



# Efeitos da pressão positiva contínua nas vias aéreas na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e apneia obstrutiva do sono: revisão sistemática e meta-análise de seis ensaios clínicos controlados aleatórios

Qiang Lei<sup>1</sup>, Yunhui Lv<sup>2</sup>, Kai Li<sup>1</sup>, Lei Ma<sup>1</sup>, Guodong Du<sup>1</sup>, Yan Xiang<sup>1</sup>, Xuqing Li<sup>1</sup>

1. Faculty of Information Engineering and Automation, Kunming University of Science and Technology, Kunming, China.
2. Department of Respiratory Medicine, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, China.

**Recebido:** 15 julho 2016.  
**Aprovado:** 26 fevereiro 2017.

Trabalho realizado na Faculty of Information Engineering and Automation, Kunming University of Science and Technology, Kunming, China.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar sistematicamente os efeitos da *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e apneia obstrutiva do sono (AOS). **Métodos:** Estudos que investigassem os efeitos da CPAP na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e AOS foram buscados nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Cochrane Library; PubMed; ScienceDirect e Web of Science. Os estudos selecionados foram submetidos a avaliação de qualidade, meta-análise e teste de heterogeneidade. **Resultados:** Foram incluídos na meta-análise seis ensaios clínicos controlados aleatórios. As estimativas combinadas das alterações das médias de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (medidas por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h) foram de  $-5,40$  mmHg (IC95%:  $-9,17$  a  $-1,64$ ;  $p = 0,001$ ;  $I^2 = 74\%$ ) e  $-3,86$  mmHg (IC95%:  $-6,41$  a  $-1,30$ ;  $p = 0,00001$ ;  $I^2 = 79\%$ ), respectivamente. **Conclusões:** O tratamento com CPAP é capaz de reduzir significativamente a pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e AOS.

**Descritores:** Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Apneia do sono tipo obstrutiva; Hipertensão; Metanálise.

## INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença crônica caracterizada por colapso recorrente das vias aéreas superiores durante o sono que resulta em hipoxemia intermitente e interrupção do sono.<sup>(1)</sup> Estima-se que 24% dos homens na faixa etária de 30 a 60 anos e 9% das mulheres na mesma faixa etária tenham AOS.<sup>(2)</sup> Diversos estudos mostraram que a AOS é um fator de risco de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença arterial coronariana.<sup>(3-6)</sup> Em 2003, o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (Sétimo Relatório do Comitê Nacional Conjunto de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial) identificou a AOS como sendo uma importante causa identificável de hipertensão.<sup>(7)</sup>

A hipertensão resistente é a pressão arterial que permanece acima da meta não obstante o uso concomitante de pelo menos três classes de anti-hipertensivos. Considera-se que indivíduos com pressão arterial controlada que usem pelo menos quatro classes de anti-hipertensivos também têm hipertensão resistente. As diretrizes internacionais agora reconhecem a AOS como um dos mais comuns fatores de risco de hipertensão resistente.<sup>(8)</sup> Gonçalves et al. constataram que o risco de hipertensão resistente é quase cinco vezes maior em

pacientes com AOS.<sup>(9)</sup> Da mesma forma, Calhoun et al. constataram que 63% dos pacientes que procuraram uma clínica de hipertensão resistente apresentavam alto risco de AOS com base em suas respostas ao Questionário de Berlim.<sup>(10)</sup> Em um estudo observacional prospectivo, Lavie et al. constataram que a prevalência e a gravidade da hipertensão aumentaram à medida que o índice de apneia-hipopneia (IAH) aumentou.<sup>(11)</sup>

A *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) é a forma mais aceita de terapia para AOS e continua a ser o padrão ouro para o tratamento. Embora haja uma quantidade significativa de dados sobre o efeito da CPAP na hipertensão, os dados a respeito da hipertensão resistente são limitados.<sup>(12)</sup> Portanto, realizamos uma meta-análise para avaliar a eficácia da CPAP em pacientes com AOS e hipertensão resistente.

