

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM SONO
HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PRESSÃO ARTERIAL EM IDOSOS COM APNEIA DO SONO

MICHELI FAGUNDES

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

PORTO ALEGRE

2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM SONO
HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PRESSÃO ARTERIAL EM IDOSOS COM APNEIA DO SONO

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

MICHELI FAGUNDES

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

PORTO ALEGRE

2016

“Nenhum de nós pode fazer muito na vida, entretanto cada um, talvez possa ter um certo deslumbre do conhecimento, o qual em si, modesto e insuficiente poderá levar o desejo do homem de saber a verdade. São como pequenas velas em nossa escuridão, através das quais vemos pouco a pouco o vago contorno desse grande plano que molda o universo. Estou entre aqueles que pensam que a ciência têm grande beleza e com sua grande força irá, em tempo, purificar este mundo do mal, da ignorância, da pobreza, das guerras, das doenças e das tristezas. Procurem sempre a luz da verdade. Procurem novas estradas desconhecidas. Mesmo quando a visão do homem for mais aguçada, o assombro divino nunca irá deixá-lo. Toda a geração tem seus próprios sonhos e, por isso, deixem os sonhos de ontem. Procurem a tocha da sabedoria e construam o palácio do futuro.”

Marie Skłodowska Curie

AGRADECIMENTOS:

Infinitos agradecimentos ao professor Denis Martinez, pelo exemplo de pessoa e pesquisador, pelo carinho, amizade, dedicação incansável, cuidadosa contribuição, por sua inteligência e criatividade, itens essenciais para a concepção desse trabalho.

Aos professores que ministraram as disciplinas do mestrado pelos ensinamentos e pela dedicação em mostrar novos horizontes no caminho da ciência e educação.

Aos meus pais, Neri Fagundes e Sônia Teresinha Belloli Fagundes, pelo carinho, união e apoio, pessoas maravilhosas e dedicadas que sempre se doaram de maneira integral para ajudar-me em tudo que precisei ao longo da vida. Neles me espelharei eternamente pelo exemplo de pessoas honestas e batalhadoras.

Minha avó Luiza Fagundes, um exemplo de força e coragem. Sempre me incentivou a buscar novos caminhos e seguir na busca dos meus sonhos.

Ao meu namorado Danilo Vieira pela compreensão, apoio e motivação em cada etapa desse trabalho.

Aos meus amigos mais próximos pelo apoio, incentivo e compreensão da minha ausência.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa LIPES (Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono) pelo companheirismo e ajuda na coleta de dados.

Aos sujeitos da pesquisa, infinitamente grata por entenderem a importância do estudo e contribuírem voluntariamente para o avanço da ciência.

Ao Programa de Pós-Graduação das Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS. Às instituições de fomento à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por acreditarem e incentivarem na concretização das pesquisas científicas.

Sumário

ABREVIATURAS:	6
LEGENDA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA	7
LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS	9
RESUMO:.....	10
REVISÃO DA LITERATURA:	11
SONO	11
APNEIA DO SONO	11
DEFINIÇÃO DOS EVENTOS DE PERTURBAÇÃO RESPIRATÓRIA DO SONO	13
EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	14
DIAGNÓSTICO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	17
AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	17
POLISSONOGRAFIA CONVENCIONAL.....	17
POLISSONOGRAFIA PORTÁTIL	18
TRATAMENTOS DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	19
CPAP.....	19
APARELHO INTRAORAL.....	21
MORTALIDADE EM IDOSOS E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	22
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	25
DEFINIÇÃO	25
PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL	25
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)	34
INDICAÇÕES, LIMITAÇÕES E VANTAGENS DA MAPA.....	36
TRATAMENTO HIPERTENSÃO	37
ESCALA DE MORISKY.....	38
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	39
MECANISMOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE HAS NA SAHOS	41
ALTERAÇÕES ENDOTELIAIS	42
ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO.....	43
JUSTIFICATIVA.....	43
HIPÓTESE CONCEITUAL.....	43
OBJETIVOS:	43
GERAL:	44
ESPECÍFICO:.....	44
FINANCIAMENTO	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	45

ABREVIATURAS:

AVC = Acidente Vascular Cerebral

AOS = Apneia Obstrutiva do Sono

CPAP = *Continuous Positive Airway Pressure*

DCV = Doença Cardiovascular

IAH = Índice de Apneia-Hipopneia

IMC = Índice de Massa Corporal

HA = Hipertensão Arterial

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

PA = Pressão Arterial

PAS = Pressão Arterial Sistólica

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAM = Pressão Arterial Média

MAPA = Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

SAHOS = Síndrome Apneia Hipopneia Obstrutiva do sono

LEGENDA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Ausência de esforço respiratório na apneia central e presença na apneia obstrutiva. Adaptado da referência	12
Figura 2. Retenção de líquidos nas pernas e seu deslocamento rostral durante o decúbito. Semelhança com o movimento do fluido a partir do fundo de garrafa. Adaptado da figura	13
Figura 3. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono. Adaptado referência	14
Figura 4. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono. Adaptado referência 11.	14
Figura 5. Prevalência de apneia do sono, de acordo com gênero e idade adaptado da referência 12.	15
Figura 6. Aumento da prevalência de apneia do sono conforme o IMC, adaptado da referência 12.	16
Figura 7. Forest plot da mudança na média da pressão sistólica de 24-h de ensaios clínicos randomizados com IC 95%	20
Figura 8. Forest plot para mudança na média PAD 24h com intervalo de 95% de confiança.	21
Figura 9. IAH basal e IAH após uso do AIO em pacientes > 65 de idade. Adaptado da referência 4122	
Figura 10. Sobrevivência estimada de indivíduos com IAH < 30, IAH 30-50 e IAH > 50.	23
Figura 11. Mortalidade cumulativa entre idosos com e sem apneia do sono, divididos entre controles, tratados e não tratados.	24
Figura 12. Incidência Cumulativa de eventos cardiovasculares nas mulheres. Adaptado da referência 55.	26
Figura 13. Incidência Cumulativa de eventos cardiovasculares nos homens. Adaptado da referência 55.	27
Figura 14. Derrame, doença isquêmica do coração e outros tipos de mortalidade vascular: Os valores representados são razões de risco por faixa etária associada com redução de 20 mm Hg na pressão arterial sistólica.	28
Figura 15. Derrame, doença isquêmica do coração e outros tipos de mortalidade vascular: Os valores representados são razões de risco por faixa etária associada com redução de 10 mm Hg na pressão arterial diastólica.	28
Figura 16. Pirâmides etárias do Brasil de 2000 e 2005 e projeções para 2040 e 2045. Fonte IBGE.	30
Figura 17. Prevalência de hipertensão por idade e raça/etnia em homens e mulheres. Adaptado da referência 78.	31
Figura 18. Impacto da pressão arterial normal/alta no risco de doença cardiovascular de homens e mulheres. Adaptado da referência 57.	32
Figura 19. Prevalência de hipertensão Arterial conforme sexo e grupo etário. Adaptado da referência	32
Figura 20. Número de fatores de riscos e probabilidade predita em hipertensos grau 1 por gênero comparando homens e mulheres. Adaptado da referência	33
Figura 21. Esquema de decisões na escolha do regime medicamentoso.	38

Figura 22. Link mostrando os mecanismos fisiopatológicos entre apneia do sono e desenvolvimento da hipertensão.....40

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Anthropometric, polysomnographic, glycolipid profile, antihypertensive use, number of antihypertensive medications and Morisky scale.

Table 2. Results of the Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM).

Table 3. Univariate logistic regression analysis of variables associated with the presence of apnea-hypopnea index greater than 15.

Figure 1. Binary logistic model to predict AHI>15.

RESUMO:

Introdução: Apneia obstrutiva do sono (AOS) e hipertensão arterial podem ter mecanismos fisiopatológicos comuns. AOS leva à hiperatividade simpática, stress oxidativo e lesão endotelial, o que pode contribuir para a severidade da hipertensão. Trabalhamos com a hipótese de que os indivíduos idosos com AOS mais grave são mais propensos a ter hipertensão não controlada.

Métodos: Idosos de 65 a 80 anos fisicamente independentes, de ambos os sexos foram incluídos. Eles foram submetidos à polissonografia portátil e a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). A pressão arterial de 24 horas > 130/85 mm Hg foi considerada como hipertensão não controlada. Indivíduos sem hipertensão ou com hipertensão não tratada foram incluídos como controles.

Resultados: Um total de 143 indivíduos, com idades entre 70±4 anos, 54% do sexo masculino, 33% obesos e 10% cor não-branca foram incluídos no presente estudo. Na amostra, 17% eram normotensos, 10% hipertensos não medicados, 34% com hipertensão controlada e 39% com hipertensão não controlada. O índice de apneia e hipopneia (IAH) foi maior no grupo de hipertensos não controlado do que nos outros grupos (P = 0,04). No modelo de regressão logística binária, a presença de hipertensão não controlada aumenta três vezes as chances de IAH>15, ou seja, AOS moderada a grave. O modelo que explica cerca de 14% da variância inclui também os fatores de confusão clássicos da AOS, sexo, idade, obesidade e etnia.

Conclusão: Apneia obstrutiva do sono continua sendo uma causa negligenciada de hipertensão em idosos. Os resultados do presente estudo devem ser uma chamada à ação. Considerar AOS como uma causa comum de hipertensão não controlada pode salvar-vidas, considerando que hipertensão é a principal causa de doença cardiovascular e mortalidade.

REVISÃO DA LITERATURA:

SONO

O sono é caracterizado por um estado comportamental reversível, periódico, com diminuição da atividade perceptiva e motora voluntária. Dividido em duas fases principais, sono sincronizado (em humanos, *non-rapid eye movement* – NREM) e dessincronizado (*rapid eye movement* – REM). O estágio NREM é subdividido em três estágios (S1, S2, S3), caracterizados por diminuição progressiva da frequência e aumento da atividade da voltagem no eletroencefalograma. Essas mudanças correspondem a aumentos na profundidade do sono, com relaxamento muscular, porém com preservação do tônus. Já o sono REM é caracterizado por rápida atividade de baixa voltagem ao eletroencefalograma, perda do tônus muscular e pelos típicos movimentos oculares rápidos dos olhos, respiração irregular, flutuações na atividade neurovegetativa e o surgimento de sonhos.¹

APNEIA DO SONO

Transtornos respiratórios do sono é o termo que engloba qualquer perturbação respiratória ocorrendo exclusivamente durante o sono.² Os distúrbios podem ser de causa central – dependente do comando do sistema nervoso central – ou de causa obstrutiva, envolvendo alterações na permeabilidade da faringe. A apneia obstrutiva do sono é de longe a mais comum das duas.

A apneia central do sono (ACS) é causada por pausa temporária da atividade dos centros neurais reguladores da respiração. Essa pausa ocorre quando o estímulo ventilatório da PaCO₂ e da SaO₂ reduzem abaixo do limiar de apneia, resultando em ausência de movimentos tóraco-abdominais.^{3,4} Presença ou ausência de esforço respiratório é a diferença entre apneias centrais e obstrutivas (Figura 1).

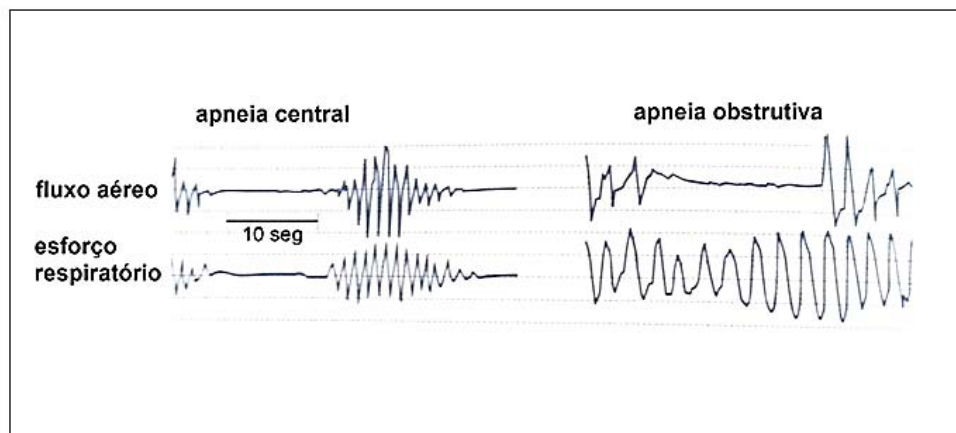


Figura 1. Ausência de esforço respiratório na apneia central e presença na apneia obstrutiva. Adaptado da referência 5.

O sono causa perda do tono da musculatura abdução da faringe aumentando a resistência da via aérea superior. Dependendo do grau de obstrução faríngea, surgem desde o simples roncar até apneias, hipoxemia e hipoventilação alveolar.⁶ O colapso das paredes da faringe ocorre devido à complacência destes tecidos durante o sono. Os mecanismos que contribuem para esse colapso da via aérea superior incluem:

1. Atividade reduzida dos músculos abdutores da faringe no sono;
2. Diminuição da luz da faringe;
3. Diminuição do volume de reserva expiratória pulmonar;
4. Instabilidade do controle ventilatório;
5. Deslocamento de líquidos das pernas em direção à região do pescoço no decúbito, causando estreitamento da faringe.

Esse último item está demonstrado na ilustração abaixo.

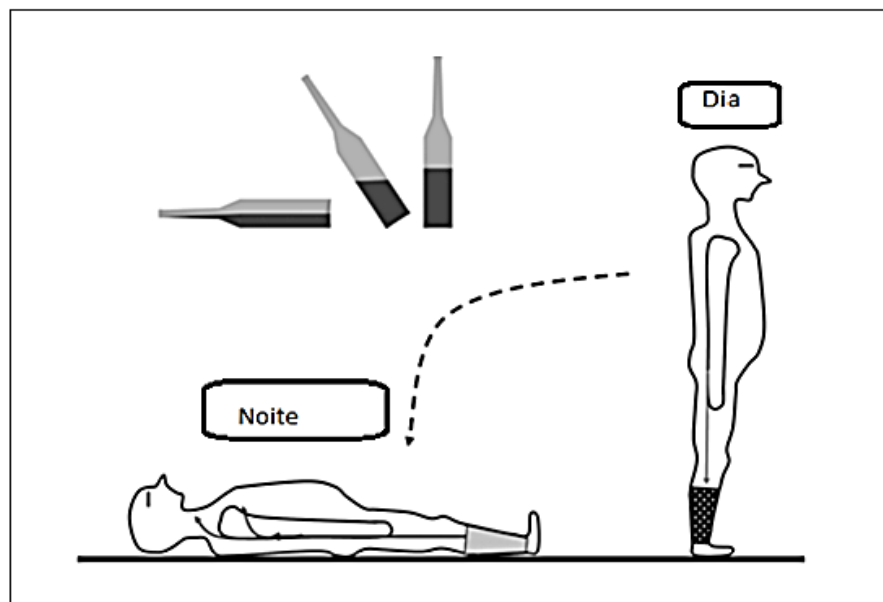


Figura 2. Retenção de líquidos nas pernas e seu deslocamento rostral durante o decúbito. Semelhança com o movimento do fluido a partir do fundo de garrafa. Adaptado da figura 7.

DEFINIÇÃO DOS EVENTOS DE PERTURBAÇÃO RESPIRATÓRIA DO SONO

Em adultos, eventos de perturbação respiratória do sono devem ter pelo menos 10 segundos de duração. Define-se apneia como a interrupção completa ou redução a menos de 10% do fluxo aéreo. Hipopneia é definida como a redução de 50% do fluxo que se acompanhe de dessaturação da hemoglobina ou de evidência de despertar. Apneias e hipopneias diferem quanto ao grau de obstrução da faringe, mas têm fisiopatologia e impacto clínico semelhante.⁸

Na apneia a obstrução da faringe é total, causando despertar e dessaturação; na hipopneia, a obstrução da faringe é parcial, porém, semelhante à apneia, leva a despertar e/ou hipoxemia.^{9,10}

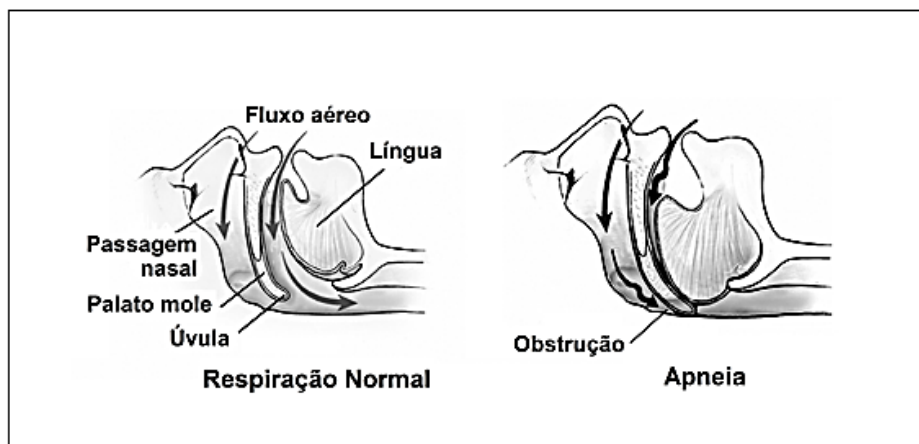


Figura 3. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono. Adaptado referência 11.

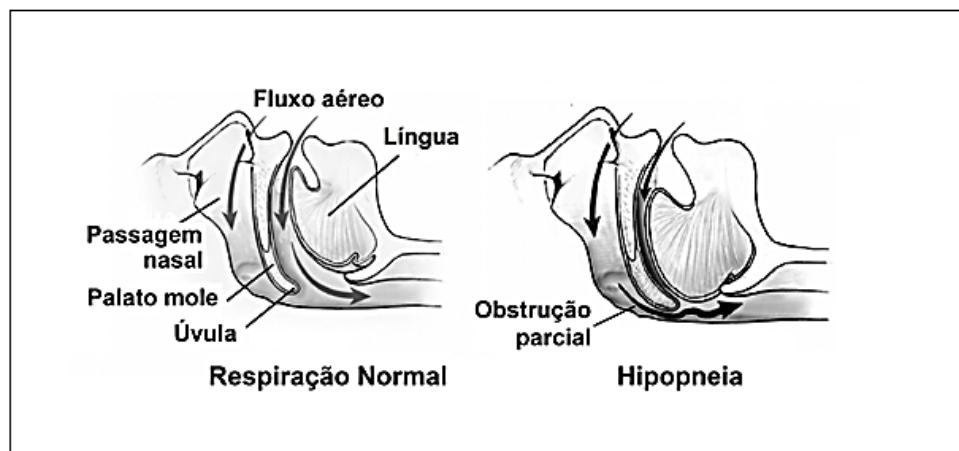


Figura 4. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono. Adaptado referência 11.

EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Em 1993 The New England Journal of Medicine concedeu ao artigo de Young et al., citado mais de seis mil vezes, a proeminência de um paradigma médico. A frase "A apneia do sono afeta 2-4% da população" tornou-se comum na introdução de artigos sobre a apneia do sono. Entretanto, duas décadas se passaram desde 1993, todo o cenário epidemiológico mudou, os novos dados acumulados indicam a necessidade de mudança. Apneia do sono é mais comum do que os números de Young et al. indicavam.¹²

Em São Paulo foi realizado um estudo epidemiológico para avaliar prevalência de apneia do sono na população geral.¹³ Ao contrário dos estudos anteriores que usaram amostras de conveniência, este usou amostra populacional. Publicada em 2010, a pesquisa incluiu 1042 pessoas (40,1% com peso normal, 38,4% com sobrepeso e 21,5% com obesidade), com idade média de 42 anos, que foram recrutadas em suas casas, de acordo com a distribuição demográfica de São Paulo, para realizar polissonografia convencional no laboratório do sono. Encontrou-se apneia do sono em 32,8% dos pacientes. De importância para o presente estudo está o achado de que entre os idosos acima de 70 anos, apneia do sono foi prevalente em 95% dos casos.

Porém, uma metanálise mostrou que a prevalência de apneia do sono na população geral, é de 22 % em homens e 17% em mulheres.¹⁴ Resta claro que a enfermidade ainda é subdiagnosticada e negligenciada pelos médicos, principalmente em idosos.

Extrapolando-se a partir desses dados, pode-se estimar que, em torno de 40 milhões de brasileiros estejam expostos todas as noites a episódios repetidos de hipóxia. Estes resultados reforçam a afirmação de que apneia do sono está entre os maiores problemas de saúde pública.¹⁵

A figura abaixo mostra o aumento da prevalência de apneia do sono ao longo dos anos.

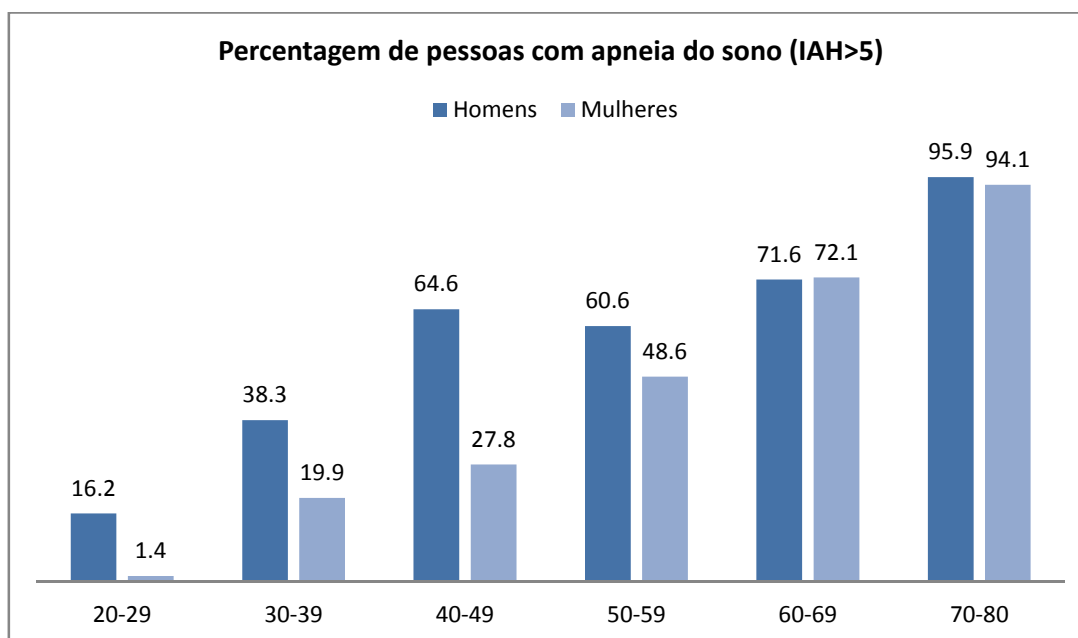


Figura 5. Prevalência de apneia do sono, de acordo com gênero e idade adaptado da referência 13.

Outro fator de risco para apneia do sono, além da idade, é o índice de massa corporal (IMC). Conforme podemos ver no gráfico abaixo a prevalência da apneia aumenta conforme o IMC.

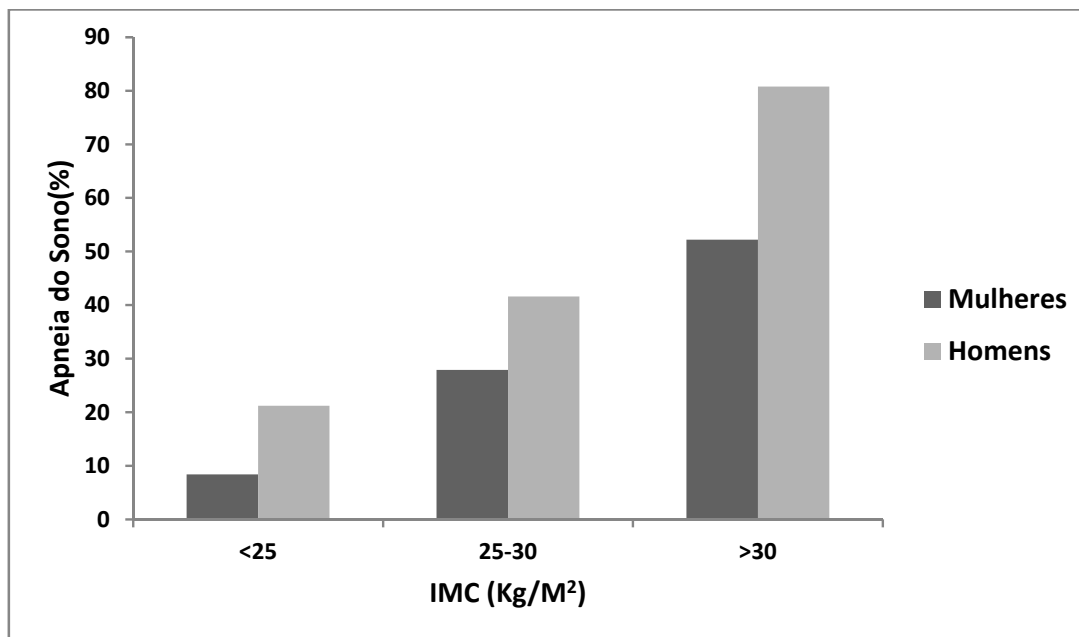


Figura 6. Aumento da prevalência de apneia do sono conforme o IMC, adaptado da referência 13.

A apneia do sono pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência situa-se entre os 50 e 70 anos de idade. Tufik et al., a partir do estudo publicado em 2010 mostra o aumento da prevalência de apneia do sono com a idade. Em homens e mulheres, após os 60 anos, as percentagens praticamente se igualam.

O sexo masculino é mais acometido do que o feminino, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, principalmente relacionadas à distribuição da gordura corporal e ao acúmulo de tecido adiposo no pescoço e na língua, levando ao estreitamento da faringe. No período pós-menopausa, a prevalência de apneia do sono em mulheres e homens é semelhante.¹³

DIAGNÓSTICO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

AVALIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico da apneia do sono pode ser feito com base nas queixas mais comuns dos pacientes, sonolência diurna, sono não reparador e insônia. Os familiares queixam-se do ronco noturno e percebem as pausas na respiração. A entrevista clínica identifica pacientes que devem ser investigados por meio de polissonografia.¹⁶

Questionários têm sido testados e validados para a identificação desses pacientes com apneia do sono. A escala de sonolência de Epworth¹⁷⁻²⁰ é a mais utilizada em estudos para quantificar esse sintoma nem sempre presente na apneia do sono, mas indicativo de distúrbio do sono. A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

O Questionário de Berlim é também utilizado para a identificação de pacientes com apneia do sono. São avaliados o grau de sonolência diurna, ronco, fadiga, presença de hipertensão e obesidade. Sua sensibilidade é de 86% para detectar casos apneia do sono.²¹

Recentemente, o STOPBANG, pela simplicidade, tem sido muito utilizado para rastreamento de risco de apneia do sono. O STOPBANG classifica de acordo com o risco para apneia, com três itens positivos de oito questões do instrumento. O valor preditivo positivo do STOPBANG é de 84% para prever AIH>5, 93% para AIH>15 e 100% para AHI>30. Pela alta sensibilidade, o questionário é efetivo no rastreamento de pacientes com apneia.^{22, 23}

POLISSONOGRAFIA CONVENCIONAL

A polissonografia convencional de nível I é o padrão para o diagnóstico da apneia do sono e está disponível pelo SUS apenas em hospitais de referência. Para fazer esse exame o paciente precisa passar a noite no laboratório do sono sendo monitorado por técnicos. Nesse exame, registra-se eletroencefalograma, eletromiograma e eletrooculograma, permitindo estagiar o sono. Adicionalmente grava-se dados de eletrocardiograma, fluxo aéreo e movimentos abdominais e torácicos, que junto com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantifica o número de apneias e hipopneias durante o sono. A polissonografia nível II registra os mesmos canais, porém, sem a presença do técnico.

No diagnóstico de apneia do sono, o resultado mais importante é o índice de apneia-hipopneia (IAH), que é determinado pela divisão do número total de apneia e hipopneia por horas de sono. Em 2005, a Academia Americana de Medicina do Sono recomendou a incluir os RERAs no índice de gravidade, chamando esse número de índice de distúrbio respiratório (IDR). Considera-se normal IDR ou IAH até 5 eventos/hora. Entre 5 e 15 eventos/hora, o caso leve; entre 16 e 30 eventos/hora, moderado; e acima de 30 eventos/hora, é considerado grave.

POLISSONOGRAFIA PORTÁTIL

Nos locais onde a polissonografia nível I ou II não é disponível, a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com apneia pode ser útil e tornar mais rápido o diagnóstico.^{24,25} Monitores portáteis de polissonografia nível III podem ser utilizados em hospital, laboratório do sono e domicílio. Os diferentes tipos de monitores portáteis variam basicamente pelo número de variáveis registradas: movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncar, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente.

Foi publicado em 2009 um artigo na revista *Chest*, validando a acurácia diagnóstica de monitores portáteis de polissonografia nível III. O objetivo do estudo era comprovar a viabilidade e confiabilidade dessa forma mais acessível de diagnóstico de apneia do sono. O desempenho da polissonografia portátil em relação ao padrão áureo, a polissonografia nível I, dentro e fora do laboratório do sono, foi similar.²⁶

Os parâmetros da prática para a polissonografia portátil nível III definidos pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) consideraram os equipamentos disponíveis para monitorização domiciliar adequados para incluir ou afastar o diagnóstico de apneia do sono.^{27 28}

TRATAMENTOS DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia do sono tem tratamento eficaz que elimina as apneias, hiponeias, despertares respiratórios e ronco, a hipóxia intermitente, estresse oxidativo e a hiperatividade do simpático. Diversas metanálises mostraram a capacidade do tratamento da apneia do sono de melhorar a qualidade de vida e hipertensão arterial.²⁹⁻³¹

Além das cirurgias, tratamentos com “*continuous positive airway pressure*” (CPAP) e aparelho intraoral (AIO) são consagradas. Ambas evitando o colapso da faringe durante o sono e à sustentação mecânica da via aérea superior.³²

CPAP

O uso de CPAP está bem estabelecido na literatura e é considerado a forma mais eficaz de tratamento.³³ O aparelho de CPAP consiste em uma turbina que gira com rotação controlada, gerando pressão entre 4 e 20 cmH₂O. Através de uma máscara, a pressão de ar necessária impede que a faringe colapse. Sua ação corrige a saturação de oxihemoglobina e elimina os eventos respiratórios.

Em 1981 Sullivan e cols., introduziram o uso desses aparelhos no tratamento da apneia do sono. Relatando casos de cinco pacientes com sonolência intensa a ponto de impedi-los de trabalhar. Na média, o índice de apneia era de 62 eventos por hora. O uso de CPAP por apenas uma noite aboliu as apneias e, no dia seguinte, os pacientes relataram ausência de sonolência.³⁴

A forma mais eficaz de tratamento da apneia do sono é o uso de dispositivo de CPAP que abre passivamente a faringe pela pressão de ar injetado através da máscara nasal. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado melhora em muitos desfechos, incluindo sonolência, qualidade de vida e pressão arterial. Também sugerem que este tratamento pode reduzir acidentes automobilísticos. Além disso, pode reduzir em longo prazo a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com apneia severa.³⁵

Em 2012, Montesi e cols. publicaram metanálise onde avaliaram os dados de 28 ensaios clínicos randomizados sobre o efeito CPAP para apneia do sono na pressão arterial sistólica e diastólica envolvendo 1948 pacientes.³⁶ A diferença média da pressão arterial sistólica diurna foi de -2,58 mmHg, com intervalo de confiança de 95%: -3.57 a -1.59 mmHg. A pressão arterial diastólica diurna mudou -2.01 mmHg, com intervalo de confiança de 95%: -2.84 a -1.18 mmHg. O tratamento com CPAP foi sempre superior aos tratamentos controle: CPAP placebo e pílula placebo. Resultados similares foram vistos nos níveis pressóricos noturnos.

Na metanálise supracitada, os autores incluíram estudos em que a pressão arterial basal era próxima de 120/80 mm Hg. Nessas amostras com pressão arterial normal, seria difícil obter redução de pressão.

Em 2014 um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com CPAP placebo. O grupo tratado com CPAP tinha pressão arterial de 24 horas na MAPA de 150/88 mm Hg. Após oito semanas de tratamento, a pressão arterial de 24 horas caiu de 8,5 para 4,5 mm Hg e a noturna de 10 para 5,1 mm Hg.³⁷

Metanálise do efeito de CPAP na hipertensão resistente encontrou seis estudos, com 329 participantes. Concordando com os dados do estudo realizado no HCPA, mostrou que houve redução na pressão arterial de 24 horas, em média, 7,2 para 4,9 mm Hg e a pressão noturna de 6,8/3,7 mm Hg.³⁸

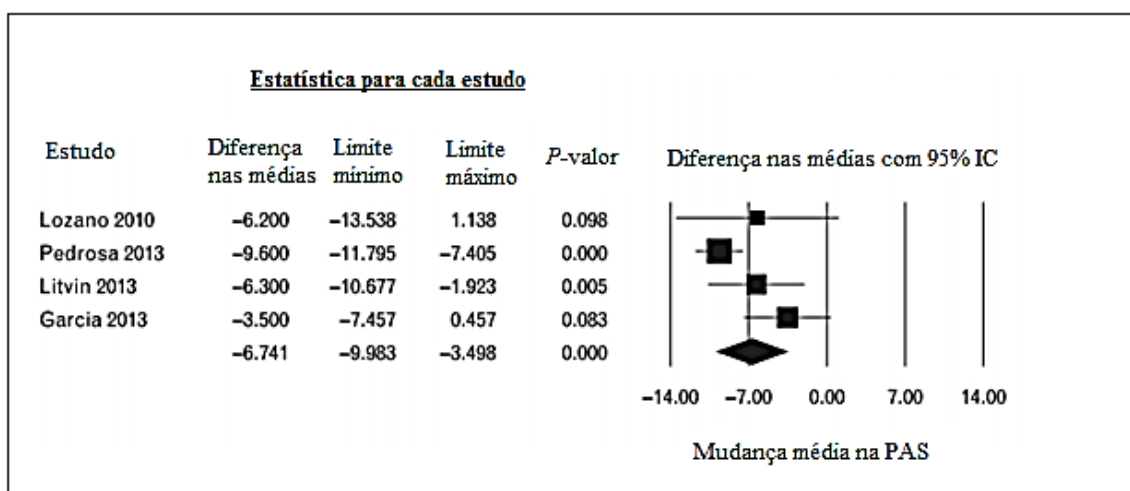


Figura 7. Forest plot da mudança na média da pressão sistólica de 24-h de ensaios clínicos randomizados com IC 95%

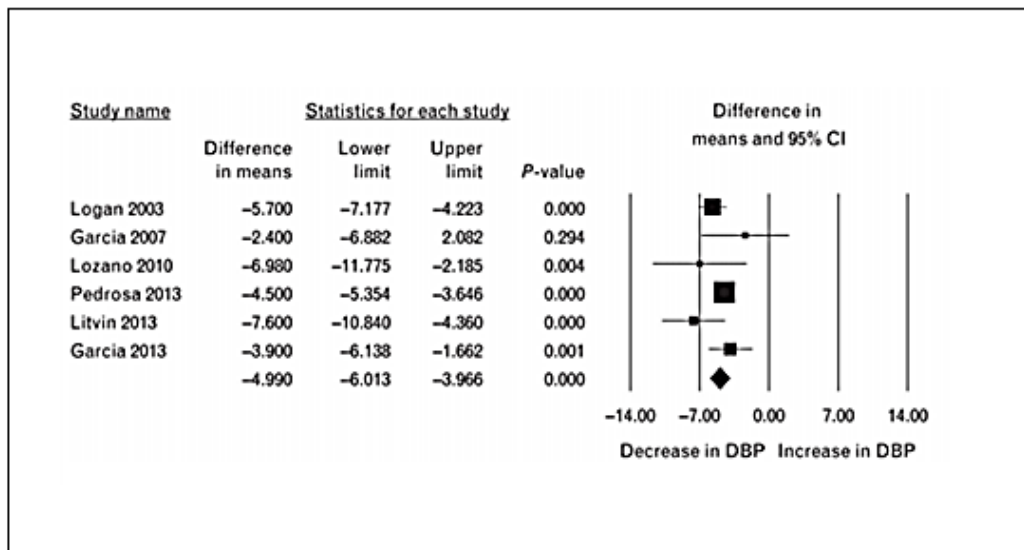


Figura 8. Forest plot para mudança na média PAD 24h com intervalo de 95% de confiança.

