

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM PRESSÃO
AÉREA POSITIVA CONTÍNUA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA AVALIAR O EFEITO NA
QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO NÃO
CONTROLADA.**

PAULA GARCIA OLIVEIRA

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

PORTO ALEGRE
2018

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

**TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM PRESSÃO
AÉREA POSITIVA CONTÍNUA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA AVALIAR O EFEITO NA
QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO NÃO
CONTROLADA.**

*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.*

PORTO ALEGRE
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Paula

Tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão aérea positiva contínua: Ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito na qualidade de vida de pacientes com hipertensão não controlada. / Paula Oliveira. -- 2018.

124 f.

Orientador: Denis Martinez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. CPAP. 3. Hipertensão. 4. Qualidade de vida relacionada à saúde. I. Martinez, Denis, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes que tornaram possível este estudo.

Agradeço pelo comprometimento durante esta jornada e pelo auxílio à pesquisa científica.

The posthumous papers of the Pickwick Club

*... e no caixote sentou-se um
garoto gordo de rosto
vermelho em estado de sonolência.
[...] Joe - que droga aquele garoto, foi
dormir novamente. [...] em resposta aos
tiros de enormes armas em um exército
militar, todas as pessoas estavam
excitadas exceto o garoto gordo, e ele
dormia profundamente como se o
barulho do canhão fosse a sua canção
de ninar. [...] Joe ronca enquanto espera
a mesa... o ronco do garoto penetrou
como um baixo e monótono som vindo
distante da cozinha.*

Charles Dickens

AGRADECIMENTOS

Aos meus **pais**, João Luiz e Marines, que me incentivaram, desde sempre, a buscar o melhor de mim. Obrigada por me ensinarem na prática como é ser uma guerreira. Vocês, sem dúvida, são os meus maiores exemplos de força, garra e persistência.

À minha **irmã**, Luiza, por ser essa fonte de luz na minha vida. Obrigada pela paciência ao longo da nossa trajetória escolar, graduação e pós-graduação.

À minha grande amiga, **Camila Gosenheimer Righi**. Agradeço pelo empenho, dedicação e cuidado que tivesses comigo ao longo destes anos. Obrigada pela oportunidade e confiança de me permitir acompanhar esta busca pelo vasto campo do conhecimento científico. Você atribuiu aos meus conhecimentos, com rigor e competência de uma exímia cientista. Eternamente obrigada.

Ao meu orientador **Denis Martinez**, gratidão pela oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa. Aprendi na inversão da curva de Gauss a sair da minha zona de conforto, pois não existe mágica, somente trabalho. Obrigada por me acolher como sua aluna e me guiar no crescimento acadêmico.

Ao professor **Flávio Danni Fuchs**, agradeço pelo acolhimento e auxílio para finalizar este trabalho. Suas contribuições foram de grande importância

para o programa de pós-graduação e substancialmente na minha formação como mestranda. Obrigada por ter me ensinado tanto em tão pouco tempo.

*À professora **Sandra Costa Fuchs** pela contribuição de conhecimento e espaço de trabalho. Aos pesquisadores **Caroline de David**, **Guilherme Sesin** e **Cássio Costa**, pelo apoio e auxílio ao longo destes anos. Muito obrigada pelos cafés descontraídos acompanhados com muitas colheradas de ciência.*

*As minhas queridas **Larissa Porto** e **Giullia Medeiros**, pela dedicação e carinho que tiveram com o estudo, muito obrigada!*

*Aos meus colegas do grupo de pesquisa **LIPES** (Laboratório interdisciplinar de pesquisa em sono) por terem acompanhado e me confortado em vários momentos destes anos. Obrigada!*

*A todos os **professores** da escola de enfermagem da UFRGS, em especial **Márcia Koja Breigeiron** e **Maria Luiza Machado**, que me proporcionaram uma sólida base para seguir adiante na busca de conhecimento científico.*

*Aos funcionários do **CPC** (Centro de pesquisa clínica – HCPA) pelo atendimento acolhedor e atencioso com os participantes e pesquisadores, em especial, **Andreia Rambo** e **Eloísa Gonçalves** devido à disposição em sempre auxiliar, além de **Rodrigo** e **Suzete** com suas excelentes habilidades “malabarísticas” nas coletas. A equipe da higienização. Obrigada!*

Ao Programa de Pós-Graduação em 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 - HCPA) pelo apoio financeiro e incentivo para realização das pesquisas científicas.

A **TODOS** que de alguma forma, com sua energia, inspiração e motivação me deram a força, a fé e o amor para continuar nessa jornada.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS.....	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS	14
LISTA DE QUADROS	15
RESUMO	16
INTRODUÇÃO	18
SONO.....	20
Ritmo circadiano	29
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	32
Epidemiologia	38
Diagnostico	40
Tratamento.....	41
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	43
Diagnóstico	47
Tratamento e prevenção	48
Consequências cardiovasculares na apneia.....	52
QUALIDADE DE VIDA	54
Avaliação da qualidade de vida	61
Instrumentos genéricos.....	63
Questionário de qualidade de vida (SF-36)	63
Instrumentos específicos	65
Questionário de Desfechos Funcionais do Sono – FOSQ.....	66
Escala de sonolência de Epworth – ESS.....	68
Qualidade de vida na apneia do sono e na hipertensão	69
HIPÓTESES.....	71
Conceitual.....	71

Operacional.....	71
OBJETIVO	71
Objetivo Principal.....	71
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	72
ARTIGO EM INGLÊS.....	102
Abstract.....	103
Introduction.....	105
Methods.....	107
Statistical Analyses.....	109
Results.....	109
Discussion.....	110
References.....	113
APÊNDICE.....	114
Figuras do artigo em inglês.....	115
Tabelas do artigo em inglês.....	117
ANEXO.....	120
Anexo I.....	121
Anexo II.....	122
Anexo III.....	124

ABREVIATURAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
CPAP	Pressão positiva contínua de via aérea (do inglês <i>Continuous positive airway pressure</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apneia e hipopneia
MAPA	Monitoramento ambulatorial da pressão arterial
QV	Qualidade de vida relacionada a saúde
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
FOSQ	Questionário de Desfechos Funcionais do Sono (do inglês <i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire</i>)
SF 36	Avaliação de qualidade de vida SF-36 (do inglês <i>Outcomes Study 36-item Short-Form Healthy Survey</i>)
REM	Sono com movimentos rápidos dos olhos (do inglês <i>Rapid eye movement</i>)
NREM	Sono sem movimentos rápidos dos olhos (do inglês <i>Non-rapid eye movement</i>)
EEG	Eletroencefalograma

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FASES DO SONO. OS ESTÁGIOS N1, N2, N3 E O SONO REM.	23
FIGURA 2: HIPNOGRAMA. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA ARQUITETURA DO SONO. ...	27
FIGURA 3: CICLO CIRCADIANO E AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS.....	29
FIGURA 4: FLUXO AÉREO NORMAL, PARCIAL E OBSTRUÇÃO COMPLETA DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES.	33
FIGURA 5: FLUXO AÉREO E SATURAÇÃO EM CASOS DE RESPIRAÇÃO NORMAL, HIPOPNEIA E APNEIA.....	34
FIGURA 6: CONSEQUÊNCIAS DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM DESFECHOS E CARDIOVASCULARES.	53
FIGURA 7: FLUXOGRAMA DE QUALIDADE DE VIDA.	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ESTÁGIO DO SONO EM RELAÇÃO AO TEMPO TOTAL DE SONO EM ADULTOS	26
TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.	35
TABELA 3: CATEGORIA DE PRESSÃO ARTERIAL EM ADULTOS.	43
TABELA 4: PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA NO SONO EM EVENTOS CARDIOVASCULARES.	52

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

GRÁFICO 1: PREVALÊNCIA DE APNEIA DO SONO NA POPULAÇÃO DE SÃO PAULO POR SEXO E IDADE.	39
GRÁFICO 2: IMPACTO DA PRESSÃO ALTA NO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM MULHERES E HOMENS.	44

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: FASES DA HISTÓRIA DA MEDICINA DO SONO.	20
QUADRO 2: CAUSAS IDENTIFICÁVEIS DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA	45
QUADRO 3: INTERPRETAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO SF-36.....	64

RESUMO

Introdução: Apneia obstrutiva do sono (AOS) tem múltiplas consequências para a saúde. É associada a disfunção cognitiva, depressão, redução da libido, aumento da sonolência diurna, risco de acidentes e, particularmente, aumento do risco para hipertensão arterial – o maior fator de risco para doenças cardiovasculares. Tais consequências negativas da doença afetam qualidade de vida relacionada à saúde. Há muitos estudos dirigidos a avaliação da associação entre apneia do sono e qualidade de vida, incluindo o efeito do tratamento. Em pacientes hipertensos, em especial, não controlados, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem se o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) como forma terapêutica de hipertensão não controlada e apneia do sono, influencia a qualidade de vida. Esta lacuna do conhecimento justifica o presente estudo, que objetiva avaliar o efeito do tratamento com CPAP sobre a qualidade de vida de pacientes com hipertensão não controlada.

Métodos: Ensaio clínico randomizado não cegado que incluiu indivíduos com índice de apneia/hipopneia ≥ 15 eventos por hora e hipertensão arterial não controlada avaliados, respectivamente, por poligrafia respiratória e monitorização ambulatorial de pressão arterial. Os pacientes foram alocados para tratamento com CPAP ou dilatador nasal conforme a randomização. Qualidade de vida foi aferida de forma genérica pelo questionário Avaliação da qualidade de vida – SF 36 (SF-36) e de forma específica pelo Questionário de desfechos funcionais do sono (FOSQ-10).

Resultados: Foram avaliados 23 pacientes do sexo masculino com hipertensão resistente e AOS, 11 no grupo CPAP e 12, no grupo dilatador nasal. Não houve diferenças em quaisquer dos escores de qualidade de vida entre pacientes alocados a tratamento com CPAP ou dilatador.

Conclusão: Tratamento da apneia do sono com CPAP em paciente com hipertensão não controlada, não influencia na qualidade de vida relacionada à saúde ou sono.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, é causa significativa de morbidade e despesas de cuidados de saúde.¹ Apneia obstrutiva do sono (AOS) afeta aproximadamente 26% da população em geral, e a prevalência entre indivíduos com doenças cardiovasculares é ainda maior.^{2,3,4} Evidências crescentes sugerem que AOS é um importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial.^{5,6,7,8} AOS também está associada a sonolência diurna excessiva, um risco aumentado de ferimentos causados por acidentes de veículos automóveis e lesões industriais, e assim, promovendo redução de qualidade de vida relacionada à saúde.^{9,10,11} A chave para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono é o conhecimento sobre o transtorno.

A pressão aérea positiva contínua (CPAP) é atualmente o tratamento de escolha para AOS. O tratamento com CPAP demonstrou melhorar medidas subjetivas e objetivas da sonolência.¹² Vários estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados também avaliaram o impacto da CPAP na qualidade de vida em pacientes com AOS, embora nem todos os estudos tenham mostrado uma melhora na qualidade de vida com o tratamento.^{13,14} A maioria destes estudos tiveram relativamente curto período de estudo (3 meses ou menos), e apenas alguns estudos avaliam o impacto do CPAP na qualidade de vida em pacientes com OSA e doenças cardiovasculares.^{15,16,17,18} Estudo de 3 meses de terapia com CPAP mostrou melhora de vários domínios da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca.¹⁵ Em comparação, um efeito

semelhante não foi observado em um estudo de cruzamento controlado aleatorizado de 6 semanas comparando CPAP para CPAP *sham* em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática estável e AOS.¹⁶ Mais recentemente, estudo demonstrou melhorias na qualidade de vida com uso de CPAP em pacientes com doença coronariana ou cerebrovascular.¹⁸ Devido aos dados limitados e inconsistentes em pacientes com hipertensão não controlada, além da curta duração do acompanhamento em muitos desses estudos, buscamos investigar o efeito da terapia com CPAP sobre a qualidade de vida em pacientes com hipertensão arterial não controlada.

REVISÃO DE LITERATURA

SONO

O sono é definido como estado fisiológico complexo, que envolve simultaneamente combinações fisiológicas tanto no âmbito de sistema nervoso central quanto tecidos periféricos.¹⁹ Afeta o desempenho diário quando não restaurativo.^{20, 21}

O estudo do sono tem despertado interesse desde a antiguidade, gerando diversos documentos escritos a cerca deste assunto. O sono foi objeto de análise subjetiva, sobretudo discursiva, durante milhares de anos em nas civilizações.²² Antes da metade do século XII, cientistas e filósofos assumiam que o sono era um estado passivo de inconsciência. A partir dos anos 50 do século XX, se acreditava que o sono fosse uma parte passiva ou inativa da vida.²³ Apesar destes relatos, a história da Medicina do sono é relativamente recente. Experimentos científicos sobre sono em humanos somente começaram há pouco mais de meio século.

Quadro 1: Fases da história da Medicina do sono.

Cerca de ano 200	Dionisius, tirano de Heracleia, aparece no Atheneu com paradas respiratórias durante o sono. Seu médico receita agulhas longas para despertá-lo ao serem introduzidas profundamente até a carne sob suas abundantes adiposidades.
-------------------------	---

1836	O romancista inglês Charles Dickens em “As aventuras do Sr. Pickwick” descreve o personagem Samuel Joe, o “ <i>fat boy Joe</i> ” como um garoto obeso, rosto vermelho e sonolência excessiva. ²⁴
1905	Baseado nessas características, o pai da medicina moderna, Sir William Osler, em sua obra <i>The principles and practice of medicine</i> (1905), registrou o seguinte comentário: “ <i>Tenho observado um fenômeno extraordinário que associa a excessiva obesidade de pessoas jovens a uma incontrolável tendência a dormir – como o obeso de Pickwick.</i> ” ²⁵
1956	Burwell descreve a síndrome de hipoventilação e sonolência e chama os pacientes de “pickwickianos”.
1952-70	Registro do sono na polissonografia. Descoberta do sono REM. Descrição da arquitetura do sono. ^{26, 27, 28}
1965	A descoberta da apneia do sono, simultaneamente pelos grupos francês de Henri Gastaut ²⁹ e alemão de W Kuhlo, ³⁰ em pacientes “pickwickianos”.
1971-80	Criação dos primeiros centros de estudo do sono e início da prática de medicina do sono, incluindo a polissonografia; compreensão da narcolepsia como um distúrbio primário do sono. Guilleminault cunha o termo “síndrome da apneia do sono”. ³¹
1981	Colin Sullivan publica resultados 100% eficazes de “ <i>continuous positive airway pressure</i> ” (CPAP). ³²
1985	Denis Martinez instala no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre o primeiro laboratório do sono do Brasil dedicado à medicina do sono. Criação do grupo de pesquisa do CNPq o

	Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono – LIPES.
1991-99	Nos países desenvolvidos, distúrbios do sono, seu diagnóstico e tratamento, particularmente da apneia obstrutiva do sono, tornam-se tema de discussão na prática médica, nos sistemas de assistência à saúde e nos meios de divulgação.
2000-10	2001-2017: Descobertas dos mecanismos moleculares que controlam o ritmo circadiano - conhecido como relógio biológico. ³³ A síndrome da mudança rápida de fuso horário, estuda o relógio interno para o comportamento, os níveis hormonais, o sono, a temperatura corporal e o metabolismo.
2017	Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young recebem o prêmio Nobel por seu trabalho desvendando a biologia molecular da proteína <i>per</i> no relógio interno que comanda comportamento, níveis hormonais, sono, temperatura corporal e metabolismo. ³⁴

Atualmente sabe-se que o cérebro se mantém ativo durante o sono.^{19, 20,}
²¹ É um estado periódico natural da consciência durante o qual ocorrem os processos de restauração.³⁵ A reparação e regeneração cognitiva ocasionada pelo sono são essenciais para a manutenção da saúde e da homeostase.^{21, 36}
Desde a conservação do metabolismo energético, com a cognição, com a termorregulação, a maturação neural e a saúde mental.³⁷

As alterações no padrão do sono, conforme o aumento da idade é considerado normal,³⁸ no entanto, pode afetar a qualidade de vida.³⁹
Transtornos do sono estão associados ao aumento da morbimortalidade.⁴⁰
Esses distúrbios são classificados em oito categorias, entre elas a insônia, as

hipersonias de origem central, os transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano, as parassonias, o transtorno de movimento relacionado ao sono, os transtornos respiratórios relacionados ao sono, sintomas isolados e as variantes normais e outros transtornos do sono.⁴¹

Embora represente período de descanso, o sono parece não ser um indicador de estado passivo do sistema nervoso. Corresponde a um fenômeno ativo, com fases distintas e caracterizadas.²⁶ A partir da década de 30 os avanços do estudo do sono possibilitaram progresso e compreensão do assunto, devido a possibilidade de registro mecanismos de sono e vigília, avaliando a atividade elétrica encefálica, por meio de eletroencefalograma (EEG).⁴² Nos primeiros EEGs registrados durante o sono, foram descritos os fusos e as ondas delta, que caracterizam as fases do sono humano, onde as diferentes fases continuam na ordem prevista.⁴²

O sono apresenta estágios alternantes, e cada estágio possui padrões eletroencefalográficos característicos, segundo frequência e amplitude das ondas, que são distintos daqueles observados durante a vigília.^{43,44} Nestes estágios são observados ocorrência de curtas fases dessincronizadas no EEG durante o sono.⁴⁵ O sono é avaliado pelas mudanças na atividade cerebral cortical, que se reflete em formas de ondas típicas durante o EEG, definindo como NREM (“*Non-Rapid Eye Movement*”) e REM (“*Rapid Eye Movement*”).⁴⁶

Figura 1: Fases do sono. Os estágios N1, N2, N3 e o sono REM.



Fonte: Dados da Academia Americana de Medicina do sono. 2017.

N1

Neste estágio de sono leve ocorre a transição da vigília para o sono e se pode despertar facilmente. Os olhos se movem lentamente e a atividade muscular diminui. Os indivíduos despertados nessa fase se lembram de imagens visuais fragmentadas. Além de apresentarem contrações musculares repentinas precedidas por sensação de queda e movimentos bruscos.

N2

No estágio de sono N2, os movimentos oculares lentos vistos no N1 cessam. As ondas cerebrais tornam-se mais lentas, com descargas ocasionais de ondas bifásicas, chamadas complexos K, e ondas rápidas chamadas fusos do sono.

N3

No estágio 3, a fase de sono profundo, é composto de ondas cerebrais de grande amplitude e baixa frequência (ondas delta – de 1 a 4 Hz) semelhantes a do coma.³⁶ É difícil despertar durante N3, por isso chamado de sono profundo. Não ocorrem movimentos oculares. Se ocorrer atividade muscular pode indicar sonambulismo. Indivíduos despertados durante o sono profundo se sentem desorientados por alguns minutos depois de acordarem.

De modo geral, o sono NREM apresenta baixa atividade cortical, declínio da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática, taxa metabólica baixa, temperatura encefálica baixa, pouca atividade muscular, mas a regulação da temperatura permanece presente.⁴⁷ Indivíduos adultos, o sono NREM encontra-se principalmente distribuído na primeira metade do período de sono, enquanto o sono REM predomina na segunda metade deste período.⁵⁰ Adultos jovens saudáveis, com ciclo vigília-sono dentro da normalidade, apresentam, aproximadamente, as seguintes proporções em relação ao tempo total de sono.

Tabela 1: Estágio do sono em relação ao tempo total de sono em adultos.