## MÉTODOS

### Critérios de inclusão

Buscamos avaliar de forma sistemática ensaios clínicos aleatórios que investigassem os efeitos do tratamento com CPAP na pressão arterial de pacientes com AOS e hipertensão resistente. Foram incluídos estudos com pacientes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de AOS e hipertensão resistente, o diagnóstico desta tendo sido feito por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA). As intervenções consistiram em um grupo

### Endereço para correspondência:

Ma Lei. Faculty of Information Engineering and Automation, Kunming University of Science and Technology, Xinzi Building, room 109, Kunming, Yunnan, China.  
Tel.: 86 13208809503. E-mail: roy\_murray@qq.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

controle que tivesse recebido terapia anti-hipertensiva convencional ou placebo e um grupo de tratamento que tivesse recebido CPAP (e completado o tratamento). Os desfechos foram as médias de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) medidas por meio de MAPA durante 24 h.

### Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos cuja amostra foi  $< 10$ ; estudos controlados não randomizados; estudos antigos (isto é, estudos publicados antes de 2010); ensaios repetidos; estudos sem grupo controle; estudos nos quais os pacientes foram usados como seus próprios controles; estudos sem os dados originais completos; estudos cujos artigos completos não estavam disponíveis e estudos cujos autores não conseguimos contatar.

### Busca de estudos

Foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Cochrane Library; ScienceDirect; PubMed e Web of Science. Nas buscas, foram usados os seguintes termos: "continuous positive airway pressure"; "CPAP"; "obstructive sleep apnea"; "OSA"; "apnea-hypopnea index"; "AHI"; "resistant hypertension"; "RH"; "refractory hypertension"; "resistant high blood pressure"; "randomized controlled trial" e "RCT". A busca limitou-se a artigos originais de pesquisa publicados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2016. Além disso, a rede social ResearchGate foi usada para contatar pesquisadores com o intuito de obter mais estudos relevantes.

### Seleção de estudos

A fim de selecionar os artigos para inclusão na meta-análise, dois pesquisadores aplicaram de forma independente os critérios de inclusão e exclusão a todos os estudos recuperados pelo método supracitado. Em casos de discordância, um terceiro membro da equipe de pesquisa foi consultado. Os dados relevantes foram extraídos e cruzados. Nos casos em que faltavam dados importantes nos estudos selecionados, os autores foram contatados por e-mail ou telefone.

### Avaliação da qualidade

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada pela pontuação na escala de Jadad, que varia de 0 a 5. Artigos cuja pontuação na escala de Jadad foi  $> 3$  foram incluídos em nossa meta-análise. Dois pesquisadores avaliaram de forma independente a qualidade dos estudos por meio da aplicação dos critérios de Jadad. Em casos de discordância, um terceiro membro da equipe de pesquisa foi consultado. Todos os dados relevantes foram em seguida extraídos.

### Análise estatística

#### Meta-análise

A meta-análise foi realizada por meio do programa Review Manager (RevMan), versão 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca). O coeficiente  $I^2$  foi usado para avaliar a heterogeneidade (clínica e estatística); o nível de significância adotado

foi de  $p < 0,1$ . Para os estudos que apresentaram homogeneidade clínica e estatística (isto é,  $p > 0,1$  e  $I^2 \leq 50\%$ ), foi usado um modelo de efeito fixo; para os que apresentaram homogeneidade clínica e heterogeneidade estatística (isto é,  $p < 0,1$  e  $I^2 > 50\%$ ), foi usado um modelo de efeitos aleatórios. Na presença de heterogeneidade clínica significativa, foi realizada apenas a análise estatística descritiva. As variáveis contínuas foram a diferença de média ponderada e a diferença de média padronizada; os efeitos foram expressos em forma de IC95%. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Gráficos de funil (*funnel plots*) foram usados para determinar se houve viés de publicação significativo.

#### Teste de heterogeneidade

A heterogeneidade foi analisada pelo método de análise de subgrupos, que consiste em dividir os dados em unidades menores e comparar os subgrupos. Com base no IAH, índice de massa corporal (IMC), PAS, PAD, tempo total de tratamento com CPAP, média de duração diária do tratamento com CPAP, pontuação na Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e localização geográfica das instituições, a amostra foi dividida em oito subgrupos, a fim de analisar fatores que pudessem resultar em heterogeneidade.