APARELHO INTRAORAL

Aparelhos intraorais são utilizados para avançar a mandíbula no tratamento da apneia do sono. Usados durante o sono, impede a língua de deslocar dorsalmente, evitando assim o colapso dos tecidos moles da orofaringe. Aumentam o espaço aéreo, estabilizando e avançando a língua.³⁹⁻⁴¹

A eficácia do aparelho intraoral independe da idade podendo ser utilizado em idosos. Marklund e Franklin compararam os efeitos do aparelho de avanço mandibular⁴² entre e pessoas com mais e menos de 65 anos extraídos de estudos prévios de seu grupo.^{43,44} Não houve significância estatística na diferença entre as faixas etárias na redução do índice de apneia-hipopneia. Apesar disso, a melhora observada no grupo com menos de 65 anos foi de 55% e no grupo com mais de 65 anos foi 39%.

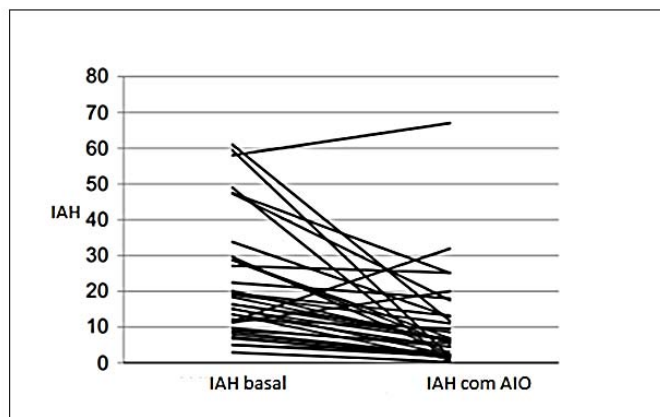


Figura 9. IAH basal e IAH após uso do AIO em pacientes > 65 de idade. Adaptado da referência 42

MORTALIDADE EM IDOSOS E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Entre 1988 e 2015 foram publicados nove estudos de coorte que avaliaram a relação entre mortalidade e apneia do sono em idosos. O primeiro relato sobre apneia do sono e mortalidade, publicado por Bliwise e cols.⁴⁵ em 1988, analisou por doze anos 198 idosos, com idade média de 67 anos. Os resultados do estudo demonstraram relação pouco consistente entre mortalidade e apneia do sono. Sendo que a maioria faleceu até os 3 anos de seguimento.

Em 1989, Ancoli-Israel e cols.⁴⁶ analisaram os dados de 233 idosos acompanhados entre 1984 e 1988, 151 mulheres e 82 homens. A média de idade era de 83 anos nos homens e 79 anos nas mulheres. Os casos com IAH >50/h tiveram mortalidade próxima a 80% em menos de um ano de seguimento. Entre os casos com IAH entre 30 e 50, aproximadamente 50% faleceram antes de dois anos de seguimento. E os com IAH <30 faleceram antes de completar o primeiro ano (Figura 10).

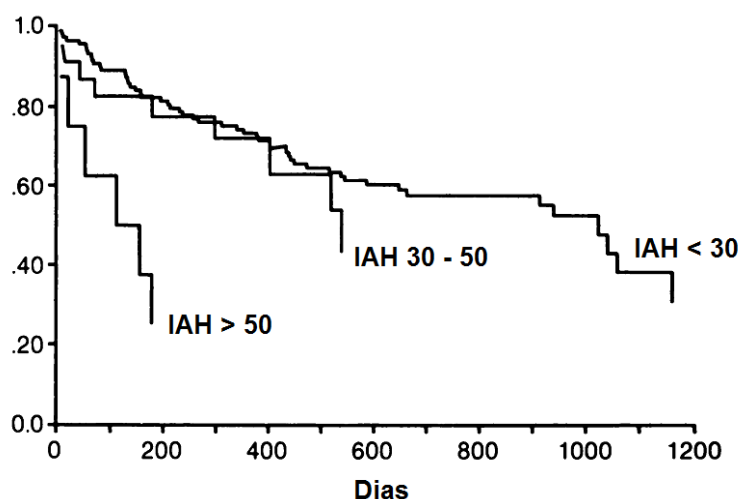


Figura 10. Sobrevivência estimada de indivíduos com IAH < 30, IAH 30-50 e IAH > 50.

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.⁴⁷ analisaram dados de 426 indivíduos entre 65 e 95 anos de San Diego, Estados Unidos. Nessa coorte de 9,5 anos, 121 faleceram, 99 homens e 92 mulheres. Idosos com IAH >30 viveram em média 8 anos, enquanto idosos com IAH<30 viveram em média 10 anos. A sobrevivência dos idosos com IAH >30 começou diminuir aos 5 anos de seguimento comparado a idosos com IAH <30. Idosos com IAH>30 tiveram taxa de mortalidade significativamente maior que os demais com IAH<30.

Noda e cols.⁴⁸ avaliaram 148 pessoas, 12 mulheres e 136 homens, entre 17 e 78 anos. O seguimento foi de 10 anos, a idade média dos idosos incluídos no estudo foi de 71 anos. O tempo de sobrevida foi de 3,9 anos. Eles relataram a hipertensão como única variável significativamente associada com menor tempo de sobrevida nos pacientes de meia idade, mas não em idosos.

Marti e cols.⁴⁹, em 2002, relataram os dados de uma coorte de 444 pacientes com apneia do sono entre 1982 e 1992. Onde compararam a relação com mortalidade por causas relacionadas à apneia do sono. O tratamento com CPAP, cirurgia, perda de peso reduziu a mortalidade por todas as causas. Quando compararam com dados da população geral, a mortalidade foi maior em pacientes não tratados.

Lavie e cols.⁵⁰ analisaram em 2009 dados de 611 idosos acompanhados por cinco anos. 13% dos idosos faleceram até o final do seguimento. Os idosos com apneia do sono moderada tiveram menor taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Essa

vantagem de sobrevivência foi mostrada principalmente nos idosos com IAH entre 20 e 40 eventos por hora.

Martínez-García e cols.⁵¹, avaliaram uma coorte de 939 idosos em 1998 e 2009. Nessa amostra morreram 190, das quais 100 por causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP. Aumento da mortalidade ocorreu em todos os grupos desde o primeiro ano, alcançando 10% em três anos (Figura 11).

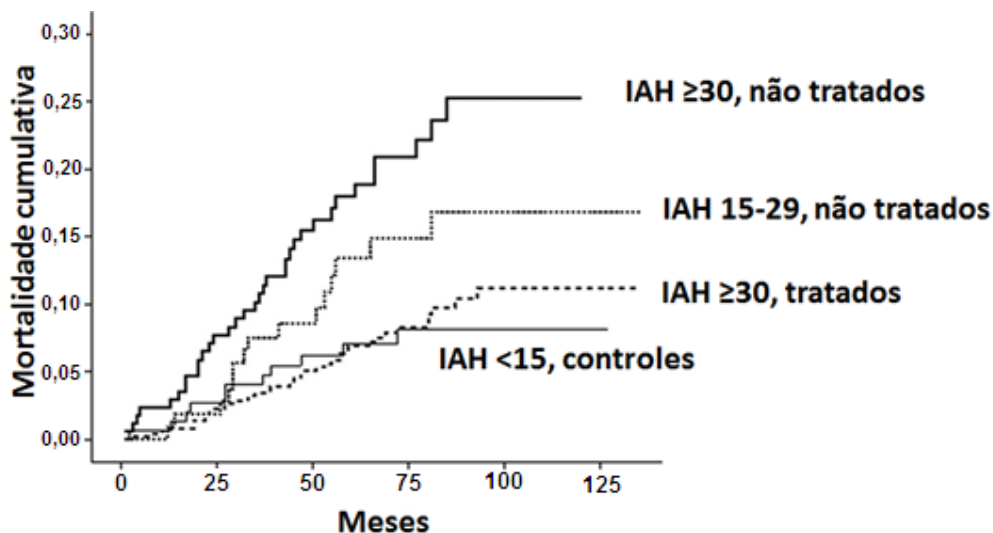


Figura 11. Mortalidade cumulativa entre idosos com e sem apneia do sono, divididos entre controles, tratados e não tratados.

Nos estudos supracitados, cinco observaram associações não significantes entre mortalidade e apneia do sono em idosos, provavelmente, pelo tamanho das amostras e número de eventos observados. A maioria desses estudos tinham limitações como: estudo de natureza retrospectiva, maior número de mulheres nas amostras, ausência de controle para tratamentos prévios.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

DEFINIÇÃO

Cerca de 20% da população brasileira é portadora de hipertensão, cerca de 50% da população com obesidade tem a doença.⁵² A hipertensão ocorre geralmente quando nossas artérias sofrem algum tipo de resistência, perdendo assim a capacidade de contrair e dilatar, ou quando o volume se torna muito alto, exigindo uma velocidade maior para circular. Atualmente a hipertensão é a principal causa de morte no mundo.

A hipertensão definida como pressão sistólica igual ou maior que 140 mm Hg e/ou pressão diastólica igual ou maior que 90 mm Hg. Pode ser dividida em três estágios, definidos pelos níveis de pressão arterial. Esses números, somados a condições relacionadas que o paciente venha a ter, como diabetes ou histórico de AVC, determinam se o risco de morte cardiovascular do paciente é leve, moderado, alto ou muito alto.

- Estágio I: hipertensão acima de 140 por 90 e abaixo que 160 por 100
- Estágio II: hipertensão acima de 160 por 100 e abaixo de 180 por 110
- Estágio III: hipertensão acima de 180 por 110.

PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HAS tem alta prevalência em todo o planeta. É considerada um dos principais fatores de risco cardiovascular modificáveis. Em termos de saúde pública é um problema de difícil abordagem e solução.

A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial. A maioria dos dados disponíveis envolvem valores pressóricos a partir de 115/75^{53,54}. De acordo com o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC8) a pessoa será considerada com hipertensão arterial e deverá ser tratada quando a pressão arterial for acima de 140/90, um nível já bastante elevado. Segundo editorial, Fuchs considera que o JNC8 representa um retrocesso. As diretrizes europeias e da maioria dos países põem em risco a vida de pessoas que poderiam estar se tratando e com risco menor de doença cardiovascular. No artigo, ele também salienta sobre as

diferenças nas diretrizes e o fato que em alguns países umas pessoas são hipertensas e em outros as mesmas pessoas seriam normotensas.⁵⁵

Um estudo publicado no *The New England Journal Medicine* com 6859 participantes para avaliar a associação entre pressão arterial e incidência de doença cardiovascular em 10 anos de seguimento mostrou que a pressão alta aumentou o risco para doença cardiovascular.

Conforme veremos no gráfico abaixo os participantes foram divididos em 3 grupos: pressão ideal/ótima (pressão sistólica menor que 120 mmHg e diastólica menor que 80 mmHg), pressão normal (pressão sistólica de 120 - 129 mmHg e diastólica de 80 - 84 mmHg), Pressão normal-alta (pressão sistólica de 130-139 e diastólica de 85-89 mmHg).⁵⁶

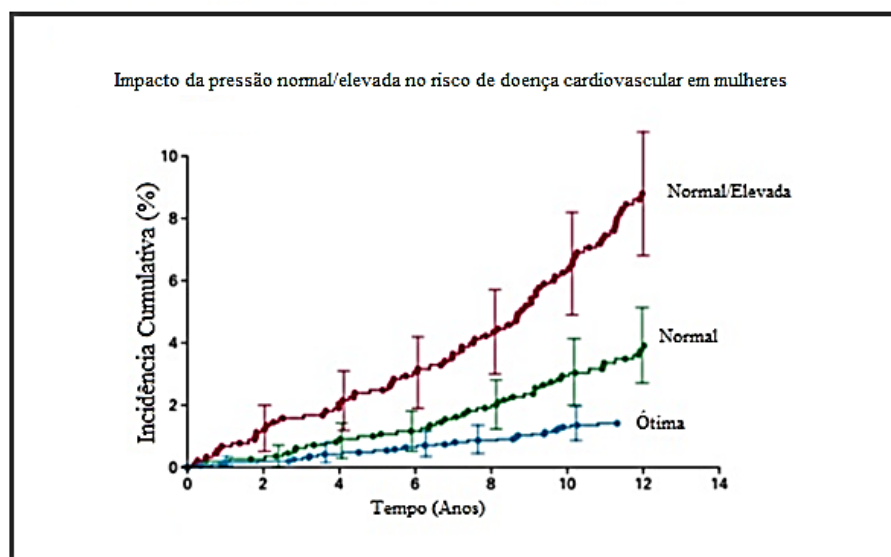


Figura 12. Incidência Cumulativa de eventos cardiovasculares nas mulheres. Adaptado da referência 56

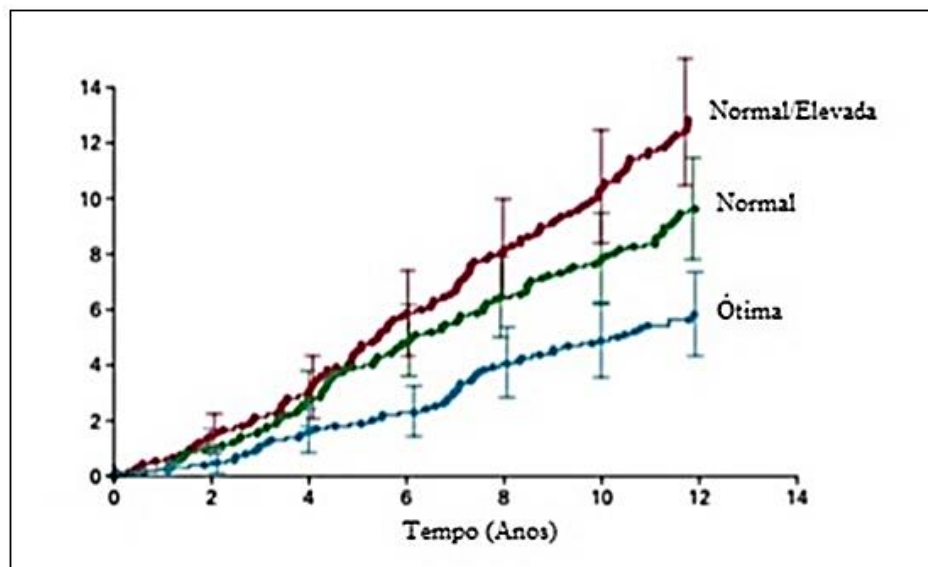


Figura 13. Incidência Cumulativa de eventos cardiovasculares nos homens. Adaptado da referência 56.

Em 2002, foi publicado uma metanálise de 61 estudos prospectivos no Lancet, somando aproximadamente um milhão de pessoas. Esse clássico da literatura médica, mostrou que reduções de até 10 mm Hg na pressão arterial sistólica e reduções de até 5 mm Hg na pressão arterial diastólica podem diminuir em até 40% o risco de acidente vascular cerebral, e 30% o risco para doença isquêmica. Nesse estudo eles incluíram homens e mulheres com idade acima de 40 anos e pressão sanguínea normal, eles separaram por grupos de idade e acompanharam ao longo dos anos, onde o desfecho era mortalidade por causas cardiovasculares.⁵⁷

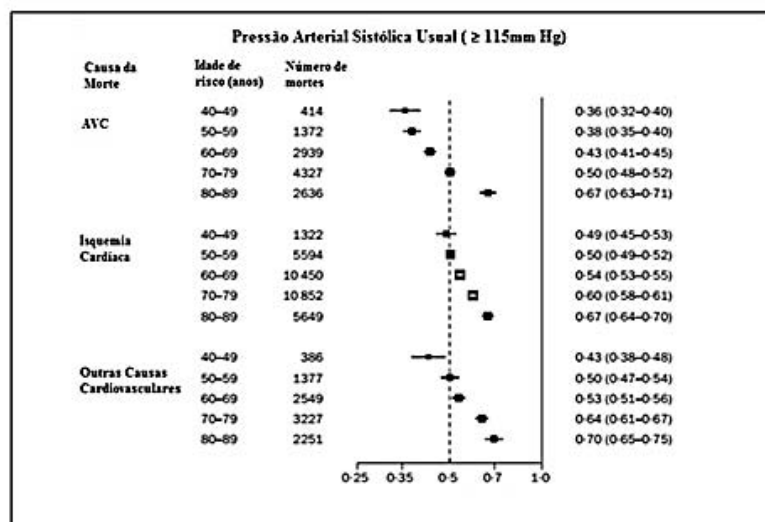


Figura 14. Acidente vascular cerebral, doença isquêmica do coração e outros tipos de mortalidade vascular: Os valores representados são razões de risco por faixa etária associada com redução de 20 mm Hg na pressão arterial sistólica.

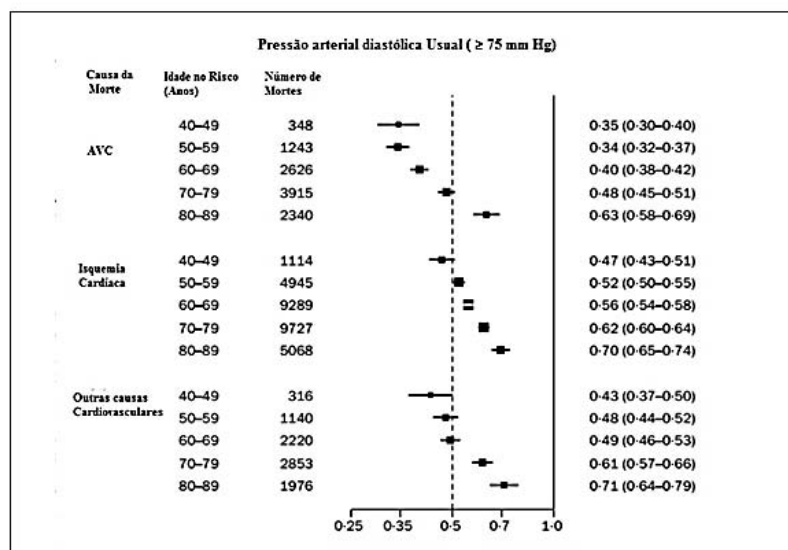


Figura 15. Acidente vascular cerebral, doença isquêmica do coração e outros tipos de mortalidade vascular: Os valores representados são razões de risco por faixa etária associada com redução de 10 mm Hg na pressão arterial diastólica.

De acordo com os dados publicados no sétimo relatório do *Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)*⁵⁸ existe aproximadamente 77,9 milhões de hipertensos nos Estados Unidos.⁵⁹

E conforme uma atualização dos dados sobre a hipertensão publicados no *American Heart Association* os dados apontam aumento de 7,2% na prevalência da hipertensão até 2030.