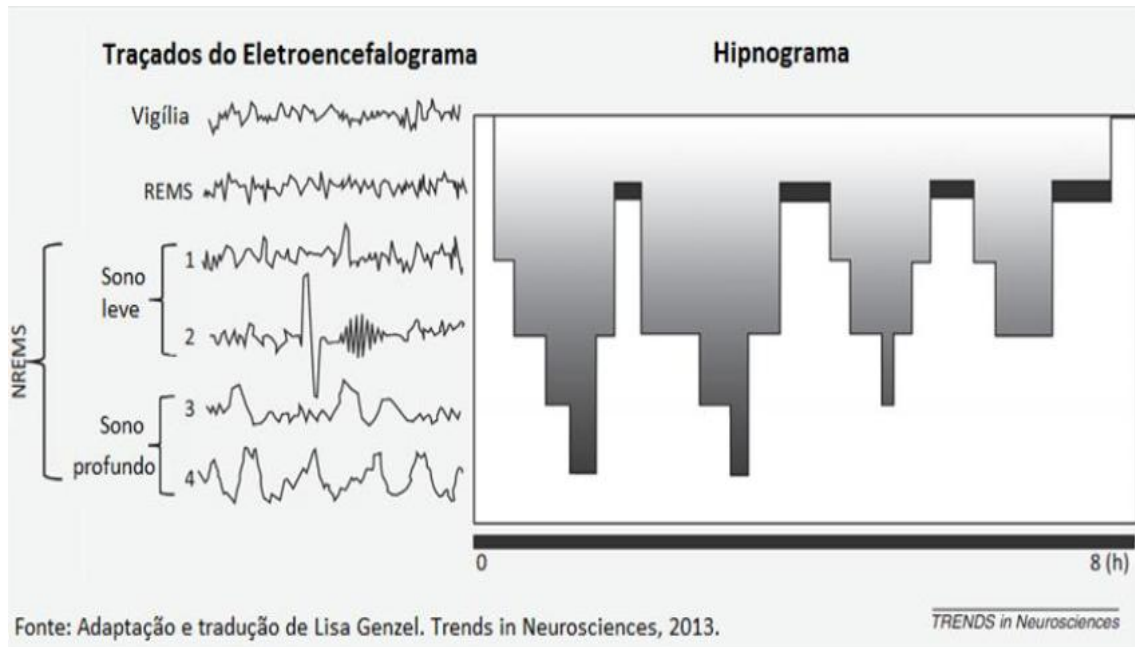
Estágios do Sono	% em relação ao tempo total de sono em adultos
N1	5-10%
N2	40-60%
N3	15-25%
Sono REM	15-25%

Fonte: Valores retirados da Academia Americana de Medicina do sono: Classificação internacional dos transtornos do sono. 2016.

As frequências de ondas cerebrais e amplitudes de EEG são usadas para diferenciar esses estágios do sono, juntamente com outros ritmos biológicos, incluindo movimentos oculares e movimentos musculares durante o sono.⁴¹

No hipnograma abaixo, é possível observar a distribuição dos estágios e fases do sono ao longo de uma noite. O EEG permite identificar os traçados típicos de cada fase do ciclo do sono. Na primeira metade da noite ocorrem mais episódios de sono de ondas lentas (N3), em que há uma diminuição e maior sincronização na atividade elétrica cerebral. Na segunda metade da noite mais episódios de REM, que, ao contrário do sono NREM, apresenta ritmos elétricos mais rápidos e dessincronizados.⁴⁸

Figura 2: Hipnograma. Representação gráfica da arquitetura do sono.



Os critérios comportamentais para o estado do sono também incluem redução da capacidade de resposta para estímulos externos, diminuição do tônus muscular periférico e sinais comportamentais, como por exemplo, a postura específica do sono e fechamento de olhos.⁴⁹

A fase do sono REM é caracterizada pela presença de sonhos,⁵⁰ pelos eventos fásicos (que incluem os movimentos oculares rápidos, abalos musculares ou mioclonias, e ondas ponto-genículo-occipitais) e tônicos (atonia muscular esquelética e dessincronização do eletroencefalograma cortical, ou seja, ondas de baixa amplitude, alta frequência e alternância de valores cardiorrespiratórios).^{26, 51, 74} Estudos demonstram que o tronco encefálico,

particularmente a formação reticular pontina lateral e bulbar medial, é a área responsável pela geração do sono REM.^{51, 52}

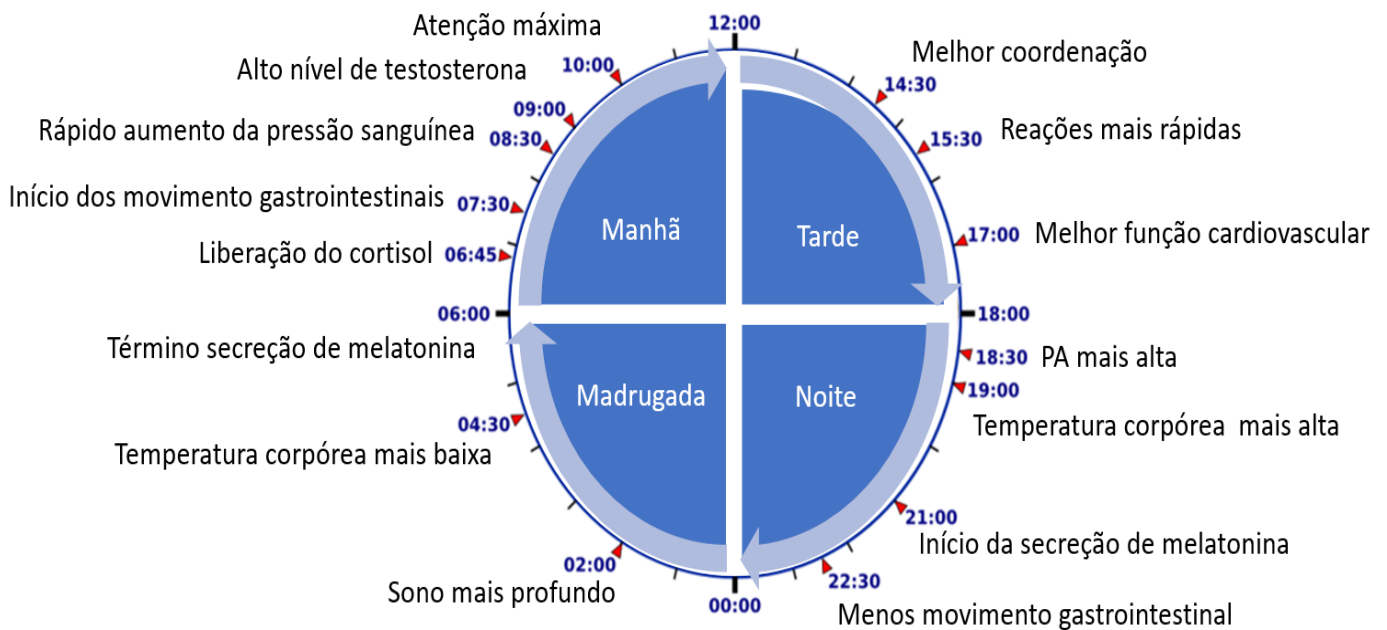
Em contrapartida ao sono REM, existe o sono NREM, denominado sono sincronizado, pois há potencial elétrico rítmico inibitório-excitatório, gerado por neurônios talâmicos e corticais, formando ondas sincronizadas de alta amplitude e baixa frequência.^{41, 51, 52} Esta fase do sono é subdividida em quatro estágios conforme o aumento de sua profundidade.⁴¹

O sono se caracteriza pela progressão do estágio 1 para o estágio 3 do sono NREM. Depois de aproximadamente 70-80 minutos, o indivíduo retorna brevemente para os estágios 3 ou 2, e então entra na primeira fase do sono REM da noite, que dura aproximadamente 5-10 minutos. A duração do ciclo representado pelo início do sono NREM até o final da primeira fase de sono REM é de aproximadamente 90-110 minutos. Este ciclo sono NREM/REM é repetido de 4 a 6 vezes durante a noite. Nos ciclos sucessivos a duração dos estágios 3 e 4 do sono NREM diminuem à medida que a duração da fase REM aumenta.^{47, 53}

Ritmo circadiano

O ritmo circadiano ou ciclo sono-vigília é gerado pelo núcleo supraquiasmático, geralmente vinculado às oscilações na temperatura e ao ciclo claro-escuro geofísico.⁵⁴ Esse ciclo está envolvido com diversos aspectos da complexa fisiologia dos seres vivos. Todos os organismos multicelulares, incluindo os humanos, utilizam esse tipo de mecanismo para controlar os ritmos circadianos.³³ Uma grande proporção dos genes humanos é regulada pelo relógio biológico e, conseqüentemente, um ritmo circadiano cuidadosamente calibrado adapta nossa fisiologia a diferentes fases do dia.^{33, 34} Em seres humanos normalmente, o período de sono ocorre durante a noite e geralmente é único.

Figura 3: Ciclo circadiano e as alterações fisiológicas de acordo com as fases do dia.



Fonte: Dados da Academia Americana de Medicina do sono, 2015.⁵⁵

Em 2017, o prêmio Nobel foi destinado aos pesquisadores que descobriram os mecanismos moleculares por trás do relógio biológico, que regula os padrões de sono, definem humor e controlam a liberação de hormônio, a pressão sanguínea e a temperatura corporal.³⁴

O sono é importante para o bem-estar, restauração mental e física. Os distúrbios do sono afetam negativamente a qualidade de vida.⁴¹ Estudos ressaltam que a privação do sono é danosa aos indivíduos.³¹ Aqueles que sofrem com sono insuficiente, estão vulneráveis a depressão, ansiedade e irritabilidade. Além disso, têm dificuldade em desempenhar tarefas relacionadas com memória⁵⁶ e raciocínio lógico.⁵⁷ Estão predispostos a acidentes de trabalho ou de viação. A fadiga do motorista é responsável por cerca de 100.000 acidentes com veículos motorizados e 1500 mortes por ano.⁵⁸ Melhor gerenciamento de problemas relacionados ao sono pode melhorar a saúde e a qualidade de vida desses pacientes.^{59, 60}

Entre os transtornos do sono, a apneia obstrutiva do sono (AOS) representa uma limitação para alcance de uma percepção satisfatória qualidade de vida. Essa limitação ocasionada pela apneia se deve, provavelmente, às suas consequências como o aumento de morbidades,⁶¹ incapacidade física decorrentes de acidentes ocupacionais e automobilísticos,⁶² sonolência e cansaço excessivos,⁶³ distúrbios de humor,⁶⁴ entre outros.

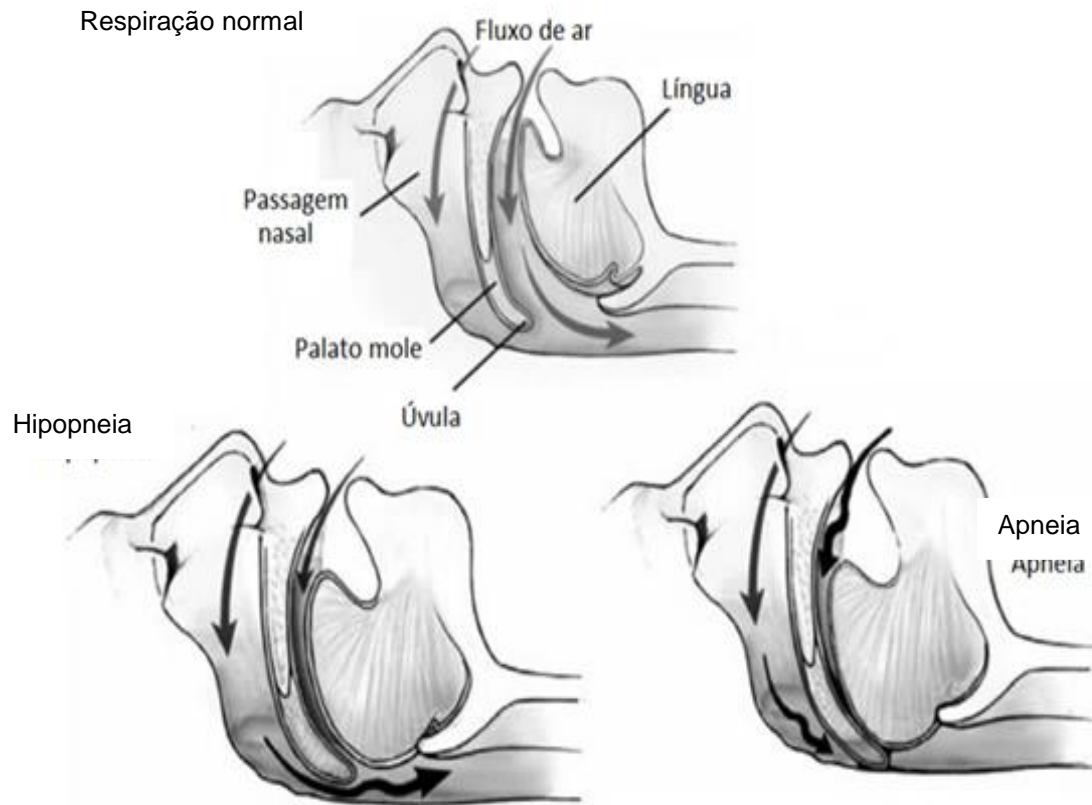
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Dentre os transtornos respiratórios relacionados ao sono, a apneia do sono é um distúrbio caracterizado pela interrupção da respiração durante o sono.⁶⁵ Ocorre geralmente em associação com alterações primárias anatômicas das vias aéreas superiores,⁶⁶ obesidade,⁶⁷ perda do tônus muscular devido ao envelhecimento,⁶⁸ além de interferirem no bem-estar, autoestima e qualidade de vida dos indivíduos.⁶⁹ Apneia do sono pode ser de classificada pela origem: Central ou obstrutiva.⁵ A apneia central, prevalente em indivíduos com insuficiência cardíaca,^{70, 71} é causada por disfunção dos centros neurais reguladores da respiração, no sistema nervoso central, resultando uma falha nos movimentos torácicos e abdominais.^{72, 73}

A apneia é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. É manifestada com redução parcial (hipopneia) ou cessação completa (apneia) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios.

A falta de uma ventilação adequada resulta em dessaturação da oxiemoglobina maior que 3% e/ou de despertares no eletroencefalograma.^{74, 75,}
⁷⁶ Em casos de eventos prolongados, em hipercapnia, ocorre despertares que levam à fragmentação do sono. A hipoxemia, a hipercapnia e as catecolaminas ocasionadas por essa desordem são fatores potenciais para o desenvolvimento da hipertensão.⁷⁷

Figura 4: Fluxo aéreo normal, parcial e obstrução completa das vias aéreas superiores.



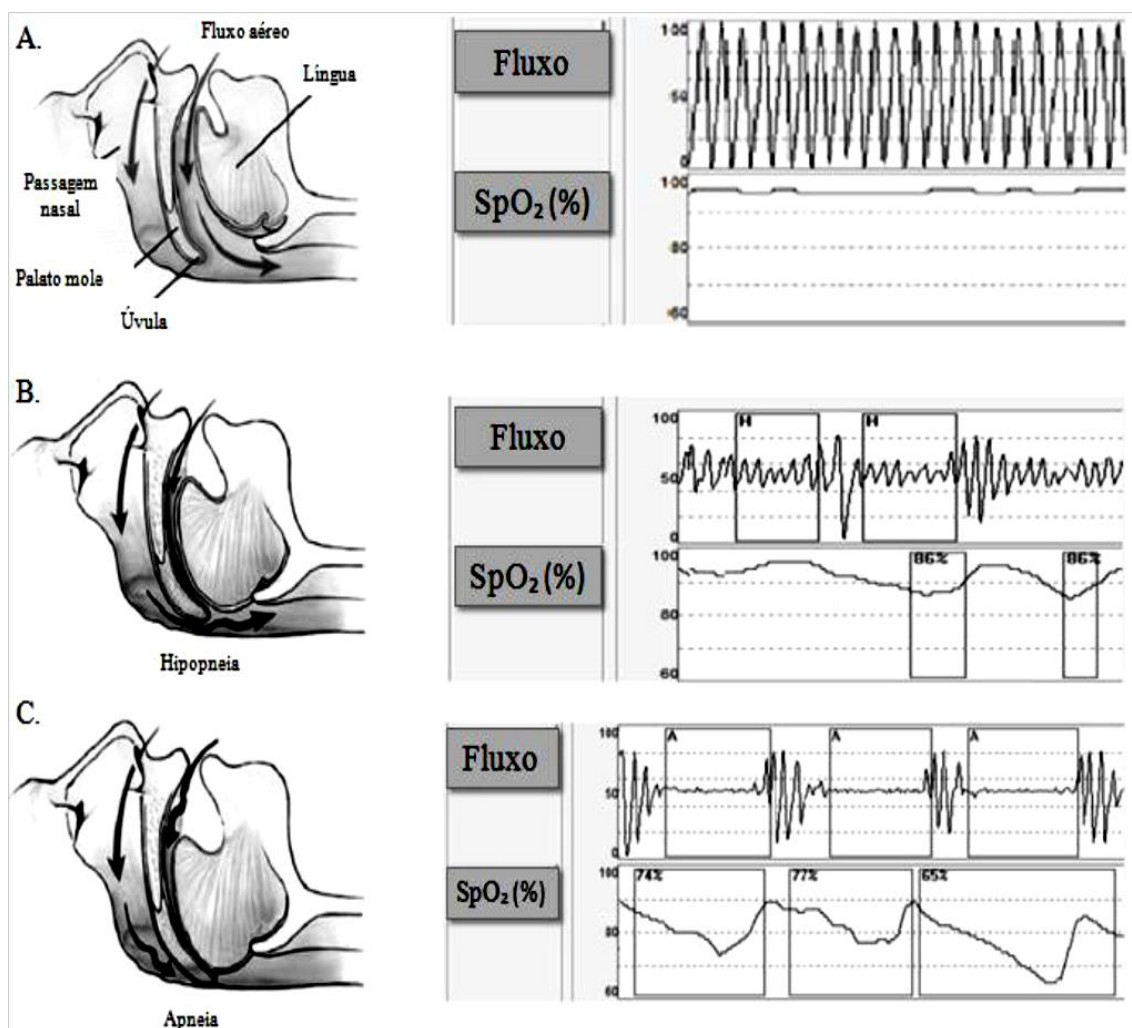
Fonte: Tradução e adaptado de Virend K. Somers, David P. White, Raouf Amin, et al. Sleep apnea and Cardiovascular disease. *Circulation*, 2008.⁷⁸

Na figura acima, observar-se o comprometimento do fluxo de ar quando comparado à respiração normal. A obstrução parcial e completa das vias aéreas, resulta em hipopneia e apneia, respectivamente. Eventos de perturbação respiratória são interrompidos pelo despertar, permitindo o retorno da ventilação e a normalização da oxigenação arterial.

Apesar da apneia e hipopneia serem diferentes no grau de obstrução da faringe, apresentam a fisiopatologia e o impacto clínico de forma semelhante.^{74,}

⁷⁹ O distúrbio é usualmente associado ao ronco alto, embora nem todos que roncam tenham apneia.⁸⁰ O ronco não associado a apneia é chamado ronco primário.⁸¹

Figura 5: Fluxo aéreo e saturação em casos de respiração normal, hipopneia e apneia, respectivamente.



