

Avanços Recentes do Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono na Hipertensão Arterial Sistêmica

Recent Advances of the Impact of Obstructive Sleep Apnea on Systemic Hypertension

Rodrigo P. Pedrosa¹, Eduardo M. Krieger², Geraldo Lorenzi-Filho³, Luciano F. Drager²

Laboratório do Sono e Coração, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Universidade de Pernambuco - UPE¹, Recife, PE; Unidade de Hipertensão - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo²; Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo³, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum na população em geral, principalmente entre os pacientes portadores de doenças cardiovasculares. Mais do que um fenômeno local de obstrução das vias aéreas superiores, a AOS traz repercussões sistêmicas que podem incluir a hipóxia intermitente, a redução abrupta da pressão intratorácica e a ocorrência de microdespertares com fragmentação do sono. Nas últimas décadas, inúmeras evidências apontam de forma consistente a AOS como um importante fator envolvido na ocorrência de doenças cardiovasculares. Particularmente, a relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a que encontra um maior conjunto de evidências. Atualmente, encontram-se dados que consideram a AOS uma importante causa secundária de HAS. Mais do que isso, a AOS está independentemente associada a um pior controle pressórico, alteração do descenso noturno da pressão arterial e à presença de lesões de órgãos-alvo, tais como a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a microalbuminúria. Estudos randomizados sugerem que o tratamento da AOS, especialmente com a pressão positiva contínua de vias aéreas superiores (CPAP), considerado o tratamento padrão para a AOS, promove redução significativa da pressão arterial nas 24 horas, efeito esse mais significativo no subgrupo de pacientes com HAS não controlada e nos pacientes com HAS resistente. A despeito de todas essas evidências, a AOS ainda continua sendo subdiagnosticada. O objetivo desta revisão é discutir os recentes avanços nos mecanismos fisiopatológicos, na apresentação clínica e no tratamento da AOS, e o benefício sobre a pressão arterial.

Palavras-chave

Apneia do sono tipo obstrutiva/terapia, hipertensão; doenças cardiovasculares.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um importante distúrbio respiratório do sono caracterizado pela obstrução recorrente das vias aéreas superiores, levando a repetidas pausas respiratórias completas (denominadas apneias) ou parciais (denominadas hipopneias). As pausas respiratórias são associadas à hipóxia intermitente, redução da pressão intratorácica durante os esforços respiratórios e despertares frequentes com consequente fragmentação do sono¹. O crescente interesse por essa condição clínica aumentou de forma considerável nas últimas três décadas, não somente pela epidemia de obesidade verificada em diferentes populações (que, em paralelo, conduz a um aumento na ocorrência da AOS), mas também pelas consistentes evidências de que a AOS está estritamente relacionada à ocorrência de inúmeras doenças cardiovasculares. Entre elas, a relação entre a AOS e hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a que tem mais respaldo na literatura. Em 2002, publicamos a primeira revisão sobre AOS e HAS nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia². Desde então, um conjunto enorme de evidências reforçou a importância da AOS na fisiopatologia, apresentação clínica e evolutiva do paciente hipertenso. Como consequência, um ano após esta primeira revisão, o VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure³ incluiu a AOS como uma nova causa de HAS secundária. Esse mesmo procedimento foi adotado pela V Diretriz Brasileira de Hipertensão, publicada mais recentemente⁴. Na presente revisão, discutiremos os recentes avanços das evidências epidemiológicas, os mecanismos fisiopatológicos, a apresentação clínica (o que inclui as características que ajudam na suspeita clínica da AOS em pacientes hipertensos) e o tratamento da AOS com enfoque no benefício sobre a pressão arterial. Finalmente, delinearemos algumas perspectivas futuras de investigação que podem contribuir para aumentar nossa compreensão do impacto da AOS na HAS.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos mostram que a AOS acomete um em cada quatro homens e uma em cada dez mulheres na população geral⁵. Uma recente publicação brasileira avaliou a prevalência da AOS em 1.042 participantes representativos da população de São Paulo. Os autores encontraram dados alarmantes: 32,8% apresentaram o diagnóstico compatível com AOS, sugerindo

Correspondência: Luciano F. Drager •

Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 Bloco 2 / 2º andar / sala 8 - Cerqueira César - 05403-904 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luciano.drager@incor.usp.br
Artigo recebido em 05/05/10; revisado recebido em 07/05/10; aceito em 20/09/10.

que o distúrbio é bem mais comum do que se pensava⁶. Mais do que ser uma condição clínica comum, a AOS pode apresentar repercussões sérias à qualidade de vida dos pacientes, devido à possibilidade de promover sonolência diurna excessiva, mau desempenho nas atividades diárias, irritabilidade, labilidade do humor etc⁷. Mais recentemente, a AOS tem sido também implicada de forma independente para o aumento da mortalidade geral e cardiovascular⁸⁻¹¹.