No Brasil aproximadamente 1 em cada 3 pessoas sofre de hipertensão. Um estudo descritivo com 60.202 pessoas para demonstrar a prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população adulta brasileira (≥ 18 anos), com por base na populações urbanas e rurais do país. De acordo com o estudo a prevalência de hipertensão autorreferida foi de 21,4% (IC95%:20,8-22,0), superior no sexo feminino (24,2%; IC95%:23,4-24,9) em relação ao masculino (18,3%; IC95%:17,5-19,1). A menor prevalência foi observada na faixa etária de 18 a 29 anos (2,8%; IC95%:2,4-3,3), enquanto a maior foi encontrada entre indivíduos com 75 e mais anos de idade (55,0%; IC95%:51,8-58,3).⁶⁰

A hipertensão arterial é forte fator de risco para doença cardiovascular⁶¹⁻⁶⁴ e dados epidemiológicos demonstram um aumento na prevalência conforme o aumento da idade.⁶⁵⁻⁷³

Dados atuais mostram um envelhecimento da população em geral. Globalmente, a população com 60 anos ou mais é o que apresenta crescimento mais rápido. Com a diminuição das taxas de fertilidade e aumento da expectativa de vida. Este fenômeno, conhecido como o envelhecimento da população, é que ocorre em todo o mundo.

Em 2016, estima-se haver no mundo 900 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, compreendendo, 12 por cento da população global. Essa população acima de 60 anos está crescendo a uma taxa de mais de três por cento ao ano. Atualmente, a Europa tem 24 por cento de sua população com 60 anos ou mais, o maior percentual no mundo. O rápido envelhecimento ocorrerá em outras partes do mundo, de modo que, até 2050, todas as regiões do mundo, exceto a África, terá um quarto ou mais de sua população com mais de 60 anos. O número de pessoas mais velhas no mundo é projetada para ser de 1,4 bilhões em 2030 e 2,1 bilhões em 2050, e pode subir para 3,2 bilhões em 2100.⁷⁴

O Brasil se inclui neste cenário, pois, como se vê no gráfico abaixo, possui expectativa de crescimento da população idosa semelhante à observada mundialmente.

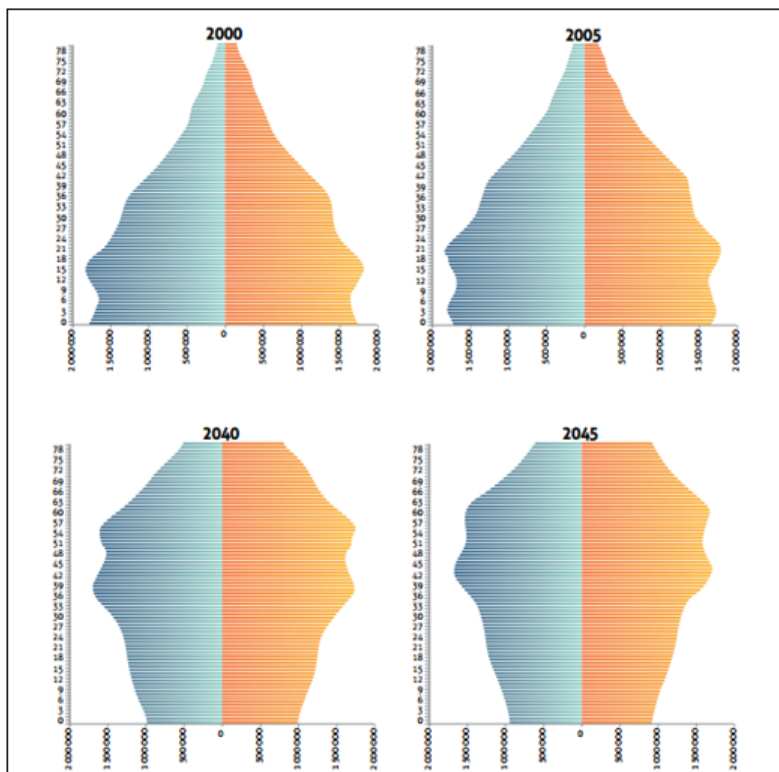


Figura 16. Pirâmides etárias do Brasil de 2000 e 2005 e projeções para 2040 e 2045. Fonte IBGE.

Em 2013, o *Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* publicou seu oitavo relatório (JNC 8), com a revisão atualizada da literatura, usando critérios estritos para uso da evidência. Na seleção dos estudos para compor essa revisão o comitê incluiu: 1) somente estudos onde a hipertensão era o desfecho principal, 2) estudos com pelo menos 2.000 participantes, 3) estudos multicêntricos. O oitavo relatório, JNC8, assim como o JNC7, manteve como foco a população acima de 65 anos.⁷⁵ Nessa população a prevalência da hipertensão foi relatada como de 71,6%.⁷⁶

Uma revisão sistemática publicada em 2014 em ilhas e áreas do litoral da China incluiu 37 estudos totalizando 760.473 indivíduos. E os resultados dos últimos 30 anos foi um aumento drástico na prevalência de hipertensão, mesmo separando por áreas urbana/rural, sexo e região norte/sul.⁷⁷

Em estudo de coorte transversal feito em Bogotá na Colômbia em 2012 para identificar fatores sócio-demográficos ligados à prevalência de hipertensão em 2000 adultos com idade

acima de 60 anos mostrou que quanto mais avançada a idade maior era a chance para hipertensão.⁷⁸

De acordo com dados do estudo NHANES 1999-2004, onde foram avaliados 14.653 indivíduos, onde os grupos foram divididos em três faixas de idade; de 18-39, 40-59 e acima de 60 anos. A prevalência de hipertensão também aumentou conforme o avanço da idade.⁷⁹

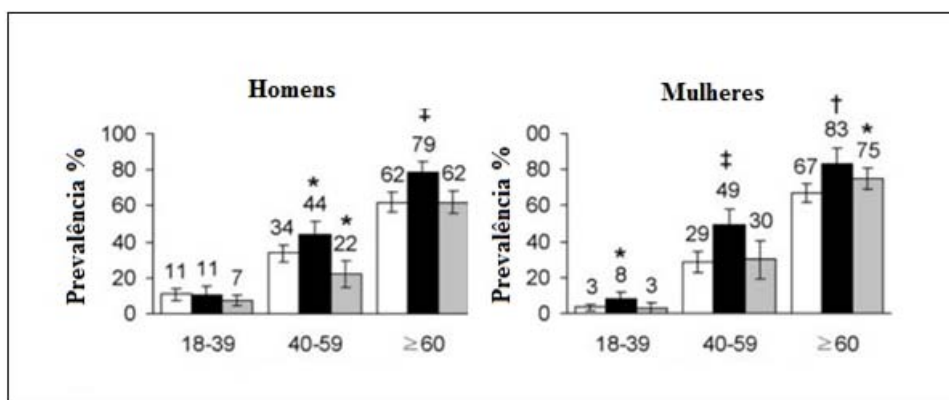


Figura 17. Prevalência de hipertensão por idade e raça/etnia em homens e mulheres. Adaptado da referência 79.

Muitas evidências mostram que as mulheres possuem baixo risco cardiovascular em relação aos homens antes da menopausa. Normalmente a prevalência de hipertensão é mais alta em homens até os 45 anos de idade, a prevalência se iguala entre os gêneros dos 45 aos 64 anos e depois dos 65 anos passa a ser mais prevalente nas mulheres.⁸⁰

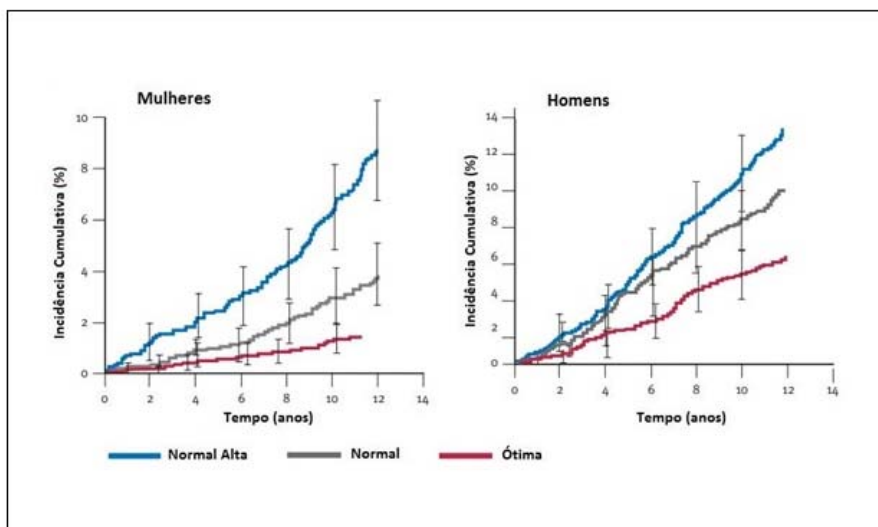


Figura 18. Impacto da pressão arterial normal/alta no risco de doença cardiovascular de homens e mulheres. Adaptado da referência 58.

Em um estudo transversal observacional com 2666 pacientes em uma população hipertensa o dano a órgãos alvo foi mais elevado nos homens comparado com as mulheres.⁸¹

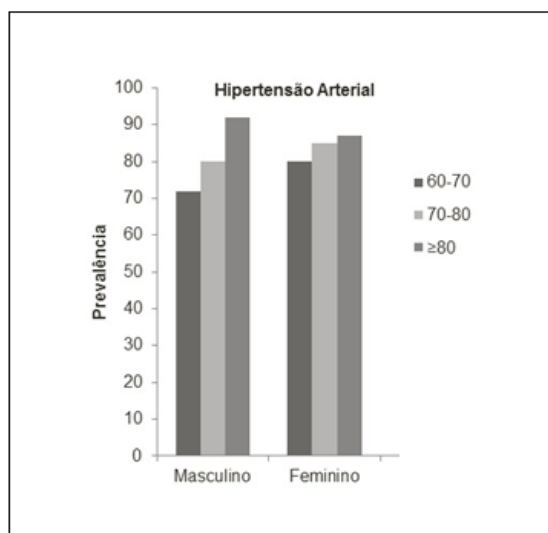


Figura 19. Prevalência de hipertensão Arterial conforme sexo e grupo etário. Adaptado da referência 82

Em um estudo publicado recentemente numa comunidade de moradores de Hong Kong com 679 sujeitos, homens e mulheres de 40 a 70 anos cujo objetivo era avaliar fatores de risco relacionado com o gênero. Onde dividiram a amostra em cinco grupos, Normotensos, pré-hipertenso, hipertenso grau 1 (sistólica de 140-159 mm Hg e/ou diastólica de 90-99 mm Hg) e

hipertenso grau 2 (Sistólica de 160-179 mm Hg e/ou diastólica 100-109 mm Hg) e hipertenso grau 3 (Sistólica de ≥ 180 mm Hg e/ou Diastólica ≥ 110 mm Hg). Foi demonstrado que quatro ou mais fatores de risco aumentavam a probabilidade de prever hipertensão grau 1.

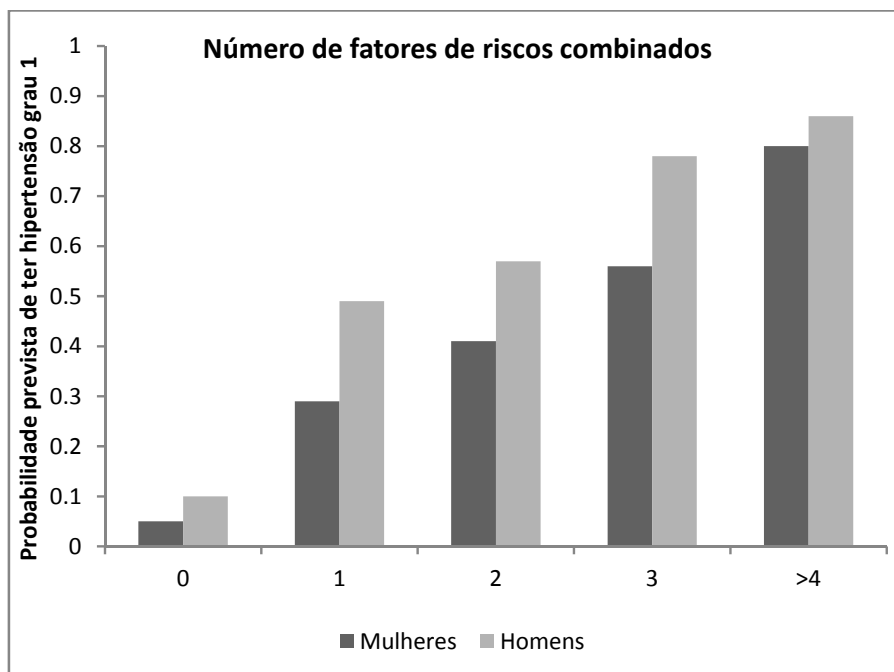


Figura 20. Número de fatores de riscos e probabilidade predita em hipertensos grau 1 por gênero comparando homens e mulheres. Adaptado da referência 83.

A obesidade muito citada como fator de risco para desenvolvimento de hipertensão. É considerada uma pandemia e também está associada a distúrbios respiratórios do sono, diabetes, doenças cardiovasculares.^{84,85} A redução do peso corporal contribui para o controle da PA de forma consistente e significativa. Em metanálise publicada em 2008, que avaliou 38 estudos controlados e randomizados, registrou-se diminuição da média da PA de 6,3/3,4 mm Hg associada à perda de peso.⁸⁶

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

A MAPA começou a ser realizada em meados de 1960 quando foram desenvolvidos equipamentos não-invasivos com capacidade de medir a PA durante 24 horas, enquanto o paciente estivesse realizando suas atividades de rotina. O primeiro monitor usado para registrar MAPA era um aparelho volumoso que utilizava o método auscultatório de medida da PA e exigia insuflação manual.⁸⁷ Em 1970, um sistema portátil de MAPA foi desenvolvido e viabilizou a sua utilização na prática clínica. No entanto, ainda utilizava o método auscultatório e os aparelhos eram pesados.

Atualmente, o aparelho de MAPA passou a ser automático e realizar medidas de PA nas 24 horas, por meio de monitor de aproximadamente 350 g acoplado à cintura do paciente e ligado a manguito de borracha convencional através de cânula de borracha flexível. O manguito é colocado no braço não dominante e faz medidas da PA em intervalos de 15-30 minutos durante o dia e a noite. A medida da PA é realizada pelo método oscilométrico, que capta as oscilações causadas pelo fluxo de sangue que inicia na desinsuflação do manguito. As oscilações começam antes do primeiro som de Korotkoff (PA sistólica) do método auscultatório e terminam após o quinto som de Korotkoff (PA diastólica). A maior oscilação captada pelo aparelho é a PA média. Os valores de PA sistólica e diastólica registrados no aparelho são derivados de fórmulas matemáticas estabelecidas para cada marca de monitor.⁸⁸

A medida da pressão arterial, através da MAPA, representa um avanço na prática clínica, especialmente pela visão dinâmica de uma variável que oscila continuamente ao longo das 24 horas e que sofre a influência de inúmeros fatores fisiológicos e ambientais.⁸⁹

A MAPA deve fazer parte do fluxograma para diagnóstico da hipertensão arterial em muitos casos como suspeitas de hipertensão do jaleco branco. Apesar de existirem mecanismos de ajuste, a pressão arterial (PA) varia ao longo das 24h. Assim, a medida da PA, que habitualmente é feita no consultório, pode não ser representativa dos níveis pressóricos obtidos ao longo das 24h. Enquanto, a MAPA propicia a avaliação não invasiva da PA durante as 24h, a intervalos muito curtos, no ambiente natural do indivíduo e durante a execução de suas atividades habituais.⁹⁰

Estudos longitudinais em amostras da população geral, têm demonstrado que este método de aferição da PA é mais preciso para o estabelecimento do prognóstico cardiovascular e de

lesão em órgão-alvo.⁹¹ Na coorte da população rural da comunidade japonesa de Ohasama, foi avaliada a relação entre a medida ambulatorial da PA e a sobrevida. Foram incluídos 1332 indivíduos com idade ≥ 40 anos. Durante 10,8 anos de seguimento, ocorreram 72 mortes de causa cardiovascular. A MAPA mostrou maior associação com o prognóstico cardiovascular quando comparada com a medida casual, principalmente se considerada a PA sistólica e as aferições realizadas durante o período de sono.⁹²

Entre 1990 e 1993, o estudo PAMELA, avaliou 2051 indivíduos com idade entre 25 e 74 anos da população de Monza/Itália, verificando a PA de consultório, MAPA e Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). Após 131 meses de seguimento, ocorreram 186 mortes, sendo 56 delas de origem cardiovascular. Nesta coorte italiana, houve maior associação entre o risco de morte e o aumento da PA aferida através da MAPA e MRPA comparando se com a medida de consultório. No entanto, não foi demonstrada diferença na capacidade de prever mortalidade, indicando que a presença de hipertensão, independente do método utilizado, confere aumento de risco cardiovascular.⁹³

Resultados semelhantes foram descritos em um estudo Dinamarquês, envolvendo 1700 indivíduos de 41 e 72 anos. Após um período médio de seguimento de 9,5 anos, houve 174 óbitos, dos quais 63 foram de origem cardiovascular. Na análise multivariada, o risco relativo (RR) da mortalidade cardiovascular associado com aumentos de 10 mm Hg na PA sistólica (PAS) e 5 mm Hg na PA diastólica (PAD) da MAPA foi 1,51 (IC 95%; 1,28 - 1,77) e 1,43 (IC 95%; 1,26 - 1,61), respectivamente. Os resultados demonstraram que a medida ambulatorial da PA teve um valor prognóstico superior tanto para mortalidade cardiovascular como total, em comparação à medida de consultório, apresentando uma relação contínua e exponencial sem delimitação clara de ponto de corte.⁹⁴

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

1,49), e 1,18 (IC 95%; 0,98 - 1,40), respectivamente. Concluiu-se que a medida da PA pela MAPA constitui um preditor de risco cardiovascular mesmo após o ajuste dos demais fatores, inclusive da PA de consultório.⁹⁵

O conjunto de evidências que demonstram a capacidade da MAPA em aferir de forma mais precisa o risco cardiovascular associado ao aumento pressórico, fez com que as diferentes Diretrizes indicassem a realização da MAPA nas seguintes situações: exclusão de hipertensão do avental branco, avaliação da hipertensão resistente, gestantes hipertensas e principalmente em idosos. Pois o envelhecimento leva a mudanças, como a mais frequente "hiato auscultatório", que é o desaparecimento dos ruídos durante a deflação do manguito, geralmente entre o final da fase I e fase inicial II dos sons de Korotkoff, resultando em valores falsamente baixos para sistólica ou falsamente alta para diastólica quando medida no consultório.