A figura (A) ilustra a estrutura do fluxo aéreo da via superior a e o traçado da polissonografia normal. Durante o sono, devido ao relaxamento da musculatura da faringe, pode ocorrer a obstrução parcial do fluxo aéreo, acompanhada de queda de saturação (B) a hipopneia visualizada na polissonografia como redução de mais de 50% do fluxo aéreo, ou obstrução completa (C), como redução do fluxo aéreo inferior a 10% do normal. Adaptado de Somers et al. *Circulation*, 2008.⁷⁸

O despertar relacionado ao esforço respiratório durante o sono é chamado de RERA, do inglês “*Respiratory Effort-Related Arousal*”. O RERA é considerado estágio inicial para evoluir para a apneia do sono. Na maior parte da literatura sobre AOS, a gravidade da doença é determinada pelo índice de

apneias e hipopneias (IAH). Mais recentemente, com a inclusão do RERA entre os eventos de respiração perturbada, se utiliza também o índice de distúrbio respiratório (IDR). A classificação da apneia é obtida por meio do IAH, dividindo número total de apneias e hipopneias pelo número de horas de sono, conforme tabela abaixo.

Tabela 2: Classificação de gravidade de apneia obstrutiva do sono.

CLASSIFICAÇÃO	ÍNDICE DE APNEIAS E HIPOPNEIAS (IAH)
Normal	Até 5
Leve	Entre 5 - 15
Moderada	15-30
Grave	>30

Adaptação: Academia Americana do Sono. Classificação internacional de transtornos do sono. 2017.⁸²

Aproximadamente um em cada cinco adultos tem pelo menos uma apneia leve e um em 15 tem apneia moderada ou grave.⁷⁸ No entanto, mais de 85% dos pacientes com AOS clinicamente significativa e tratável nunca foram diagnosticados.^{38, 83, 84}

Quando se incluem os RERAs na avaliação da perturbação do sono, pacientes com IDR maior que cinco eventos/hora são considerados com transtorno respiratório do sono.

As consequências da AOS não tratada são abrangentes e são postuladas como resultado do sono fragmentado, hipóxia intermitente e hipercapnia, balanços de pressão intratorácica e aumento da atividade nervosa

simpática que acompanha a respiração desordenada durante o sono. Indivíduos com AOS, muitas vezes, se sentem sonolentos, cansados e com sono durante o dia. Podem sofrer deficiências na vigiância, concentração, função cognitiva, interações sociais e qualidade de vida. Estes declínios na função diurna podem se traduzir em taxas mais altas de acidentes de trabalho e de veículos motorizados.⁸⁵ Indivíduos com apneia grave não tratada possuem probabilidade duas a três vezes maior de sofrer acidentes automobilísticos do que a população em geral.⁷ Além disso, possuem maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo pressão arterial de difícil controle, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e acidentes vasculares cerebrais.⁸⁶ A AOS também está associada à desregulação metabólica, afetando o controle da glicose e o risco de diabetes.⁸⁷

A AOS não diagnosticada e não tratada gera custo significativo no sistema de saúde, pelo aumento da sua utilização.⁸⁸ Devido às alterações destacadas, aumenta a importância do diagnóstico precoce desse transtorno comum. O tratamento mostrou melhorar a qualidade de vida, reduzir as taxas de acidentes com veículos motorizados e reduzir o risco de doenças crônicas.⁸⁹ Há também dados que mostram diminuição na utilização e custo no sistema de saúde após o diagnóstico e tratamento de AOS.⁹⁰

Os indivíduos com AOS também podem ter outros distúrbios do sono relacionados ou não com AOS. A insônia é frequente em pacientes com AOS.⁹¹ Portanto, quando se suspeita de AOS, uma avaliação do sono é importante para garantir o teste de diagnóstico apropriado é realizado, bem como outras queixas de dormir.

Epidemiologia

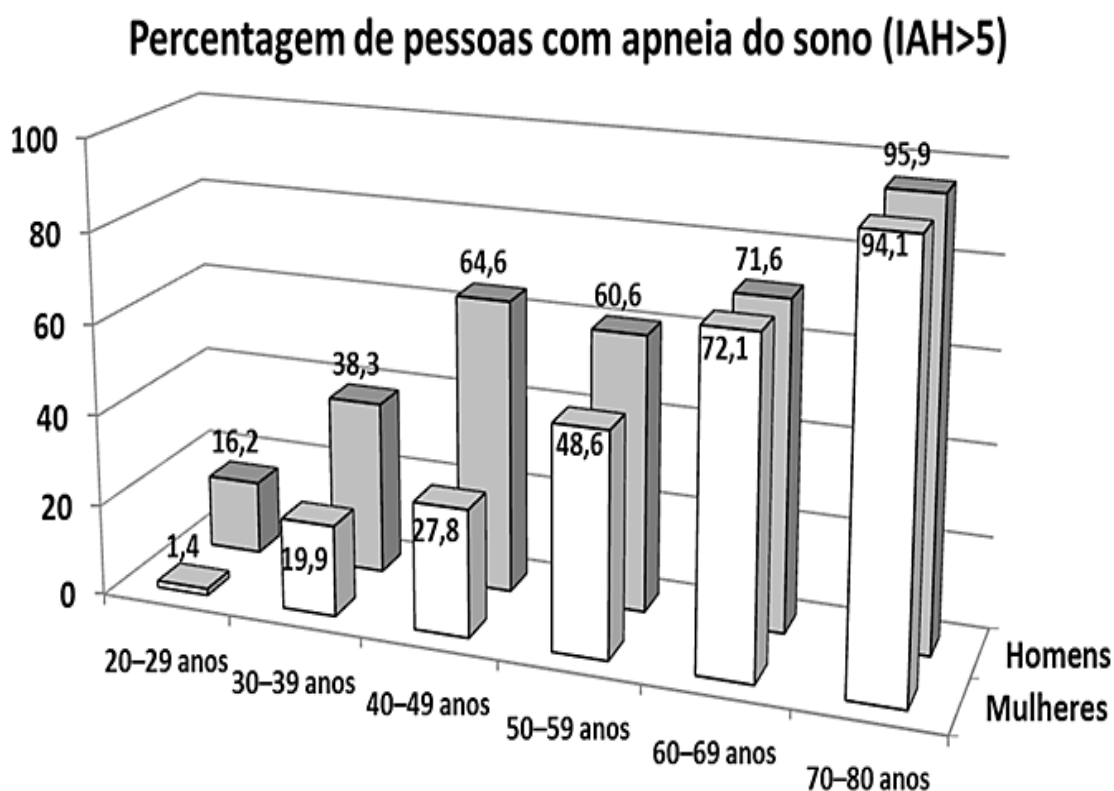
A prevalência de AOS varia significativamente com base na população em estudo e como a AOS é definida, por exemplo, método de teste, critérios de pontuação utilizados e limiar do índice de apneia e hipopneia (IAH). Em um estudo populacional realizado nos EUA, a prevalência de AOS foi estimada em 14% dos homens e 5% das mulheres, utilizando os limites de gravidade da Academia Americana do Sono, combinados a sintomas clínicos para diagnosticar a doença.⁹² A AOS pode afetar proporção maior da população do que indicada por esses números, pois a definição do IAH utilizada neste estudo foi restritiva e não considerou hipopneias que perturbam o sono sem dessaturação de oxigênio. Além disso, a estimativa excluiu os indivíduos com IAH elevado sem sonolência, mas que podem, no entanto, estar em risco de consequências adversas, como doença cardiovascular.

Em algumas populações, a prevalência de AOS é substancialmente maior. Pacientes avaliados para cirurgia bariátrica (intervalo estimado de 70% a 80%)⁹³ ou em pacientes que tiveram uma isquemia cerebral transitória ou acidente vascular cerebral (intervalo estimado de 60% a 70%).⁹⁴

Em São Paulo foi realizado estudo populacional, cujo objetivo era estimar a prevalência de AOS na população. A amostra foi composta por 1042 indivíduos, na faixa etária dos 20 aos 80 anos (média 42±14 anos). Os dados mostraram que apneia do sono esteve presente em 32% da população. Os homens representavam 45% e os participantes com IMC>25 kg/m² eram 60%. O sexo masculino apresentou prevalência de 41% e o feminino de 26%. Na população com idade entre 70 e 79 anos, a prevalência foi maior, 96% nos homens e 94% nas mulheres. Apneia do sono apresentou associação

independente com sexo masculino, obesidade, idade avançada e menopausa. Estes resultados reforçam a afirmação de que AOS está entre os maiores problemas de saúde pública.⁹⁵

Gráfico 1: Prevalência de apneia do sono na população de São Paulo por sexo e idade.



Tufik S, et al. Síndrome da apneia obstrutiva do sono no estudo epidemiológico do sono em São Paulo. Sleep Med. 2010.³⁸

Por ser, como visto, doença de prevalência elevada, a AOS é relevante devido as sérias consequências, além de simplesmente ronco e cansaço. Pesquisa epidemiológica indica que a apneia obstrutiva do sono é associada a aumentos na incidência e progressão de doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial.⁹⁶ Múltiplos

mecanismos foram identificados pelo qual os distúrbios do sono afetam negativamente a estrutura e função cardiovasculares. Independente do ajuste dos dados para índice de massa corporal (IMC), circunferência do pescoço e cintura, idade, sexo e uso semanal de álcool e cigarros, a chance de ser hipertenso quando se tem apneia aumenta conforme o IAH.⁹⁷ Este achado sugere que a AOS seja fator de risco para hipertensão e consequente morbidade cardiovascular.^{69,97} Adicionalmente, a apneia está associada a desfechos cardiovasculares negativos,^{98,99,100} e altera a qualidade de vida¹⁰¹ com alto impacto nos custos de saúde.⁶⁹

Diagnostico

A apneia pode ser diagnosticada com base nos sinais e sintomas (ronco, apneias testemunhadas ou observadas, paciente ofegante, sonolência excessiva diurna, história na família, amigdalectomia prévia e sono não restaurador) no exame físico (aumento da circunferência do pescoço)¹⁰² e com a polissonografia (exame padrão-áureo para o diagnóstico).^{102, 103, 104}

A obesidade predispõe o risco para apneia do sono, provavelmente pela diminuição do tamanho da via aérea faríngea ocasionada pelo aumento do peso.⁷⁷ A polissonografia é o exame utilizado para definir os diferentes estágios fisiológicos do sono e para o diagnóstico de vários tipos de distúrbios relacionados ao sono, entre eles a narcolepsia, síndrome das pernas inquietas, distúrbio de comportamento REM, parassonias e apneia do sono.¹⁰⁵

Para realização do exame, há necessidade de o indivíduo permanecer em laboratório para ser monitorizado. O exame revela o desempenho

respiratório e quantifica o número de apneias/hipopneias durante o sono, considerando o fluxo aéreo, os movimentos torácico-abdominais e a saturação de oxigênio. A polissonografia inclui um número mínimo de onze canais, incluindo o EEG, eletromiograma (EMG), eletro-oculograma (EOG), a saturação de oxigênio (SpO2) e um canal de ECG. Dados multicanais são gravados, simultaneamente em um papel gráfico de movimento contínuo e em um sistema de computador para análise e visualização.¹⁰⁶

Tratamento

As estratégias de tratamento estão relacionadas com a classificação da gravidade da OSA. As opções mais simples para tratamento da apneia incluem abstinência de álcool e sedativos, higiene do sono, desobstrução nasal e terapia posicional. Redução de peso por meio de dietas hipocalóricas, também é maneira efetiva de reduzir a gravidade da apneia, melhorar a eficiência do sono e diminuir o ronco. Mudanças no estilo de vida com intuito de adquirir peso adequado, hábitos alimentares saudáveis e rotina de atividade física, são passos a serem seguidos por portadores de AOS.^{107, 108}

A correção cirúrgica pode ser considerada para tratamento da AOS. Em pacientes com anormalidades anatômicas como retrognatismo severo, utiliza-se distração osteogênica para avanço mandibular,^{109, 110, 111} tonsilectomia para casos em que a apneia é gerada por hipertrofia tonsilar.^{112,113} Traqueostomia também pode ser utilizada em alguns casos.¹¹⁴

Indivíduos com apneia de maior gravidade podem necessitar do uso de aparelhos ou cirurgia para corrigir a obstrução. Dentre os tratamentos da

apneia o aparelho intra-oral, utilizados apenas durante o sono, é uma alternativa bem tolerada pelos pacientes. Quando preso aos dentes, avança a mandíbula e língua, ampliando o espaço retrofaríngeo. A utilização destes dispositivos reduz o IAH, o ronco e a sonolência diurna.¹¹⁵ Os aparelhos são de fácil manuseio.

Aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (*Continuous positive airway pressure* – CPAP) foram introduzidos por Sullivan em 1981.³² O aparelho consiste num rotor de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. A máscara pode ser nasal ou oronasal e garante que a pressão positiva mantenha aberta a faringe. A pressão é ajustada individualmente entre 4 e 20 cm de H₂O para manter a faringe permeável e eliminar eventos respiratórios como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.^{116, 117, 118}

A eficiência, porém, depende da adesão do paciente ao tratamento. O equipamento deve ser usado todas as noites, a noite inteira, com a pressão correta para eliminar eventos. Mesmo com adesão parcial, o CPAP reduz a sonolência, sintomas neurocognitivos e a pressão arterial.^{119, 120}

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (hipertensão) é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos, definida pela pressão sistólica igual ou maior que 130 mm Hg, e/ou pressão diastólica igual ou maior que 80 mm Hg.¹²¹ Atualmente são recomendados valores pressóricos abaixo de 130/80 mm Hg para todos os pacientes com doenças cardiovasculares, doenças renais ou diabetes mellitus.^{122,123} O risco de doenças cardiovasculares é duplicado a cada acréscimo de 20/10 mm Hg na PA a partir de 115/75 mm Hg.¹²⁴

Tabela 3: Categoria de pressão arterial em adultos.

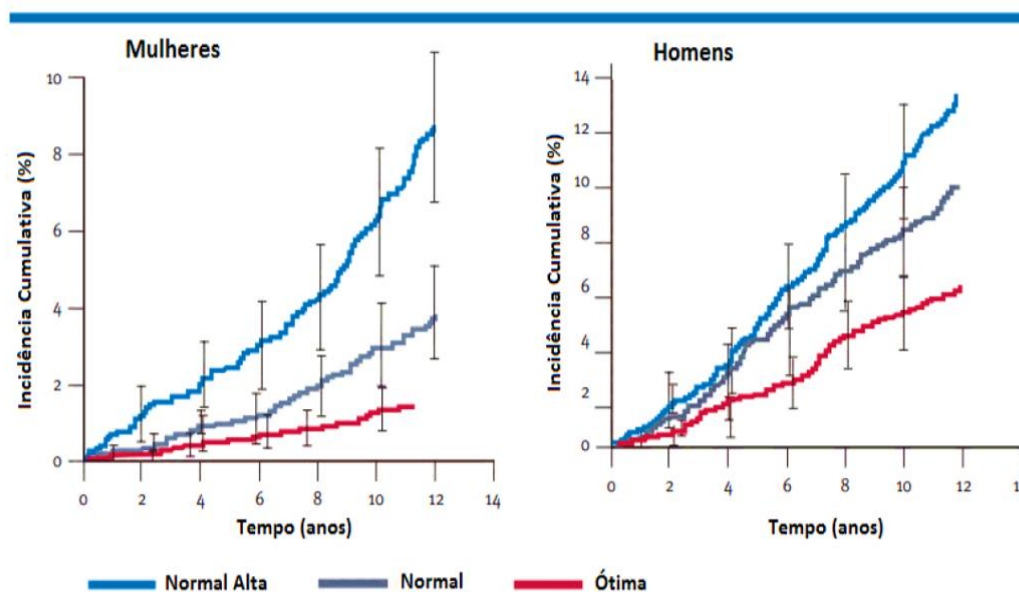
Classificação	mm Hg
Normal	< 120/80
Alterada	≥ 120/80

Fuchs, Flavio. (2018) Essenciais da Hipertensão: O paradigma 120/80.¹²²

Os indivíduos com PAS e PAD em 2 categorias devem ser designados para a categoria de PA mais alta. A hipertensão é baseada em uma média de ≥2 leituras cuidadosas obtidas em ≥2 ocasiões.

Estima-se que a hipertensão seja responsável por 7,5 milhões de mortes e 12,8% de todas as causas de morte no mundo por ano.¹²⁵ Em 2010, foi a principal causa de morte no mundo.^{126, 127} É um importante desafio para a saúde pública,^{128, 129} e sua prevalência atinge mais de 40% da população mundial.¹²⁵ A hipertensão é considerada fator de risco, associada de forma independente a eventos como morte súbita, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica fatal e não fatal.^{130, 131, 132, 133, 134}

Gráfico 2: Impacto da pressão alta no risco de doença cardiovascular em mulheres e homens.



Fonte: Tradução e adaptação de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The JNC 7 Report. JAMA 2013.

Os Estados Unidos apresentaram mais mortes por doenças cardiovasculares do que qualquer outro fator de risco de doenças cardiovasculares modificável.¹³⁵ Apesar de terem intervenções eficazes, a

hipertensão e o tabagismo são responsáveis pelo maior número de mortes nos EUA.¹³⁵ No Brasil, a hipertensão afeta 32,5% (36 milhões) dos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular.^{136 , 137} Junto com a diabetes, suas complicações (cardíaca, renal e acidente vascular cerebral) têm alto impacto na perda de produtividade do trabalho e na renda familiar, estimada em US \$ 4,18 bilhões de 2006 a 2015.¹³⁸

A hipertensão é classificada em primária ou essencial e em secundária.¹²⁴ A hipertensão primária não tem causa identificável, correspondendo a 90 a 95% dos casos.¹²⁴ Os fatores de risco para a hipertensão estão relacionados a idade avançada, etnia africana, sobrepeso, excesso de ingestão de sal e álcool, sedentarismo, genética, fatores socioeconômicos.^{139 , 140 , 141 , 142 , 143 , 144} Os restantes cinco a dez por cento correspondem a hipertensão arterial secundária. Conforme quadro abaixo, seguem as causas identificáveis para hipertensão.