Particularmente nos pacientes com HAS, a prevalência da AOS é ainda maior do que a verificada na população geral. Nos hipertensos, a prevalência varia entre 38 e 56%^{12,13} e pode chegar a 82% em indivíduos com HAS refratária¹⁴. Em um desses estudos, Gonçalves e cols.¹⁵ encontraram uma prevalência de AOS de 71% versus 38% em indivíduos com e sem HAS refratária, respectivamente. Esse artigo não afirma que a AOS causa, obrigatoriamente, a HAS nessa magnitude, mas que a presença dela é comum entre os indivíduos hipertensos. Conforme discutiremos adiante, a AOS, além de ser um distúrbio comum, participa ativamente na modulação da pressão arterial e na evolução dos pacientes hipertensos.

O estudo epidemiológico que explorou a relação entre a AOS e a HAS e foi mais citado na literatura é a coorte de Wisconsin, que avaliou 709 indivíduos normotensos com estudo polissonográfico¹⁶. Após seguimento de quatro anos, houve um aumento na ocorrência da HAS em indivíduos que tinham AOS. Além disso, os autores observaram uma relação dose-resposta entre a gravidade da AOS [medida pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) - ver adiante] e o risco de aparecimento da HAS. Pacientes com AOS moderada e grave (IAH ≥ 15 eventos/hora de sono pela polissonografia) apresentam um aumento de cerca de três vezes no risco de desenvolvimento de HAS durante o seguimento de quatro anos em relação aos indivíduos que não tiveram eventos durante o sono. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos^{17,18}.

Na população geral, os fatores de risco para a AOS incluem a idade entre 40 e 70 anos, o sexo masculino, obesidade, presença de sonolência excessiva, roncos, anormalidades estruturais de vias aéreas superiores, abuso no uso do álcool e história familiar de AOS¹⁹. No entanto, esses mesmos fatores podem não ser verdadeiros em populações específicas, tais como em populações com doenças cardiovasculares. De fato, evidências recentes sugerem que o sexo masculino, a sonolência diurna excessiva e o ronco não parecem ser bons preditores da presença da AOS na população de pacientes hipertensos^{13,20}. Por outro lado, a presença da síndrome metabólica mostrou-se um excelente preditor da presença da AOS em pacientes hipertensos¹³.

Fisiopatologia

Embora não sejam totalmente conhecidos os mecanismos pelos quais a AOS promova o aumento da pressão arterial, diversos trabalhos apontam o possível envolvimento de fatores como a ativação neuro-humoral, as alterações do quimiorreflexo, a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, a disfunção endotelial, a alteração no metabolismo do sal e água, entre outros²¹ (Figura 1).

A ativação neuro-humoral na AOS compreende o aumento da atividade simpática durante o sono e também

na vigília, bem como aumento nos níveis de angiotensina II e aldosterona. Esse é provavelmente o principal mecanismo envolvido na gênese da HAS em portadores de AOS. O tratamento da AOS utilizando-se um dispositivo de pressão positiva contínua em vias aéreas (do inglês, "CPAP") durante a noite produz redução significativa da atividade simpática determinada por dosagem plasmática e urinária de norepinefrina, bem como atividade do nervo fibular²², o que permite confirmar a importância desse mecanismo fisiopatológico. Da mesma forma, alguns trabalhos sugerem que o tratamento da AOS também contribui para a redução dos níveis de renina e angiotensina II²³.

Os mecanismos envolvidos no aumento do tônus simpático na AOS estão aparentemente ligados à ativação do quimiorreflexo, que é o mecanismo dominante na regulação da resposta ventilatória e circulatória às mudanças do conteúdo arterial de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2)²⁴. A ativação quimiorreflexa leva ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto²⁵. O corpo carotídeo, que é o primeiro quimiorreceptor a detectar alterações na pressão parcial arterial de O_2 , medeia o aumento reflexo da atividade simpática e da pressão arterial durante a hipóxia crônica intermitente. Há evidências que demonstram que a hipóxia crônica intermitente exerce dois efeitos no corpo carotídeo²⁶: 1) sensibilização da resposta à hipóxia (pela geração de espécies reativas de oxigênio) e 2) indução da chamada facilitação a longo prazo (*long term facilitation*), que é o mecanismo de manutenção da hiperativação simpática após longos períodos que sucedem o fim da hipóxia, podendo contribuir para explicar a elevação da pressão arterial durante o dia.

Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas sensoriais sensíveis ao estiramento e estão localizados em regiões estratégicas como o seio carotídeo e o arco aórtico²⁷. O barorreflexo arterial é o mecanismo primário de resposta compensatória às alterações agudas e contínuas flutuações da pressão arterial que ocorrem em diversas situações. A diminuição do controle barorreflexo da frequência cardíaca é descrita na AOS²⁸. No entanto, não está claro se a diminuição do controle barorreflexo na AOS representa uma adaptação neural ou se é secundária à diminuição da complacência arterial carotídea e aórtica²⁹ que, como sabemos, promove a adaptação dos barorreceptores arteriais na hipertensão arterial^{30,31}. Essa disfunção do barorreflexo parece ser responsável pelo descontrole da pressão arterial durante as apneias, enquanto a disfunção do quimiorreflexo seria responsável pelas alterações da pressão arterial nas 24 horas²⁶.

A disfunção endotelial tem sido consistentemente relatada em pacientes com AOS, mas essa relação não depende de outros fatores de confusão como a obesidade³²⁻³⁴. Tal como é sugerido na gênese da HAS essencial, acredita-se que a disfunção endotelial também participe na gênese da HAS induzida pela AOS. Entre os mecanismos propostos, estão a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, aumento da apoptose endotelial e diminuição da capacidade de regeneração celular induzida pela hipóxia, caracterizada pela diminuição da produção de células progenitoras endoteliais³⁵. Mesmo com o suporte de uma relação de causalidade, diversos estudos mostram que o tratamento com o CPAP