Na avaliação da HAS não controlada, a má-adesão é a causa mais citada. É uma condição que envolve inúmeros fatores que vão desde questões financeiras, acesso a serviços de saúde até a complexidade do esquema terapêutico, seus efeitos adversos e má relação médico paciente. O grande desafio é identificar esta condição que, muitas vezes, é confundida com resistência ao tratamento. Em análise prospectiva no ambulatório de hipertensão do HCPA, 606 pacientes foram avaliados e 106 apresentavam HAS não controlada, sendo submetidos a MAPA e orientações quanto ao tratamento. No retorno para avaliação, observou-se que 21 tiveram evidência de má adesão, 13 tinham fenômeno do avental branco, 9 HAS secundária e 18 com HAS verdadeiramente resistente, representando 3% do total dos pacientes avaliados.⁹⁶

INDICAÇÕES, LIMITAÇÕES E VANTAGENS DA MAPA

As principais vantagens da MAPA são: obtenção de múltiplas medidas nas 24h, avaliação da PA durante as atividades cotidianas, durante o sono, avaliação do padrão circadiano da PA, médias, cargas e variabilidade da PA. Identificação da reação de “alarme”, atenuação do efeito placebo, avaliação do efeito antihipertensivo nas 24h.⁹⁰

A MAPA tem se mostrado útil na avaliação da PA limítrofe e na hipertensão episódica, por analisar maior quantidade de parâmetros e outras variáveis, com conseqüente acréscimo de informações que auxiliarão na definição diagnóstica e decisão de condutas. Em pacientes submetidos à terapêutica anti-hipertensiva, a MAPA contribui para a avaliação da eficácia terapêutica nas 24h.

As limitações da MAPA podem ser: distúrbios no trabalho, no sono, arritmias frequentes, grandes obesos, síndromes hipercinéticas, Parkinsonismo e custos.

TRATAMENTO HIPERTENSÃO

Por ser um fenômeno crônico, a adaptação à doença surge em um processo contínuo. A adequação persistente dos regimes terapêuticos facilita a adesão o controle das complicações. As pessoas, frequentemente, modificam os tratamentos que consideram demorados, cansativos ou caros, por isso, o controle de doenças crônicas requer tempo, planejamento e conhecimento.⁹⁷

O tratamento da hipertensão exige modificações no estilo de vida. Mudanças adequadas no estilo de vida são importantes para a prevenção e tratamento da hipertensão, no entanto, não devem atrasar terapia medicamentosa em pacientes de alto risco.⁹⁸

Entre as mudanças no estilo de vida, pode-se citar a restrição de sal para cinco a seis gramas ao dia, redução do consumo de etanol para 20 a 30 e 10 a 20 gramas ao dia, respectivamente, para homens e mulheres, aumento do consumo de vegetais, frutas e produtos laticínios de baixa gordura, atividade física dinâmica moderada por cinco ou sete vezes na semana, redução do peso para IMC de até 25 kg/m² e circunferência de cintura menor que 102 e 88 cm, respectivamente em homens e mulheres, e parar de fumar. Na figura abaixo, observa-se o impacto de cada modificação no estilo de vida sobre os níveis de PA sistólica.

Modificação	Redução aproximada na PAS.
Redução de Peso	5-20 mm Hg
Adoção do plano alimentar DASH	8-14 mm Hg
Redução de sódio na dieta	2-8 mm Hg
Atividade física	4-9 mm Hg
Moderação no Consumo de álcool	2-4 mm Hg

O tratamento da hipertensão por meio de medicamentos pode ser iniciado com monoterapia ou com combinação de duas drogas, as doses podem ser intensificadas se necessário para atingir o nível alvo da PA. Na Figura 21 pode ser visualizado o esquema de decisões na escolha do regime medicamentoso.

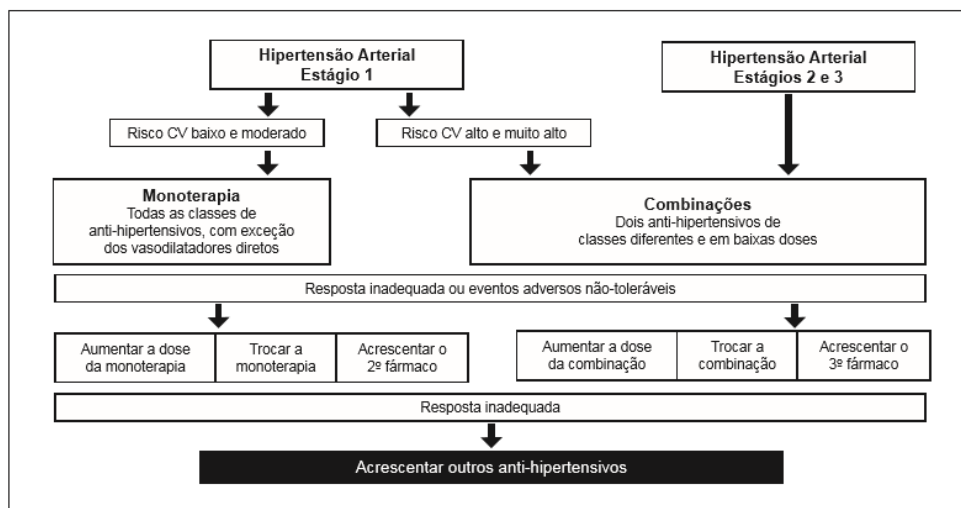


Figura 21. Esquema de decisões na escolha do regime medicamentoso.

Após o início do tratamento anti-hipertensivo, é importante rever o paciente em intervalos de duas a quatro semanas para avaliar os efeitos na PA e os possíveis efeitos colaterais. Alguns medicamentos terão efeito dentro de dias ou semanas, mas um atraso na resposta pode ocorrer durante os primeiros dois meses. Ao atingir a meta, uma consulta com intervalo de poucos meses é razoável. Há evidências de não existir diferença no controle da PA entre três e seis meses.⁹⁹

ESCALA DE MORISKY

Como visto anteriormente, em hipertensos a falta de adesão terapêutica é um importante e reconhecido fator de risco que contribui para uma redução no controle da pressão arterial, levando ao desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares.¹⁰⁰

A escala de Morisky Composta por quatro itens foi desenvolvida para avaliar a adesão ao tratamento de pacientes hipertensos. O questionário contém quatro perguntas que tem como objetivo determinar se houve insucesso do tratamento e a causa. Após o auto-relato identifica-se

o problema da falta de adesão.¹⁰¹As perguntas têm como opção de respostas sim e não. Boa adesão ao tratamento é a obtenção da pontuação máxima, quatro pontos e má adesão até três pontos.

Porém, desenvolvida a partir da MMAS-4, uma nova escala de oito itens (MMAS-8) e com maior confiabilidade (alfa de Cronbach 0,83 vs. 0,61)^{102,103}, criada com o objetivo de determinar a adesão a tratamentos anti-hipertensivos, complementada com itens adicionais para abordar outros aspectos do comportamento aderente.

A atualização do MMAS-8, com maior sensibilidade da escala de quatro itens publicada em 1986 e considerada o método de autorrelato para determinação da adesão terapêutica mais utilizado, contem oito perguntas com respostas fechadas de caráter dicotômico sim/não, formuladas para evitar o viés de respostas positivas dos pacientes a perguntas feitas por profissionais de saúde, por meio da inversão das respostas relacionadas ao comportamento aderente do entrevistado.¹⁰⁴

Desse modo, cada item mensurou um comportamento aderente específico, com sete perguntas que devem ser respondidas negativamente e apenas uma, positivamente, sendo a última questão respondida segundo uma escala de cinco opções: nunca, quase nunca, às vezes, frequentemente, sempre. O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a pontuação resultante da soma de todas as respostas corretas: alta adesão (oito pontos), média adesão (6 a <8 pontos) e baixa adesão (<6 pontos).¹⁰⁵

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Dados epidemiológicos sugerem uma forte associação entre apneia obstrutiva e a hipertensão.¹⁰⁶ Estudos apontam a apneia obstrutiva do sono como uma das principais causas de hipertensão arterial sistêmica.¹⁰⁷⁻¹¹²

Os eventos de perturbação respiratória por obstrução da faringe são interrompidos apenas com o despertar do paciente, que permite o retorno da ventilação e a normalização do oxigênio no sangue arterial. Os transtornos obstrutivos causam hipóxia intermitente,¹¹³ aumento do trabalho respiratório e fragmentação do sono.¹¹⁴ Isso leva a hiperatividade do simpático e alterações humorais que aumentam o risco de hipertensão arterial e doença cardiovascular.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Esse aumento na pressão arterial de pacientes com apneia é multifatorial e não totalmente esclarecido. A apneia obstrutiva do sono promove aumento na pressão arterial por hiperatividade do simpático, estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial.^{118,119}

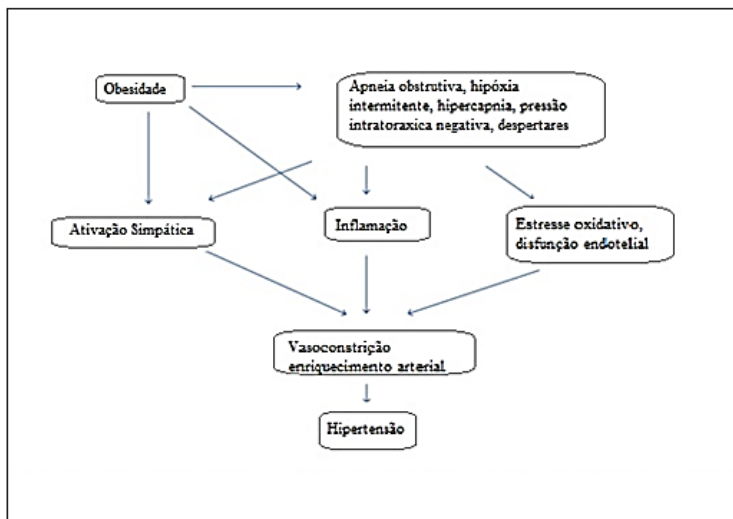


Figura 22. Link mostrando os mecanismos fisiopatológicos entre apneia do sono e desenvolvimento da hipertensão.

A principal característica da apneia obstrutiva é a persistente hiperatividade simpática resultando em vasoconstrição periférica e pressão arterial elevada.¹²⁰ O padrão circadiano da pressão arterial pode ser alterada em indivíduos com apneia obstrutiva do sono¹²¹, o que pode ser demonstrado na MAPA. É comum observar menos de 10% na queda da pressão arterial durante a noite (“*nondipper*”) ou mesmo padrões de PA elevada nos pacientes com AOS.¹²²

A pressão noturna alta e padrão não-dipping estão associados com lesão de órgão alvo.^{123,124} Também há evidência de associação entre apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica resistente¹²⁵, diagnosticada tanto por polissonografia¹²⁶, como por questionários.¹²⁷

A coorte de Wisconsin forneceu dados importantes em relação à associação da apneia do sono e a hipertensão arterial. Trata-se de um estudo prospectivo da associação entre as medidas objetivas de distúrbio respiratório do sono e hipertensão arterial, definida como uma medida laboratorial da PA de, no mínimo, 140/90 mmHg ou o uso de medicações anti-hipertensivas. Foi realizado um acompanhamento por quatro anos em 709 participantes, e oito anos em 184 participantes. Como conclusão foi encontrada uma dose-resposta na associação entre distúrbios desenvolvimento de hipertensão arterial e respiratórios do sono em quatro anos, após ajuste para outros potenciais fatores como hipertensão de base, idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, IMC, dentre outros.¹²⁸

Pacientes com apneia do sono possuem grande variabilidade da pressão arterial durante o sono, podendo não apresentar o descenso noturno observado em indivíduos normais. Baguet JP

et al. avaliaram pacientes com apneia do sono e concluíram que o uso da MAPA permite o diagnóstico de hipertensão duas vezes mais que a avaliação clínica isoladamente.¹²⁹

Hla KM et al. analisaram a relação entre a diminuição no descenso noturno e distúrbios respiratórios do sono. 328 adultos realizaram a MAPA por duas ou mais vezes durante uma média de 7,2 anos de acompanhamento. Foi observada uma dose-resposta no desenvolvimento de ausência de descenso noturno da pressão arterial sistólica com a severidade do distúrbio respiratório do sono.¹³⁰

A obstrução parcial da via aérea, sem que ocorra dessaturação, causa os chamados “despertares esforço respiratório-relacionados” (*respiratory effort-related arousal*; RERA) considerados o estágio inicial na evolução da apneia do sono.¹³¹ Esses mecanismos tentam explicar os episódios de hipertensão noturna, durante a apneia do sono. Porém grande parte dos indivíduos com apneia obstrutiva do sono permanecem hipertensos durante o dia.

Estudos demonstram que a adaptação à hipoxemia pode alterar os quimiorreceptores carotídeos, a sensibilidade central à hipóxia, além de uma maior quimiossensibilidade periférica, resultando em hipertensão mantida. De acordo com a European Hypertension Society, há necessidade de maior investigação, principalmente em pacientes sem descenso noturno.¹⁰⁹

MECANISMOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE HAS NA SAHOS

Modelos de hipóxia intermitente oferecem a oportunidade única de estudar os efeitos da hipóxia no sistema cardiovascular, entretanto os possíveis efeitos deletérios crônicos da hipóxia podem levar anos para serem atingidos, dificultando as análises em longo prazo.

Brooks e cols. demonstraram pela primeira vez em modelo animal, relação causal entre síndrome da apneia obstrutiva do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Simularam a síndrome da apneia obstrutiva do sono em cães pela oclusão traqueal intermitente durante o sono. Através de um sistema computadorizado no qual as apneias eram induzidas por fechamento de uma válvula endotraqueal assim que o sono era detectado através de eletroencefalografia e eletromiografia. Ocorreu aumento da PA noturna e diurna. Quando os despertares eram produzidos na ausência das apneias, o aumento da PA só ocorria durante a noite. O modelo canino tem a vantagem de não incluir variáveis de confusão, como ocorre com estudos em humanos.¹³²

Os episódios de hipóxia intermitente observados durante o sono de pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono foram reproduzidos em ratos.¹³³ Nesse modelo houve aumento na

pressão arterial média diurna em 10–14 mmHg em comparação com ratos controles mantidos sem hipóxia.¹³⁴ É importante salientar que a hipóxia normalmente vem acompanhada de fragmentação do sono e vários estudos sugerem que tanto a hipóxia como a fragmentação do sono estão relacionadas às alterações cardiovasculares observadas nesse grupo.¹³⁵

Outro experimento feito com cães traqueostomizados e com apneias artificialmente induzidas mostrou que, entre o período pré-obstrutivo e o pós-obstrutivo, houve um aumento no valor médio da PA de 20 mm Hg, que se correlacionou com a queda da oxihemoglobina (SaO₂). Esse aumento da PA foi cumulativo durante o experimento e permaneceu no período de recuperação da pós-obstrução por duas horas. A privação do sono de 24 horas feita em três desses animais, antes do experimento, potencializou o aumento, devido ao acréscimo na duração das apneias e à maior queda da SaO₂.¹³⁶ Alteração do sistema nervoso autônomo As alterações na frequência cardíaca e pressão arterial, observadas na apneia obstrutiva durante o sono, são provavelmente secundárias a alterações no sistema nervoso autônomo durante cada evento apneico, o que foi demonstrado mesmo em pacientes com SAHOS de grau leve.¹³⁷ Durante esses eventos observa-se um progressivo aumento na atividade simpática, atingindo o pico máximo no término da apneia, seguido por uma acentuada diminuição durante a recuperação. Entretanto, os mecanismos pelos quais a SAHOS determina ativação simpática persistente, ou seja, mesmo durante a vigília, ainda não são completamente conhecidos; entretanto parece que o papel da hipóxia e das mudanças ventilatórias determinadas pela hipóxia/hipercapnia é bem importante. O seio carotídeo parece desempenhar um papel no processo entre a exposição à hipóxia intermitente noturna e o desenvolvimento da elevação sustentada nos níveis de ativação autonômica, uma vez que a regulação e a sensibilidade barorreflexa estão diminuídas em pacientes com SAHOS, comparados com controles.¹³⁸

ALTERAÇÕES ENDOTELIAIS

Vários estudos sugerem uma disfunção endotelial em pacientes com SAHOS e a endotelina como um possível fator relacionado à fisiopatologia da HAS.¹³⁹⁻¹⁴¹ Ocorre um aumento das endotelinas, potentes vasoconstritores, associado à redução da disponibilidade de ácido nítrico e prostaciclina, potentes vasodilatadores. Pacientes com SAHOS são expostos cronicamente a hipóxia recorrente e a fragmentação do sono, e com isso apresentam níveis séricos aumentados de proteína C reativa e interleucina 6 pelos monócitos, quando comparados com controles. As células T (gama-delta) aderem muito mais ao endotélio em pacientes com SAHOS. Há uma

produção aumentada de moléculas de adesão, o que leva a maior ligação de monócitos ao endotélio.¹⁴²

Pacientes com apneia apresentaram níveis plasmáticos de endotelina superiores aos controles normais. Além disso, os níveis noturnos de endotelina se correlacionaram com a gravidade da apneia determinada pelo índice de apneia e hipopneia.¹⁴³

ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

O projeto de pesquisa de número 14-0069 foi aprovado, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA).

JUSTIFICATIVA

Os mecanismos da associação apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial ainda não são totalmente esclarecidos, principalmente no idoso. A hipertensão pode participar como fator predisponente da AOS, como consequência dessa ou ambos.¹⁴⁴ Existe deficiência na literatura, de estudos sobre a pressão arterial mensurada pela MAPA em idosos com apneia.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Indivíduos idosos com hipertensão não controlada possuem maior índice de apneia-hipopneia comparado a hipertensos controle.

OBJETIVOS:

GERAL:

Avaliar a gravidade da apneia obstrutiva do sono por polissonografia e pressão arterial pela MAPA em pessoas idosas com e sem hipertensão controlada.

ESPECÍFICO:

Avaliar o risco para apneia obstrutiva do sono de pacientes idosos com hipertensão não controlada comparado ao dos controles.

FINANCIAMENTO

Projeto financiado pelo PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS – 2013/2015. A aluna recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- ¹ Carskadon, M.A.; Dement, W.C. Normal human sleep: an overview. In: Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C., Editors. Principles and practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2005. p.13–23.
- ² American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- ³ Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care*. 2010;55:1168-78.
- ⁴ Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607.
- ⁵ Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th Edition; edited by Meir H. Kryger, Thomas Roth, and William C. Dement, Elsevier Saunders; 2005.
- ⁶ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
- ⁷ Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012 18;126(12):1495-510.
- ⁸ American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
- ⁹ Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):873-9.
- ¹⁰ Ting H, Liou CM, Shih TS, Wang Y CH, Chang SY, Chung AH, Lee JF, Wang L, Huang RJ, Lee SD. Obstructive sleep apnea rather than diabetes or obesity associated with proteinuria in late mid-aged male workers: a decision tree analysis. *Sleep Breath*. 2015 10.