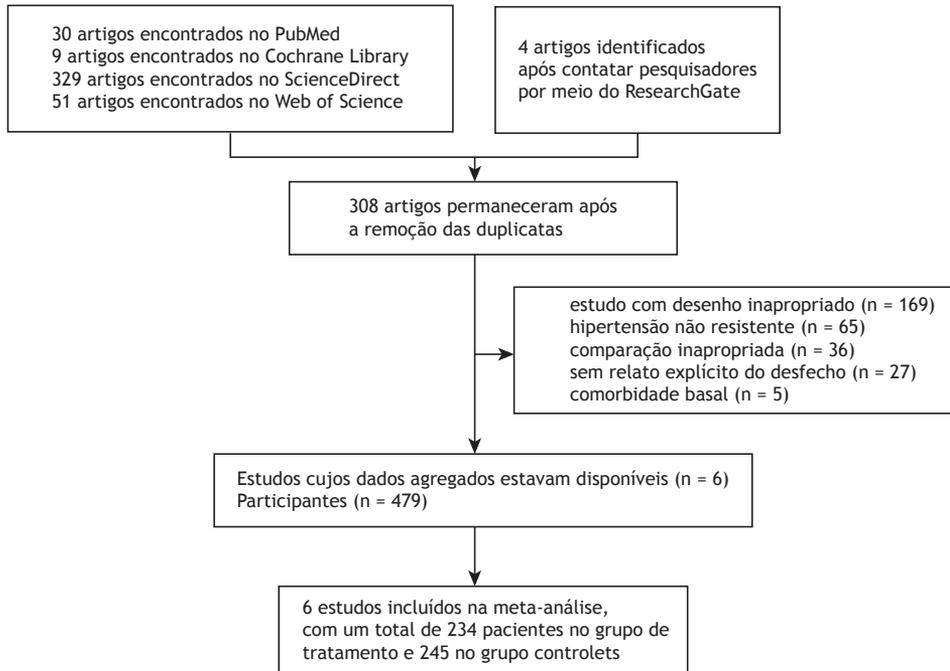
#### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada por meio da exclusão de estudos que pudessem afetar a análise e do uso de diferentes coeficientes de correlação para observar a estabilidade dos resultados.

## RESULTADOS

Foram inicialmente recuperados 423 artigos, e 308 permaneceram após a exclusão das duplicatas. Dos artigos restantes, 6<sup>(13-18)</sup> foram incluídos em nossa meta-análise (Figura 1). Os 6 artigos incluídos foram ensaios clínicos controlados aleatórios (ECCA) e compreenderam um total de 479 pacientes. Destes, 245 haviam feito parte do grupo controle e 234 haviam feito parte do grupo de tratamento. As características básicas dos 6 ECCA incluídos na meta-análise são apresentadas na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta o IAH, pontuação na ESE, IMC, PAS (medida por meio de MAPA durante 24 h) e PAD (medida por meio de MAPA durante 24 h) basal nos 6 ECCA incluídos em nossa meta-análise.

Todos os 6 ECCA examinaram os efeitos do tratamento com CPAP na média de PAS (medida por meio de MAPA durante 24 h) em pacientes com AOS e hipertensão resistente. A estimativa combinada da alteração da média de PAS foi de  $-5,40$  mmHg (IC95%:  $-9,17$  a  $-1,64$ ;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 74\%$ ). Cinco dos 6 ECCA examinaram os efeitos do tratamento com CPAP na média de PAD (medida por meio de MAPA durante 24 h) em pacientes com AOS e hipertensão resistente. A estimativa combinada da alteração da média de PAD foi de  $-3,86$  mmHg (IC95%:  $-6,41$  a  $-1,30$ ;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 82\%$ ). Como houve heterogeneidade significativa entre os estudos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado para analisar os resultados (Figuras 2 e 3).



**Figura 1.** Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* do processo de inclusão de estudos em nossa meta-análise.