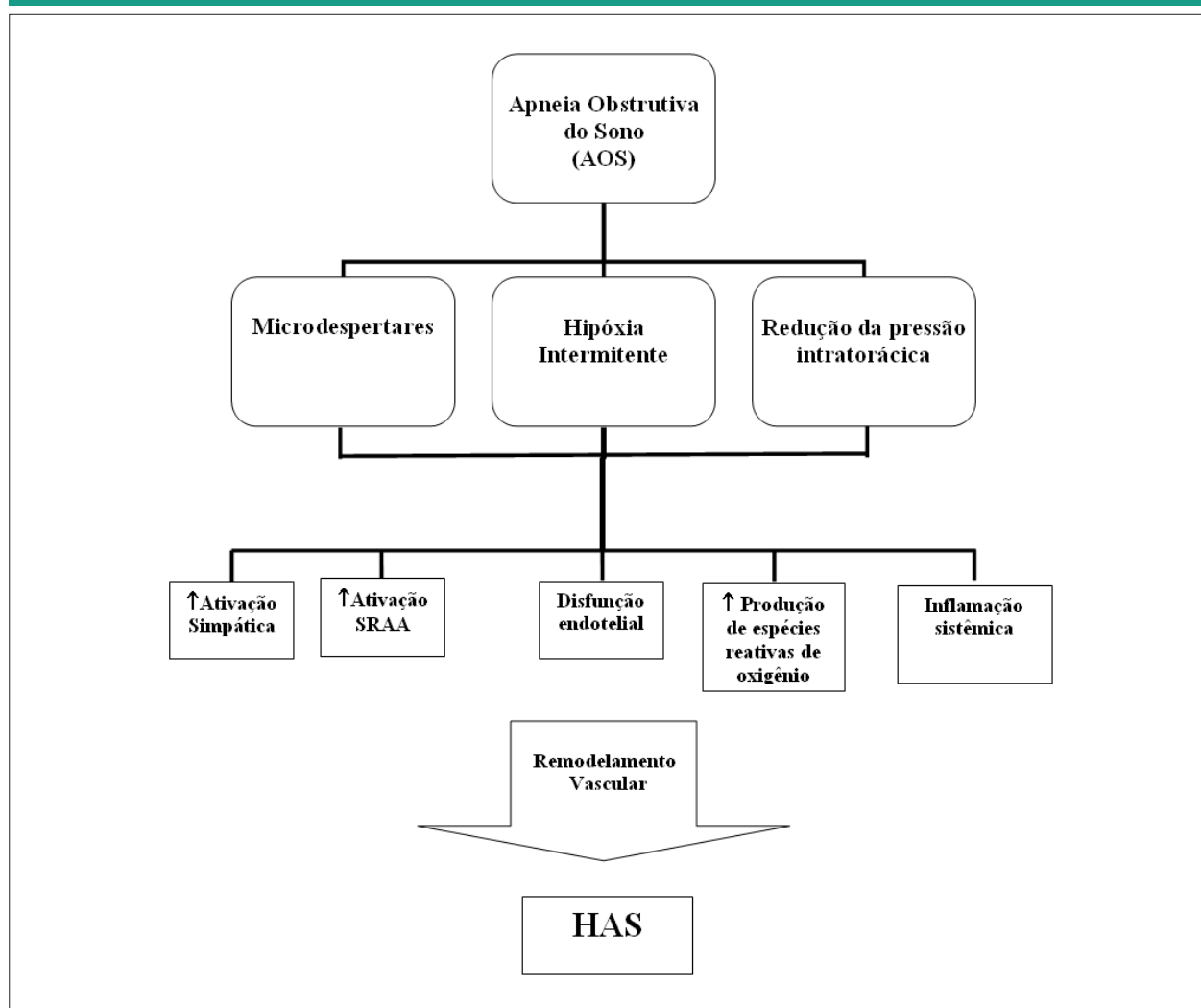


Fig. 1 - Figura esquemática que sumariza os principais mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial (HAS) na apneia obstrutiva do sono (AOS). Na parte superior da figura, estão destacados os três principais componentes da AOS. A hipercapnia está presente na AOS, mas não foi destacada pela falta de evidências sobre o seu relativo papel na gênese da HAS. Por outro lado, embora a hipóxia intermitente seja o principal fator relacionado à lesão vascular, os demais fatores citados também podem contribuir para o surgimento da HAS.

reduz a disfunção endotelial em paralelo com um aumento na capacidade de regeneração do endotélio^{34,35}.

Outro fator relacionado à disfunção endotelial e ao aumento da vasomotricidade na AOS é o aumento da endotelina. A endotelina está aumentada na AOS³⁶, correlaciona-se positivamente à gravidade da AOS³⁷ e teve sua concentração reduzida com o tratamento da AOS³⁸. Apesar dessas evidências, o papel relativo da endotelina na gênese da HAS induzida pela AOS não está ainda definido, visto que não existe consenso da literatura³⁹.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por vias independentes da produção de renina é encontrada na AOS, demonstrada por meio de níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona comparados em indivíduos de mesmo índice de massa corpórea²³. Esses pacientes podem apresentar baixa atividade plasmática de renina e relação aldosterona/renina elevada, o que pode conduzir a falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primário⁴⁰. A elevação

da aldosterona tem importância terapêutica, pois sugere um efeito aditivo dos inibidores da aldosterona no controle pressórico desses pacientes associado ao tratamento da AOS⁴¹. Por outro lado, indivíduos com AOS e níveis aumentados de aldosterona podem apresentar maior retenção de líquido. Essa retenção pode contribuir para maior edema de tecidos das vias aéreas e gerar mais apneias obstrutivas⁴², o que permite a criação de um ciclo perpetuador da HAS. No entanto, o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona na AOS também não está completamente definido, uma vez que não existe ainda consenso na literatura da participação desse eixo na gênese da hipertensão relacionada à AOS⁴³.

Apresentação clínica

A despeito das evidências científicas, a AOS é ainda subdiagnosticada na população geral, o que também é verdade para os pacientes hipertensos. As causas para esse tipo de problema são múltiplas: falta de conhecimento do médico

que atende o paciente hipertenso, dificuldade de acesso ao diagnóstico e ao tratamento da AOS e a ausência de sintomas como a sonolência diurna em porcentagem significativa dos pacientes hipertensos (ver aspectos epidemiológicos)¹³.

Para a suspeita diagnóstica da AOS no paciente hipertenso, devemos buscar ativamente por sinais/sintomas e não esperar que o paciente aborde o problema, porque é comum o paciente não se queixar para o clínico/cardiologista sobre a qualidade do sono. Conforme descrito anteriormente, a presença da síndrome metabólica é uma boa dica para a presença da AOS no paciente hipertenso¹³. Outros preditores são a idade entre 40 e 70 anos e o alto risco para AOS pelo questionário de Berlin^{13,44}.

O exame de escolha para o diagnóstico da AOS é a polissonografia noturna, que apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 95%¹. A polissonografia consiste na monitorização simultânea do eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, movimentos torácicos e abdominais e frequência cardíaca. Dessa forma, a polissonografia noturna permite não somente a avaliação da arquitetura e a eficiência do sono, mas também o diagnóstico e a diferenciação dos distúrbios do sono. Na AOS, observamos que, durante os eventos respiratórios, há movimentação torácica e abdominal ativa traduzidas em tentativas fúteis de liberação da via aérea em decorrência da obstrução. Os eventos respiratórios são seguidos por dessaturações de oxigênio e frequentemente terminam com o surgimento de microdespertares, momento em que ocorre a desobstrução da via aérea. A AOS é classificada em leve, moderada e grave de acordo com a soma dos eventos respiratórios (apneia e hipopneias) por hora de sono. Considera-se um valor normal quando a soma dos eventos for < 5 eventos por hora de sono. Definimos AOS leve, moderada e grave quando o índice de apneia e hipopneia for entre 5 e 14,9; 15 e 29,9 e ≥ 30 eventos por hora de sono, respectivamente.

Padrão de comportamento da pressão arterial

Tipicamente, pacientes com AOS podem apresentar HAS diastólica isolada como primeira manifestação de HAS^{45,46}. As causas para isto ainda não são totalmente conhecidas, mas especula-se que seja em parte explicado pelo aumento da resistência vascular periférica devido à hiperatividade simpática comumente observada nesses pacientes. Um estudo mostrou uma associação significativa entre a AOS e a ocorrência de HAS sistólica e diastólica combinada somente em pacientes < 60 anos de idade, mas nenhuma associação entre HAS arterial sistólica isolada e a AOS em faixa etária alguma⁴⁷.