Quadro 2: Causas identificáveis de hipertensão secundária

Apneia Obstrutiva do Sono

Doença Renal Crônica

Coartação da Aorta

Síndrome de Cushing (Induzida por medicamentos)

Uropatia obstrutiva

Feocromocitoma

Hipertensão Renovascular

Doença da Tireoide ou Paratireoide

Fonte: Tradução e adaptação de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The JNC 7 Report. JAMA. 2013

A hipertensão resistente é definida por valores sustentados da pressão arterial acima das metas desejáveis com o uso de três anti-hipertensivos em doses ideais, incluindo diurético.¹²¹ Indivíduos cuja pressão é controlada com mais de quatro anti-hipertensivos, são classificados com hipertensão resistente.¹⁴⁵ Tal classificação, não deve ser confundida com hipertensão não controlada. O não controle dos valores pressóricos podem estar associados a má adesão ao tratamento ou esquemas terapêuticos não apropriados, ou presença do efeito do avental branco.¹⁴⁶

Entre as causas mais comuns de hipertensão resistente está a apneia do sono.^{147, 148, 149, 150, 151, 152, 153} A apneia do sono tem prevalência de 71% nos pacientes com hipertensão resistente e de 38% nos pacientes com hipertensão controlada.¹⁵⁴ Pacientes identificados como resistentes tem características de alto risco como doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, e disfunção renal subjacente.¹⁵⁵ É necessário avaliar esses riscos em indivíduos com valores pressóricos não controlados (Hipertensão não controlada), intervindo sobre o tratamento e/ou adesão medicamentosa.¹⁵⁶

Transtornos do sono são prevalentes na população em geral e tem sido associada a pressão arterial cronicamente elevada.¹⁵⁷ Dados provenientes de estudo de coorte sugerem que o risco e a prevalência do aumento da hipertensão sejam diretamente proporcionais a gravidade da AOS.^{158,159, 160, 161, 162, 163, 164, 165}

Revisão sistemática de 42 estudos publicados entre 1966 e 2013 relatou uma prevalência de AOS de 50% (IAH \geq 10 ou 15 eventos por hora) em pacientes encaminhados para laboratórios do sono.¹⁶⁶ Estudos demonstraram que 30 a 40% dos pacientes hipertensos têm AOS, e 50% dos pacientes com

AOS têm histórico de hipertensão.^{78, 167, 168, 169} Esses achados destacam que AOS e hipertensão são comuns e geralmente coexiste. Entre os pacientes com hipertensão resistente, a prevalência de AOS é especialmente alta.^{172,170} Em uma avaliação prospectiva de 109 pacientes com diagnóstico de hipertensão resistente, encontrou uma prevalência geral de AOS de 77% (IAH >5 eventos por hora).¹⁷¹ Achados similares foram relatados com base em uma análise prospectiva de 41 pacientes com hipertensão arterial resistente, dentre os quais 83% apresentaram AOS (AHI \geq 10 eventos por hora).¹⁷² Estudo espanhol relatou uma alta prevalência de AOS (AHI \geq 30 eventos por hora) em pacientes com hipertensão resistente.¹⁷³ Além destes estudos, a avaliação sistemática de 125 pacientes com hipertensão resistente encontrou que AOS moderada/grave (AHI >15 eventos por hora) foi a causa identificável mais comum de hipertensão presente em 64% dos pacientes.¹⁷⁴ Mais recentemente, foram analisados 422 pacientes hipertensos resistentes e identificou-se prevalência geral de AOS (>5 episódios de AHI por hora) e AOS moderada a grave (AHI >15 eventos por hora) de 82,2 e 55,5%, respectivamente.¹⁷⁵

Diagnóstico

Indivíduos com suspeita clínica de hipertensão não controlada tem diagnóstico estabelecido por exame clínico e pela realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).^{121, 124, 125} A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. Este

monitoramento é importante para estabelecer estratégias terapêuticas e prognósticas para cada paciente.¹⁷⁶

Diversos estudos demonstraram a superioridade do método em prever eventos cardiovasculares em comparação à medida eventual da pressão arterial.^{177, 178}

Pacientes com hipertensão resistente devem ser investigados sistematicamente para confirmar ou excluir o diagnóstico de apneia. Em condições normais, ocorre um declínio de cerca de 10% da pressão arterial durante o sono.¹⁷⁹ Descenso do sono inferior a 10% ou ausente é considerado anormal. Este padrão tem sido correlacionado com um pior prognóstico cardiovascular em relação aos indivíduos que apresentam o descenso noturno.¹⁸⁰

As principais indicações da monitorização ambulatorial da pressão arterial:¹²⁴

- Hipertensão de consultório ou “do avental branco”.
- Avaliação da hipertensão arterial resistente.
- Suspeita de episódios de hipotensão arterial sintomática.
- Avaliação da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva.

Tratamento e prevenção

O objetivo do tratamento para indivíduos hipertensos é a redução dos valores pressóricos e mantê-los estabilizados dentro dos limites propostos. Embora o controle efetivo da pressão arterial possa ser alcançado pelos pacientes hipertensos, a maioria fará uso de duas ou mais drogas anti-hipertensivas.^{181,182,183} Falha na prescrição, sedentarismo, doses inadequadas

de anti-hipertensivo ou combinações de drogas equivocadas, podem resultar na falta do controle adequado da pressão arterial.¹²⁴

Os benefícios da redução da pressão arterial, avaliados por ensaios clínicos, enfatizam que o uso correto e contínuo da terapia anti-hipertensiva está associada com redução da incidência de acidente vascular cerebral,¹⁸⁴ com média de 35-40%; infarto agudo do miocárdio,¹⁸⁵ com média de 20 a 25%; e insuficiência cardíaca, com média > 50 por cento.¹⁸⁶ Estima-se que em pacientes com hipertensão em estágio 1 e fatores de risco cardiovascular adicionais, que alcançarem redução de 12 mm Hg na PAS sobre 10 anos, evitarão 1 morte por cada 11 pacientes tratado.¹⁸⁷

Modificações de estilo de vida, adotando hábitos saudáveis são necessários para prevenção da hipertensão e é parte indispensável para controle de valores pressóricos de indivíduos com diagnóstico esclarecido.¹⁸⁸ Perda de peso (4,5 kg) reduz a PA e /ou previne a hipertensão de indivíduos com excesso de peso. O ideal é manter o peso corporal normal, conforme o índice de massa corpórea indicado ($\text{peso} \leq 25\text{Kg/m}^2$).^{189, 190} A PA também é beneficiada pela adoção dieta DASH, do inglês *Dietary Approaches to Stop Hypertension*.¹⁹¹ Esta dieta é rica alimentos que contêm potássio e cálcio em frutas e legumes e deve-se consumir produtos lácteos com baixo teor de colesterol e gordura saturada.¹⁹² O teor de sódio dietético deve ser reduzido a não mais de 100 mmol por dia (2,4 g de sódio).^{191, 192, 193} Atividade física aeróbica regular é recomendado para o tratamento. Caminhar por 30 minutos, três vezes por semana.^{194, 195} A ingestão de álcool deve ser limitada a não mais de 1 oz (30 mL) de etanol.¹⁹⁶

Estas modificações no estilo de vida reduzem a PA. Prevenir a incidência de hipertensão, adotando hábitos saudáveis e realizando corretamente a adesão medicamentosa, reduzem o risco de doenças cardiovasculares. Em indivíduos que consomem 1.600 mg de sódio e se adaptam à da dieta DASH, estas medidas têm efeito na PA semelhantes a terapia anti-hipertensiva.¹⁹¹ Combinações de duas (ou mais) mudanças no estilo de vida podem conseguir ainda melhores resultados.¹⁹⁷

Todas estratégias para o prevenção e tratamento da hipertensão, incluem políticas públicas de saúde em combinação com ações da área da saúde e meios de comunicação. O objetivo é estimular o diagnóstico precoce, o tratamento contínuo, o controle da PA, mediante o uso de mudanças de estilo de vida e/ou uso regular de medicamentos.

O foco de pesquisa recente é a avaliação da influência do CPAP em pacientes como apneia do sono com abordagem anti-hipertensiva. Mais de 30 ensaios clínicos randomizados examinaram respostas da PA no tratamento com CPAP. Esses estudos demonstraram uma redução da pressão arterial modesta, mas significativa,¹⁹⁸ especialmente naqueles com hipertensão resistente.^{199, 200} Identificou-se eficácia tanto na PA diurna como noturna, bem como PA de consultório. Ensaio controlados randomizados também avaliaram o impacto do tratamento de AOS em marcadores de risco de risco cardiovascular, como disfunção do endotélio, rigidez arterial, marcadores inflamatórios, sensibilidade à insulina, função ventricular e arritmias cardíacas.^{201, 202, 203, 204, 205} A evidência é geralmente consistente com efeito positivo do CPAP em funções vasculares e metabólicas e componentes de processo aterosclerótico.

A participação da apneia do sono na patogênese da hipertensão e os efeitos do CPAP como forma terapêutica foi revisto recentemente.²⁰⁶ A intensidade do risco para hipertensão como um todo é pequena, assim como há efeito anti-hipertensivo de CPAP no máximo discreto em hipertensos em estágio I. O benefício aparece mais consistentemente em hipertensos estágio II²⁰⁷ e em hipertensos resistentes.^{154, 208, 209, 210, 211}

A hipertensão interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes.^{212, 213} Os rótulos e o tratamento da doença levam a mudanças no estilo de vida que podem prejudicar a qualidade de vida e influenciar adesão ao tratamento. Estudos mostraram pior qualidade de vida de paciente com hipertensão comparado a população sem hipertensão.^{Erro! Indicador não definido., 214, 215, 216, 217} Em estudo transversal de base populacional, 1858 indivíduos foram avaliados os níveis pressóricos, o uso de drogas redutoras de pressão e a qualidade de vida por meio do SF-12. A subescala componente físico (CF) para participantes hipertensos e normotensos foram 49,4 (IC 48,6-50,2) e 51,06 (IC 50,4-51,7) (P = 0,01), respectivamente, e os escores da subescala componente mental (CM) foram de 49,1 (CI 47,9–50,3) e 50,5 (IC 49,6–51,2) (P = 0,06), respectivamente. Participantes com hipertensão que não aderem ao tratamento anti-hipertensivo, apresentaram maiores escores de qualidade de vida (CF 49,6; CM 51,9) do que aqueles que aderem ao tratamento (CF 45,3; CM 49,4) ou aqueles que têm a pressão controlada pelos medicamentos (CF 46,2; CM 47,7; P<0,05). Sendo assim, concluíram que indivíduos com hipertensão têm pior qualidade de vida, particularmente quando sua PA é controlada por drogas.

Consequências cardiovasculares na apneia

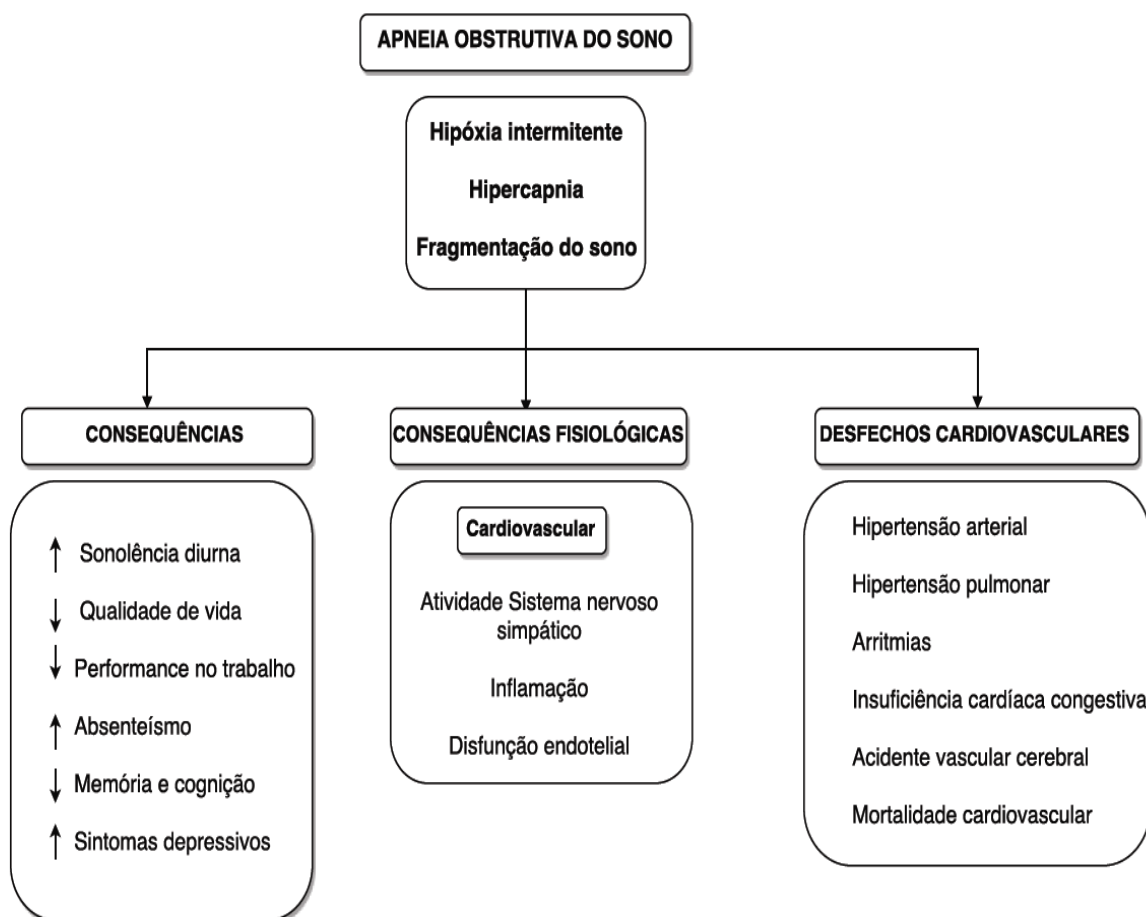
A fragmentação do sono ocasionada pela AOS está associada às alterações nos níveis da PA.^{99,100,218} A falta de ventilação alveolar adequada, geralmente resulta em dessaturação da oxiemoglobina e, em casos de eventos prolongados, em aumento progressivo da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO₂).⁸⁶ Esses eventos respiratórios são normalmente interrompidos por micro despertares. Está consolidado o papel da hipóxia intermitente cíclica e dos despertares nos danos cardiovasculares oriundos da AOS. Nesse contexto, a AOS tem sido associada a várias comorbidades cardiovasculares (Tabela 5), e a hipertensão é um dos fatores de risco cardíaco estabelecido associado a AOS. Consequentemente, a AOS foi incluída como fator independente a doenças cardiovasculares.^{219, 220, 221, 222}

Tabela 4: Prevalência da apneia obstrutiva no sono em eventos cardiovasculares.

EVENTOS CARDIOVASCULARES	PREVALÊNCIA (%)
Acidente vascular cerebral	43-91
Hipertensão	30-83
Doença renal crônica (Fase terminal)	40-60
Doença cardíaca isquêmica	30-58
Insuficiência cardíaca	12-53
Fibrilação atrial	49
Cardiomiopatia hipertrófica	40

Além da prevalência, pacientes com AOS apresentam risco elevado para diversas cardiopatias^{223,224,225} como arritmia cardíaca,^{226,227} infarto agudo do miocárdio,^{228,229} além de morte súbita^{230, 231, 232}

Figura 6: Consequências da apneia obstrutiva do sono em desfechos e cardiovasculares.



Conforme figura acima, a hipóxia intermitente, a hipercapnia e aos microdespertares, têm consequências imediatas e desfavoráveis, tais como: Aumento da sonolência diurna, diminuição no rendimento no trabalho, a ausência em eventos, piora da cognição e memória e sintomas depressivos.

Todos estes fatores prejudicam a qualidade de vida dos indivíduos. Dentre as consequências fisiológicas, as alterações cardiovasculares aumentam a atividade do sistema nervoso simpático, inflamação celular e disfunção endotelial. Entre as consequências da apneia do sono, além da hipertensão, citam-se a hipertensão arterial pulmonar, as arritmias,²³³ a insuficiência cardíaca congestiva, a cardiopatia isquêmica, além do aumento da mortalidade.

QUALIDADE DE VIDA

A palavra “qualidade” tem origem do latim e deriva de “*qualis*”, significando característica de alguma coisa no modo de ser, independente, relacionada a outros grupos, podendo ser de natureza positiva ou negativa.²³⁴ A qualidade ao se referir ao termo vida, qualidade de vida, indica algo bom, digno e positivo.²³⁵ Sua classificação é essencial para organizar definições existentes, identificando elementos comuns e fatores de destaque que influenciam seus significados.

Qualidade de vida abrange significados subjetivos que refletem conhecimentos, experiências e valores individuais e coletivos. Sua percepção está atrelada a épocas, locais e histórias diferentes, sendo, portanto, uma construção social com a marca da relatividade cultural.²³⁶ Além disso, qualidade de vida indica o nível das condições básicas e suplementares do ser humano, bem como o grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social e ambiental e à própria estética existencial.²³⁸ Pressupõe a capacidade de efetuar a síntese cultural de todos os elementos que determinada sociedade considera seu padrão de conforto e bem-estar.

Atualmente, qualidade de vida é indicada pela percepção do indivíduo sobre a liberdade de controle sobre sua própria vida, capacidade de tomada de decisões, independentemente de sua realidade e dependente de sua sensação.²³⁷ Há definições de que a qualidade de vida é dependente de sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.²³⁸

No entanto, o conceito de qualidade de vida é amplo e engloba vários aspectos de saúde,²³⁹ satisfação pessoal, felicidade,²⁴⁰ estilo de vida²⁴¹ e condição social.²⁴² No entanto, ainda há necessidade de consenso sobre definição desta temática. Esta ausência de conformidade conceitual se deve, provavelmente, ao fato de ser uma medida utilizada em diversos campos do conhecimento.²⁴³ As definições científicas de qualidade de vida, geralmente, enfatizam a satisfação geral do indivíduo com sua própria vida e os elementos de satisfação que cada um considera relevante.²⁴⁴ Estes componentes considerados satisfatórios podem ser afetados por interesses científicos e políticos.^{243,244,235}

A Organização Mundial da Saúde²⁴⁵ sintetiza o conceito de qualidade de vida como *“A percepção que um indivíduo tem sobre a sua posição na vida, dentro do contexto dos sistemas de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”*. Essa definição reflete a percepção dos indivíduos sobre a conquista de satisfação de suas necessidades e a percepção de aproveitamento das oportunidades de alcance de felicidade e auto realização, independentemente de seu estado de saúde físico ou das condições sociais e econômicas.

O tema qualidade de vida tem discussão crescente devido a importância do seu impacto na saúde e necessidade de avaliação. Este tópico é proveniente das ciências humanas e da saúde.²³⁸ A abordagem do assunto na área da saúde aumentou de importância na medida em que se passou a ter melhor controle das doenças, diminuição da mortalidade e aumento da expectativa de vida.²⁴⁵ Melhores condições de saúde e anseio em melhorá-las contribuíram para o interesse na temática qualidade de vida, a qual é considerada sinônimo ou indicador de condições relacionadas de saúde.^{246,247} O contexto histórico da qualidade de vida demonstra que o interesse e a discussão sobre a temática são recentes, com crescimento de publicações científicas nas duas últimas décadas.

A qualidade de vida parece estar associada tanto a fatores biológicos e comportamentais quanto a aspectos sociodemográficos e culturais, porém a magnitude da interferência destes fatores sobre a temática ainda é desconhecida. Atualmente qualidade de vida é um termo amplamente utilizado na área da saúde e existem duas tendências conceituais identificadas: qualidade de vida na perspectiva genérica e qualidade de vida relacionada à saúde. No primeiro caso, o conceito apresenta uma definição mais ampla, aparentemente influenciada por estudos sociológicos, sem fazer referência a disfunções ou agravos.

Quanto à avaliação da qualidade de vida, nota-se que a quantidade de instrumentos tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, tanto na perspectiva genérica quanto específica. Instrumentos que estão sendo desenvolvidos por grupos de pesquisa multicêntricos, traduzidos e validados

em diversos países, com uma perspectiva transcultural, têm apresentado boa capacidade psicométrica e recebido grande aceitação por estudiosos da área. Os indicadores de qualidade de vida medem realização financeira, moradia, cultura, aspectos sociais, emocionais, lazer, segurança, serviços médicos hospitalares, educação, capacidade funcional, aspectos físicos, grau de nocicepção, estado geral de saúde, vitalidade e saúde mental. Devido a essas amplas dimensões, a qualidade de vida necessita de instrumentos para operacionalizar sua análise.²⁴⁸

Qualidade de vida é classificada em quatro abordagens gerais: 1) Econômica, 2) Psicológica, 3) Geral/holística e 4) Biomédica). Essas quatro classificações serão abordadas a seguir.

A primeira abordagem, sobre **aspectos econômicos**, é relacionada aos indicadores sociais, dessa forma a abordagem mais ampla é a socioeconômica. O termo qualidade de vida se popularizou na década de 60 quando políticos norte-americanos o usaram como plataforma política.²⁴⁹ Discursos trazendo o tema qualidade de vida naquele momento, era recomendação para o sucesso. O presidente dos Estados Unidos, Lyndon Johnson, utilizou o termo em um discurso em 1964 na Universidade de Michigan que abordava o interesse das pessoas por uma "vida boa" ou "vida de qualidade" *"...os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam a uma nação."* Desde então, políticos têm utilizado o conceito de qualidade de vida em suas campanhas, incentivando a pesquisa sobre o tema.