**Tabela 1.** Características básicas dos seis estudos incluídos na meta-análise.

Autor	Ano	Número de pacientes	Sexo masculino, %	Média de idade ± dp, anos	Adesão à CPAP, h	Tipo de estudo	Tempo de tratamento	Método de medição da PA	País	Pontuação na escala de Jadad
Muxfeldt et al. <sup>(17)</sup>	2015	46 (CPAP) 60 (Controle)	37,9	60,8 ± 8,0	4,8	ECCA	6 meses	MAPA	Brasil	3
de Oliveira et al. <sup>(13)</sup>	2014	24 (CPAP) 23 (Controle)	58	59,5 ± 7,3	≥ 4	ECCA	8 semanas	MAPA	Brasil	4
Lloberes et al. <sup>(14)</sup>	2014	27 (CPAP) 29 (Controle)	72,4	58,7 ± 9,5	5,7 ± 1,5	ECCA	3 meses	MAPA	Espanha	3
Pedrosa et al. <sup>(18)</sup>	2013	19 (CPAP) 16 (Controle)	74	57 ± 2 <sup>a</sup>	6,01 ± 0,20	ECCA	6 meses	MAPA	Brasil	3
Martínez-García et al. <sup>(16)</sup>	2013	98 (CPAP) 96 (Controle)	72,4	56,0 ± 9,5	5 ± 1,9	ECCA	3 meses	MAPA	Espanha	3
Lozano et al. <sup>(15)</sup>	2010	20 (CPAP) 21 (Controle)	75,9	59,2 ± 8,7	5,6 ± 1,5	ECCA	3 meses	MAPA	Espanha	3

CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); PA: pressão arterial; ECCA: ensaio clínico controlado aleatório; e MAPA: monitoração ambulatorial da pressão arterial. <sup>a</sup>Dados expressos em forma de média ± ep.

Cinco estudos examinaram os efeitos do tratamento com CPAP na média de PAS diurna e noturna em pacientes com AOS e hipertensão resistente. As estimativas combinadas das alterações das médias de PAS diurna e noturna foram de  $-4,11$  mmHg (IC95%:  $-9,06$  a  $-0,84$ ;  $p = 0,10$ ;  $I^2 = 85\%$ ) e  $-3,17$  mmHg (IC95%:  $-6,25$  a  $-0,09$ ;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 90\%$ ), respectivamente (Tabela 3). As estimativas combinadas das alterações das médias de PAD diurna e noturna foram de  $-2,11$  mmHg (IC95%:  $-4,16$  a  $-0,05$ ;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e  $-1,55$  mmHg (IC95%:  $-2,81$  a  $-0,29$ ;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 0\%$ ), respectivamente (Tabela 4). Como houve heterogeneidade significativa entre os estudos no que tange à média de PAS/PAD diurna, um modelo de efeitos aleatórios foi usado para analisar os resultados. Como não houve heterogeneidade significativa entre os estudos no que tange à média de PAS/PAD noturna, um modelo de efeito fixo foi usado para analisar os resultados.

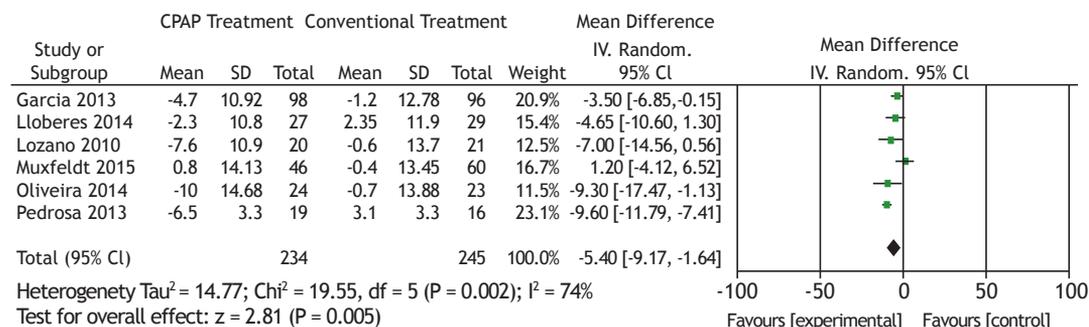
A análise de subgrupos foi usada para explorar fatores que pudessem resultar em heterogeneidade. No tocante a alterações da média de PAS (medida por meio de MAPA durante 24 h) antes e depois do tratamento com CPAP, não houve heterogeneidade entre os oito subgrupos para  $IAH \geq 30$ ;  $IAH < 30$ ; PAS/PAD basal  $> 145/85$  mmHg; PAS/PAD basal  $< 145/85$  mmHg;  $IMC < 32$  kg/m<sup>2</sup>; tempo de tratamento com CPAP  $\leq 3$  meses; localização europeia ou amostra  $\geq 25$  (Tabela 3). No tocante a alterações da média de PAD (medida por meio de MAPA durante 24 h) antes e depois do tratamento com CPAP, é provável que  $IAH \geq 30$ ,  $IMC < 32$  kg/m<sup>2</sup>, tempo de tratamento com CPAP  $\leq 3$  meses, pontuação na ESE  $< 10$ , localização europeia e amostra  $< 25$  não tenham sido os fatores que resultaram em heterogeneidade (Tabela 4).