-
- ¹¹ Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008;118:1080-111.
- ¹² Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
- ¹³ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010;11(5):441–446
- ¹⁴ Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22.
- ¹⁵ Grandner MA, Pack AI. Sleep disorders, public health, and public safety. *JAMA*. 2011;306:2616-7.
- ¹⁶ Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of Sleep apnea. *Sleep*. 2000; 23: 519-32.
- ¹⁷ Johns MW - A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.
- ¹⁸ Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.
- ¹⁹ Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 21-4.
- ²⁰ Martinez D, Breitenbach TC, Lumertz MS, Alcântara DL, da Rocha NS, Cassol CM, Lenz M do C. Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful. *Sleep Breath*. 2011;15(4):763-73.
- ²¹ Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the Sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.

-
- ²² Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812-21.
- ²³ Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med* 2011; 7:459-65.
- ²⁴ Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
- ²⁵ Chiner E, Andreu AL, Sancho-Chust JN, Sánchez-de-la-Torre A, Barbé F. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(3):259-73.
- ²⁶ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- ²⁷ Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:737-47.
- ²⁸ Cooksey JA, Balachandran JS. Portable Monitoring for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2015.
- ²⁹ McDaid C, Durée KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR, Davies RJ, Sculpher MJ, Westwood ME. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):427-36.
- ³⁰ Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009 3;373(9657):82-93.
- ³¹ Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;(3):CD001106.

-
- ³² Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3):263-76.
- ³³ Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, Balk EM. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012;1:20.
- ³⁴ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.
- ³⁵ Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. 187 (8): 879–887.
- ³⁶ Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012; 8(5): 587-96.
- ³⁷ de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, Steinhorst AM, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
- ³⁸ Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, Penzel T, Phillips CL, Yu-sheng L, Pack AI, Magalang UJ. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50.
- ³⁹ Hoffstein V. Review of oral appliance for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007; 11(1): 1-22.

-
- ⁴⁰ Schmidt-Novara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring obstructive Sleep apnea: A review. *SLEEP* 1995; 18 (6): 501-510.
- ⁴¹ Rose EC, Bartlen GM, Staats R, Jonas IE. Therapeutic efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive Sleep apnea: a 2-year follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 121 (3): 273-279.
- ⁴² Marklund M, Franklin KA. Treatment of elderly patients with snoring and obstructive sleep apnea using a mandibular advancement device. *Sleep Breath.* 2014.
- ⁴³ Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest.* 2004. 125(4):1270–1278.
- ⁴⁴ Marklund M. Predictors of long-term orthodontic side effects from mandibular advancement devices in patients with snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006. 129(2): 214–221.
- ⁴⁵ Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health.* 1988;78(5):544-7.
- ⁴⁶ Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest.* 1989;96(5):1054-8.
- ⁴⁷ Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1996;19(4):277-82.
- ⁴⁸ Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52(1):79-85.
- ⁴⁹ Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1511-8.
- ⁵⁰ Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2009;18(4):397-403.

-
- ⁵¹ Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
- ⁵² Sociedade Brasileira de Hipertensão. <http://www.sbh.org.br/geral/hipertensao.asp>. (Acesso em 03/12/2015)
- ⁵³ Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2006 1-48.
- ⁵⁴ Rabello CC, Pierin AM, Mion D Jr. Healthcare professionals' knowledge of blood pressure measurement. *Rev Esc Enferm USP*. 2004;38(2):127-34.
- ⁵⁵ Flávio Danni Fuchs. Misleading guidelines for the diagnosis and management of hypertension. *Clinical and Biomedical Research* 2014 Vol 34, No 3.
- ⁵⁶ Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 1;345(18):1291-7.
- ⁵⁷ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 14;360(9349):1903-13.
- ⁵⁸ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The JNC 7 Report. *JAMA* 2003, 289(19):2560-72.
- ⁵⁹ American Heart Association. High blood pressure. (Statistical Fact Sheet 2013 Update). http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319587.pdf. (Acesso em 28/05/2015).
- ⁶⁰ Mendes TAB, Goldbaum M, Segri NJ, Barros MBA, Cesar CLG, Carandina L. Factors associated with the prevalence of hypertension and control practices among elderly residents of São Paulo city, Brazil . *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 29(11):2275-2286, 2013.

-
- ⁶¹ Wang HH, Wong MC, Mok RY, Kwan MW, Chan WM, Fan CK, Lee CL, Griffiths SM. Factors associated with grade 1 hypertension: implications for hypertension care based on the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) in primary care settings. *BMC Fam Pract.* 2015; 27;16(1):26.
- ⁶² Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, McAlister FA, Johansen H, Baclic O, Campbell N. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: across-sectional study. *BMJ Open.* 2013 30;3(8):e003423.
- ⁶³ Guimarães Filho GC, Sousa AL, Jardim TS, Souza WS, Jardim PC. Progression of Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Hypertensive Patients in a Reference Center. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(4):292-298.
- ⁶⁴ Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet.* 2014 31;383(9932):1899-911.
- ⁶⁵ Robles NR, Macias JF. Hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;12(3):136-45.
- ⁶⁶ Ma L, Zhao X, Tang Z, Li Y, Sun F, Diao L, Ge G, Feng M, Wang J. Epidemiological Characteristics of Hypertension in the Elderly in Beijing, China. *PLoS One.* 2015 21;10(8):e0135480.
- ⁶⁷ Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol.* 2014;43(1):116-28.
- ⁶⁸ McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(2):256-63.
- ⁶⁹ Fan L, Feng SX, Han B, Wang CC, Gao L, Feng HF, Qi XY, Zhou G. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Henan Province, China. *Aust J Rural Health.* 2014;22(5):264-9.

⁷⁰ Wu L, He Y, Jiang B, Sun D, Wang J, Liu M, Yang S, Wang Y. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension during 2001-2010 in an Urban Elderly Population of China. *PLoS One*. 2015 4;10(8):e0132814.

⁷¹ Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010 26;303(20):2043-50.

⁷² McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:256–63.

⁷³ Supiyev A, Kossumov A, Utepova L, Nurgozhin T, Zhumadilov Z, Bobak M. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study. *Public Health*. 2015;129(7):948-53.

⁷⁴ United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables.

⁷⁵ James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 5;311(5):507-20.

⁷⁶ Gillespie CD, Hurvitz KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States, 2007-2010. *MMWR Surveill Summ*. 2013 22;62 Suppl 3:144-8.

⁷⁷ Chen X, Wei W, Zou S, Wu X, Zhou B, Fu L, et al. Trends in the prevalence of hypertension in inland and coastal areas of china: a systematic review with meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27:1503–1510.

⁷⁸ Cano-Gutierrez C, Reyes-Ortiz CA, Samper-Ternent R, Gélvez-Rueda JS, Borda MG. Prevalence and Factors Associated to Hypertension Among Older Adults in Bogotá, Colombia. *J Aging Health*. 2015 24.

-
- ⁷⁹ Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007 49(1):69-75.
- ⁸⁰ Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P. Gender differences in hypertension: myths and reality. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):321-30.
- ⁸¹ oivin JM, Koch C, Vigié L, Meppiel L. [Prevalence of target organ damage in patients treated for primary arterial hypertension: Comparison between men and women. ESSENTIELLE study]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 3.
- ⁸² Claudia Soar. Prevalence of cardiovascular risk factors in non-institutionalized elderly. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro*, 2015; 18(2):385-395.
- ⁸³ Number of risk factors and predicted probability of grade 1 hypertension by gender. Wang et al. *BMC Family Practice* 2015 16:26.
- ⁸⁴ James P. T. Obesity: the worldwide epidemic. *Clinics in Dermatology*. 2004;22(4):276–280.
- ⁸⁵ McFarlane SI, Ogedegbe O, Makaryus AN, Agyemang C, Jean-Louis G. Sleep Disorders, Obesity, Hypertension, and Cardiovascular Risk. *Int J Hypertens*. 2015;2015:197534.
- ⁸⁶ Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, et al. Longterm effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168(6): 571–580. 16
- ⁸⁷ Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J*. 1962; 63: 663-8
- ⁸⁸ Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin*. 2010 ;28(4):571-86.
- ⁸⁹ Hodgkinson JA, Tucker KL, Martin U, Beesley L, McManus RJ. The use of ambulatory blood pressure measurement. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(11):631-7
- ⁹⁰ VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51

⁹¹ Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000; 18:847-54.

⁹² Kikuya M, Ohkubo T, Asauama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240- 245.

⁹³ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Robert Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension*. 2007; 25:1105–87.

⁹⁴ Hansen T W, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C . Ambulatory blood pressure and mortality – A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504.

⁹⁵ Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.

⁹⁶ Fuchs F D, Massierer D, Oliveira A C T, Steinhorst A M P, Ascoli A M, Gus M, Fuchs S C, Moreira L B. Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in clinical setting. *Circulation* 2009;120: S1 163.

⁹⁷ Bare B; Smeltzer S. Brunner&Suddarth: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. Doença Crônica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 10ª Ed.Vol1, Cap 10, pag. 153-165.

⁹⁸ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281–1357.

⁹⁹ Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004; 328:204.

-
- ¹⁰⁰ Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*. 2007;9(3):58.
- ¹⁰¹ Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-73.
- ¹⁰² Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5):348-54.
- ¹⁰³ Al-QazazHKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):216-21.
- ¹⁰⁴ Voils CI, Hoyle RH, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy WS Jr. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(3):250-4.
- ¹⁰⁵ Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15(1):59-66.
- ¹⁰⁶ Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
- ¹⁰⁷ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing, Sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
- ¹⁰⁸ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
- ¹⁰⁹ Mancia G, 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.
- ¹¹⁰ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.

-
- ¹¹¹ Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479–82.
- ¹¹² Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829–36.
- ¹¹³ Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia e revisited e he bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2014.
- ¹¹⁴ Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667–9.
- ¹¹⁵ Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment - considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol (1985)*. 2014; 116(1):3-12.
- ¹¹⁶ Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013 10;5:43-52.
- ¹¹⁷ Hopps E, Caimi G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Links Between Pathophysiology and Cardiovascular Complications. *Clin Invest Med*. 2015 4;38(6):E362-70.
- ¹¹⁸ Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):40–7.
- ¹¹⁹ Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008;51(3):605–8.
- ¹²⁰ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–904.
- ¹²¹ Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):253–8.

-
- ¹²² Han RM, Li NF, Yan ZT, Wang YC, Zhang LL, Bi YW, Cheng WP. [Analysis of influencing factors on circadian blood pressure of hypertensive patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(9):751-5. Chinese.
- ¹²³ Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohsama study. *J Hypertens*. 2002;20(11):2183-9.
- ¹²⁴ Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, Mcclory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-61
- ¹²⁵ Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive Sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2002; 6 (3): 157-73.
- ¹²⁶ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Oliveira ACT, Fuchs SC, Fuchs FD: Obstructive Sleep apnea and Resistant Hypertension. A case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
- ¹²⁷ Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD: Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime Sleepiness, is associated with resistant hypertension: A case-control study. *AM J Hypertens* 2008; 21 832-835.
- ¹²⁸ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 11;342(19):1378-84.
- ¹²⁹ Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005 ;23(3):521-7.
- ¹³⁰ Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(6):795-800.

-
- ¹³¹ Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest*. 1996;109(4):901-8.
- ¹³² . BROOKS, D.; HORNER, D.L.; KOZAR, L.F.; RENDER-TEIXEIRA, C.L.; PHILLIPSON, E.A. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.*, v. 99, n. 1, p. 106–109, 1997.
- ¹³³ FLETCHER, E.C. An animal model of the relationship between systemic hypertension and repetitive episodic hypoxia as seen in sleep apnoea. *J. Sleep Res.*, v. 4, p. 71–77, 1995
- ¹³⁴ FLETCHER, E.C. Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J. Appl. Physiol.*, v. 90, p. 1600–1605, 2001
- ¹³⁵ Nanduri J, Peng YJ, Yuan G, Kumar GK, Prabhakar NR. Hypoxia-inducible factors and hypertension: lessons from sleep apnea syndrome. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(5):473-80.
- ¹³⁶ OKABE S, HIDA W, KIKUCHI Y, TAGUCHI O, OGAWA H, MIZUSAWA A, MIKI H, SHIRATO K. Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*, v. 50, p. 28–34, 1995.
- ¹³⁷ DAVIES RJO, BEET PJ, ROBERTS SJ, ALI NJ, STRADLING JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol*, v. 74, n. 3, p. 1123–1130, 1993.
- ¹³⁸ SOMERS VK, DYKEN ME, CLARY MP et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, v. 96, p. 1897–1904, 1995.
- ¹³⁹ Feng J, Chen BY, Cui LY, Wang BL, Liu CX, Chen PF, Guo MN, Dong LX, Li S. Inflammation status of rabbit carotid artery model endothelium during intermittent hypoxia exposure and its relationship with leptin. *Sleep Breath*. 2009;13(3):277-83.
- ¹⁴⁰ Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, Villar J, Merino AM, Castell J, Capote F, Stiefel P. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015 27;10(3):e0122091.

¹⁴¹ Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Tokunou T, Adachi S, Yoshimura C, Ohkusa T, Ando S. Cumulative Hypoxemia During Sleep Predicts Vascular Endothelial Dysfunction in Patients With Sleep-Disordered Breathing. *Am J Hypertens*. 2016 ;29(4):458-63.

¹⁴² DYUGOVSKAYA L, LAVIE P, LAVIE L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 165, p. 934–939, 2002.

¹⁴³ Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, Villar J, Merino AM, Castell J, Capote F, Stiefel P. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015 27;10(3):e0122091.

¹⁴⁴ White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens*. 2015;29(6):342-50.

**Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea in the elderly:
a case-control study.**

Micheli Fagundes¹, Denis Martinez¹²³, Barbara Peukert², Carolina Caruccio Montanari², Emerson Ferreira Martins¹, Martina Madalena Pedroso¹, Sinara Franciscatto³, Roberto Pacheco,¹ Cíntia Zappe Fiori.¹

Affiliations:

¹ Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, UFRGS, Brazil;

² Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil;

³ Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Brazil;

Correspondence: Micheli Fagundes

Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 51 3359 8000; Fax: +55 51 3022 2282 ext: 23.

E-mail: michelifagundes87@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) and hypertension may have common pathophysiological mechanisms. OSA leads to sympathetic hyperactivity, oxidative stress, endothelial damage, which may contribute to the severity of hypertension. We hypothesized that elderly individuals with more severe OSA are more likely to have uncontrolled hypertension.

Methods: Physically independent subjects aged 65-80 years of both sexes were included. They underwent out-of-center polysomnography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). A 24-hour blood pressure $>130/85$ mm Hg was considered as uncontrolled hypertension. Individuals without hypertension or with untreated hypertension were included as controls.

Results: A total of 143 subjects, aged 70 ± 4 years, 54% male, 33% obese and 10% non-white skin color were included in the present study. In the sample, 17% were non-hypertensive, 10% non-medicated, 34% with controlled hypertension and 39% with uncontrolled hypertension. The apnea hypopnea index (AHI) was higher in the uncontrolled hypertension group than in the others groups ($P=0.04$). In the binary logistic model, the presence of uncontrolled hypertension increases almost three times the odds of $AHI >15$, i.e., moderate-severe OSA. The model that explains about 14% of the variance includes also the classical OSA confounders, sex, age and obesity, plus non-white skin color.

Conclusion: OSA continues as a neglected cause of hypertension in the elderly. The present results should be a call to action. Considering OSA the more common cause of uncontrolled hypertension may be life-saving since hypertension is the main cause of cardiovascular disease and mortality.

Keywords: Elderly, Hypertension, Uncontrolled hypertension, Obstructive sleep apnea, ABPM.

Introduction

The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC)¹ recently issued guidelines for the diagnosis and management of hypertension. This report proposes higher thresholds for the diagnosis and higher therapeutic target than the previous one.² The new recommendations apply even to patients with elevated cardiovascular risk, such as people with diabetes, chronic kidney disease, and old age. The new report, however, does not mention the obstructive sleep apnea (OSA), a recognized cause of hypertension and cardiovascular mortality as a possible modifier for such recommendations.

The JNC guidelines have been criticized for being a retrocession.³⁻⁷ Raising the threshold for diagnosis withdraw the benefits of lowering blood pressure (BP), already confirmed in many trials, from people with prehypertension. The repercussion of these guidelines on the health of elderly people is unknown, particularly in face of the high prevalence of OSA in this age range.⁸

OSA and hypertension may have common pathophysiological grounds as indicated by several lines of evidence. From the epidemiological point of view, the conditions are frequently comorbid. In hypertensive patients, particularly those with resistant hypertension, OSA can be found in up to 85% of the cases with apnea-hypopnea index (AHI) >30.⁹ Clinical trial showed that treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) promotes a significant reduction of 10 mm Hg in systolic BP in patients with resistant hypertension and at least moderate OSA.¹⁰ One meta-analysis has indicated that cases with uncontrolled hypertension may decrease the systolic BP by 7.21 mmHg and the diastolic BP by 4.99 mm Hg after CPAP use.¹¹

A link between OSA and hypertension comes from studies that implicate fluid retention in the pathogenesis of OSA. Recently, White et al. have described in detail the OSA-hypertension connection.¹² Additionally, experimental evidence shows that OSA leads to sympathetic hyperactivity¹³, oxidative stress^{14,15}, endothelial damage¹⁶, and other adaptations that may contribute to development of hypertension.^{17,18}

We hypothesized that elderly individuals with uncontrolled hypertension have more severe OSA than those with controlled hypertension and those with no hypertension. To test this hypothesis we conducted a case-control study comparing the

apnea-hypopnea index of elderly patients with uncontrolled hypertension with that of controls.

METHODS

Study design

This is a case-control study nested within the randomized clinical trial oral appliance for the elderly (ORACLE) approved by the institutional Ethics Committee in Research under the number 140069 and registered at clinicaltrials.gov as NCT02325089. The research followed the guidelines and regulatory standards for research involving human beings, Resolution No. 466/12 of the National Health Council and the Good Clinical Practices.

Before including a volunteer in the ORACLE study, we read and explained the informed consent form, approved by the ethics committee, which was signed by the volunteer and the researcher in case of acceptance.

Participants

The enrollment of patients was conducted by telephone from a database provided by the Basic Health Unit affiliated to the university hospital. Individuals who were considered at risk for sleep apnea in the STOP questionnaire¹⁹ were invited to attend the Clinical Research Center for further screening. We recruited individuals of both sexes, aged 65 and 80, physically independent, with 100 points in the Barthel's scale.²⁰ Included subjects underwent polysomnography and ABPM in the selection process for the ORACLE project. Exclusion criteria were previous or ongoing treatment for apnea, disabling chronic illness, participation in another clinical trial, dental unviability to participate in the ORACLE, and score in the Mini-Mental²¹ of less than 23 points.