As pesquisas eram realizadas para avaliar indicadores econômicos e sociais. O objetivo nesta vertente, é avaliar ascensão econômica do país,

problemas como violência e criminalidade que estão relacionadas com a riqueza econômica.²⁵⁰ Assim, os pesquisadores passaram a considerar indicadores sociais como críticos para definir o bem-estar da nação.²⁵¹

Atualmente, há várias formas de avaliar indicadores econômicos relacionados à qualidade de vida. O Índice de Desenvolvimento Humano - IDH, elaborado pelo Programadas Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD,²⁵² verifica, entre outros, indicadores relacionados ao desenvolvimento econômico – como nível de renda, produto interno bruto e nível de emprego.²⁵³ Embutida nesse indicador encontra-se a concepção de que renda, saúde e educação são três elementos fundamentais da qualidade de vida de uma população.²⁵⁴ A renda é avaliada pelo PIB real per capita; a saúde, pela esperança de vida ao nascer e a educação, pela taxa de alfabetização de adultos e taxas de matrículas nos níveis primário, secundário e terciário combinados. Renda, educação e saúde seriam atributos com igual importância como expressão das capacidades humanas.

A abordagem **Psicológica** busca indicadores subjetivos do indivíduo às suas vivências. Esta avaliação indica como as populações percebem suas próprias vidas, felicidade e satisfação pessoal.²⁵⁵ Avalia questões relacionadas ao que se tem e o que se quer ter; Padrão ideal de vida; Relação percebida entre as circunstâncias atuais e o que se espera se tornar; Percepção entre qualidade de vida atual e a melhor qualidade de vida previa; Alcançar as metas de um grupo de referência e Avaliação do indivíduo sobre o ambiente em que se está inserido.

O terceiro tipo de abordagem é a **geral** ou **holística** baseadas na premissa da multidimensionalidade da qualidade de vida. Os componentes de

avaliação diferem de acordo com seu ambiente ou contexto. Características como valores, inteligência, interesses são importantes de serem considerados. Em uma análise da qualidade de vida de forma mais ampla, saindo principalmente do reducionismo biomédico, autores abordam qualidade de vida como representação social criada a partir de parâmetros subjetivos (bem-estar, felicidade, amor, prazer, realização pessoal) e também objetivos, cujas referências são a satisfação das necessidades básicas e das necessidades criadas pelo grau de desenvolvimento econômico e social de determinada sociedade.²³⁶

Na quarta abordagem, a **biomédica**, o intuito das pesquisas na área médica é oferecer melhorias nas condições de vida dos enfermos.^{256, 257, 258} O termo qualidade de vida na literatura da saúde, está associada a significados como condições de saúde e funcionamento social.²⁵⁹ Qualidade de vida relacionada à saúde dos termos em inglês "*health related quality of life*" são conceitos relacionados à avaliação subjetiva do paciente e o impacto do estado de saúde na capacidade de se viver de modo pleno.²⁵⁷ As teorias médicas de qualidade de vida têm por base a cura e sobrevivência dos indivíduos.²⁴⁵ As intervenções médicas causam, além de efeitos terapêuticos, efeitos indesejáveis. Considerar a qualidade de vida durante o tratamento é relevante. A importância desse fato está relacionada à consciência da comunidade médica de que os tratamentos, embora estendendo a vida, podem reduzir sua qualidade, por múltiplos ou longos tratamentos e hospitalizações. O preceito médico segundo o qual os benefícios do tratamento devem ser maiores do que o sofrimento que pode ser envolvido precisa ser valorizado.²⁶⁰ Segundo evidências científicas, a contribuição da saúde para a qualidade de vida de

indivíduos ou populações, está atrelada a componentes sociais a fim de alcançar perfil elevado de saúde. Além disso, serviços médico-assistenciais de qualidade devem estar acessíveis à população.²⁴²

Na perspectiva da QV relacionada à saúde e AOS, existem características que estão associadas à piora da qualidade de vida que geram impacto negativo no cotidiano dos indivíduos. A fragmentação do sono, a hipoxemia repetitiva durante o sono, a sonolência excessiva durante o dia, a falta de concentração, a perda de memória, a depressão, a diminuição da libido e a disfunção sexual, são exemplos que podem ser citados.

A disfunção sexual é uma mudança persistente em qualquer uma das etapas do ciclo de resposta sexual.²⁶¹ Este problema tem sido subestimado e gera efeitos negativos na qualidade de vida dos indivíduos.²⁶² Em revisão sistemática foi avaliado efeito da disfunção sexual e constatou-se ser ela afetada de forma semelhante em ambos os sexos. Nas mulheres, menopausa, níveis hormonais e SaO₂ <90% são determinantes da disfunção sexual, enquanto que para os homens os fatores incluíam IMC, estado hormonal e marcadores inflamatórios. O tratamento com CPAP não apenas melhora as medidas clínicas, como a sonolência diurna excessiva, mas também a função erétil, orgástica e gera qualidade de vida.²⁶³

A depressão é um transtorno mental grave e comum com prevalência de 3,2% em indivíduos sem comorbidade e 9,3 a 23,0% em indivíduos com condições médicas crônicas.²⁶⁴ Esta condição causa alta probabilidade de curso crônico, impacto negativo na qualidade de vida e capacidade de trabalho, e forte associação com aumento do risco de suicídio.²⁶⁵ A prevalência de indivíduos com AOS e depressão é de 11-18%.²⁶⁶ A diminuição do sono

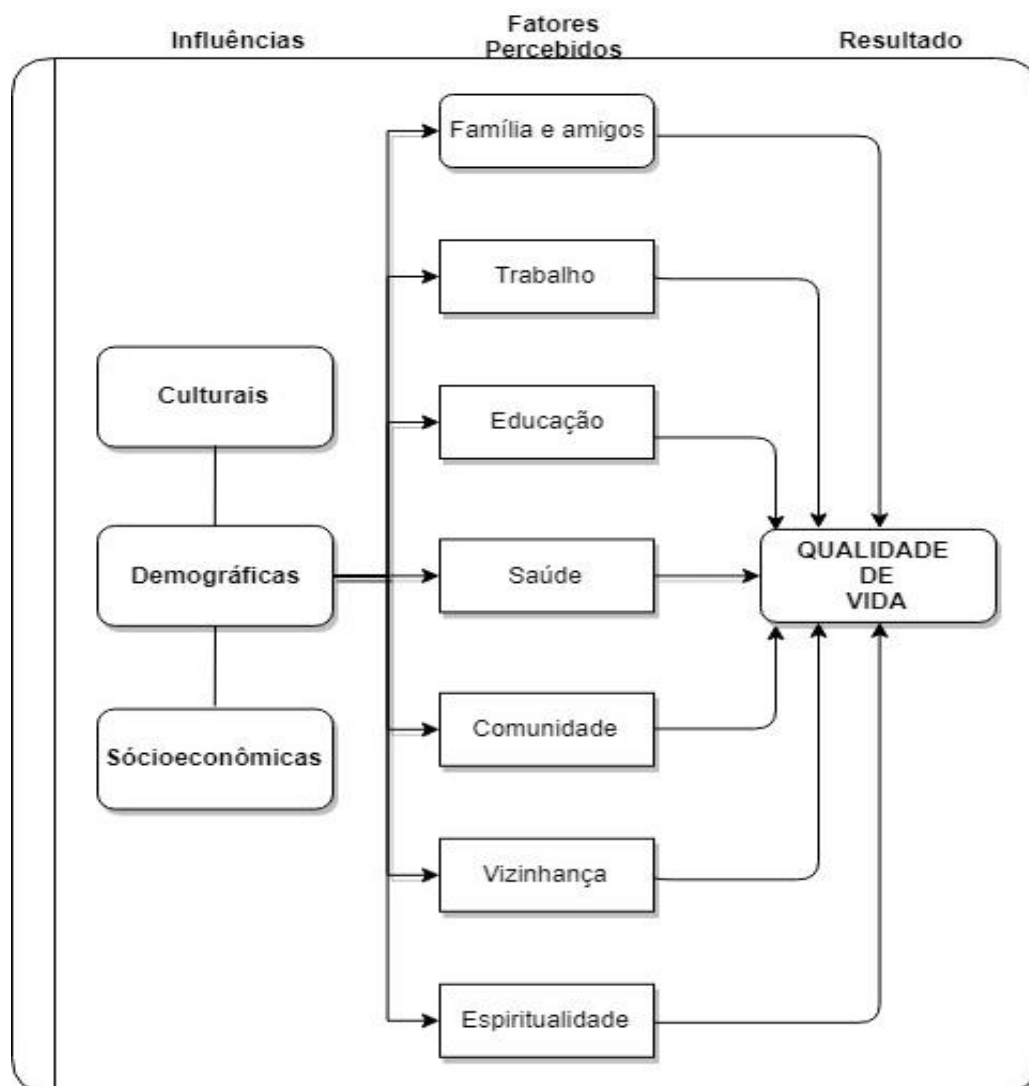
profundo, devido aos microdespertares, ocasiona sonolência diurna, e assim, sintomas depressivos, mudanças no humor, aumentando a ansiedade e irritabilidade.²⁶⁷ Em revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos que examinaram o efeito de CPAP em sintomas depressivos em pacientes com AOS. O tratamento com CPAP resultou em melhora significativamente maior nos sintomas depressivos nos dois ensaios com maior carga de depressão (meta-regressão, $p < 0,001$).²⁶⁸ Portanto, a diminuição da duração do sono profundo e uma alta proporção de duração do sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%, aumenta a sonolência diurna e os sintomas depressivos em pacientes com AOS, e assim, altera a saúde geral e a qualidade de vida.²⁶⁹

Avaliação da qualidade de vida

A AOS é associada a doenças e faz correlação com os índices negativos de qualidade de vida. Para avaliar qualidade de vida os questionários são usuais para determinar elementos muito importantes, tais como: sonolência, sintomas diurnos, sintomas noturnos, emoções e interação social.²⁷⁰ Estes instrumentos permitem explorar o efeito da doença sobre a vida do indivíduo, avaliando aspectos como as disfunções, desconfortos físicos e emocionais, contribuindo na decisão, planejamento e avaliação de determinados tipos de tratamentos. Podem ser divididos em genéricos e específicos. Os genéricos são multidimensionais, avaliam o estado de saúde de acordo com os domínios e são utilizados para mensurar qualidade de vida, independentemente da doença ou condição. Utiliza-se também em pessoas saudáveis. Além disso, permitem comparar a qualidade de vida de portadores da mesma doença, de

doenças diferentes, ou da população em geral. Contudo, pode falhar na sensibilidade para detectar aspectos particulares e específicos da qualidade de vida de determinada doença.

Figura 7: Fluxograma de qualidade de vida.



Qualidade de vida deriva dos domínios que abrangem determinado indivíduo. Cada domínio contribui para a avaliação individual de acordo com as percepções e experiências vivenciadas.

Os instrumentos específicos detectam particularidades da qualidade de vida em determinadas doenças e em relação a efeitos de tratamentos, podendo fornecer informações de relevância para o manejo dos pacientes. Inúmeras são as formas de avaliação da qualidade de vida não havendo medidas como padrão-áureo.²⁴³ É importante considerar qualidade de vida nas avaliações dos pacientes e manter discussões sobre suas formas de uso na prática clínica.

Instrumentos genéricos

Os instrumentos para avaliação da qualidade de vida variam de acordo com a abordagem e objetivos do estudo. Instrumentos genéricos como WHOQOL-100 e o *Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) foram desenvolvidos para avaliação geral da qualidade de vida relacionada à saúde. A formulação desses questionários são tentativas de padronização das medidas permitindo comparação entre estudos e culturas. Publicações sobre novos instrumentos de avaliação específicos para populações ou pessoas acometidas por quadros patológicos específicos são crescentes na literatura especializada.

Questionário de qualidade de vida (SF-36)

O questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey* (Anexo I), foi originalmente

escrito na língua inglesa norte-americana com características genéricas de avaliação da qualidade de vida.²⁷¹ No Brasil, teve sua tradução e validação cultural realizada em 1999.²⁷² O instrumento é constituído de 36 itens, fornecendo pontuação em oito dimensões da qualidade de vida: capacidade funcional (CF), limitação por aspectos físicos (AF), dor física (DF), estado geral de saúde (GS), vitalidade (VT), aspectos sociais (AS), aspectos emocionais (AE) e saúde mental (SM). Cada domínio é avaliado separadamente. A pontuação apresenta escore final de 0 a 100 pontos, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde.²⁷¹

Quadro 3: Interpretação dos domínios do questionário SF-36.

Dimensão	Sigla	Significado
Capacidade funcional (10 itens)	CF	Grau em que a falta de saúde limita as atividades físicas da vida diária, como o cuidado pessoal, caminhar, subir escadas, levantar e carregar compras, realizar esforços moderados e intensos.
Aspectos físicos (4 itens)	AF	Grau em que a falta de saúde interfere no trabalho e em outras atividades diárias, produzindo, como consequência, um rendimento menor do que o desejado, ou limitando o tipo de atividades que se pode realizar, ou a dificuldade de realizá-las.
Dor (2 itens)	DF	Medida da intensidade de dor sentida e seu efeito no trabalho habitual e nas atividades diárias.
Estado geral de saúde (5 itens)	GS	Avaliação pessoal do estado geral de saúde, que inclui a situação atual e as perspectivas futuras, bem como a resistência ao adoecer.
Vitalidade (4 itens)	VT	Sentimento de energia e vitalidade, frente ao cansaço e ao desânimo.
Aspectos sociais (2 itens)	AS	Grau em que os problemas físicos ou emocionais derivados da falta de saúde interferem na vida social.
Aspectos emocionais (3 itens)	AE	Grau em que os aspectos emocionais afetam o trabalho e outras atividades diárias, considerando a redução do tempo dedicado a eles, diminuição do rendimento e do cuidado no trabalho.
Saúde mental (5 itens)	SM	Avaliação da saúde mental em geral, considerando a depressão, a ansiedade, o autocontrole e o bem estar geral.

Devido a maior rapidez e facilidade de aplicação na prática clínica diária, o SF-36 apresenta as vantagens de ser já ter sua validade e qualidades psicométricas atestadas, além de permitir a comparação com outros estudos.²⁷³ No entanto, esse instrumento traz limitações, pois deixa de avaliar as especificidades de cada sujeito ou doença a ser estudada.

Instrumentos específicos

A qualidade do sono, o ronco, os períodos acordados durante a noite, a presença e a ausência de apneia durante o sono e a sonolência diurna são as principais questões de abordagem a paciente que tenham suspeita de AOS. O grau de consciência, a atividade durante o dia e a qualidade de vida estão conectadas para a qualidade do sono.

A avaliação da qualidade de vida preenchendo informações específicas são extremamente úteis na avaliação de pacientes que sofrem com AOS, a fim de mensurar dados que não são possíveis de serem coletados durante o exame de polissonografia. Além disso, são ferramenta que avaliam os efeitos terapêuticos.²⁷⁴ Os questionários de qualidade de vida são preferidos pela sensibilidade às mudanças que aparecem após o tratamento.²⁷⁵

Questionário de Desfechos Funcionais do Sono – FOSQ

O objetivo do instrumento *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (Anexo II), é avaliar o impacto da sonolência excessiva na qualidade de vida e as principais mudanças antes e após o tratamento da apneia obstrutiva do sono.²⁷⁶

A versão completa com 30 questões é menos utilizada que a breve, com 10 questões. O FOSQ-10, uma versão mais curta do FOSQ-30, publicado em 2009, e sua pontuação total e sub escalas individuais se correlacionaram bem com o FOSQ-30.²⁷⁶

Os itens para o FOSQ-10 estão distribuídos de forma a fornecer pontuação global de cinco escalas: 1) Nível de atividade (3 itens), 2) Vigilância

(3 itens), 3) Intimidade e relações sexuais (1 item), 4) Produtividade geral (2 itens) e 5) Resultados sociais (1 item).

As questões são respondidas utilizando a pontuação de 0 a 4, sendo:

0 = Não realizo esta atividade por outras razões;

1 = Sim, extremamente;

2 = Sim, moderadamente;

3 = Sim, um pouco;

4 = Não.

A pontuação é calculada para cada sub escala e as 5 sub escalas são calculadas para produzir uma pontuação total. A faixa de pontuação é de 5 a 20 pontos, com pontuação mais alta, indicando melhor estado funcional. No desenvolvimento original do questionário, os pesquisadores relatam alta consistência interna com o alfa Cronbach ($\alpha=0.95$) para o FOSQ- 30²⁷⁶ e alfa Cronbach ($\alpha=0.87$) para o FOSQ-10.²⁷⁷ A validade simultânea do FOSQ-30 foi estabelecida com base em correlação moderada com a Impacto do Perfil da Doença (IPD), uma medida geral (não específica de doença), e com os resultados do questionário SF-36. A validade discriminante foi estabelecida com base em diferenças pontuação entre os entrevistados que procuram avaliação para transtornos do sono em indivíduos sem queixas de sono (teste-t -5.88, $P<0.001$).²⁷⁶

De modo geral, este questionário avalia o impacto de estar com sono ou cansado sobre as principais atividades de conduta diária. O FOSQ-10 é uma medida amplamente utilizadas para avaliar sonolência e tem sido efetivamente empregada como uma medida da qualidade de vida relacionada ao sono.

Em meta-análise, seis ensaios clínicos randomizados utilizaram vários instrumentos validados para avaliar qualidade de vida (FOSQ, SAQLI e SF-36), e compararam os resultados em pacientes diagnosticados por meio de polissonografia, seguidos de titulação de PAP.^{84,85,107-110} A qualidade da evidência variou de moderada a alta com base na medida utilizada para avaliar a qualidade de vida, ressaltando que a qualidade geral da evidência para qualidade de vida eram altas quando utilizado o instrumento FOSQ.

Escala de sonolência de Epworth – ESS

O questionário *Epworth Sleepiness Scale* (Anexo III), mensura o grau de sonolência em situações comuns do cotidiano. A pontuação pode situar-se numa escala de 0 a 24.²⁷⁸ Os valores normais de ESS são 2-10.

As perguntas são: Qual é a probabilidade de você cochilar nas seguintes situações:

1. Sentado e lendo
2. Assistir TV
3. Sentado inativo em um lugar público (por exemplo, teatro, cinema ou reunião)
4. Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção
5. Deitado de repouso à tarde
6. Sentado e conversando com alguém
7. Sentado calmamente após um almoço sem álcool
8. Em um carro, enquanto parou por alguns minutos no trânsito

Para avaliação, o paciente deve escolher entre essas situações, na seguinte escala de 0 a 3:

Zero. Esse evento **nunca** acontece

1. Esse evento tem **pequena** chance de acontecer
2. O evento tem chance **média** de acontecer
3. O evento tem **grande** chance de acontecer

Qualidade de vida na apneia do sono e na hipertensão

A produção sobre qualidade de vida relacionada à saúde é relativamente recente e tem aumentado a cada ano, não se restringindo a determinado grupo social, mas sendo realizada em grande parte com adultos acometidos por algum tipo de doença, refletindo a preocupação em se conhecer de que forma essas enfermidades estão comprometendo a vida dos indivíduos. A literatura especializada aponta para a grande relevância social e científica da qualidade de vida. Apesar disso, o tema ainda apresenta muitas imprecisões conceituais e diferentes abordagens de análise podem ser úteis para a clarificação do tema. O fato de a qualidade de vida possuir significados individuais diferentes dificulta sua avaliação e utilização em pesquisas científicas e deve ser superado considerando diferentes perspectivas de ciência. Estudos de intervenção que esclareçam possibilidades mais claras de melhoria da qualidade de vida das pessoas são escassos e necessários.

As doenças crônicas, como AOS e hipertensão, geralmente, prejudicam a qualidade de vida, além de suas implicações econômicas para o seu controle e tratamento.