A análise de metarregressão mostrou que a pontuação na ESE, o IMC, o IAH e a idade não foram os fatores

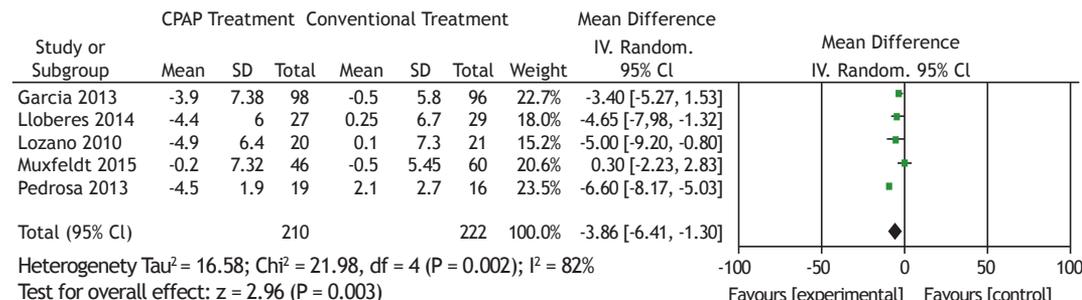
**Tabela 2.** Índice de apneia-hipopneia, pontuação na Escala de Sonolência de Epworth, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica (medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h) e pressão arterial diastólica (medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h) basal.<sup>a</sup>

Estudo	IAH	Pontuação na ESE	IMC	PAS	PAD
Muxfeldt et al. <sup>(17)</sup>	41 (21)	11 (6)	33,4 (5,3)	129 (16)	75 (12)
de Oliveira et al. <sup>(13)</sup>	20 (18-31) <sup>b</sup>	10 (6-15) <sup>b</sup>	29,8 ± 4,4 <sup>c</sup>	148 ± 17	88 ± 13
Lloberes et al. <sup>(14)</sup>	50,1 ± 20,6	6,76 ± 3,7	31,4 (4,9)	139,2 ± 11,5	80,8 ± 10,8
Pedrosa et al. <sup>(18)</sup>	29 (24-48) <sup>b</sup>	10 ± 1 <sup>c</sup>	32 (28-39) <sup>b</sup>	162 ± 4	97 ± 2
Martínez-García et al. <sup>(16)</sup>	40,4 (18,9)	9,1 (3,7)	34,1 (5,4)	144,2 (12,5)	83,0 (10,5)
Lozano et al. <sup>(15)</sup>	52,67 ± 21,5	6,14 ± 3,30	30,8 ± 5,0	129 (16)	75 (12)

IAH: índice de apneia-hipopneia; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; e PAD: pressão arterial diastólica. <sup>a</sup>Valores expressos em forma de n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Dados expressos em forma de mediana (variação). <sup>c</sup>Dados expressos em forma de média ± ep.



**Figura 2.** Gráfico de floresta (*forest plot*) da média de alteração da pressão arterial sistólica medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h e seu IC95%.



**Figura 3.** Gráfico de floresta (*forest plot*) da média de alteração da pressão arterial diastólica medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h e seu IC95%.

que resultaram em heterogeneidade na média de PAS medida por meio de MAPA durante 24 h. Por outro lado, houve uma correlação significativa entre a idade e a heterogeneidade na média de PAD medida por meio de MAPA durante 24 h (Tabela 5).

A análise de sensibilidade foi realizada por meio da remoção de um estudo por vez do modelo dos efeitos combinados, a fim de observar a média de alteração dos

efeitos e determinar se havia alguma diferença entre o modelo dos efeitos combinados e o modelo original no tocante à heterogeneidade e IC. Verificou-se que um estudo resultou em heterogeneidade. Foram usados diferentes desvios-padrão e coeficientes de correlação, mas os resultados não foram significativamente diferentes. Os gráficos de funil mostraram que não houve viés de publicação significativo (teste de Begg:  $p = 0,707$ ; teste de Egger:  $p = 0,347$ ).