Out-of-center polysomnography

After signing the informed consent, the participants received the polysomnography monitor and were instructed on how to perform the sleep monitoring. The polysomnography was done with portable type III polysomnography monitors, Embletta Gold III (Embla, Broomfield, Colorado, USA) or SomnoCheck Effort (Weinmann, Hamburg, Germany). The recorders had sensors for: 1) chest and

abdominal effort, 2) oximetry, 3) nasal airflow, and 4) position. A nasal cannula connected to a pressure transducer within the monitor was used to record air flow and snoring. The pulse oximeter with finger probe recorded the oxygen saturation and heart rate. The studies were conducted at home during usual bedtime of each participant, mostly between 23:00 p.m. and 7:00 a.m.. Printed instructions and a mobile phone number were provided in case questions arose at the time of device placement. Subjects received a sleep diary to record bedtime, quality of sleep, medications. They were also instructed on how to use the equipment and how to change the location of the sensor in case of discomfort. Recordings shorter than four hours in duration or with technical problems were repeated.

The recordings were downloaded from the device the next day and computer stored. An experienced scorer analyzed the record in five-minute epochs, according to standard rules. Apneas, hypopneas, RERAs, and apnea-hypopnea index were defined according to the AASM criteria.²² Apnea was defined as a reduction in airflow below 10% of baseline for longer than 10 seconds. Hypopnea was defined as an airflow reduction below 50% of baseline for longer than 10 seconds, accompanied by a drop of 3% or more in oxygen saturation or an increase of six beats per minute in heart rate for at least two seconds in the 10 seconds following the event²³, indicating an autonomic arousal.

Sleep diary information and body position were used to exclude the epochs where wakefulness could be inferred indirectly, i.e., individual standing, shifting position, elevated heart rate, irregular breathing. The AHI was defined as the total number of apneas and hypopneas divided by the number of hours of artifact-free recording.

24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was evaluated using a Spacelabs Healthcare model 90207 with an appropriate cuff placed on the non-dominant arm. Measurements were made every 15 minutes from 7 a.m. to 11 p.m. and every 20 minutes from 11 p.m. to 7 a.m..

Participants were instructed to perform their ordinary daily activities and not to move their arm during the measurements. Bedtime and time of awakening were recorded in diaries. Normal limits for ABPM results were 135/85 mm Hg for daytime

and 120/70 mm Hg for nighttime measurements. Non-dipping was defined as a < 10% reduction in BP during nighttime compared with the daytime period.²⁴

Clinical data

Data regarding the presence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, medications in use, education, gender, smoking and alcohol were collected in the study. The categories for smoking were smokers, nonsmokers and former smokers. Alcoholic beverage consumption was assessed by the CAGE questionnaire²⁵, with four questions categorized as "yes" and "no", referring to the 30 days preceding the interview.

The use of antihypertensive drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, beta-blockers, diuretics, calcium channel blockers, or others), history of hypertension and anthropometric data were assessed during an interview and examination by trained researchers.

Diabetics were considered those patients who already had the diagnosis, the presence of at least two fasting glycemia ≥ 126 mg / dl.²⁶ Analysis of episodes of stroke and myocardial infarction was made by clinical history.

Dyslipidemia identified by measurements of total cholesterol (TC), cholesterol fraction of high density lipoprotein (HDL-C) and triglyceride (TG) after fasting for 12 hours. The following reference values were adopted TC <200mg / dl, HDL-C > 40 mg / dl, cholesterol fraction LDL-c <lipoprotein 130mg / dL and TG <150 mg / dL. The LDL-C fraction was determined by using LDL-C = TC formula - HDL-C - TG / 5 (TG <400 mg / dL).²⁷ They were considered dyslipidemic individuals with alterations in these parameters.

Anthropometric data were collected by trained researchers. Circumferences were measured with a graduated, non-retracting, flexible measuring tape. Neck circumference was assessed above the thyroid cartilage; waist, at the narrowest point between the lowest rib and the iliac crest; ankle, 1 cm above the medial malleolus. Body mass index was calculated weight in kg divided by height squared.

Statistical analysis

Values were expressed as mean \pm standard deviation or n (%). The sample was divided in control BP and uncontrolled BP groups. The control group was performed in three categories: non-hypertensive, non-medicated, and controlled. ABPM data were evaluated in two groups of OSA severity at AHI of 15/h. Categorical variables were analyzed by the chi-square test and Fisher's exact test to determine statistical significance. Analysis of variance and the two sample t-test were used to assess continuous variables for statistical significance. Binary logistic regression was employed to control for confounders. Data were analyzed using SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In all analyses, findings with $P < 0.05$ of alpha error were considered significant.

Results:

One hundred forty-three subjects were included in the present study (Table 1). The median AHI of the total sample was 11 [quartiles 17-28] events/hour. The 16 non-white patients had significantly higher diastolic BP than white ones, respectively, 80 ± 10 vs. 73 ± 7.6 mm Hg ($P = 0.001$), but non-significantly higher systolic BP (136 ± 18 vs. 129 ± 12 mm Hg; 0.12) and AHI (23 ± 15 vs. 20 ± 14 ; $P = 0.4$). The AHI was practically the same in men and women and in people younger or older than 70 years. Obese and nonobese people also do not differ in terms of AHI and blood pressure.

Table 2 shows the results of the ABPM by group of OSA severity. No significant difference was seen between both groups.

In the binary logistic model, the presence of uncontrolled hypertension increases almost three times the odds of $AHI > 15$, i.e., moderate-severe OSA. The model that explains about 14% of the variance includes the classical OSA confounders sex, age and obesity, plus non-white skin color and physical activity. Using smoking, alcohol consumption, physical activity, adherence to treatment by the Morisky score. number of antihypertensive drugs does not increase the variance explained.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study that analyzed the association between uncontrolled hypertension and moderate-severe OSA in elderly. As a clinical implication of the present study, the findings should entice physicians to search for OSA in patients with uncontrolled hypertension. Treating OSA will reduce BP and may obviate the need for an extra antihypertensive drug.

The difficulty to control hypertension in a given patient soon raises the suspicion of secondary hypertension. Often, an in-depth investigation is launched to exclude rare conditions, such as pheochromocytoma, while the most common identifiable cause of hypertension² and of resistant hypertension²⁸ is seldom remembered by cardiologists.²⁹ The relevance of OSA in cardiology has been emphasized in the literature.^{30,31}

Considering the pathophysiology of OSA, previous studies have attempted to identify which antihypertensive class is more suitable for patients comorbid with OSA and high BP. Apparently, diuretics should be preferred since our group has shown recently that drugs of this class reduce the AHI (unpublished data).³² In our sample, however, we could not identify one single class of antihypertensive that were associated with AHI > 15. Also, no drug predicts better BP control in the OSA group. It is interesting to mention that, in both OSA and non-OSA groups, a greater number of antihypertensive drugs yields higher odds of uncontrolled BP (1.61; 95% CI 1.01-2.57 and 1.99; 1.08-3.72, respectively).

One limitation of the present study is the small number of the non-hypertensive controls. In future research, a larger control group should be considered to allow comparisons between OSA and non-OSA controls. The sample being derived from a clinical trial that demands good dental condition reduces the external validity of our conclusions. Although the sample is from the primary care and public health system, around 10% of the volunteers were excluded with basis on the poor dental health. It could be argued that the use of out-of-center polysomnography creates a measurement bias. Indeed, the several studies comparing out-of-center polysomnography against in-laboratory polysomnography have shown small average differences in the group AHI. Our group has validated the out-of-center polysomnography and found a disagreement of only 3 events per hour in the average AHI. Individually, however, differences as large as 50/h were observed. Therefore, future research may be more accurate if utilizing in-laboratory measurements.

The strength of this report is the use of ABPM data to assess BP status. We only utilized data from recordings with at least 60% of satisfactory readings. Otherwise, the ABPM was repeated. Utilizing ABPM in an elderly population is another point to be valued. Aging leads to changes such as more frequent "auscultatory gap", which is the disappearance of sounds during deflation of the cuff, usually between the end of phase I and early phase II of Korotkoff sounds, resulting in falsely low values for systolic or falsely high for diastolic when office BP is measured. The large BP variation seen in elderly over 24 hours highlights the importance of our data being derived from ABPM, increasing internal validity.

Another peculiarity of BP measurement in the elderly is the "pseudohypertension", associated with atherosclerosis. The pseudohypertension is diagnosed by the presence of the Osler's sign, i.e., the radial artery remains palpable after inflation of the cuff at least 30 mmHg above the disappearance of the radial pulse.^{33,34} ABPM, by using the oscillatory method is not subject to this artifact.

Among other characteristics that make it difficult to diagnose high BP in elderly individuals, our study is free of the higher incidence of white-coat effect and of masked hypertension. The orthostatic and postprandial hypotension and the presence of arrhythmias such as atrial fibrillation, were other examples of measurement biases that were avoided.

Among the 143 participants, we had only six cases that could be classified as resistant hypertension as defined by the JNC 7, that is, the inability to attain blood pressure control with optimal doses of three or more antihypertensive drugs, including one diuretic.² This percentage of 4.2% is in agreement with Massierer et al.'s report in nonelderly adults of a prevalence of 3% of truly resistant hypertension in a sample from a hypertension clinic.³⁵ Additionally, these six individuals had an AHI that was similar to that of the remaining uncontrolled ones. Indeed, the AHI was slightly higher in uncontrolled than in resistant hypertension (23 ± 15 vs. 18 ± 16 , respectively; $P=0.4$). Considering that the cases of resistant hypertension are defined by diuretic usage, the lower AHI could be attributed to this drug. In the whole sample, however, the group using diuretics shows the opposite. The AHI is 22 ± 15 among the 57 diuretic users and 19 ± 12 among the remaining participants ($P=0.2$).

OSA stays as a neglected cause of hypertension in the elderly. The present results should be a call to action in the inclusion of OSA among the more common

causes of uncontrolled hypertension. In conclusion, uncontrolled hypertension predicts three times higher odds for moderate-severe OSA.

REFERENCES:

¹ James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 5;311(5):507-20.

² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The JNC 7 Report. *JAMA* 2003, 289(19):2560-72.

³ Fuchs FD. Misleading guidelines for the diagnosis and management of hypertension. *Clinical and Biomedical Research* 2014;34(3).

⁴ Page MR. The JNC 8 hypertension guidelines: an in-depth guide. *Am J Manag Care*. 2014;20(1 Spec No.):E8.

⁵ Hernandez-Vila E. A review of the JNC 8 Blood Pressure Guideline. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(3):226-8.

⁶ Snipelisky D, Waldo O, Burton MC. Clinical Diagnosis and Management of Hypertension Compared With the Joint National Committee 8 Panelists' Recommendations. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):333-43.

⁷ Farooq U, Ray SG. 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages. *Med Clin North Am*. 2015;99(4):733-8.

⁸ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010;11(5):441–6.

⁹ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Oliveira ACT, Fuchs SC, Fuchs FD: Obstructive Sleep apnea and Resistant Hypertension. A case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.

¹⁰ de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, Steinhorst AM, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.

¹¹ Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, Penzel T, Phillips CL, Yu-sheng L, Pack AI, Magalang UJ. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50.

¹² White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens*. 2015;29(6):342-50.

¹³ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.

¹⁴ da Rosa DP, Forgiarini LF, Baronio D, Feijó CA, Martinez D, Marroni NP. Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:879419.

-
- ¹⁵ da Rosa DP, Forgiarini LF, e Silva MB, Fiori CZ, Andrade CF, Martinez D, Marroni NP. Antioxidants inhibit the inflammatory and apoptotic processes in an intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Inflamm Res*. 2015;64(1):21-9.
- ¹⁶ Feng J, Chen BY, Cui LY, Wang BL, Liu CX, Chen PF, Guo MN, Dong LX, Li S. Inflammation status of rabbit carotid artery model endothelium during intermittent hypoxia exposure and its relationship with leptin. *Sleep Breath*. 2009;13(3):277-83.
- ¹⁷ Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment - considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014; 116(1):3-12.
- ¹⁸ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
- ¹⁹ Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
- ²⁰ Mahoney fi, Barthel dw. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- ²¹ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
- ²² Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012.8(5):597-619.

-
- ²³ Ayappa I, Rapoport BS, Norman RG, Rapoport DM. Immediate consequences of respiratory events in sleep disordered breathing. *Sleep Med.* 2005;6(2):123-30.
- ²⁴ JCS Joint Working Group. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010): – digest version –. *Circ J.* 2012;76(2):508-19.
- ²⁵ Saitz R, Lepore MF, Sullivan LM, Amaro H, Samet JH. Alcohol abuse and dependence in Latinos living in the United States: validation of the CAGE (4M) questions. *Arch Intern Med.* 1999 12;159(7):718-24.
- ²⁶ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004; 27 (Suppl. 1): S5-S10.
- ²⁷ Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18 (6): 499-502.
- ²⁸ Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008 24;117(25):e510-26.
- ²⁹ Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101(16):1288-92.
- ³⁰ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke

Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: na American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008 2;118(10):1080-111.

³¹ Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart*. 2015;101(16):1261-2.

³² Fiori CZ, Martinez D, Gonçalves SC, Montanari CC, Fuchs FD. Effect of diuretics and sodium-restricted diet on sleep apnea severity: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;25;16:188.

³³ Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985; 312: 1548–1551.

³⁴ Wright JC, Looney SW. Prevalence of positive Osler's manoeuver in 3387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hum Hypertens*. 1997;11(5):285-9.

³⁵ Massierer D, Oliveira AC, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, Moreira LB, Correa V Jr, Nunes G, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):630-5.

Table 1. Anthropometric, polysomnographic, glycolipid profile, antihypertensive use, number of antihypertensive medications and Morisky scale.

Anthropometric	Control group (n= 87)			
	Non-hypertensive (24)	Non-medicated (14)	Controlled (49)	Uncontrolled (56)
Sex male, n (%)	16 (67)	7 (50)	23(47)	32 (57)
Age (years)	70 ± 3.6	68 ± 3.2	70 ± 3.8	71 ± 4.4
White skin Color, n (%)	21 (87)	13 (93)	47(96)	47 (84)
BMI > 30 (kg/m ²), n (%)	6(25)	2 (14)	21(43)	19 (34)
Neck circumference (cm)	39 ± 3.4	37 ± 3.3	39 ± 4.1	39 ± 3.6
Waist circumference (cm)	93 ± 13	94 ± 10	97 ± 12	99 ± 9.7
Hip circumference (cm)	103 ± 8.1	110 ± 19	107 ± 10	105 ± 7.6
Out-of-center polysomnography				
AHI (events per hour)	17 ± 10	18 ± 17	20 ± 12	23 ± 15
Average saturation	94 ± 1.8	93 ± 6.0	93 ± 3.2	94 ± 2.2
Minimum saturation	84 ± 4.6	83 ± 6.3	82 ± 5.6	83 ± 5.9
Biochemistry				
Total cholesterol (mg/dL)	193 ± 52	208 ± 46	180 ± 44	180 ± 43
HDL cholesterol (mg/dL)	50 ± 14	43 ± 9.8	47 ± 17	46 ± 10
LDL cholesterol (mg/dL)	118 ± 42	128 ± 37	105 ± 39	108 ± 39
Triglycerides (mg/dL)	120 ± 52	184 ± 99	133 ± 58	131 ± 49
Glucose (mg/dL)	100 ± 20	111 ± 42	101 ± 15	102 ± 18
Number of antihypertensive medications				
None, n (%)	24 (100)	14 (100)	-	-
One, n (%)			19(40)	29(52)
Two, n (%)			20(41)	16(29)
Three, n (%)			8(17)	8(14)
Calcium channel blocker, n (%)			3(6)	9(16)
ACE inhibitor, n (%)			24(50)	21(38)
ARB agent, n (%)			13(26)	11(19)
Beta blocker, n (%)			13(26)	17(30)
Diuretic, n (%)			31(63)	26(46)
Morisky scale			6.9 ± 1.4	6.8 ± 1.3
Alcohol use, n (%)	22(92)	6 (46)	21(45)	31(59)
Current smoking, n (%)	1 (4)	2 (15)	-	1(2)
Physical activity, n (%)	12 (57)	7 (54)	19(41)	23(43)
Data are presented as mean ± SD or (n) %; AHI = apnea-hypopnea index; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein =; BMI = Body mass index (kg/m²)				

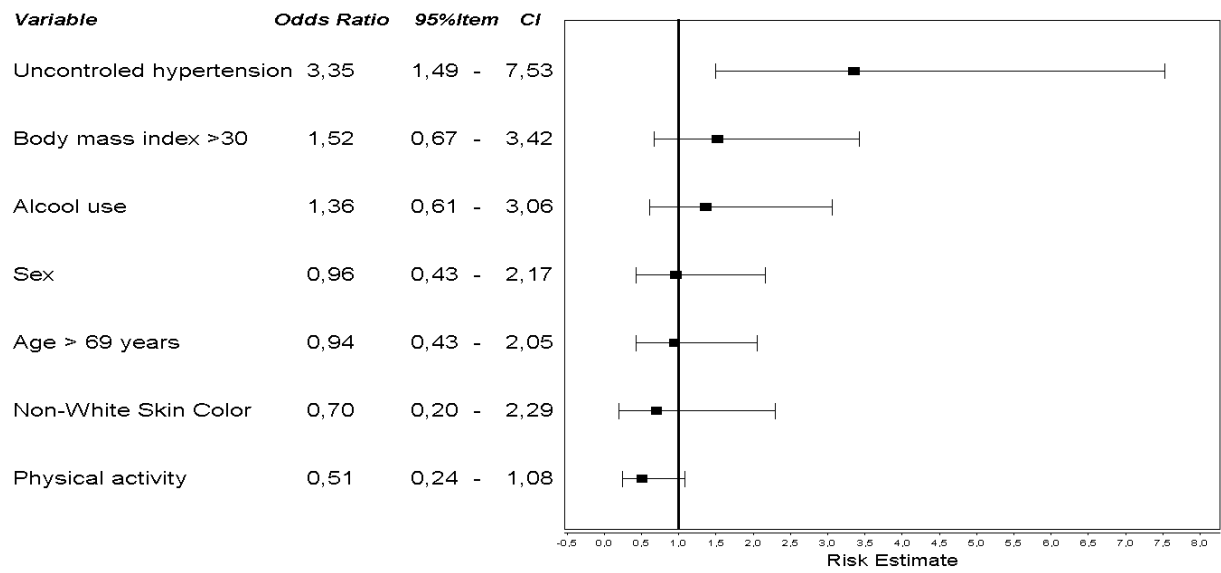
Table 2. Results of the Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)

Variables	AHI <15	AHI ≥ 15	P value
	n= 58	n= 85	
Systolic blood pressure 24h (mmHg)	129 ± 14	130 ± 13	0.391
Diastolic blood pressure 24h (mmHg)	73 ± 8.3	75 ± 8.1	0.416
SBP load 24h (%)	41 ± 30	45 ± 27	0.345
DBP load 24h (%)	26 ± 23	28 ± 23	0.352
Systolic blood pressure daytime (mmHg)	132 ± 14	133 ± 13	0.599
Diastolic blood pressure daytime (mmHg)	76 ± 8.7	77 ± 8.6	0.502
SBP load daytime (%)	38 ± 32	41 ± 29	0.571
DBP load daytime (%)	22 ± 25	22 ± 22	0.994
Systolic blood pressure nighttime (mmHg)	123 ± 15	126 ± 15	0.267
blood pressure nighttime (mmHg)	67 ± 10	69 ± 9.1	0.337
SBP load nighttime (%)	49 ± 34	57 ± 32	0.178
DBP load nighttime (%)	38 ± 32	41 ± 31	0.501
Average systolic BP dipping (%)	6.2 ± 8.6	5.5 ± 8.0	0.619
Average diastolic BP dipping (%)	11 ± 9.4	9.4 ± 8.3	0.675

Table 3. Univariate logistic regression analysis of variables associated with the presence of apnea-hypopnea index greater than 15.