O interesse nas medidas de qualidade de vida para doenças crônicas aumentou nos últimos anos. Nos Estados Unidos, a iniciativa *Healthy People 2020* identificou a melhora da qualidade de vida em todos os estágios da vida como um objetivo central de saúde pública.²⁷⁹ Doenças crônicas possuem fatores de riscos em comum, e demandam de assistência continuada de serviços e ônus progressivo, na razão direta do envelhecimento dos indivíduos e da população.²⁸⁰ A avaliação dos efeitos das doenças crônicas sobre a vida das pessoas é de grande importância em termos de saúde pública, tendo como referência a utilização de instrumentos de avaliação da qualidade de vida, que tem como vantagem a inclusão de aspectos subjetivos, geralmente não abordados por outros critérios de avaliação.^{281, 282}

Apesar de diversos estudos sobre qualidade de vida, até o momento não encontramos ensaios clínicos randomizados que avaliem o impacto terapêutico com aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), simultaneamente, em população com hipertensão não controlada, de ambos os sexos, com questionário com evidência nível alto, além de maior tempo de seguimento terapêutico. Estas considerações e lacuna do conhecimento justificam o presente estudo.

HIPÓTESES

Conceitual

Tratamento com aparelho de CPAP modifica escores de qualidade de vida de pacientes com pressão arterial não controlada e com apneia do sono moderada à grave.

Operacional

Qualidade de vida dos pacientes tratados com CPAP = Qualidade de vida do grupo tratado com tira nasal → **Hipótese Nula (H0)**

Qualidade de vida dos pacientes do grupo tratado com CPAP ≠ Qualidade de vida do grupo tratado com tira nasal → **Hipótese Alternativa (H1)**

OBJETIVO

Objetivo Principal

Avaliar o efeito do tratamento da apneia obstrutiva do sono de moderada a grave na qualidade de vida de indivíduos com hipertensão não controlada.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

¹ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease SLEEP, Vol. 40, No. 4, 2017 7 CPAP and health-related quality of life—Zhao et al. and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29–e322.

² Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9): 1006–1014.

³ Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012; 126(12): 1495–1510.

⁴ 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(8): 686–717.

⁵ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010; 122(4): 352–360

⁶ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353(19): 2034–2041.

⁷ Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004; 110(4): 364–367

-
- ⁸ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365(9464): 1046–1053.
- ⁹ Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163(5): 565–571.
- ¹⁰ Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JI, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med*. 2001; 2(6): 477–491
- ¹¹ Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 1998; 21(7): 701–706.
- ¹² Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163(5): 565–571.
- ¹³ Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 3.
- ¹⁴ Batoool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, Quan SF. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2016; 25(6):731–738.
- ¹⁵ Mansfeld DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(3): 361–366.

¹⁶ Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2007; 28(10): 1221–1227.

¹⁷ Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011; 37(5): 1128–1136.

¹⁸ McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al.; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375(10): 919–931.

¹⁹ Wigren HK, Porkka-Heiskanen T. Novel concepts in sleep regulation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Dec 18.

²⁰ Kreutzmann JC, Havekes R, Abel T, Meerlo P: Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*, 309: 173-190, 2015.

²¹ Tononi G, Cirelli C: Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10 (1): 49-62, 2006.

²² Datta, S., 2006. Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep and Biological Rhythms* 4, 16–26.

²³ Gottesmann, C., 1999. Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep. *Progress in Neurobiology* 59, 469–508.

²⁴ Kryger M. Charles Dickens: impact on medicine and society. *J Clin Sleep Med*. 2012 Jun 15;8(3):333-8.

²⁵ Osler W. The principles and practice of medicine. 6^a edición. Nueva York: Appleton; 1905:431.

²⁶ Aserinsky, E., Kleitman, N., 1953a. Regularly occurring periods of eyemotility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118,273–274.

²⁷ Aserinsky, E., Kleitman, N., 1953b. Eye movements during sleep. *Federal Proceedings* 12, 6–7.

²⁸ Aserinsky, E., 1996. The discovery of REM sleep. *Journal of the History of the Neurosciences* 5, 213–227.

²⁹ Gastaut H et al. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hyponic and respiratory) episodal manifestations of pickwick syndrome. *Rev Neurol* 1965; 112:568-79.

³⁰ Kuhlo W et al. Successful management of pickwickian syndrome using long-term tracheostomy. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94:1286-90.

³¹ Guilleminault C et al. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856-8.

³² 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;1:862-5.

³³ Borbely AA: A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1 (3): 195-204, 1982.

³⁴ Linda W Van Laake, Thomas F Lüscher, Martin E Young; The circadian clock in cardiovascular regulation and disease: Lessons from the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017, *European Heart Journal*.

-
- ³⁵ Morin CM, Ware JC. Sleep and psychopathology. *Appl Prevent Psychol* 1996;5:221-4.
- ³⁶ Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM, Faraguna U, Esser SK, Williams JC, Cirelli C, Tononi G: Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 63 (6): 865-878, 2009.
- ³⁷ Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:s636-52.
- ³⁸ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
- ³⁹ Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96–105.
- ⁴⁰ Saccomano SJ. Sleep Disorders in Older Adults. *J Gerontol Nurs*. 2013 Nov;7:1-8.
- ⁴¹ 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, 2014.
- ⁴² Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Spring;7(2):251-67
- ⁴³ Preobrazhenskaya LA. Hippocampal electrical activity and different types of conditioned reflexes in dogs. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1974;34(3):409-22.
- ⁴⁴ Wielek T. et al. Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1)

-
- ⁴⁵ Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957 Nov;9(4):673-90.
- ⁴⁶ Wigren HK, Porkka-Heiskanen T. Novel concepts in sleep regulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Dec 18.
- ⁴⁷ Kandel, ER; Schwartz, JH; Jessel, TM – *Princípios da neurociência*; Editora Manole; quarta edição, 936-947, 2003.
- ⁴⁸ Genzel L, Kroes MC, Dresler M, Battaglia FP. Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends Neurosci.* 2013 Nov 7.
- ⁴⁹ Borbely AA, Tobler I: Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 69 (2): 605-670, 1989.
- ⁵⁰ Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol.* 1957 May;53(5):339-46.
- ⁵¹ Hishikawa Y, Shimizu T. Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Adv Neurol.* 1995;67:245-71.
- ⁵² Vertes RP. Brainstem control of the events of REM sleep. *Prog Neurobiol.*1984;22(3):241-88.
- ⁵³ Rechtschaffen, A; Kales, A – *Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects.* Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, 1968.
- ⁵⁴ Moore-Ede MC, Sulzman FM & Fuller CA (1982). Physiology of circadian timing system. In: Moore-Ede MC, Sulzman FM & Fuller CA (Editors), *The Clocks that Time Us.* Harvard University Press, Cambridge, London.

⁵⁵ Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015 Oct 15;11(10):1199-236.

⁵⁶ Naismith SL, Mowszowski L. Sleep disturbance in mild cognitive impairment: a systematic review of recent findings. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Dec 18.

⁵⁷ Bjorvatn B, Rajakulendren N, Lehmann S, Pallesen S. Increased severity of obstructive sleep apnea is associated with less anxiety and depression. *J Sleep Res*. 2017 Nov 29.

⁵⁸ Pericás J, Muñoz A, Findley L, et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1,18-22.

⁵⁹ Guglielmi O, Magnavita N, Garbarino S. Sleep quality, obstructive sleep apnea, and psychological distress in truck drivers: a cross-sectional study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017 Dec 28.

⁶⁰ Vinnikov D, Blanc PD, Alilin A, Zutler M, Holty JC. Fatigue and sleepiness determine respiratory quality of life among veterans evaluated for sleep apnea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Mar 14;15(1):48.

⁶¹ Pedrosa RP, Maki-Nunes C, Midlej-Brito T, Lopes HF, Freitas LS, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN, Fraga RF, Rondon MU, Negrão CE, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018 Jan 3.

-
- ⁶² Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, Dini G, Bersi F, Fornarino S, Toletone A, Chiorri C, Magnavita N. Sleep Apnea, Sleep Debt and Daytime Sleepiness Are Independently Associated with Road Accidents. A Cross-Sectional Study on Truck Drivers. *PLoS One*. 2016 Nov 30;11(11)
- ⁶³ Tobback E, Delesie L, Hanoulle I, Vogelaers D, Pevernagie D, Mariman A. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue in two patients with obstructive sleep apnea presenting with chronic fatigue: case report and lessons learned from a failed trial. *Acta Clin Belg*. 2017 Dec;72(6):447-450.
- ⁶⁴ Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: a replication study. *J Affect Disord*. 2007 Jan;97(1-3):181-6. 2006 Jul 26.
- ⁶⁵ Burman D. Sleep Disorders: Sleep-Related Breathing Disorders. *FP Essent*. 2017 Sep; 460:11-21.
- ⁶⁶ Daniel, MM; Lorenzi GF. Ressonância magnética na síndrome da apneia obstrutiva do sono: características anatômicas das vias aéreas superiores relacionadas ao sexo. *Radiol Bras, São Paulo*, v. 37, n. 2, p. 124, Apr. 2004.
- ⁶⁷ Naufel MF, Frange C, Andersen ML, Girão MJBC, Tufik S, Beraldi Ribeiro E, Hachul H. Association between obesity and sleep disorders in postmenopausal women. *Menopause*. 2017 Sep 18.
- ⁶⁹ Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8(3):159-74.
- ⁷⁰ Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol*. 2005;99:2433-9.

⁷¹ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-6.

⁷² Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care*. 2010;55:1168-78.

⁷³ Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607.

⁷⁴ 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.

⁷⁵ Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S. Obstructive sleep apnoea: a clinical review. *J Assoc Physicians India*. 2010 Jul;58:438-41.

⁷⁶ Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers JE. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):43-48.

⁷⁷ Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.

⁷⁸ 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: 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National

Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(12):e380.

⁷⁹ Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1382–1387.

⁸⁰ Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46(2):85-90

⁸¹ Silveira, Flávio José Magalhães Da; Duarte, Ricardo Luiz de Menezes. Ronco: critérios diagnósticos e tratamento. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 36, supl. 2, p. 17-18, June 2010.

⁸² Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.

⁸³ Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002; 6: 49–54.

⁸⁴ Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705–706.

⁸⁵ Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011;190:53–68.

⁸⁶ Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care*. 2010;55(10):1322–1332; discussion 1330-1332.

⁸⁷ Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012;17(2):223–236.

-
- ⁸⁸ Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749–755.
- ⁸⁹ Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(3):1057–1072.
- ⁹⁰ Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155–1167.
- ⁹¹ Lichstein KL, Justin Thomas S, Woosley JA, Geyer JD. Co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2013;14(9):824–829.
- ⁹² Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014.
- ⁹³ Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1865–1871
- ⁹⁴ Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131–137.
- ⁹⁵ Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328:1271-3.
- ⁹⁶ Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017

⁹⁷ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000 May 11;342(19):1378-84.

⁹⁸ Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003;26:15-9.

⁹⁹ Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(3):189-95.

¹⁰⁰ 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.

¹⁰¹ Coman, AC., Borzan, C., Vesa, CS., & Todea, DA. (Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Medical.* 2016. 89(3), 390–395.

¹⁰² Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.

¹⁰³ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med.* 2002;347:498-504.

¹⁰⁴ Stoohs R, Guilleminault C - MESAM 4: An Ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest;* 1992;101:1221-7.

¹⁰⁵ Šušmáková K:“ Human sleep and sleep EEG ” . *Measurement Science Review.* 2004,4(2):59-74.

¹⁰⁶ Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler TM, et al : “ Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005 ” . *Sleep.* 2005;28:689-519.

¹⁰⁷ Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:320-7.

¹⁰⁸ Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:688-96.

¹⁰⁹ Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod.* 2011;45:507-12; quiz 516.

¹¹⁰ Bouchard C, Troulis MJ, Kaban LB. Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2009;21:459-75.

¹¹¹ Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg.* 2004;15:623-30.

¹¹² Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope.* 2000;110:1556-9.

¹¹³ Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope.* 2007;117:1844-54.

¹¹⁴ Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:996-1000.

¹¹⁵ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.

¹¹⁶ 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.

¹¹⁷ Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29:381-401.

¹¹⁸ Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:565-71.

¹¹⁹ Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck GR, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypoapnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2010;5:35-42.

¹²⁰ Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung.* 2007;185:67-72.

¹²¹ Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ,

Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 7.

¹²² Fuchs, Flavio. (2018). Essentials of Hypertension: The 120/80 paradigm.

¹²³ Jennings GL, Touyz RM. Hypertension guidelines: more challenges highlighted by Europe. *Hypertension.* 2013 Oct;62(4):660-5.

¹²⁴ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension. JAMA,* 2003;42:1206-52.

¹²⁵ Global Health Observatory /Risk factors/Raised blood pressure: Situation and trends. World Health Organization Web site. Accessed november 28, 2017. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/index.html.

¹²⁶ Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380:2224-60.

¹²⁷ Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017; 317:165-82.

¹²⁸ 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.

¹²⁹ Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.

¹³⁰ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics-2015: update a report from the American Heart Association. *Circulation*.

¹³¹ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. nullErratum in *Lancet*. 2003;361(9362):1060

¹³² Weber MA, Schiffrin EL, White WA, Mann S, Lindholm LH, Venerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3–15.

¹³³ Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2013;22(4):193–278.

¹³⁴ Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):4–62.

¹³⁵ Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med.* 2009;6:e1000058

¹³⁶ Scala LC, Magalhães LB, Machado A, Sociedade Brasileira de Cardiologia Moreira SM, Paola AV, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2. São Paulo: Manole; 2015. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica; pp. 780–785.

¹³⁷ Malachias, M., Plavnik, F., Machado, C., Malta, D., Scala, L., & Fuchs, S. (2016). 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107(3 Suppl 3), 1–6.

¹³⁸ Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2007;370(9603):1929–1938.

¹³⁹ Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51

¹⁴⁰ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do censo demográfico. 2010.

¹⁴¹ Nascimento-Neto RM, Pereira AC, Coelho GL, Krieger JE. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atlas corações do Brasil; Rio de Janeiro: 2006

¹⁴² Dietary factors associated with hypertension. Zhao D, Qi Y, Zheng Z, Wang Y, Zhang XY, Li HJ, Liu HH, Zhang XT, Du J, Liu J. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jul 5; 8(8):456-65.

¹⁴³ Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. He FJ, MacGregor GA. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Mar-Apr; 52(5):363-82.

-
- ¹⁴⁴ Scala LC, Braga Jr FD, Cassanelli T, Borges LM, Weissheimer FL. Hipertensão arterial e atividade física em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3 Suppl 1):20–20
- ¹⁴⁵ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757–64.
- ¹⁴⁶ 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. 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. *Hypertension.* 2008 jun;117(25):e510-526.
- ¹⁴⁷ Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep.* 2004;27(4):685–93
- ¹⁴⁸ Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008;31(7):967–977.
- ¹⁴⁹ Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(3):334–9.
- ¹⁵⁰ Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure. *Sleep.* 2007;30(3):305-311

-
- ¹⁵¹ Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2004;5(6):593–6.
- ¹⁵² Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin ARC, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(5):451–454.
- ¹⁵³ Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1382–1387.
- ¹⁵⁴ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132(6):1858–1862.
- ¹⁵⁵ Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011 Jun;57(6):1076-80.
- ¹⁵⁶ Righi CG, Martinez D, Gonçalves SC, et al. Influence of high risk of obstructive sleep apnea on adherence to antihypertensive treatment in outpatients. *J Clin Hypertens.* 2017 May;19(5):534-539.
- ¹⁵⁷ Coy, T. V.; Dimsdale, J. E.; Ancoli-Israel, S.; Clausen, J. L. The role of sleep disordered breathing in essential hypertension. *Chest, Chicago*, v. 108, p. 890-895, 1996.
- ¹⁵⁸ Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint- Martin M, Barthelemy JC, Roche F (2013) Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep Med* 14(9):838–842.
- ¹⁵⁹ Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M (2008) Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 31(6):795–800.

¹⁶⁰ Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J (1994) Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 120(5):382–388.

¹⁶¹ Lavie P, Herer P, Hoffstein V (2000) Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320(7233):479–482.

¹⁶² Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012. 307(20):2169–2176.

¹⁶³ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D’Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 283(14):1829–1836.

¹⁶⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342(19):1378–1384.

¹⁶⁵ Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J (1997) Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 157(15):1746–1752.

¹⁶⁶ Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2013; 310:731–741.

¹⁶⁷ Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190–195.

¹⁶⁸ Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–376.

¹⁶⁹ Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111–115.

¹⁷⁰ Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G (2013) Effects of obstructive sleep apnea treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* 144(5):1487–1494.

¹⁷¹ Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 363–368.

¹⁷² Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–2277.

¹⁷³ Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Rios J et al. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res* 2010; 19: 597–602.

¹⁷⁴ Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–817.

¹⁷⁵ Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1069–1078.

¹⁷⁶ Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24 hour for ambulatory blood pressure monitoring based on prognostic criterion: the Ohasama study. *Hypertension*. 1998;32:255-9

¹⁷⁷ Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26(8):1505-1526.

¹⁷⁸ Eguchia K, Hoshidea S, Hoshidea Y, Ishikawab S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010;28:918-24.

¹⁷⁹ Baguet JP, Lévy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens*. 2008;26(5):885-92.

¹⁸⁰ Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332-40.

¹⁸¹ Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393-404.

¹⁸² Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm R, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension* 2001;37:12-8.

¹⁸³ Cooper-DeHoff RM, Bristol HA, Pepine CJ. Ethnic Differences in systolic blood pressure control in hypertensive patients with coronary artery disease. *American Journal of Hypertension* 2003;16:27A

¹⁸⁴ Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.

¹⁸⁵ Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.

¹⁸⁶ Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.

¹⁸⁷ Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000;35:539-43.

¹⁸⁸ Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.

¹⁸⁹ The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.

¹⁹⁰ He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35:544-9.

¹⁹¹ Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop

Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344 :3-10.

¹⁹² Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.

¹⁹³ Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: A critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000;35:858-63.

¹⁹⁴ Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.

¹⁹⁵ Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.

¹⁹⁶ Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-7.

¹⁹⁷ Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *JAMA* 2003;289:2083-93.

¹⁹⁸ Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-423.

¹⁹⁹ Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens*. 2016;18:153–158

²⁰⁰ Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:43–47.

²⁰¹ Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAPtherapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015;20:889–895. 3

²⁰² Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2013;17:19–28.

²⁰³ Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:706–712.

²⁰⁴ Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, Wei Y. Impact of obstructivesleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002454

²⁰⁵ Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:841–858.

²⁰⁶ Fuchs FD, Fuchs SC, Martinez D. Obstructive sleep apnea-Hypertension link: almost there? *J Thorac Dis.* 2017 Oct;9(10):3537-3540.

²⁰⁷ Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria sleep cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1299-304.

²⁰⁸ Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. 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.

²⁰⁹ Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, et al. 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.

²¹⁰ Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65(4):736–42.

²¹¹ Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(4):337–46.

²¹² Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):374–80.

²¹³ Arslantas D, Ayranci U, Unsal A, Tozun M. Prevalence of hypertension among individuals aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1524–1531.

-
- ²¹⁴ Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzua Mouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. *J Hypertens* 2003; 21: 1283–1289.
- ²¹⁵ Bardage C, Isacson D, Ring L, Bingefors K. A Swedish population-based study on the relationship Between the SF-36 and health utilities to measure health in hypertension. *Blood Press* 2003; 12: 203–210
- ²¹⁶ Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware Jr JE, Aaronson NK, Mosconi P et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 2004; 13: 283–298.
- ²¹⁷ Arslantas D, Ayranci U, Unsal A, Tozun M. Prevalence of hypertension among individuals aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1524–1531.
- ²¹⁸ Guilleminault C, Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep*. 1997;20(9):806-11.
- ²¹⁹ Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078.
- ²²⁰ Redline S, Foody J. Sleep disturbances: time to join the top 10 potentially modifiable cardiovascular risk factors? *Circulation* 2011; 124: 2049–2051.
- ²²¹ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with

continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.

²²² Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610–616.

²²³ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.

²²⁴ Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197-266.

²²⁵ Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.

²²⁶ Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.

²²⁷ Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012.

²²⁸ Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7:616-21.

²²⁹ Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute

myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135:1488-95.

²³⁰ Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.

²³¹ Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009:e1000132.