Uma das características marcantes da AOS é a ocorrência de alteração do descenso noturno pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). De fato, a alteração no descenso noturno da pressão arterial é um dos achados que mais levam clínicos e cardiologistas a pensar na possibilidade de AOS, embora esse achado não seja patognomônico da AOS. Atribui-se que a alteração da pressão arterial seja decorrente da ativação simpática pelos eventos respiratórios e pelos despertares frequentes que ocorrem durante o sono nesses pacientes. Essa alteração parece ser mais comum

em pacientes da raça negra e nos portadores de HAS⁴⁸. No entanto, a alteração no descenso noturno também é frequente nos pacientes normotensos com AOS, o que sugere a possível contribuição desse fator para a explicação do aumento do risco cardiovascular na AOS, mesmo na ausência de outras condições associadas⁴⁹.

Outro achado que parece ser comum em pacientes com AOS e que pode também contribuir para o aumento do risco cardiovascular é a ocorrência da HAS mascarada⁵⁰. Evidência recente sugere que indivíduos com AOS e HAS mascarada apresentaram uma rigidez arterial maior do que indivíduos com AOS isoladamente e controles⁵⁰. No entanto, a rigidez arterial nos pacientes com AOS sem HAS mascarada foi também maior do que no grupo controle, e, portanto, isso pode sugerir que o dano vascular promovido pela AOS não é somente mediado pelas variações e aumento sustentado da pressão arterial⁵⁰.

AOS e lesões de órgãos-alvo

Evidências recentes propõem que a presença da AOS está associada à maior ocorrência de lesões de órgãos-alvo independentemente de outros fatores de confusão, tais como a HAS e a obesidade^{51,52}. No entanto, a presença da AOS e HAS no mesmo indivíduo parece ter um efeito aditivo na ocorrência de lesão vascular e remodelamento cardíaco do que cada fator individualmente^{52,53} (Figura 2). Embora não estejam claros os mecanismos de remodelamento cardíaco na AOS, acredita-se que o aumento da rigidez arterial de grandes artérias contribua para aumentar a pós-carga do ventrículo esquerdo⁵². Além disso, a pressão intratorácica negativa durante as apneias pode contribuir para aumentar a pressão transmural do ventrículo esquerdo. Outros achados diretamente relacionados ao remodelamento vascular e aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo dizem respeito ao aumento atrial esquerdo⁵⁴ e da aorta ascendente⁵⁵. Esses dados sugerem que a AOS pode piorar a evolução do paciente hipertenso e predispor a ocorrência de complicações como a insuficiência cardíaca. No entanto, mais evidências são necessárias para conclusões definitivas nesse sentido.

Tratamento

Até o momento, cerca de 30 estudos não controlados e 22 estudos controlados demonstram uma redução média da pressão arterial de cerca de 2,5 mmHg por meio do tratamento com CPAP. No entanto, poucos ensaios clínicos randomizados avaliaram uma população com predomínio de pacientes hipertensos descontrolados. Um desses estudos envolveu o tratamento com o CPAP ou "Sham" CPAP (isto é, CPAP com pressões mínimas sem efeito terapêutico) por dois meses de duração em pacientes com sonolência diurna e AOS. Os autores encontraram uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas no grupo CPAP⁵⁶. Já em outro estudo mais curto e com um número menor de participantes, em que os pacientes sem sonolência diurna fizeram um *cross-over* para o uso do CPAP, não houve redução da pressão arterial com o uso do CPAP⁵⁷. Dessa forma, a presença da sonolência diurna parece ser um preditor de resposta pressórica ao tratamento com o CPAP, embora os mecanismos sejam