Independent variables	Odds ratio for presence of IAH > 15				
	B	SE	P-value	OR	95% IC
Physical activity	-0.67	0.38	0.08	0.51	0.24 - 1.08
Uncontrolled hypertension	1.21	0.41	0.003	3.35	1.49 - 7.53
Non-white skin color	-0.36	0.63	0.57	0.70	0.20 - 2.29
Obesity	0.42	0.41	0.31	1.52	0.67 - 3.42
Age > 69 years	-0.06	0.40	0.87	0.94	0.43 - 2.05
Gender	-0.04	0.41	0.93	0.96	0.43 - 2.17
Alcohol use	-0.31	0.41	0.45	1.36	0.61 - 3.06

Figure 1. Binary logistic model to predict AHI>15.



ANEXOS

ANEXO 1:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Efeito do tratamento da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono na pressão arterial de idosos: Estudo ORACLE”.

SOBRE O PROJETO: Convidamos o(a) Sr(a). a participar neste projeto de pesquisa que irá verificar se um aparelho colocado dentro da boca (aparelho intra-oral) para diminuir o ronco e as dificuldades na respiração durante o sono ajuda a baixar a pressão e a deixar a pessoa mais alerta. Enquanto uma pessoa dorme pode ocorrer dificuldade de respirar e até paradas na respiração por alguns segundos, chamadas apneias do sono. O aparelho intra-oral fica preso aos dentes, é fabricado especialmente para o(a) Sr(a), é usado apenas durante o sono e evita ronco e dificuldades na respiração.

VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO: A participação no estudo é voluntária, não havendo obrigação de tomar parte. Você poderá se negar a participar do estudo agora ou desistir mais tarde, em qualquer outro momento, sem que isso afete o atendimento de seus médicos e sem acontecer nada de desfavorável para você e seu tratamento.

PROCEDIMENTOS: Caso você esteja realizando algum tratamento, seu tratamento atual seguirá da mesma forma. Não será necessário mudar a medicação em uso nem tomar algum novo remédio. As consultas continuarão ocorrendo e a prescrição dos remédios continuará de maneira independente da sua participação no estudo. Se você concordar em participar, serão realizadas três coletas de sangue, uma hoje, uma em três meses e a última em seis meses. Na amostra de sangue coletada se medirá glicose, colesterol e triglicérides para a pesquisa.

Se você aceitar participar da pesquisa, também realizará três vezes a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial com um aparelho de pressão portátil colocado no braço, semelhante ao usado nas consultas médicas, que mede a pressão de 20 em 20 minutos durante as 24 horas. Serão três monitorizações: uma nos próximos dias, uma em três meses e a última em seis meses O aparelho é colocado num dia e retirado no outro. Você deve fazer suas atividades normalmente enquanto estiver com o aparelho.

Se você aceitar, poderá realizar a polissonografia portátil, o exame do sono, uma nos próximos dias, uma em três meses e a última em seis meses. O exame é realizado com um pequeno aparelho que você leva para casa e coloca antes de dormir, dorme normalmente com ele e retira pela manhã ao acordar, quando deve devolvê-lo aqui onde está recebendo. Ele mede se a sua respiração durante o sono está normal, verificando se há dificuldade na respiração (apneia do sono). O aparelho tem um tubinho em frente ao nariz que se liga ao monitor para registrar a parada da respiração.

O aparelho também mede o ronco. Estes exames talvez já tenham sido solicitados alguma vez durante seu atendimento.

Se na sua avaliação pelo dentista, você tiver condições para usar o aparelho intra-oral será feito um aparelho especialmente para você, baseado no molde de sua boca. Você usará o aparelho apenas para dormir por seis meses ou mais. Como não se sabe se este aparelho diminui a sua pressão arterial, o aparelho terá dois modelos diferentes. O tipo que você usará será decidido por sorteio. O aparelho não é fixo. Você, em qualquer momento, pode retirar esse aparelho assim que desejar. Você poderá esclarecer dúvidas que possam surgir sobre cada um.

CUSTOS: Você não terá custos ou despesas pela participação neste estudo. Todos esses exames serão gratuitos para você. Você não precisará pagar por nada.

RISCOS: Os riscos pela sua participação no estudo não são conhecidos, mas poderá haver desconforto ao responder aos questionários, ao utilizar o aparelho intra-oral ou ao realizar os exames. Algumas pessoas podem preferir não responder perguntas sobre o seu sono e outros assuntos que considerem invadir sua privacidade. Os exames realizados são chamados de não-invasivos, ou seja, simplesmente verificam, sem nada que entre em seu corpo, sua respiração e pressão arterial. A coleta de sangue será feita por profissional experiente. O aparelho intra-oral, feito por dentista, pode provocar efeitos desagradáveis no local como dor nos dentes, dor no queixo e próximo ao ouvido, muita saliva na boca e pequenos desconfortos passageiros. No entanto, todos esses problemas melhoram com a suspensão do uso desse aparelho. Estes aparelhos são utilizados por dentistas há mais de cem anos e nunca houve problemas graves.

BENEFÍCIOS: O uso do aparelho intra-oral poderá diminuir sua pressão arterial, bem como diminuir a sonolência durante o dia, melhorar sua atenção e memória. Por fim, o conhecimento sobre esse aparelho pode melhorar a saúde, tanto para você quanto para outras pessoas.

CONFIDENCIALIDADE: Os pesquisadores se comprometem a manter todas as informações em segredo e a não divulgar seu nome.

CONTATO: Quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com o professor Denis Martinez, médico, fone 51- 9322-3883. Também poderá entrar em contato com a pesquisadora Micheli Fagundes para sanar possíveis dúvidas, ligando para o laboratório interdisciplinar de pesquisa e estudo do sono situado na Unidade de Métodos Não-Invasivos por meio do número 3359-8289. Reclamações quanto problemas da sua participação na pesquisa podem ser dirigidas ao Comitê de Ética na Pesquisa do HCPA, fone 51- 3359-8304.

ASSINATURAS

- Eu li e entendi este termo de consentimento. A minha assinatura abaixo indica que eu concordo em participar do estudo.
- Todas as minhas dúvidas foram respondidas claramente pelos pesquisadores responsáveis.
- Eu li, entendi e recebi uma via deste termo de consentimento. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar do estudo.

Nome do participante	Assinatura do participante	Data
----------------------	----------------------------	------

Eu expliquei o objetivo e os procedimentos do estudo, identificando aqueles considerados ainda como investigacionais, os possíveis riscos e desconfortos, bem como os potenciais benefícios. Respondi a todas as dúvidas relacionadas ao estudo e fiquei seguro de que o paciente entendeu o que foi explicado. O paciente afirmou ter compreendido e concordado em participar do estudo

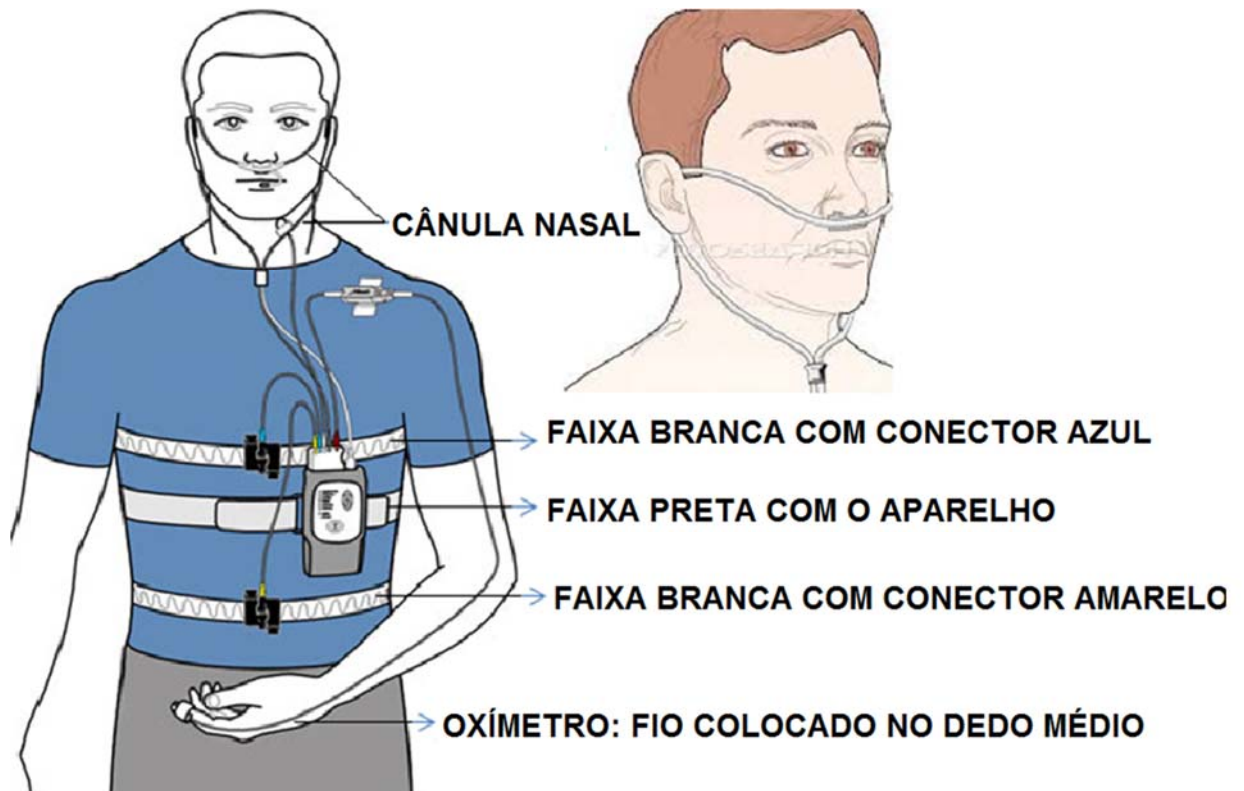
Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador	Data
---------------------	---------------------------	------

ANEXO 2:

ORIENTAÇÕES PARA O EXAME DO SONO

Na noite do exame do sono que será realizado na sua casa:

- Colocar o aparelho antes de dormir;
- Usar roupa confortável para dormir;
- Dormir no horário habitual;
- Remover o esmalte da unha do dedo médio caso esteja utilizando;
- Não é necessário apertar qualquer botão. O aparelho liga e desliga automaticamente;
- O aparelho está programado para ligar automaticamente às 23 horas e desligar às 7 horas da manhã do dia seguinte;
- Ao acordar, retire o aparelho e o entregue no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. No caso de congestionamento nasal ou gripe, o exame deve ser remarcado;
- Não esqueça de preencher os questionários Boa noite e Bom dia.
- Em caso de dúvidas, entre em contato com o profissional que lhe atendeu na consulta.



ANEXO 3

BOA NOITE

ESCALA DE ENERGIA
Marque o número correspondente à frase que melhor descreve o seu estado de fadiga ou energia:
1. Cheio de energia. Pronto pra qualquer atividade.
2. Energia alta, mas não máxima. Capaz de atividades normais.
3. Energia ainda para alguma atividade leve.
4. Energia daria apenas para alguma atividade lenta.
5. Pouca energia. Preferiria estar descansando.
6. Pouca energia. Preciso descansar urgentemente.
7. Nenhuma energia. Incapaz de realizar qualquer esforço.

ESCALA DE SONOLÊNCIA
Marque o número correspondente à frase que melhor descreve o seu estado de sonolência:
1. Sinto-me ativo, alerta e bem acordado.
2. Sinto-me bem, mas não no máximo. Capaz de me concentrar.
3. Estou acordado, mas relaxado. Não muito alerta.
4. Sinto-me meio zozzo. Não consigo mais me concentrar.
5. Estou perdendo a vontade de ficar acordado. Lento.
6. Sinto-me sonolento. Preferiria estar deitado.
7. Estou quase sonhando. Perdi a luta contra o sono.

Que horas você acordou hoje? _____

ANEXO 4

BOM DIA

ESCALA DE ENERGIA	
Marque o número correspondente à frase que melhor descreve o seu estado de fadiga ou energia:	
1.	Cheio de energia. Pronto pra qualquer atividade.
2.	Energia alta, mas não máxima. Capaz de atividades normais.
3.	Energia ainda para alguma atividade leve.
4.	Energia daria apenas para alguma atividade lenta.
5.	Pouca energia. Preferiria estar descansando.
6.	Pouca energia. Preciso descansar urgentemente.
7.	Nenhuma energia. Incapaz de realizar qualquer esforço.

ESCALA DE SONOLÊNCIA	
Marque o número correspondente à frase que melhor descreve o seu estado de sonolência:	
1.	Sinto-me ativo, alerta e bem acordado.
2.	Sinto-me bem, mas não no máximo. Capaz de me concentrar.
3.	Estou acordado, mas relaxado. Não muito alerta.
4.	Sinto-me meio zozzo. Não consigo mais me concentrar.
5.	Estou perdendo a vontade de ficar acordado. Lento.
6.	Sinto-me sonolento. Preferiria estar deitado.
7.	Estou quase sonhando. Perdi a luta contra o sono.
Que horas você acordou hoje? _____	
Quantas horas você acha que dormiu? _____	
Quantas vezes acordou esta noite? _____	
Ontem à noite você bebeu álcool ou tomou remédio calmante antes de dormir? _____	
A que horas você colocou os sensores do aparelho? _____	
A que horas você deitou e apagou a luz para dormir? _____	
Quanto tempo acha que levou para adormecer? _____	
Quantas vezes você acordou por causa do fio no dedo ou da cânula no nariz? _____	
Quantas vezes você saiu da cama e voltou a dormir esta noite? _____	

ANEXO 5

ORIENTAÇÕES PARA O EXAME DA PRESSÃO ARTERIAL

- O aparelho ficará 24 horas em seu braço.
- Mantenha as suas atividades normais.
- Você não poderá tomar banho enquanto estiver com o aparelho. O banho pode ser realizado com uma toalha úmida e com cuidado para não molhar a bolsa.
- Não é permitido retirar o aparelho do braço.
- O aparelho irá inflar de 15 em 15 minutos durante o dia e de 20 em 20 minutos durante a noite.
- Às vezes o manguito verifica mais de uma vez a pressão, dentro dos 15 ou 20 minutos, isso pode ocorrer pela má colocação do manguito ou pela mangueira dobrada. Desdobre a mangueira ou corrija o manguito ao redor do braço.
- O aparelho irá realizar as medidas automaticamente. Não é necessário mexer no aparelho.
- Deixe o braço relaxado sempre que o aparelho começar a inflar. Se estiver caminhando ou conversando e puder parar, pare.
- Se mexer no braço ou no aparelho, o manguito irá inflar mais.
- Quando o aparelho começar a inflar emitirá um som durante o dia.
- Caso seja necessário, o aparelho pode ser colocado preso ao cinto da sua calça e embaixo do travesseiro, enquanto dormir.
- Se você sentir que o velcro do manguito está frouxo, ajuste-o ao braço. O manguito cede e pode ficar caindo do braço. Ajuste conforme necessidade.
- Retirar o aparelho, somente no serviço e pelo profissional designado, conforme combinado, previamente.

ANEXO 6

HOSPITAL DE CLINICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISAS EM SONO
LIPES/CNPQ

DIÁRIO DE ATIVIDADES MAPA

Horário início mapa:

ANOTAÇÕES DA HORA QUE COLOCOU O APARELHO ATÉ O ALMOÇO (INCLUSIVE)

HORA	ATIVIDADES	SINTOMAS	MEDICAMENTOS

ANOTAÇÕES DO ALMOÇO ATÉ O JANTAR (INCLUSIVE)

HORA	ATIVIDADES	SINTOMAS	MEDICAMENTOS

ANOTAÇÕES DO JANTAR ATÉ A RETIRADA DO APARELHO

HORA	ATIVIDADES	SINTOMAS	MEDICAMENTOS

ANEXO 7

QUESTIONÁRIO MORISKY/MMAS-8	
1. Às vezes, você se esquece de tomar os comprimidos para pressão alta?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
2. Nas últimas duas semanas, houve alguns dias que você não tomou seu remédio para pressão alta?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
3. Alguma vez você já diminuiu ou parou de tomar a sua medicação, porque se sentia pior quando você a tomava?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
4. Quando viaja ou sai de casa, às vezes, você se esquece de levar os medicamentos com você?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
5. Você se esqueceu de tomar o seu remédio para pressão alta ontem?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
6. Quando você sente que sua pressão arterial está sob controle, às vezes, você para de tomar o remédio?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
7. Você alguma vez se sentiu contrariado por ter de seguir o tratamento para pressão alta?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
8. Com que frequência você tem dificuldade para se lembrar de tomar todas suas medicações para pressão alta?	<input type="checkbox"/> Sempre (0) <input type="checkbox"/> Frequentemente (0,25) <input type="checkbox"/> Às vezes (0,5) <input type="checkbox"/> Quase nunca (0,75) <input type="checkbox"/> Nunca (1)