles com HR+AOS vs. HNR+AOS (**Tabela 5**). No entanto, a análise da PA central revelou resultados interessantes (**Tabela 9**): Apesar da falta de diferenças entre HR-AOS e HR+AOS, a PP e o AP foram significativamente maiores naqueles com HR+AOS em comparação com HNR+AOS. Mais estudos serão necessários para abordar esta importante questão.

Em nosso estudo, não foram observadas associações significativas de AOS com outras LOA. Apesar das evidências apontarem que a AOS está associada ao aumento da rigidez arterial,^(103, 104) uma meta-análise recente que usou dados de pacientes

individuais mostrou que a rigidez arterial elevada em pacientes com AOS é impulsionada por fatores de risco cardiovascular convencionais, em vez de parâmetros de apneia⁽¹⁰⁵⁾. Na presente investigação, os pacientes com HNR e HR estavam em uso de 2,0 [2,0; 3,0] e 5,0 [4,0; 5,0] classes de medicamentos anti-hipertensivos, respectivamente. Consistente com nossos dados, um relatório anterior de nosso grupo mostrou que o tratamento anti-hipertensivo combinado com o objetivo de controlar a PA, os pacientes hipertensos com AOS apresentavam PA de 24 horas e rigidez arterial semelhantes àqueles sem AOS.⁽¹⁰⁶⁾ Em relação à falta de associação entre AOS e nefropatia, especulamos que as características dos indivíduos incluídos no estudo explicam, pelo menos em parte, esse resultado: exclusão de pacientes com diabetes e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina na grande maioria dos pacientes (90%, **Tabela 2**). Em pacientes com hipertensão não tratada, uma evidência anterior descobriu que a albuminúria aumenta dentro da faixa normal em indivíduos hipertensos com AOS em comparação com aqueles sem AOS proporcionalmente à gravidade da AOS, independentemente dos fatores de confusão.⁽¹⁰⁷⁾

Este estudo possui algumas vantagens e limitações a serem destacadas. O diagnóstico de HR foi baseado não apenas em medições de PA em consultório, mas também em monitoramento ambulatorial da PA. Além disso, realizamos uma análise padrão de LOA de forma cega. No entanto, as seguintes limitações devem ser reconhecidas: 1) Este é um estudo transversal, que evita qualquer inferência causal de AOS e HVE, apesar da plausibilidade biológica e das evidências sobre o impacto do tratamento da AOS na HVE.^(108, 109) Se o tratamento da AOS pode reverter a HVE

em pacientes com HR ainda não foi estabelecida; 2) Não foi possível avaliar a lesão de órgão-alvo cerebrovascular, com exames de imagem ou questionários para avaliação da cognição; 3) apesar de excluir diabetes e eventos cardiovasculares prévios como principais fatores de retinopatia e nefropatia, nosso estudo compreende um tamanho de amostra relativamente pequeno; 4) A idade média é relativamente jovem e a exclusão de doença renal avançada (que pode ser interpretada como uma causa potencial e não uma consequência da hipertensão) pode explicar os resultados neutros do resultado renal; 5) usamos definições padrão para definir a HR, mas estamos cientes de que a HR não controlada e controlada pode não ter o mesmo impacto nas LOAs⁽¹¹⁰⁾; 6) não fomos capazes de provar que todos os pacientes tiveram boa adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Na prática clínica, não são realizadas verificações sistemáticas da adesão do paciente ao tratamento. Além disso, não existe um método ideal para confirmar a adesão.⁽¹¹¹⁾ As concentrações de medicamentos anti-hipertensivos no soro e na urina seriam adequadas, mas a falta de padronização e os custos significativos impedem sua aplicabilidade para confirmar a adesão.

Os dados atuais sugerem que AOS comórbida pode não ser um espectador inocente no cenário HR. Especificamente, a associação independente de AOS com HVE ressalta um papel potencial da AOS no prognóstico de HR. Futuras investigações que abordem o impacto da AOS e seu tratamento na LOA em pacientes com HR serão necessárias. Mais importante ainda, se a AOS contribui para o prognóstico cardiovascular ruim em pacientes com HR ainda não foi estabelecido. A coorte prospectiva multicêntrica em andamento SARAH está acompanhando várias centenas de pacientes com HR com e sem AOS.⁽¹¹²⁾ Os indivíduos com AOS têm dado seguimento de acordo com a prática padrão de cada país. Este estudo contribuirá para elucidar o impacto a longo prazo dos tratamentos de AOS no controle da PA e desfechos cardiovasculares em pacientes com HR⁽¹¹²⁾.

12. Conclusões

Os dados sugerem que a associação da HR com a presença da AOS pode contribuir para uma maior repercussão cardíaca e favorece o surgimento de HVE. A presença da HR auxiliou para o pior controle pressórico da PAS, tanto na medida de consultório quanto na MAPA, durante a vigília e também nas PS e PD das análises da onda de pulso da aorta. Sendo assim, a HR parece influenciar um pior controle pressórico e quando associada com a AOS favorece um aumento no comprometimento cardíaco.

13. Referências Bibliográficas

1. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
3. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389(10064):37-55.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68.
5. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003423.
6. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287(8):1003-10.
7. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sa Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araujo Nobre A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127382.
8. Roth GA MG, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk

Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. . J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.

9. Organization WH. A global brief on Hypertension: silent killer, global health crisis. World Health Day. 2013.

10. Irvin MR, Booth JN, 3rd, Shimbo D, Lackland DT, Oparil S, Howard G, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. J Am Soc Hypertens. 2014;8(6):405-13.

11. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3-15.

12. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubin J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol. 2012;2(4):2393-442.

13. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(33-34):557-68.

14. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM, Booth AD, Cockcroft JR, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. Hypertension. 2007;50(1):228-33.

15. Yugar-Toledo JC, Moreno Junior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;114(3):576-96.

16. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90.

17. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Hum Hypertens. 2014;28(8):463-8.

18. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension. 2018;71(4):681-90.

19. Romano S, Idolazzi C, Fava C, Fondrieschi L, Celebrano M, Delva P, et al. Prevalence and Comorbidities of Resistant Hypertension: A Collaborative

Population-Based Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(3):295-301.

20. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):213-7.

21. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.

22. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Crowley K, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2013;34(16):1204-14.

23. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, et al. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. 2008;13(1):7-13.

24. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.

25. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P, Butler J. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. *Cardiol Clin*. 2010;28(4):675-91.

26. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56(1):99-104.

27. Abdalla M, Booth JN, 3rd, Diaz KM, Sims M, Muntner P, Shimbo D. Hypertension and alterations in left ventricular structure and geometry in African Americans: the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(7):550-8 e10.

28. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):83-90.

29. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens*. 2011;29(1):17-26.

30. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:112-21.

31. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, et al. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med*. 2013;45(1):17-36.
32. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(12):1420-45.
33. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
34. Sumbul HE, Koc AS, Demirtas D. Increased carotid-femoral pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness obtained to assess target organ damage in hypertensive patients are closely related. *Clin Exp Hypertens*. 2018:1-8.
35. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
36. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2675-86.
37. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicolella C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens*. 1999;17(7):993-1000.
38. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, 3rd, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH, et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010;55(5):1102-9.
39. Modi P, Arsiwalla T. Retinopathy, Hypertensive. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2018.
40. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(6):397-401.
41. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):2872-7.

42. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):7775-85.
43. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-45.
44. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2310-7.
45. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3-4):255-62.
46. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006;37(6):1391-8.
47. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(1):9-18.
48. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43-53.
49. Gueyffier F, Boissel JP, Bouitrie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*. 1997;28(12):2557-62.
50. <1999 Sleep-related breathing disorders in adults recommendations for syndrome definition.pdf>.
51. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
52. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
53. 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.

54. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
55. 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.
56. Tufik S, 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.
57. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
58. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2005;7(6):435-40.
59. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
60. Brown DL. Sleep disorders and stroke. *Semin Neurol*. 2006;26(1):117-22.
61. McDermott M, Brown DL, Chervin RD. Sleep disorders and the risk of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(7):523-31.
62. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
63. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(3):145-9.
64. Christensen MA, Dixit S, Dewland TA, Whitman IR, Nah G, Vittinghoff E, et al. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1289-95.
65. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602-7.
66. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(6):2440-50.

67. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Sleep disturbances and resistant hypertension: association or causality? *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):459.
68. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010;56(6):1077-82.
69. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2011;57(3):549-55.
70. Muniesa M, Sanchez-de-la-Torre M, Huerva V, Lumbierres M, Barbe F. Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea. *J Glaucoma.* 2014;23(1):e81-5.
71. Mojon DS, Hedges TR, 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A, et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(5):601-5.
72. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma.* 2007;16(1):42-6.
73. Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(12):1626-30.
74. Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(9):1225-8.
75. Calvo P, Ferrandez B, Ferreras A, Marin JM. [Retinal nerve fiber layer thickness alterations in patients with obstructive sleep apnea]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012;87(1):1-2.
76. Blanca Ferrandez AF, Pilar Calvo, Beatriz Abadia, Paolo Fogagnolo, Yaowu Wang, Jose M Marin, Michele Iester. Retinal sensitivity is reduced in patients with obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7119-25.
77. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am.* 2015;99(1):1-16.
78. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.

79. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158-61.
80. Coelho HJJ, Sampaio RA, Goncalvez IO, Aguiar SD, Palmeira R, Oliveira JF, et al. Cutoffs and cardiovascular risk factors associated with neck circumference among community-dwelling elderly adults: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(6):519-27.
81. F Nobre DMJ, MAM Gomes, ECD Barbosa, CIS Rodrigues, MFT Neves, AA Brandão, AA Alessi, AM Feitosa, CA Machado, CE Poli-de-Figueiredo, C Amodeo, CLM Forjaz, DMA Giorgi, EB Coelho, E Lima Jr., FL Plavnik, GV Silva, H Chaves Jr., JFV Vilela-Martin, JM Ribeiro, JL Gusmão, JC Yugar-Toledo, LA Bortolotto, LCN Scala, MVB Malachias, M Wajngarten, M Gus, O Passarelli Jr., PCBV Jardim, RD Miranda, RB Paula, SR Ferreira-Filho, S Andrade, TJM Geleilete, VHK Koch, WKS Souza, W Oigman. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110.
82. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979-85.
83. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
84. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
85. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417-21.
86. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, Reference Values for Arterial Measurements C. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122-33.
87. Andréa A. Brandão, Celso Amodeo, Cristina Alcântara, Eduardo Barbosa, Fernando Nobre, Fernando Pinto, et al. I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108 100-8.

88. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
89. Lustgarten JA, Wenk RE. Simple, rapid, kinetic method for serum creatinine measurement. *Clin Chem*. 1972;18(11):1419-22.
90. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):920-9.
91. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
92. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-95, W-270, W-1, W-2, W-3, W-4, W-5, W-6, W-7, W-8.
93. Zanicco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*. 2012;2(1):293-302.
94. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
95. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
96. Grossi MR, B. Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: a review. *J Sens Sens Syst*. 2017;6:303-25.
97. Team RC. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. 2020.
98. Ogilvie RP, Genuardi MV, Magnani JW, Redline S, Daviglus ML, Shah N, et al. Association Between Sleep Disordered Breathing and Left Ventricular Function: A Cross-Sectional Analysis of the ECHO-SOL Ancillary Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):e009074.

99. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2015;132(14):1329-37.
100. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Obstructive sleep apnoea syndrome and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens*. 2020;38(9):1640-9.
101. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32.
102. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119(6):1827-35.
103. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
104. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ET, Daskalopoulos ME, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertens Res*. 2011;34(1):23-32.
105. Joyeux-Faure M, Tamisier R, Borel JC, Millasseau S, Galerneau LM, Destors M, et al. Contribution of obstructive sleep apnoea to arterial stiffness: a meta-analysis using individual patient data. *Thorax*. 2018;73(12):1146-51.
106. Fatureto-Borges F, Jenner R, Costa-Hong V, Lopes HF, Teixeira SH, Marum E, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Blood Pressure and Arterial Stiffness in Response to Antihypertensive Treatment? *Hypertension*. 2018;72(2):399-407.
107. Tsioufis C, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tsiachris D, Selima M, et al. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):285-93.
108. Koga S, Ikeda S, Nakata T, Yasunaga T, Maemura K. Effects of nasal continuous positive airway pressure on left ventricular concentric hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2012;51(20):2863-8.

109. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;124(2):594-601.
110. Yugar-Toledo JC, Brunelli V, Vilela-Martin JF, Fattori A, Moreno H. Controlled Versus Uncontrolled Resistant Hypertension: Are They in the Same Bag? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):26.
111. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
112. Sapina-Beltran E, Torres G, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Franch M, Bravo C, et al. Rationale and Methodology of the SARA Trial: Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(10):518-23.

Anexo A. Ficha clínica preenchida no exame de Ecocardiografia Transtorácica.**ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL**

Iniciais do Paciente: _____	Nº do Paciente: ____
	Data da Realização: ____/____/____

DIÂMETRO DIASTÓLICO DO VE	__ (mm)
DIÂMETRO SISTÓLICO DO VE	__ (mm)
ESPESSURA SEPTAL	__ (mm)
ESPESSURA DA PAREDE POSTERIOR	__ (mm)
DIÂMETRO DA AORTA	__ (mm)
DIÂMETRO DO ÁTRIO ESQUERDO	__ (mm)
ESPESSURA RELATIVA DA PAREDE	__
MASSA DO VE	__ (g)
ÍNDICE DE MASSA (MASSA/SUPERFÍCIE CORPÓREA)	__ (gr/m2)
VOLUME DO ÁTRIO ESQUERDO (INDEXADO)	__ (ml/m2)
TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO (TRIV)	__ (mseg)
TEMPO DE DESACELERAÇÃO (DT)	__ (mseg)
VELOCIDADE DA ONDA “E” MITRAL.	__ (cm/seg)
VELOCIDADE DA ONDA “A” MITRAL	__ (cm/seg)
DURAÇÃO DA ONDA “A” MITRAL	__ (mseg)
MANOBRA DE VALSALVA	
RELAÇÃO E/A	__
ONDA S (VEIA PULMONAR)	__ (cm/seg)

Continuação **Anexo A.**

ONDA D (VEIA PULMONAR)	__ (cm/seg)
DURAÇÃO DA ONDA A REVERSA (VEIA PULMONAR)	__ (mseg)
DOPPLER TECIDUAL MITRAL SEPTAL E'	__ , (cm/seg)
DOPPLER TECIDUAL MITRAL SEPTAL A'	__ , (cm/seg)
DOPPLER TECIDUAL MITRAL LATERAL E'	__ , (cm/seg)
DOPPLER TECIDUAL MITRAL LATERAL A'	__ , (cm/seg)
RELAÇÃO ONDA E / E' SEPTAL	__
RELAÇÃO ONDA E / E' LATERAL	__
MÉDIA E / E' SEPTAL // E / E' LATERAL	__
FRAÇÃO DE EJEÇÃO (SIMPSON)	__ (%)
ONDA S VD	__ , (cm/seg)
TAPSE	__ , (mm)
DIÂMETRO TRANSVERSAL VD (NÍVEL- ANEL VD)	__ (mm)
DIÂMETRO TRANSVERSAL VD (NÍVEL -MÉDIO VD)	__ (mm)
DIÂMETRO LONGITUDINAL VD (PROJEÇÃO APICAL 4 CÂMARAS)	__ (mm)
PRESSÃO SISTÓLICA DA ARTÉRIA PULMONAR	__ (mmHg)
PICO SISTÓLICO DE VELOCIDADE DE REGURGITAÇÃO TRICUSPIDE	__ (cm/seg)
OUTROS ACHADOS	