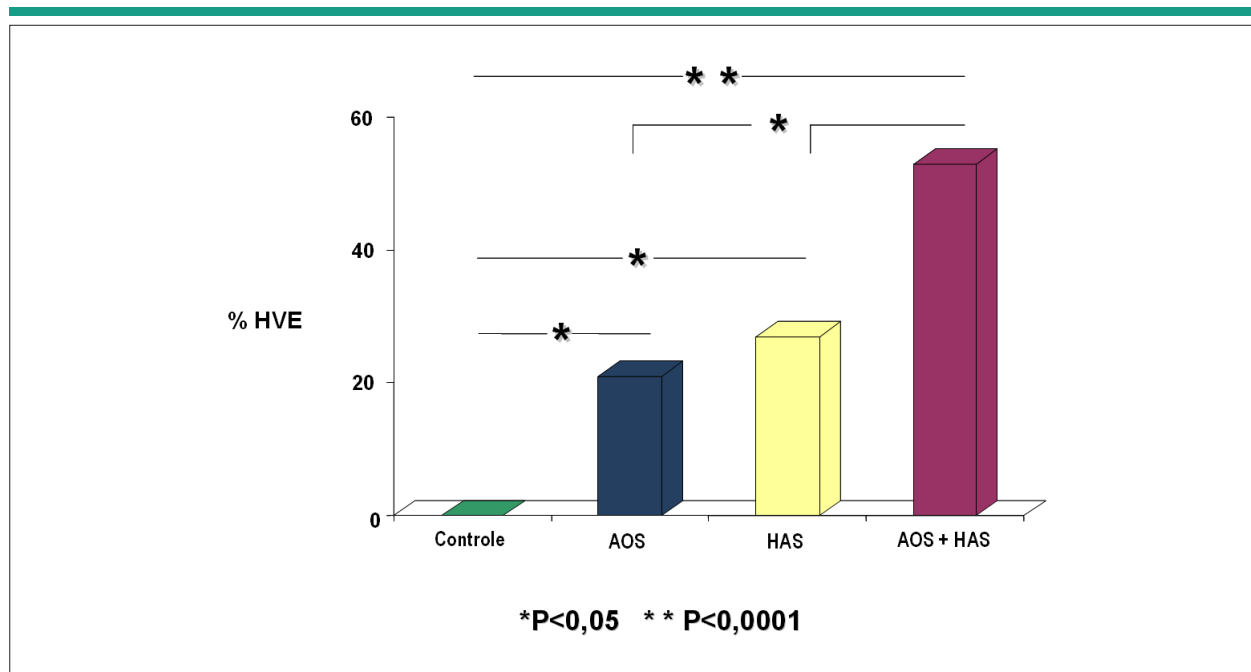


Fig. 2 - Porcentagem de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) em pessoas saudáveis (controles), pacientes normotensos com apneia obstrutiva do sono (AOS), pacientes com hipertensão arterial sem AOS (HAS) e pacientes com as duas condições clínicas (AOS+HAS). Participantes pareados para idade, sexo e índice de massa corpórea. Modificado de Drager LF e cols., CHEST 2007⁵².

desconhecidos. O maior estudo até o presente momento que avaliou o impacto do CPAP na redução da pressão arterial incluiu 359 pacientes hipertensos sem sonolência diurna. Os pacientes foram randomizados para tratamento com CPAP ou tratamento conservador⁵⁸. Esse estudo encontrou redução modesta apenas da pressão diastólica (2,2 mmHg) ao final de 12 meses de seguimento no grupo tratado com CPAP. Esse benefício foi encontrado principalmente nos pacientes que usaram o CPAP por mais de 5,6 horas por noite. Vale ressaltar que apenas metade dos participantes usavam anti-hipertensivos e que a avaliação da pressão arterial era feita em consulta ambulatorial, sem o uso da MAPA⁵⁸. A Tabela 1 mostra os principais estudos randomizados em que ao menos 50% dos participantes eram hipertensos⁵⁶⁻⁶⁰.

Sumarizando esses achados, uma revisão sistemática⁶¹ e quatro meta-análises⁶²⁻⁶⁵ que avaliam o impacto do CPAP na pressão arterial foram publicadas nos últimos anos. Todas

apontam para uma redução da pressão arterial com o uso do CPAP. Apenas uma delas⁶² não encontrou benefício do tratamento com CPAP no controle da pressão arterial, mas, quando analisados apenas os seis estudos com pacientes mais graves (IAH > 30 eventos/hora), houve redução de pressão arterial sistólica de 3,03 e diastólica de 2,03 mmHg. No estudo de Haentjens e cols.⁶³, o qual analisou 12 ensaios placebo-controlados, em que a MAPA foi utilizada para avaliação da pressão arterial, houve redução de 1,77 e 1,79 mmHg nas pressões sistólicas e diastólicas médias de 24 horas, respectivamente. A mais recente meta-análise avaliou 818 pacientes e demonstrou redução da pressão arterial de 2,46 mmHg na pressão arterial sistólica e 1,83 mmHg na pressão arterial diastólica após o uso do CPAP⁶⁵. Deve-se destacar que esses níveis de redução de pressão arterial já são responsáveis por redução de eventos cardiovasculares em longo prazo. Entretanto, a escolha dos trabalhos incluídos

Tabela 1 - Estudos de intervenção randomizados com o CPAP em pacientes hipertensos não resistentes