**Tabela 3.** Análise de subgrupos da média de alteração da pressão arterial sistólica medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h.

Subgrupo		N. de estudos	PAS (medida por meio de MAPA durante 24 h)		
			Média de alteração líquida	IC95%	p; I <sup>2</sup> (%)
IAH	≥ 30	4	-3,07	-5,50 a -0,65	$p = 0,01$ ; I <sup>2</sup> = 22%
	> 30	2	-9,58	-11,70 a -7,46	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
PAS/PAD basal, mmHg	> 145/85	2	-9,58	-11,70 a -7,46	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
	< 145/85	4	-3,07	-5,50 a -0,65	$p = 0,01$ ; I <sup>2</sup> = 22%
IMC, kg/m <sup>2</sup>	≥ 32	3	-6,81	-8,55 a -5,08	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 89%
	< 32	3	-6,47	-10,53 a -2,42	$p = 0,002$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Adesão à CPAP, h	> 5	4	-7,47	-9,18 a -5,76	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 70%
	≤ 5	1	1,20	-4,12 a 6,52	$p = 0,66$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Tempo de tratamento, meses	> 3	2	-8,03	-10,06 a -6,00	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 93%
	≤ 3	4	-4,71	-7,29 a -2,12	$p = 0,0004$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Pontuação na ESE	≥ 10	3	-5,89	-13,33 a 1,55	$p = 0,12$ ; I <sup>2</sup> = 85%
	< 10	3	-4,19	-6,92 a -1,47	$p = 0,003$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Local	Europa	3	-4,19	-6,92 a -1,47	$p = 0,003$ ; I <sup>2</sup> = 0%
	América do Sul	3	-8,10	-10,07 a -6,13	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 85%
Tamanho da amostra	≥ 25	3	-0,20	-0,41 a -0,01	$p = 0,06$ ; I <sup>2</sup> = 36%
	< 25	3	-0,96	-1,36 a -0,57	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 88%

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitoração ambulatorial da pressão arterial; IAH: índice de apneia-hipopneia; IMC: índice de massa corporal; CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); e ESE: Escala de Sonolência de Epworth.

**Tabela 4.** Análise de subgrupos da média de alteração da pressão arterial diastólica medida por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h.

Subgrupo		N. de estudos	PAD (medida por meio de MAPA durante 24 h)		
			Média de alteração líquida	IC95%	p; I <sup>2</sup> (%)
IAH	≥ 30	4	-2,76	-4,06 a -1,46	$p < 0,0001$ ; I <sup>2</sup> = 64%
	< 30	1	-6,60	-8,17 a -5,03	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
PAS/PAD basal, mmHg	> 145/85	1	-6,60	-8,17 a -5,03	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
	< 145/85	4	-2,76	-4,06 a -1,46	$p < 0,0001$ ; I <sup>2</sup> = 64%
IMC, kg/m <sup>2</sup>	≥ 32	3	-4,24	-5,32 a -3,15	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 91%
	< 32	2	-4,79	-7,39 a -2,18	$p = 0,0003$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Adesão à CPAP, h	> 5	4	-5,18	-6,28 a -4,09	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 55%
	≤ 5	1	0,30	-2,23 a 2,83	$p = 0,82$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Tempo de tratamento, meses	> 3	2	-4,67	-6,00 a -3,33	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 95%
	≤ 3	3	-3,87	-5,39 a -3,35	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Pontuação na ESE	≥ 10	2	-4,67	-6,00 a -3,33	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 95%
	< 10	3	-3,87	-5,39 a -2,35	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
Local	Europa	3	-3,87	-5,39 a -2,35	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%
	América do Sul	2	-4,67	-6,00 a -3,33	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 95%
Tamanho da amostra	≥ 25	3	-2,53	-3,89 a -1,16	$p = 0,0003$ ; I <sup>2</sup> = 72%
	< 25	2	-6,40	-7,88 a -4,93	$p < 0,00001$ ; I <sup>2</sup> = 0%

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; MAPA: monitoração ambulatorial da pressão arterial; IAH: índice de apneia-hipopneia; IMC: índice de massa corporal; CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); e ESE: Escala de Sonolência de Epworth.

**Tabela 5.** Metarregressão dos dados obtidos por meio de monitoração ambulatorial da pressão arterial durante 24 h.

Variável explicativa	PAS		PAD	
	N. de estudos	p	N. de estudos	p
Pontuação na ESE	6	0,74	5	0,44
IMC	6	0,14	5	0,25
IAH	6	0,22	5	0,70
Idade	6	0,47	5	< 0,0001

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IMC: índice de massa corporal; e IAH: índice de apneia-hipopneia.

## DISCUSSÃO

Já se reconheceu que a AOS é um fator independente de risco de hipertensão,<sup>(11,19,20)</sup> sendo um fator clínico adverso que torna impossível o controle da hipertensão; além disso, a AOS é o mais comum fator que leva à hipertensão resistente.<sup>(21)</sup> Como o desempenho da CPAP na manutenção da pressão positiva contínua no trato respiratório é extraordinário e como a CPAP é eficaz na redução do IAH, da morbidade cardiovascular e da mortalidade cardiovascular,<sup>(22,23)</sup> é atualmente uma das maneiras mais eficazes de tratar a AOS leve, moderada e grave. No entanto, ainda há controvérsia a respeito da capacidade da CPAP de controlar de modo eficaz a pressão arterial.

A presente meta-análise mostrou que, em pacientes com AOS e hipertensão resistente submetidos a tratamento com CPAP, houve redução de 5,40 mmHg e 3,86 mmHg, respectivamente, nas médias de PAS e PAD (medidas por meio de MAPA durante 24 h). Além disso, houve redução das médias de PAS e PAD noturna após o tratamento com CPAP (2,11 mmHg e 1,55 mmHg, respectivamente). Embora tenha havido redução de 4,11 mmHg e 3,17 mmHg, respectivamente, nas médias de PAS e PAD diurna após o tratamento com CPAP, os efeitos combinados da CPAP na PAS foram estatisticamente significativos.

Encontramos dois estudos observacionais nos quais os autores mostraram os efeitos do tratamento com CPAP na pressão arterial em pacientes com AOS e hipertensão resistente. Dernaika et al.<sup>(24)</sup> observaram uma redução de 5,6 mmHg na pressão arterial média após o tratamento com CPAP (IC95%: 2,0-8,7;  $p = 0,03$ ). Frenç et al.<sup>(25)</sup> sugeriram que o tratamento em longo prazo com CPAP é capaz de controlar de maneira significativa a pressão arterial em pacientes com AOS e hipertensão resistente. Os achados dos dois estudos supracitados são coerentes com os do presente estudo.

Durán-Cantolla et al.<sup>(26)</sup> observaram redução de 2,1 mmHg (IC95%: 0,4-3,7;  $p = 0,01$ ) e 1,3 mmHg (IC95%: 0,2-2,3;  $p = 0,02$ ), respectivamente, nas médias de PAS e PAD (medidas por meio de MAPA durante 24 h). Barbé et al.<sup>(27)</sup> constataram que, após o tratamento com CPAP, houve redução de 1,89 mmHg (IC95%: -0,11 a 3,9;  $p = 0,0654$ ) e 2,19 mmHg (IC95%: 0,93-3,46;  $p = 0,0008$ ), respectivamente, nas médias de PAS e PAD. Portanto, pode-se inferir que o tratamento com CPAP tem efeitos significativos na pressão arterial de pacientes com AOS e hipertensão resistente. Iftikhar et al.<sup>(28)</sup> realizaram uma meta-análise dos efeitos da CPAP na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e AOS e relataram que o risco de dano

ao órgão-alvo e de complicações cardiovasculares é maior em pacientes com hipertensão resistente do que naqueles com hipertensão não resistente, tendo constatado que o tratamento com CPAP resultou em redução favorável da pressão sanguínea nos pacientes com hipertensão resistente.

No presente estudo, realizamos uma análise dos efeitos combinados da média de PAS/PAD diurna, e os resultados do teste de heterogeneidade revelaram heterogeneidade razoavelmente grande entre os estudos quanto à PAS/PAD diurna. A análise de sensibilidade revelou que a heterogeneidade foi principalmente causada por um estudo conduzido por Pedrosa et al.,<sup>(18)</sup> que concluíram que o tratamento com CPAP não é capaz de melhorar de modo significativo a média de PAS/PAD noturna, mas é capaz de melhorar de modo significativo a média de PAS/PAD diurna. Esse achado é semelhante aos da presente meta-análise.

Encontramos dois estudos nos quais os pacientes receberam tratamento com CPAP, tratamento anti-hipertensivo convencional ou ambos. Lozano et al.<sup>(15)</sup> constataram que o uso de tratamento com CPAP e tratamento anti-hipertensivo convencional resultou em uma redução mais significativa da média de PAD (medida por meio de MAPA durante 24 h) do que o uso de tratamento anti-hipertensivo convencional apenas. Os resultados obtidos por Litvin et al.<sup>(29)</sup> são coerentes com os obtidos por Lozano et al.<sup>(15)</sup>; eles constataram que o uso de CPAP e o tratamento anti-hipertensivo convencional resultaram em uma redução mais significativa da pressão arterial. Portanto, pacientes com hipertensão resistente devem receber tratamento anti-hipertensivo e tratamento com CPAP, cujos efeitos são mais significativos do que os do tratamento anti-hipertensivo apenas.

Nossa análise de subgrupos revelou que o IAH, o IMC e a pontuação na ESE estavam no subgrupo de risco de AOS e podem ser fatores que resultam em heterogeneidade. É possível que isso ocorra em virtude do fato de que a gravidade da AOS afeta o tratamento da hipertensão.

A presente meta-análise apresenta algumas vantagens sobre duas meta-análises anteriores.<sup>(28,30)</sup> Em primeiro lugar, todos os 6 estudos incluídos em nossa meta-análise são ECCA. Em segundo lugar, compilamos um conjunto mais abrangente de estudos e, por isso, nossos resultados são mais convincentes. Finalmente, a fim de explorar o maior número possível de fatores que resultassem em heterogeneidade e fornecer uma explicação melhor para os resultados observados, adotamos uma variedade de abordagens para testar a heterogeneidade.

O presente estudo tem limitações. Em primeiro lugar, em virtude das limitações de nosso método de seleção de estudos, é possível que estudos relevantes tenham sido deixados de fora. Em segundo lugar, o número de ECCA incluídos em nossa meta-análise foi bastante pequeno. Em terceiro lugar, não controlamos fatores de confusão como média de idade dos pacientes, tipo de medicamento anti-hipertensivo, grau de obesidade e fatores genéticos. Finalmente, não houve homogeneidade entre os estudos no tocante aos grupos

de controle. Apesar dessas limitações, os resultados do presente estudo podem ser usados para orientar futuros estudos.

Em suma, o tratamento com CPAP tem efeito em pacientes com AOS e hipertensão resistente. Ao tratar pacientes com hipertensão, os médicos podem prescrever tratamento com CPAP apenas ou tratamento com CPAP e tratamento anti-hipertensivo convencional para aqueles que também apresentem AOS.

## REFERÊNCIAS

- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74229-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74229-X)
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30(4):633-46. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328350e53b>
- 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):2034-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2011;122(4):352-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801>
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e10-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
- Gonçalves SC, Martínez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1170>
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125(1):112-7. <https://doi.org/10.1378/chest.125.1.112>
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7233.479>
- Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens*. 2013;2013:193010. <https://doi.org/10.1155/2013/193010>
- de Oliveira AC, Martínez D, Massier 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0479LE>
- Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32(8):1650-7; discussion 1657. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000238>
- Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28(10):2161-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b9c63>
- Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
- Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimaraes 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. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852>
- Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0085>
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005113421901>
- Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3418>
- Oliveras A, Schmieder RE. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens*. 2013;31 Suppl 1:S3-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835d2af0>
- Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):586-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.05.013>
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>
- Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawak MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):103-7.
- Frenč SM, Tudorache VM, Ardelean C, Mihaicuță S. Long-term effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2014;63(4):204, 207-11.
- Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta J, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5991>
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):718-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0050OC>
- Ifthikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason 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; discussion 2350. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000372>
- Litvin AY, Sukmarova ZN, Eflimova EM, AksenoVA AV, Galitsin PV, Rogozha AN, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229-35.
- Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(2):153-8. <https://doi.org/10.1111/jch.12639>