²³² Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008:1071-8.

²³³ Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol*. 1977;39:390-5.

²³⁴ Meeberg AG. Quality of life: a concept analysis. *J Adv Nurs* 1993; 18: 328.

²³⁵ Santin S. Cultura corporal e qualidade de vida. *Kinesis, Santa Maria*, v.27, p.116-86, 2002.

²³⁶ Monteiro, Rosangela, Braile, Domingo M, Brandau, Ricardo, & Jatene, Fabio B. (2010). Focus on quality of life. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 25(4), 568-574.

²³⁷ Günbey E, Karabulut H. Multidimensional scale of perceived social support in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Nov;271(11):3067-71.

²³⁸ Minayo M, Hartz Z, Buss P. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.5, n.1, p.7-18, 2000.

²³⁹ Michalos, A.C.; Zumbo, B.D.; Hubley, A. Health and the quality of life: Social indicators research. *Social Indicators Research*, Prince George, v.51, n.3, p.245-86, 2000.

²⁴⁰ Renwick R, Brown I. The center for health promotion's conceptual approach to quality of life. In: RENWICK, R.; BROWN, I.; NAGLER, M. (Eds.). *Quality of life in health promotion and rehabilitation: conceptual approaches, issues and applications*. Thousand Oaks: Sage, 1996. p.75-86.

²⁴¹ Nahas MV. *Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo*. 3. ed. Londrina: Midiograf, 2003.

²⁴² Buss PM. Promoção da saúde e qualidade de vida. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.5, n.1, p.163-77, 2000.

²⁴³ Farquhar M. Definitions of quality of life: a taxonomy. *Journal of Advanced Nursing*, Oxford, v.22, n.3, p.502-8, 1995.

²⁴⁴ Nóbrega TC, Jaluul O, Machado AN, Paschoal SM, Jacob Filho W. Quality of life and multimorbidity of elderly outpatients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(1):45-50.

²⁴⁵ The WHOQOL Group (1994) The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Orley J., Kuyken W. (eds) *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Springer, Berlin, Heidelberg.

²⁴⁶ Pereira, Érico Felden, Teixeira, Clarissa Stefani, & Santos, Anderlei dos. (2012). Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 26(2), 241-25.

²⁴⁷ Fleck, Marcelo P. A, Lousada, Sérgio, Xavier, Martha, Chachamovich, Eduardo, Vieira, Guilherme, Santos, Lyssandra, & Pinzon, Vanessa. (1999). Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Revista de Saúde Pública*, 33(2), 198-205.

²⁴⁸ Seild EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.20, n.2, p.580-8, 2004.

²⁴⁹ Huxley J. Population planning and quality of life. *The Eugenics Review*. 1959;51(3):149-154.

²⁵⁰ Green M 1995. Measuring quality of life, pp.108-124. In M.Green (org.). *The economics of health care*. Office of Health Economics (OHE). Cambridgeshire, Inglaterra.

²⁵¹ Dasbach E & Teutsch SM 1996. Cost-utility analysis, pp. 4-12. In AC Hadix, SM Teutsch, PA Shafer & DO Dunet (orgs.). *Prevention Effectiveness: a Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. OxfordUniversity Press, Oxford.

²⁵² Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento 1998. Informe sobre o desenvolvimento humano. PNUD, Brasília, 280 pp.

²⁵³ Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Fundação João Pinheiro, Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Índice de Desenvolvimento Humano 1998. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e Índice de Qualidade de Vida. IPEA, Brasília, 49 pp.

²⁵⁴ Hartz ZMA & Pouvoirville G 1998. Avaliação dos programas de saúde: a eficiência em questão. *Ciência & Saúde Coletiva – Revista da Abrasco* 3(1):68-82.

²⁵⁵ Day H, Jankey SG. Lessons from the literature: toward a holistic model of quality of life. In: Renwick R, Brown I, Nagler M. (Eds.). *Quality of life in health promotion and*

rehabilitation: conceptual approaches, issues and applications. Thousand Oaks: Sage, 1996.

²⁵⁶ Ministério da Saúde 1996. Promoção da Saúde: Cartas de Ottawa, Adelaide, Sundsvall e Santa Fé de Bogotá. MS/IEC, Brasília, 48 pp.

²⁵⁷ Martin AJ & Stockler M 1998. Quality of life assessment in health care research and practice. *Evaluation & Health Professions* 21(2):141-156.

²⁵⁸ Morris J, Perez D & Mcnoe B 1998. The use of quality of life data in clinical practice. *Quality of Life Research* 7:85-91.

²⁵⁹ Buss PM et al. 1998. Promoção da Saúde e Saúde pública. ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro. 178pp.

²⁶⁰ Sigerist H 1946. The social sciences in the medical school, pp. 35-72. In Sigerist, H. (org.). *The University at the Crossroad*. Henry Schumann Publisher, Nova York.

²⁶¹ Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):13-23.

²⁶² Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):13-23.

²⁶³ Steinke E, Palm Johansen P, Fridlund B, Broström A. Determinants of sexual dysfunction and interventions for patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2016 Jan;70(1):5-19.

²⁶⁴ Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the world health surveys. *Lancet*. 2007;370:851-8.

²⁶⁵ Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep.* 2017

²⁶⁶ Szaulińska K, Pływaczewski R, Sikorska O, Holka-Pokorska J, Wierzbicka A, Wichniak A, Śliwiński P. Obstructive sleep apnea in severe mental disorders. *Psychiatr Pol.* 2015;49(5):883-95.

²⁶⁷ Barateau L, Lopez R, Franchi JA, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Feb;19(2):13.

²⁶⁸ Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, Tsai WH, Wang J, James MT. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Nov 25;11(11):e1001762.

²⁶⁹ Yosunkaya S, Kutlu R, Cihan FG. Evaluation of depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Niger J Clin Pract.* 2016 Sep-Oct;19(5):573-9

²⁷⁰ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–5.

²⁷¹ Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36).I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.

²⁷² Ciconelli, R. M., Ferraz^o, M. B., Santos, W., Meinão, I., & Quaresma, M. R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36).

²⁷³ Pucci GC, Rech CR, Fermino RC, Reis RS. Association between physical activity and quality of life in adults. *Rev Saude Publica.* 2012

²⁷⁴ Neagos A, Pacurar M, Bulgaru D; Oprea L; Zetu I. The evaluation of quality of life at patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Social Research Reports; Iasi* Vol. 24, (Mar 2013): 60-65.

²⁷⁵ W.J. Randerath, B.M. Sanner, V.K. Somers, *Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment*. Rochester, MN, 2006.

²⁷⁶ Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997;20:835-43.

²⁷⁷ Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. *Sleep* 2009;32:915-9.

²⁷⁸ Johns, M.W. (1993). Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, 103, 30-36.

²⁷⁹ Sondik, E. J., Huang, D. T., Klein, R. J. and Satcher, D. Progress toward the healthy people 2010 goals and objectives. *Ann. Rev. Pub. Health*, 2010, 31: 271-281.

²⁸⁰ Achutti, AC, Azambuja MIR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: the health care system and the social security sector. *Ciência & saúde coletiva*. Rio de Janeiro, 9 (4):833-840, 2004

²⁸¹ Santos, AMB.; Assumpção, A.; Matsutani, LA. et al. Depressão e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia. *rev bras fisioter*, v. 10, n. 3, p. 317-324, 2006.

²⁸² Soyuyigit, S.; ERK, M.; Güler, N. et al. The value of SF-36 questionnaire for the measurement of life quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk toraks*, v. 54, n. 3, p. 259-266, 2006.

Health-Related Quality of Life of patients with obstructive sleep apnea and uncontrolled arterial hypertension: Results of a randomized clinical trial.

Paula Garcia Oliveira*, MSc³; Camila Gosenheimer Righi, MD, PhD³; Larissa Porto⁴, Fernanda Cruz, MD²; Luciano Drager, MD, PhD²; Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD²; Denis Martinez, MD, PhD¹; Flávio Fuchs, MD, PhD¹.

¹ Division of Cardiology of the Hospital das Clínicas of Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos Street, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903; Sono Clinic, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Division of Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil.

³ Postgraduate Program in Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

⁴ Graduate in Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

* Corresponding author: Hospital of Clinics of Porto Alegre (HCPA), Division of Cardiology; Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, 90035-903. Phone: (51) 30222282. E-mail: oliveiragarcia.p@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) and uncontrolled hypertension may be associated with decreased quality of life (QoL). We compared the effects of CPAP treatment with that of a placebo intervention nasal dilator strips (NDS) during six months on QoL scores in patients with OSA and uncontrolled hypertension.

Methods: Patients with apnea and hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/hour and uncontrolled hypertension were randomized to CPAP or NDS. Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), to assess health-related QoL (HRQoL), and the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ-10), to assess sleep-related QoL (SRQoL), were applied at baseline at and the end of follow-up to assess change QoL scores, which was tested by paired t-test and independent t for within groups and between groups comparison. For categorical variables was descriptive analyzes on the distribution of absolute and relative frequencies.

Results: Twenty-three male patients with OSA were included, 11 in the CPAP and 12 in the NDS group, between April 2015 and July 2017. The AHI decreased from 34 ± 11 to 2 ± 5 in the CPAP group and varied from 45 ± 16 to 49 ± 17 in the NDS group. The SF-36 and FOSQ-10 scores increased in both CPAP and NDS groups, but without significant differences or interaction.

Conclusion: Treatment of sleep apnea in a study testing the effect of CPAP on quality of life in patients with uncontrolled hypertension, does not seem to influence neither health-related nor sleep-related quality of life.

Keywords: Obstrutive sleep apnea; Hypertension; CPAP; Health-related quality of life

Trial Registration: Clinical Trials [ClinicalTrials.gov NCT02270658](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02270658).

INTRODUCTION

Hypertension and Obstructive sleep apnea (OSA) are common risks for cardiovascular disease.¹ They frequently coexist in the same patient² and it is postulated that OSA is a risk factor for high blood pressure.³ The association of OSA with stage I hypertension is at least debatable,^{1, 4} and the effect of CPAP as a way to lower blood pressure has not been extensively tested in these patients.^{5,6} On the other hand, OSA is an established risk factor for severe resistant hypertension.⁷ In such cases treatment with CPAP increases the rate of control of BP.^{8, 9, 10} A moderate risk of OSA for incidence of stage II hypertension was described in a Spanish cohort.¹¹ The findings of this cohort support the concept that there is a risk gradient of OSA for severe hypertension. OSA would add more risk for more severe cases of hypertension in patients already influenced by the classical risks for hypertension, such as the maladaptation to chronic sodium overload.¹²

OSA¹³ and hypertension^{14,15} diminish health-related QoL (HRQoL). It would be, therefore, expected that the treatment of these ailments improves quality of life. Patients with controlled hypertension have lower QoL than their counterparts with uncontrolled blood pressure.¹⁴ In regard to OSA, the effect of treatment over quality of life has not been consistent. A meta-analysis of randomized trials identified a beneficial effect over some but not all domains of HRQoL evaluated by SF-36.¹⁶ A meta-analysis showed that CPAP and mandibular advancement device (MAD) had small and similar effects over HRQoL.¹⁷ A more recent trial showed beneficial effects of CPAP over physical domains of the SF-36 questionnaire.¹⁸ These studies do not investigate the sleep-related QoL (SRQoL) using, for instance, the Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire (FOSQ-10), a more suitable tool to assess QoL related to sleep disorders.¹⁹

As far we know, no study addressed the effect of CPAP on quality of life in patients with OSA and uncontrolled hypertension. The aim of the present study was to compare the effect of CPAP and NDS on QoL, in patients with moderate to severe OSA and hypertension not controlled.

METHODS

This a provisional analysis of a secondary outcome of a multicenter randomized controlled trial designed to compare the effects of CPAP versus placebo (NDS) on blood pressure, in patients with OSA and hypertension not controlled with drug (Morbidity in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea – MORPHEOS). ClinicalTrials.gov Number - NCT02270658. The preliminary findings here presented are restricted setting, and will be followed by analyses of the whole study sample after the main results of the trial are published. The study does not include blood pressure data, which was measured by Ambulatory Blood Pressure monitoring, before and after 6 months of follow-up. The diagnosis of uncontrolled hypertension was established by clinical examination and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Respiratory polygraphy

Portable respiratory polygraphy at home (Embletta gold) was the method used to diagnose sleep apnea in uncontrolled hypertensive patients. The tracings were analyzed and results were issued at the main study center by a single evaluator. An apnea was defined as a reduction of 90% or more in breathing flow lasting at least 10 seconds, while hypopnea was defined as reduction of 50% or more in airflow combined with oxygen desaturation >4%. The apnea hyponea index (AHI) corresponded to the average number

of apneas and hypopneas per hour of artifact-free recording. The test was conducted during spontaneous sleep, with no sedation or sleep deprivation.

Inclusion Criteria: Obstructive sleep apnea >15 events per hour. Office and ABPM systolic blood pressure \geq 140 mm Hg or diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg. Use of at least one blood pressure-lowering agent in adequate doses.

Exclusion criteria: Age <18 and >65 years; BMI \geq 40 kg/m²; heart failure, ejection fraction < 45%, recent myocardial infarction, stroke, and valvar cardiomyopathy; chronic kidney disease (serum creatinine > 2 mg/dL); use of drugs that could influence BP, such as nasal decongestants, appetite suppressants, oral contraceptives, and chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Patients with suspected secondary hypertension (other than to sleep apnea) were also excluded.

The protocol was approved by the institutional ethics committee. All participants provided written informed consent to participate.

Randomization

The randomization was performed by a series of random numbers generated by the central computer system. The participants were allocated for CPAP group (treatment) or NDS (control) group. At randomization and at each of the 17 scheduled visits, participants had office BP and heart rate measured. Details of medication use and health behaviors were documented by a structured interview.

Interventions

CPAP: The device employed in the trial was model (ResMed, San Diego, USA). It was adjusted according to the Autoset titration type provided for each participant one week before start the treatment. They also received a ResMed mask, with two nasal cushions

(medium or large), and used the best fitting one. Participants were followed by a trained researcher and received all necessary information on the device use before starting treatment. After the first 3 days of treatment, the patients received a telephone call to ensure the use of the CPAP device and to answer any questions about the treatment. In the first month, the patients returned every week to the research center to be checked for effectiveness and adherence to the treatment. After this time, the patients returned monthly. Objective therapy data were gathered from the CPAP device memory card. Adherence was measured in percentage (total number of days using CPAP divided by the total number of days greater than 4 hours of treatment per night). The participant was considered non-adherent if decided to stop treatment due to intolerance or subjective lack of benefit or if the patient was lost to follow-up, i.e. did not respond to any attempt of contact.

Placebo Intervention: Participants were instructed to use the NDS every night following detailed instructions: (1) Wash and thoroughly dry your nose before applying the NDS; (2) Remove the protective liner to expose the adhesive; (3) Apply the NDS on the nose with strip centered along the width of the nose with the tabs on the flaring part of the nostril. The tabs should not cover the flaring part of the nostril entirely, but rather should sit just above it; and (4) Gently rub the strip to secure it to the nose. After the first 3 days of the intervention, patients received a telephone call to ensure the use of NDS and to answer any questions about the intervention. Weekly, the patients returned to the laboratory to refill the number of NDS that they used during the week. Patients were also instructed to call a researcher to solve any problems concerning the intervention. Adherence was measured in percentage of days using NDS during the follow-up.

Treatment with CPAP was provided to all participants in the control group after 6 months using the NDS.

Outcomes

Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire-10 (FOSQ -10): This questionnaire is a validated, shortened (10 questions) version of the original Functional Outcomes of Sleep Questionnaire that was developed to assess the impact of sleep disorders on functional outcomes relevant to daily behaviors and sleep-related quality of life.²⁰ The survey is broken down into five domains, capable of assessing general productivity, activity level, vigilance, social outcomes, and intimacy and sexual relationships. Patients are asked to rate the effect of their sleep disorder on a number of activities, with 1 indicating the highest level of effect and 4 indicating the lowest level of effect. Subjects may also answer 0, if the individual does not engage in the activity for reasons unrelated to the effect of their sleep disorder. Each of the five subscales are scored by averaging the responses from within the subscale. Responses are only included in the calculation if scored 1 or more. The total score is calculated by averaging subscale scores with at least one response of 1 or more, and multiplying the average by the number of subscales for which there is a valid score.

Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36): This questionnaire was originally validated for English as a quality of life assessment.²¹ In Brazil, it had its translation and cultural validation carried out in 1999.²² The instrument has 36 items, providing an eight-dimensional quality of life score: Functional capacity, physical aspect limitation, physical pain , general health status, vitality, social aspects, emotional aspects and mental health. Each domain is evaluated separately. The score has a final score of 0

to 100 points, in which zero corresponds to the worst general health condition and 100 to the best HRQoL.

Epworth Sleepiness Scale (ESS): This scale is used for quantifying daytime sleepiness. It has 8 questions about the likelihood of falling asleep in soporific situation that are scored from 0 (never) to 3 (very likely). Total score ranges from 0 to 24.

In addition to the QoL questionnaires, patients filled in a questionnaire regarding sleep-related symptoms and medication adherence.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, NY, USA). Within group changes in the score of QoL were tested by T-test for paired samples. Confidence limits of 95% for the between groups delta were calculated. Sample size was planned for the main study hypothesis (change in blood pressure). Calculation of power was planned for analysis after the whole sample is included in the five centers (n=100). Results with probability of alpha error <5% were considered significant.

RESULTS

The study flow diagram of participant recruitment and randomization is shown in **figure 1**. Of 1997 patients who were screened in a sleep laboratory database, 1708 did not meet inclusion criteria. Twenty-five male patients were enrolled in the trial in our center between April 2015 and July 2017. One participant randomized to CPAP developed lung cancer and did not complete the trial. Baseline characteristics were similar, with groups

consisting exclusively of middle-aged, obese men with at least mild daytime sleepiness and moderate to severe OSA (**Table 1**).

The majority, 21 of 25 of the participants had white skin color, 12 had more than 12 years of schooling and 11 performed physical activity at least 2 times a week. Only one smoker in the sample smoked for 30 years.

Over the first 6 months, the mean (SD) CPAP use was 6:11 (1:00) hours per night. On average 89 % of participants in the treatment CPAP group were adherent (≥ 4 hours per night for 80% of days) over 6 months. The improvement in HRQoL scores did not correlate with CPAP compliance in number of hours per night. The AHI decreased from 36 ± 11 to 2 ± 5 in the CPAP group and varied from 44 ± 15 to 49 ± 17 in the NDS group. The baseline Epworth Sleepiness Scale (ESS) was similar between the CPAP and the control group. CPAP use led to significant reduction in the ESS score (Mean difference -3.3 points [95% CI -6.5 to -0.1]); $p = 0.45$. DNS did not change the ESS score (Mean difference -2.7 points [95% CI -5.6 to 0.9]); $p = 0.1$

Baseline scores in all 8 domains of the SF-36 and FOSQ-10 scores were similar between the CPAP and the control groups (**Table 2**). Almost all scores of HRQoL and SRQoL improved between baseline and follow-up, but not differently by treatment (**Table 2 and Figure 2**).

DISCUSSION

This preliminary analysis of the volunteers enrolled at one center of the MORPHEOS study did not show a significant effect of treatment with CPAP over QoL in patients with uncontrolled hypertension. Scores of most mental and physical domains of the SF-36 and FOSQ questionnaires improved between the baseline and follow-up visit in both groups. Since there is no plausible biological explanation for nasal strips improving

QoL, the score improvement may be attributed to placebo effect. Regression to the mean may be another reason for the improvement in scores, since the patients were enrolled when they had just received the OSA diagnosis and were worried at the most about their disease.