Estudo	Nº de pacientes	HAS (%)	PAS inicial (mmHg)	PAD inicial (mmHg)	Duração uso CPAP	Redução da PAS (mmHg)	Comentários
Barbé e cols. ⁵⁸	359	100	141,0 (15,0)	85,0 (11,0)	1 ano	-1,9 (-3,9; 0,1)	Aberto, usual, manual
Becker e cols. ⁵⁶	32	66	136,1 (15,3)	82,3 (14,1)	9 sem	-10,9 (-19,8; -2,0)	Duplo cego, Sham, MAPA
Kaneko e cols. ⁵⁹	24	50	127,0 (22,6)	61,0 (13,9)	4 sem	-18,0 (-36,5; 0,5)	Aberto, usual, manual
Mills e cols. ⁶⁰	17	52	152,2 (20,7)	83,4 (12,1)	2 sem	-1,8 (-16,2; 12,6)	Mono cego, Sham, manual
Robinson e cols. ⁵⁷	32	100	143,0 (17,3)	86,7 (11,1)	4 sem	-2,3 (-10,6; 6,0)	Duplo cego, Sham, MAPA

Valores representados por média (DP), porcentagem ou intervalo de confiança. HAS - hipertensão arterial sistêmica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica. Duplo cego, mono cego ou aberto indicam o desenho do estudo. Sham e usual indicam o tipo de controle: sham cpap ou tratamento usual, respectivamente. MAPA ou manual indicam como foi aferida a pressão arterial: monitorização ambulatorial da pressão arterial ou medida manual, respectivamente.

nessas meta-análises é sujeita a críticas - envolveram estudos com indivíduos normotensos, o que pode contribuir para o resultado modesto da queda da pressão arterial⁶⁶. Por outro lado, um achado importante que uma das meta-análises encontrou foi que a magnitude da queda da pressão arterial estava diretamente associada ao número de horas de uso de CPAP durante o sono⁶⁵. As evidências atuais do benefício do tratamento da AOS em pacientes com HAS refratária⁶⁷⁻⁶⁹ são ainda mais fracas, embora os estudos atuais apontem para uma redução ainda maior da pressão arterial (Tabela 2).

No que se refere aos tratamentos alternativos da AOS, o uso de dispositivos de avanço mandibular, que tracionam a mandíbula para frente e, conseqüentemente, a base da língua, mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial e deve ser considerado como um tratamento alternativo em pacientes não aderentes ao CPAP ou em pacientes com AOS leve/moderada^{70,71}.

Não há estudos definitivos quanto ao uso de medicações anti-hipertensivas específicas para os pacientes hipertensos portadores de AOS. Clonidina pode reduzir o sono REM e, então, reduzir os episódios de apneia durante essa fase do sono e melhorar a hipoxemia noturna⁷². Uma comparação entre cinco classes de drogas comumente utilizadas (atenolol, amlodipino, enalapril, losartan e hidroclorotiazida) não mostrou diferença na gravidade da AOS. Todas as drogas apresentaram efeitos similares na pressão arterial diurna, mas o atenolol propiciou discreta melhora na pressão arterial noturna em comparação aos demais⁷³. Por fim, conforme já comentado nesse texto, o antagonismo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por meio da espironolactona, pode ter benefícios no tratamento da pressão arterial em pacientes com AOS e HAS resistente⁴¹. Esse benefício pode ser mediado pela redução do edema em vias aéreas superiores, pois evidências recentes sugerem que, durante a noite, há aumento do retorno venoso dos membros inferiores e conseqüente acúmulo de líquido dos tecidos da via aérea, o que poderia ser um dos fatores responsáveis pelo aumento da colapsabilidade da via aérea especialmente nos homens^{74,75}.

Perspectivas futuras

O conjunto das evidências aponta a AOS como uma importante causa secundária de HAS. Mesmo nos indivíduos que já apresentam HAS, a presença da AOS pode contribuir para piorar o controle pressórico e aumentar a ocorrência de lesões de órgãos-alvo. A despeito da modesta redução média da pressão arterial obtida com o tratamento considerado padrão para a AOS (levando-se em conta todos os estudos, com a inclusão de indivíduos com pressão arterial controlada e indivíduos normotensos), o benefício maior do CPAP em termos de redução da pressão arterial parece ser nos casos de HAS resistente. Embora haja evidências de um estudo observacional que mostra a possível redução da ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais por meio do tratamento da AOS⁸, nenhum estudo randomizado até o momento mostrou tal efeito. Além disso, ainda está para ser esclarecido se a redução da pressão arterial está envolvida na diminuição do risco cardiovascular mediada pela AOS. Estudos futuros são necessários para definir formas alternativas e eficazes de tratar a AOS e, ao mesmo tempo, diminuir o risco cardiovascular. Outra área de crescente interesse consiste em explorar o impacto dos anti-hipertensivos já disponíveis e novas gerações de drogas no tratamento da HAS em indivíduos com AOS. Apesar de algumas promessas de benefício mútuo no tratamento da HAS e da AOS⁴¹, novos estudos são necessários.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 2 - Estudos de intervenção com o CPAP em pacientes hipertensos resistentes

Estudo	Desenho	Nº pacientes	PAS inicial (mmHg)	PAD inicial (mmHg)	Duração uso CPAP	Redução da PAS (mmHg)	Comentários
Dernaika e cols. ⁶⁷	Observacional	98	146,0 (8,4)	84,8 (7,2)	1 ano	-5,6 (-2,0; -8,7)	Grupo controle - HAS não refratários
Logan e cols. ⁶⁸	Intervenção, aberto	11	147,2 (3,3)	88,3 (2,2)	8 sem	-12,3 (-16,1; -8,52)	Sem grupo controle
Martinez-Garcia e cols. ⁶⁹	Intervenção, aberto	33	155,1 (15,4)	90,5 (9,8)	8 sem	-7,3 (-13,1; -3,1)	Grupo controle - pacientes não tolerantes ao CPAP

Valores representados por média (DP), porcentagem ou intervalo de confiança.

Referências

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22 (5): 667-89.
2. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (5): 531-6.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206-52.
4. Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAM, Praxedes JN, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH, Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (3): e24-79.
5. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165 (9): 1217-39.
6. 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.
7. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004; 59 (7): 618-22.
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): 1046-53.
9. 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 (8): 1071-8.
10. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008; 31 (8): 1079-85.
11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6 (8): e1000132.
12. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 602-7.
13. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105 (8): 1135-9.
14. 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 (12): 2271-7.
15. Gonçalves SC, Martinez 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.
16. 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.
17. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000; 320 (7233): 479-82.
18. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000; 283 (14): 1829-36.
19. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291 (16): 2013-6.
20. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008; 21 (7): 832-5.
21. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90 (1): 47-112.
22. Somers V, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96 (4): 1897-904.
23. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24 hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (4): 274-80.
24. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Dyken M, Phillips B, Somers V. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 97 (10): 943-5.
25. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107 (12): 1671-8.
26. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J, Kumar GK. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2007; 92 (1): 39-44.
27. Krieger EM, Michelini LC. Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1992; 2 (4): 9-17.
28. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, e cols. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2007; 30 (8): 669-76.
29. Macefield VG, Elam M. Prolonged surges of baroreflex-resistant muscle sympathetic drive during periodic breathing. *Clin Auton Res*. 2002; 12 (3): 165-9.
30. Krieger EM. Aortic diastolic caliber changes as determinant for complete aortic baroreceptor resetting. *Fed Proc*. 1987; 46 (1): 41-5.
31. Xavier Neto J, Moreira ED, Krieger EM. Viscoelastic mechanisms of aortic baroreceptor resetting to hemorrhagic hypotension and to hypertension. *Am J Physiol (Heart and Circ Physiol)*. 1996; 271 (40): 1407-15.
32. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, e cols. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000; 102 (21): 2607-10.
33. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169 (3): 348-53.
34. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010; 121 (8): 1014-21.
35. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008; 117 (17): 2270-8.
36. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999; 17 (1): 61-6.
37. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007; 20 (1): 44-52.
38. Zhang XL, Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117 (6): 844-7.
39. Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuss G, Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2000; 15 (2): 320-5.

40. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone theory and therapy. *Hypertension*. 2004; 43 (3): 518-24.
41. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (8): 532-7.
42. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007; 62 (10): 868-72.
43. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, Phillips BG, Adachi T, Schwartz GL, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep*. 2009; 32 (12): 1589-92.
44. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131 (7): 485-91.
45. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005; 23 (3): 521-7.
46. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (3): 236-9.
47. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation*. 2005; 111 (5): 614-21.
48. Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP "dipping": analysis in an older population. *Chest*. 2002; 122 (4): 1148-55.
49. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008; 51 (3): 605-8.
50. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (3): 249-54.
51. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep*. 2007; 30 (7): 923-9.
52. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007; 131 (5): 1379-86.
53. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009; 53 (1): 64-9.
54. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010; 144 (2): 257-9.
55. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest*. 2010; 137 (5): 1078-84.
56. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107 (1): 68-73.
57. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006; 27 (6): 1229-35.
58. Barbe F, Duran-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.
59. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003; 348 (13): 1233-41.
60. Mills PJ, Kennedy BP, Loreda JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2006; 100 (1): 343-8.
61. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD001106.
62. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. 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 (2): 67-72.
63. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (8): 757-64.
64. Mo L, He Q. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87 (17): 1177-80.
65. 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 (2): 417-23.
66. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension*. 2007; 50 (2): 289-91.
67. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: 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.
68. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003; 21 (2): 241-7.
69. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 29 (5): 951-7.
70. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004; 27 (5): 934-41.
71. Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, Linden W, Ryan F. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006; 10 (1): 29-36.
72. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145 (2 Pt 1): 435-9.
73. Kraiczki H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (5): 1423-8.
74. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (3): 241-6.
75. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010; 121 (14): 1598-605.