As far as we know, our study is the first to report the effect of CPAP on HRQoL and SRQoL in patients with uncontrolled hypertension. Hypertension, particularly controlled, is associated with worse quality of life OSA.^{14, 15} Nonetheless, the influence of hypertension on QoL in our trial can be discarded, since all participants had uncontrolled hypertension. Another important aspect of our study was the use of the FOSQ-10 questionnaire to assess SRQoL, which seems to be more suitable to assess outcomes in patients with OSA.^{19, 20, 23}

The reported effectiveness of treatment with CPAP on quality of life has not been consistent. Most studies had short duration and lack of Sham CPAP or placebo control. A significant effect was observed in some but not all domains of QoL evaluated by the SF-36 in a meta-analysis of randomized trials.¹⁶ Further studies, with scores better suited to investigate QoL in patients with OSA were recommended.¹⁶ A network meta-analysis show that CPAP and mandibular advancement device (MAD) had small and similar effects on QoL. The heterogeneity of studies (I^2 Statistic), however, was higher for the comparisons of CPAP with placebo and with MAD. A trial compared various therapies on QoL evaluated by SF-36.¹⁸ The therapies were grouped in those that had an active CPAP therapy accompanied by other interventions, which was compared with a group without CPAP treatment either (with sham-CPAP and medical therapy or medical therapy alone). There was a beneficial effect of CPAP exclusively on Physical Health Summary Score. The authors did not report the comparison between CPAP-based therapies with the sham-CPAP control group.

Our trial has some limitations that deserve mention. In this partial analysis, the probability of beta-error was 20% and the small trend in favor of CPAP in some domains may be statistically significant when the full sample analysis is performed. The effect size, however, doesn't seem to be impressive. On the other hand, our study has some strengths, such as the duration of 6 months the use of the FOSQ-10 questionnaire, and the use of a placebo intervention.

In conclusion, treatment of sleep apnea with CPAP, as a way of improving quality of life in patients with moderate to severe OSA and uncontrolled hypertension, does not seem to yield a change in quality of life that is superior to placebo.

REFERENCES

- ¹ Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017.
- ² Fuchs FD, Fuchs SC, Martinez D. Obstructive sleep apnea-Hypertension link: almost there? *J Thorac Dis*. 2017 Oct;9(10):3537-3540.
- ³ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
- ⁴ Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):523-38.
- ⁵ Steiropoulos P, Papanas N. Continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome and prehypertension: time to consider early treatment? *Angiology*. 2014 Feb;65(2):93-4.
- ⁶ McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919-31.
- ⁷ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858–1862.
- ⁸ Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. 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.
- ⁹ Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria sleep cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1299-304.
- ¹⁰ Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):337–46.
- ¹¹ Cano-Pumarega I, Barbé F, Esteban A, et al. Sleep Apnea and Hypertension: Are there gender differences? The Vitoria Sleep Cohort. *Chest* 2017.

-
- ¹² He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378(9789):380–2.
- ¹³ Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JI, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med*. 2001; 2(6): 477–491
- ¹⁴ Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens*. 2012 Jun;26(6):374-80.
- ¹⁵ Trevisol DJ, Moreira LB, Kerkhoff A, Fuchs SC, Fuchs FD. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hypertens*. 2011;29(2):179-88.
- ¹⁶ Jing J, Huang T, Cui W, Shen H. Effect on quality of life of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Lung*. 2008 May-Jun;186(3):131-144.
- ¹⁷ Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017 Apr;151(4):786-794.
- ¹⁸ Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, et al. BestAIR Investigators. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Health-Related Quality of Life and Sleepiness in High Cardiovascular Risk Individuals With Sleep Apnea: Best Apnea Interventions for Research (BestAIR) Trial. *Sleep*. 2017 Apr 1;40(4).
- ¹⁹ Billings ME, Rosen CL, Auckley D, et al. Psychometric Performance and Responsiveness of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire and Sleep Apnea Quality of Life Index in a Randomized Trial: The HomePAP Study. *Sleep*. 2014;37(12):2017-2024.
- ²⁰ Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20:835–43.
- ²¹ Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
- ²² Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999; 39(3):143-150.
- ²³ Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11: S287-96.

APÊNDICE

Figure 1. Study flow chart.

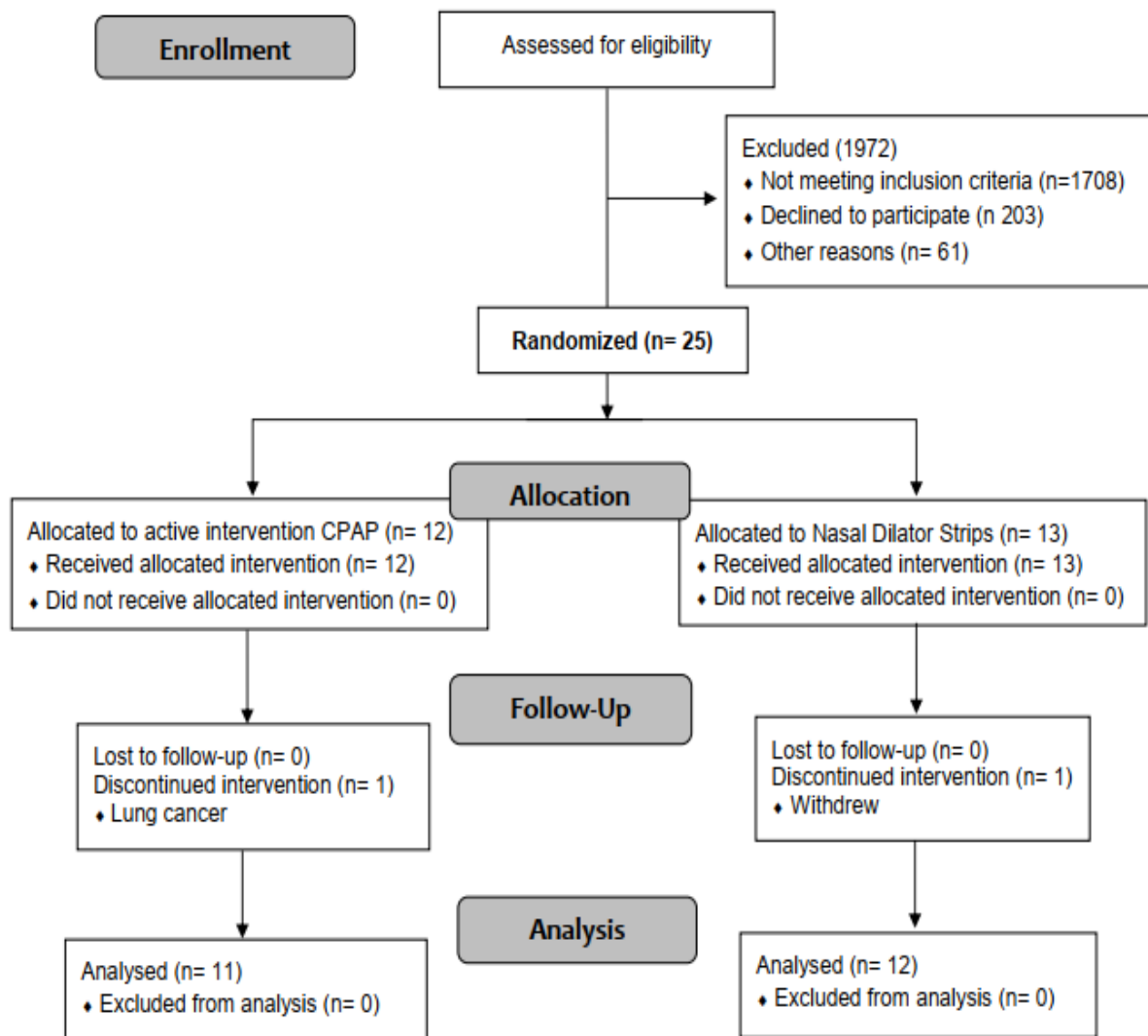
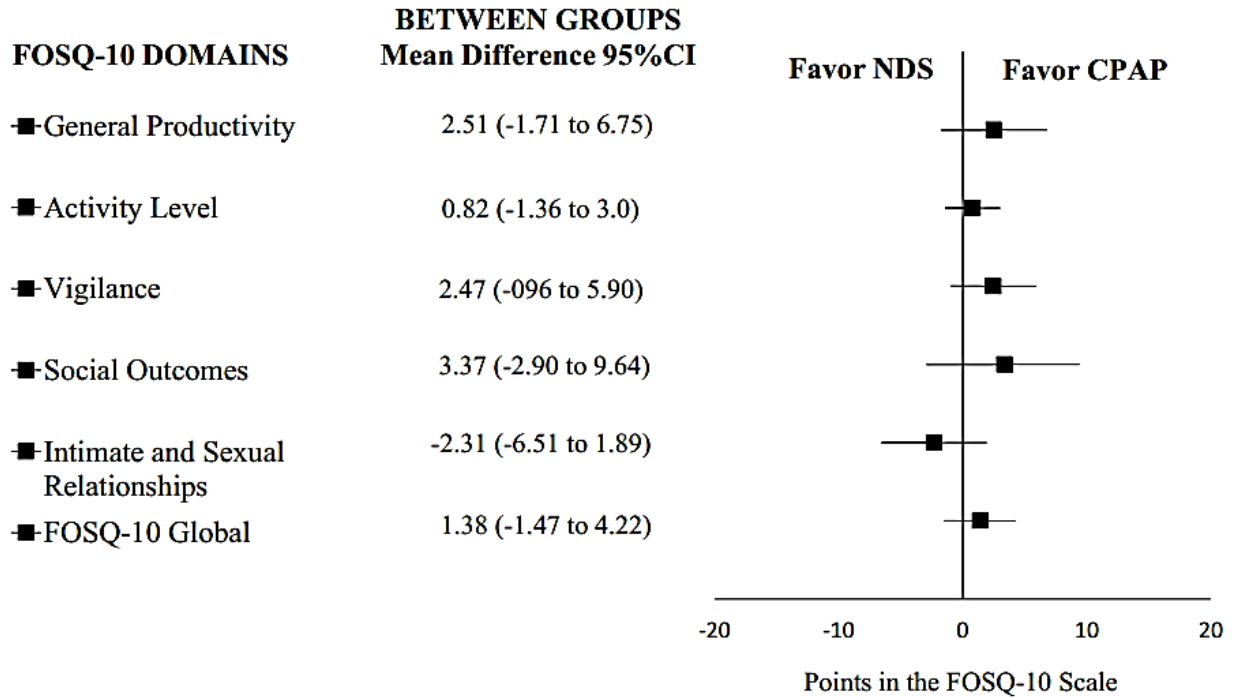


Figure 2. Mean difference between groups of the variation in the FOSQ-10 Domains scale by treatment. (Mean \pm 95% confidence interval).



Definition of abbreviations: FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire.

Table 1. Baseline characteristics of the participants by intervention.

VARIABLES		NDS n=12	CPAP n=11
Demographics characteristics	Age, yr	54±7	53±9
	Skin-color		
	White	10(84)	9(84)
	Non-white	2(16)	2(16)
	Schooling, yr		
	1 - 5	4(33)	1(9)
	6-11	3(25)	4(36)
	≥ 12	5(42)	6(55)
Anthropometric measures	Body mass index, Kg/m ²	32.1±4.5	31.6±3.6
	Neck Circumference, cm	47.2±4.0	46.6±2.5
	Waist-to-hip ratio	1.0±0.6	1.0±0.1
Blood pressure	Systolic blood pressure, mm Hg	142±12	146±33
	Diastolic blood pressure, mm Hg	86±11	83±8
Antihypertensive Medication	Number of drugs	2±1	2±1
	Adherence, %	12(92)	9(75)
Obstructive Sleep Apnea Characteristics	AHI, events/h	44±15	36±11
	AHI ≥15 events/h	2(17)	3(27)
	AHI ≥30 events/h	10(83)	8(73)
	Epworth Sleep Scale	12.7±5.0	9.8±6.7
	% Snore time	18±33	15±27
	Lowest oxygen saturation, %	77±6	76±9
	Oxygen desaturation index, %	45±18	39±13
Adherence to interventions	Average daily usage > hours		6:11±1:00
	Percentage of days with usage > 4 hours*		89.0±8.9
	Percentage of daily usage	97.7±4.6	
Comorbidities	Type 2 diabetes	5(42)	3(27)
	Dyslipidemia	5(42)	1(9)
Life Style	Current smokers	1(8)	.
	Sedentarism	5(38)	7(58)
	Physical Activity, 2 days/week	6(50)	5(45)

Definition of abbreviations: AHI = Apnea hypopnea index. *After adaptation during the first month of treatment.

Table 02. Variation of the FOSQ-10 scale at baseline and after six months of intervention (means \pm SD), with the corresponding Mean difference (95% confidence intervals), by domain.

FOSQ-10 DOMAINS	GROUPS	WITHIN-GROUP				BETWEEN-GROUP	
		BEFORE	AFTER	DELTA \pm SD	P	DELTA (95% CI)	P
General Productivity	CPAP	13.0 \pm 4.7	18.2 \pm 2.3	5.2 \pm 4.8	0.005	2.51 (-1.71 to 6.75)	0.229
	NDS	13.5 \pm 5.1	16.2 \pm 2.7	2.7 \pm 5.0	0.084		
Activity Level	CPAP	17.9 \pm 3.1	19.4 \pm 1.3	1.5 \pm 2.3	0.053	0.82 (-1.36 to 3.00)	0.443
	NDS	15.3 \pm 5.4	16.0 \pm 4.9	0.7 \pm 2.7	0.392		
Vigilance	CPAP	15.4 \pm 4.4	18.5 \pm 1.7	3.0 \pm 3.5	0.016	2.47 (-0.96 to 5.90)	0.149
	NDS	14.9 \pm 3.0	15.4 \pm 3.2	0.5 \pm 4.3	0.666		
Social Outcomes	CPAP	14.5 \pm 6.1	20.0 \pm 0.0	5.4 \pm 6.1	0.014	3.37 (-2.90 to 9.64)	0.276
	NDS	13.4 \pm 5.4	15.4 \pm 4.5	2.0 \pm 8.1	0.392		
Intimacy and Sexual Relationships	CPAP	16.8 \pm 4.0	19.1 \pm 2.0	2.3 \pm 3.4	0.053	-2.31 (-6.51 to 1.89)	0.265
	NDS	13.3 \pm 4.9	17.9 \pm 4.0	4.6 \pm 5.8	0.020		
Global score	CPAP	15.5 \pm 3.4	19.1 \pm 1.1	3.5 \pm 2.9	0.002	1.38 (-1.47 to 4.22)	0.327
	NDS	14.1 \pm 3.2	16.2 \pm 2.3	2.1 \pm 3.6	0.066		

Definition of abbreviations: FOSQ-10 = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; CPAP = Continuous positive airway pressure; NDS = Nasal dilator strips.

Table 03. Variation of the SF-36 scale at baseline and after six months of intervention (means \pm SD), with the corresponding Mean difference (95% confidence intervals), by domain.

SF-36 DOMAINS	GROUPS	BEFORE	AFTER	WITHIN-GROUP		BETWEEN-GROUP	
				DELTA \pm SD	P	DELTA (95% CI)	P
PF	CPAP	79.1 \pm 21.6	87.3 \pm 12.1	8.2 \pm 18.5	0.173	11.5 (-0.58 to 23.6)	0.061
	NDS	75.8 \pm 19.4	72.5 \pm 19.0	-3.3 \pm 7.8	0.166		
PRF	CPAP	77.3 \pm 36.1	90.9 \pm 30.1	13.6 \pm 51.7	0.402	-21.8 (-63.0 to 19.4)	0.284
	NDS	58.3 \pm 38.9	93.7 \pm 21.6	35.4 \pm 43.2	0.016		
BP	CPAP	67.4 \pm 24.1	81.7 \pm 25.1	14.3 \pm 33.1	0.183	15.9 (-9.9 to 41.8)	0.214
	NDS	76.4 \pm 19.1	74.7 \pm 26.1	-1.7 \pm 26.4	0.831		
GHP	CPAP	66.9 \pm 14.8	74.5 \pm 15.2	8.4 \pm 17.2	0.134	1.6 (-11.9 to 15.1)	0.806
	NDS	51.7 \pm 17.7	58.5 \pm 20.7	6.8 \pm 13.9	0.117		
VT	CPAP	65.4 \pm 24.4	82.7 \pm 8.8	17.3 \pm 17.2	0.008	11.9 (-2.6 to 26.3)	0.103
	NDS	60.8 \pm 15.0	66.2 \pm 16.2	5.4 \pm 16.2	0.270		
SRF	CPAP	81.8 \pm 19.6	92.0 \pm 15.1	10.2 \pm 29.5	0.277	2.9 (-19.6 to 25.5)	0.789
	NDS	80.2 \pm 23.5	87.5 \pm 18.5	7.3 \pm 22.3	0.281		
ERF	CPAP	90.9 \pm 15.6	90.9 \pm 21.6	0.0 \pm 25.8	1.0	-8.3 (-41.9 to 25.2)	0.611
	NDS	72.2 \pm 42.2	80.5 \pm 26.4	8.3 \pm 47.4	0.555		
MH	CPAP	77.1 \pm 15.4	82.2 \pm 14.0	5.1 \pm 13.3	0.232	2.1 (-13.8 to 18.0)	0.787
	NDS	73.3 \pm 15.7	76.3 \pm 21.6	3.0 \pm 17.8	0.645		
SF-36 Global	CPAP	81.8 \pm 16.4	84.9 \pm 9.9	17.8 \pm 5.3	0.570	1.6 (-13.5 to 16.7)	0.829
	NDS	73.9 \pm 17.2	75.5 \pm 11.9	17.0 \pm 4.9	0.757		

Definition of abbreviations: SF-36 = Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey; CPAP = Continuous positive airway pressure; NDS = Nasal dilator strips; PF = Physical Functioning; PRF = Physical Role Functioning; BP = Bodily Pain; GHP = General Health Perceptions; VT = Vitality; SRF = Social Role Functioning; ERF = Emotional Role Functioning; MH = Mental Health

ANEXOS

Axeno I - Questionário de Desfechos Funcionais do Sono (FOSQ-10)

Q1. Você tem dificuldade em se concentrar no que faz, por estar com sono ou cansado?

1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q2. Você tem geralmente dificuldade em se lembrar de coisas, por estar com sono ou cansado?

1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q3. Você tem dificuldade em conduzir um veículo motor a pequenas distâncias (160 km), por ficar com sono cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q4. Você tem dificuldade em conduzir um veículo motor a longas distâncias (mais de 160 km), por ficar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q5. Você tem dificuldade em visitar a sua família e amigos, na casa deles, por ficar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q6. O seu relacionamento com a família, amigos ou colegas de trabalho tem sido afetado por você estar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q7. Você tem dificuldade em ver um filme ou um vídeo, por ficar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q8. Você tem dificuldade em ser tão ativo à noite como gostaria de ser, por estar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q9. Você tem dificuldade em ser tão ativo de manhã como gostaria de ser, por estar com sono ou cansado?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Q10. Seu desejo de intimidade ou sexo tem sido afetado por estar cansado (a) ou com sono?

0. não faço essa atividade por outros motivos 1. sim, extremamente 2. sim, moderadamente 3. sim, um pouco 4. não

Anexo II - Questionário de Qualidade de vida (SF-36)

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2-Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- As perguntas que se seguem são sobre atividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto?

Atividades	Sim, muito limitado (a)	Sim, um pouco limitado (a)	Não, nada limitado (a)
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, praticar desportos extenuantes.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos .	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	sim	não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	sim	não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das actividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo III - Questionário de Sonolência de Epworth (ESS)

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

- 0 = nunca cochilaria
- 1 = pequena probabilidade de cochilar
- 2 = média probabilidade de cochilar
- 3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e claro	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação