



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Personalização da Terapêutica
da Hipertensão Arterial
Particularidades da Síndrome da Apneia Obstrutiva
do Sono**

Gonçalo Miguel Rézio Mesquita

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, Setembro de 2015

Dedicatória

À minha família pelos valores e educação.

À minha mãe pelo amor incondicional, persistência e força inesgotável.

*Ao meu pai por me cultivar a imaginação, mostrar o caminho da humildade
e honestidade e pelo conselho da experiência.*

À minha irmã pelo afecto e luzência.

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde, à Universidade da Beira Interior, aos seus docentes e funcionários, pela dedicação a todos nós, de forma a proporcionar-nos uma formação académica de qualidade.

Ao meu orientador, o Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela sua constante presença e conselhos ao longo destes seis anos, pela sua incondicional disponibilidade, pela sua ajuda e contributo na elaboração deste trabalho, mas sobretudo pela inspiração do seu exemplo.

Ao Núcleo de Estudantes de Medicina da Universidade da Beira Interior (MedUBI), por ser uma escola de cidadania e por todos os momentos de partilha e aprendizagem.

À Tuna Médica da Universidade da Beira Interior, pelas serenatas e guitarradas, pela boa disposição e espírito académico, e pelo companheirismo e irmandade.

Aos meus colegas e amigos da turma de 2009-2015, pela amizade, momentos e memórias, e pelo privilégio de ter aprendido a caminhar ao seu lado.

À cidade da Covilhã e às suas gentes por tornarem esta etapa da minha vida verdadeiramente especial.

Resumo

Introdução: A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença comum causada pelo colapso das vias aéreas superiores, dando origem a um estado de asfixia transitória. Devido a isso, os doentes com esta condição experienciam hipoxia intermitente, despertares recorrentes, distúrbios do sono, sonolência diurna, dificuldades cognitivas e má qualidade de vida. A SAOS foi também identificada como a primeira causa secundária identificável e tratável de HTA no VII relatório da JNC. Porém, a sua relação com a HTA e a fisiopatologia que a sustenta, ainda são alvo de discussão. As mais recentes recomendações para o diagnóstico e tratamento de doentes com SAOS e HTA publicadas em 2013 pela Sociedade Respiratória Europeia (ERS) e pela Sociedade Europeia da Hipertensão (ESH) são ainda inconclusivas no que respeita à terapêutica farmacológica anti-hipertensiva mais adequada para estes doentes.

Metodologia: Para a realização deste trabalho efectuou-se a pesquisa de artigos científicos através de vários motores de busca como o *PubMed*, *Google* e *Google Scholar* e ainda a *B-on*.

Objectivos: Esta revisão tem como objectivo compilar informação actualizada sobre a relação da hipertensão com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a sua epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico. Mas sobretudo explorar as recomendações e estratégias mais actuais para o controlo da hipertensão em pacientes com SAOS. Para tal, exploraram-se os mais recentes achados sobre o impacto de diversas terapêuticas na pressão arterial de doentes com SAOS, com destaque especial para o tratamento com CPAP e diversas drogas anti-hipertensivas.

Conclusões: Podemos concluir que a informação disponibilizada pelos ensaios clínicos actuais ainda é insuficiente para que se possam produzir recomendações claras e sustentadas sobre a melhor terapêutica farmacológica anti-hipertensiva para estes doentes. Contudo, as drogas anti-hipertensivas que bloqueiam os receptores beta adrenérgicos e o sistema renina-angiotensina-aldosterona parecem apresentar os resultados mais promissores. Porém muito provavelmente a terapêutica ideal consistirá numa associação de intervenções no estilo de vida, terapêutica anti-hipertensiva e ventiloterapia com CPAP.

Palavras-Chave

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão; Drogas Anti-hipertensivas; Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas.

Abstract

Introduction: The Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a common disease caused by collapse of the upper airways, leading to a transient asphyxia state. Because of this, patients with this condition experience intermittent hypoxia, recurrent awakenings, sleep disturbances, daytime sleepiness, cognitive difficulties and poor life quality. The OSAS was also identified as the first identifiable and treatable secondary cause of hypertension in the JNC VII report. However, their relationship with the hypertension and the pathophysiology that supports it, are still under discussion. The most recent recommendations for the diagnosis and treatment of patients with OSAS and hypertension published in 2013 by the European Respiratory Society (ERS) and the European Hypertension Society (ESH) are still inconclusive regarding to the antihypertensive drug therapy most suitable for these patients.

Methodology: To accomplish this work a research of scientific articles was carried out through various search engines such as PubMed, Google and Google Scholar, and also the B-on.

Objectives: This review aims to compile updated information on the relationship between hypertension and obstructive sleep apnea, its epidemiology, pathophysiology and diagnosis. But above all to explore the most current recommendations and strategies for the control of hypertension in patients with OSAS. To do this, an exploration of the latest findings on the impact of various blood pressure therapeutics in patients with OSAS was carried out, with particular emphasis on treatment with CPAP and several antihypertensive drugs.

Conclusions: The information provided by the current clinical trials is still insufficient so that clear and sustained recommendations on the best antihypertensive drug therapy for these patients can be produced. However, antihypertensive drugs that block beta adrenergic receptors and the renin-angiotensin-aldosterone system seem to have the most promising results. But most likely the ideal therapy will consist of a combination of interventions in lifestyle, anti-hypertensive drugs and CPAP therapy.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Hypertension; Antihypertensive Drugs; Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Continuous Positive Airway Pressure.

Índice

| | |
|---|-----|
| Dedicatória | iii |
| Agradecimentos | iv |
| Resumo | vi |
| Abstract | vii |
| Índice | ix |
| Lista de Figuras | xi |
| Lista de Tabelas | xii |
| Lista de Acrónimos e Abreviaturas | xiv |
| Capítulo 1: Introdução | 1 |
| Capítulo 2: Metodologia | 3 |
| Capítulo 3: Epidemiologia | 4 |
| 3.1 Realidade Portuguesa | 4 |
| Capítulo 4: SAOS e a Hipertensão Arterial | 5 |
| 4.1 Evidência da Relação da SAOS com a Hipertensão Arterial | 5 |
| 4.2 Mecanismos Patofisiológicos | 6 |
| 4.2.1 SAOS e Obesidade | 6 |
| 4.2.2 Factores Metabólicos | 7 |
| 4.2.3 Sistema Nervoso Autónomo | 7 |
| 4.2.4 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona | 9 |
| 4.2.5 Inflamação | 9 |
| 4.2.6 <i>Stress</i> Oxidativo | 10 |
| 4.2.7 Disfunção Endotelial | 10 |
| 4.2.8 Factores Genéticos | 11 |
| Capítulo 6: Diagnóstico | 12 |
| 6.1 Diagnosticar SAOS em pacientes com hipertensão | 12 |
| 6.1 Diagnosticar hipertensão arterial em doentes com SAOS: contributo da SAOS para a hipertensão resistente | 15 |
| Capítulo 7: Terapêutica | 17 |
| 7.1 Medidas Gerais e Alterações ao estilo de vida | 17 |
| 7.2 Ventiloterapia | 17 |
| 7.3 Outros tratamentos da SAOS | 18 |
| 7.3.1 Aplicações Orais | 18 |
| 7.3.2 Cirurgia das Vias Aéreas Superiores | 19 |
| 7.3.3 Estimulação do Nervo Hipoglosso | 20 |
| 7.3.4 Terapia Farmacológica para a Sonolência | 20 |
| 7.4 Escolha de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva | 21 |
| 7.5 Impacto do Tratamento com CPAP na HTA de Indivíduos com SAOS | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 7.6 Impacto de Outros Tratamentos | 30 |
| 7.6.1 Aplicações Orais | 30 |
| 7.6.2 Desnervação Renal | 30 |
| Conclusões | 31 |
| Referências | 32 |

Lista de Figuras

| | |
|---|-----------|
| Figura 1 - Mecanismos Patofisiológicos Envolvidos nas Interações entre a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), Hipertensão e Obesidade | 7 |
| Figura 2 - ECG, FC, PA, Neurograma Simpático e Respiração de um doente com SAOS grave e de um Sujeito Controlo | 8 |
| Figura 3 - Algoritmo diagnóstico proposto para a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono | 13 |
| Figura 4 - Algoritmo Proposto Para a Gestão do Diagnóstico de Doentes com Hipertensão e SAOS Associada | 16 |
| Figura 5 - Dispositivo de Estimulação do Nervo Hipoglosso | 20 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 - Definição de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a <i>American Academy of Sleep Medicine</i> | 12 |
| Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono | 13 |
| Tabela 3 - Sintomas clínicos, características e achados objectivos sugestivos de SAOS | 14 |
| Tabela 4 - Ferramentas diagnósticas para a SAOS | 15 |
| Tabela 5 - Estudos da eficácia dos tratamentos farmacológicos para a PA em doentes com SAOS | 24 |
| Tabela 6 - Meta-análises publicadas que avaliam o efeito do CPAP na PA dos doentes com SAOS | 28 |
| Tabela 7 - Ensaio Clínicos Randomizados Controlados que avaliaram o efeito do CPAP na PA de indivíduos com SAOS e HTA resistente | 29 |

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

| | |
|------|--|
| BB | Beta-Bloqueador |
| BCC | Bloqueador dos Canais de Cálcio |
| DAHs | Drogas Anti-hipertensivas |
| DGS | Direcção Geral da Saúde |
| DRER | Despertares Relacionados com o Esforço Respiratório |
| ECG | Electrocardiograma |
| ERS | <i>European Respiratory Society</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| ESH | <i>European Society of Hypertension</i> |
| IAH | Índice de Apneia e Hipoapneia |
| JNC | <i>Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i> |
| mmHg | Milímetro de Mercúrio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ON | Óxido Nítrico |
| PA | Pressão Arterial |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAM | Pressão Arterial Média |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| RAA | Renina-Angiotensina-Aldosterona |
| REM | <i>Rapid Eye Movement</i> |
| UBI | Universidade da Beira Interior |
| UPPP | Uvulopalatopharyngoplasty |

Capítulo 1: Introdução

Em 2014, a prevalência da hipertensão arterial em adultos maiores de 18 anos era de cerca de 22% (1) e, segundo os dados da OMS, em 2012, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por cerca de 17 milhões de mortes, totalizando quase um terço das mortes mundiais. Desses 17 milhões, cerca de 9.4 milhões devem-se a complicações da hipertensão (2). Estes números tornam evidente a urgência de uma estratégia consistente para o combate à hipertensão. Assim, ao longo dos últimos anos a estratégia geral das sociedades científicas internacionais e nacionais foi a elaboração e publicação de *guidelines* que visam compilar orientações práticas com o intuito de consertar uma estratégia consistente para o controlo da hipertensão.

A medicina personalizada pretende alcançar a terapêutica ideal indicada para cada doente individual. Desde cedo na elaboração destas *guidelines* se expressou a necessidade de adoptar uma abordagem personalizada no tratamento da hipertensão, a recomendação de determinadas estratégias terapêuticas de acordo com o sexo, idade, etnia e diversas comorbilidades fica desde logo evidente nas *guidelines* americanas já no primeiro relatório da JNC em 1977 (3). Tomando como exemplo as mais recentes recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia da Hipertensão (ESH) publicadas em 2013 (4), é evidente que essa estratégia persiste. Estas apresentam-se muito úteis no sentido em que proporcionam informações práticas que ajudam por exemplo a personalizar a estratégia terapêutica mais adequada de acordo com a estratificação do risco cardiovascular de cada doente. Porém estas *guidelines* são constituídas por 76 páginas, 14 tabelas, 5 figuras e 735 referências. Ora isto traduz-se numa quantidade de informação demasiado vasta, para o profissional comum que tenha uma prática diária preenchida, interiorizar. Porém o mais surpreendente é o facto destas apenas dedicarem um quarto de página ao diagnóstico de formas secundárias de hipertensão. Isto poderá fazer transparecer para o clínico comum que as formas secundárias de hipertensão são um problema menor quando o simples facto de estas formas de hipertensão não serem tidas em conta poderão muito bem contribuir para a actual crescente de casos de hipertensão não controlada. Muitos dos doentes actualmente diagnosticados com a chamada “hipertensão essencial” poderão estar a receber um tratamento subóptimo e na verdade ter uma causa secundária de hipertensão e, caso fossem correctamente explorados, um em cada quatro seria correctamente diagnosticado.

O *Wisconsin Sleep Cohort Study* sugeriu que a SAOS moderada a grave (definida como um IAH ≥ 15) é uma causa independente de hipertensão arterial (5). E que doentes com este grau de gravidade da SAOS apresentam 3 vezes mais possibilidades de desenvolver hipertensão comparando com indivíduos sem SAOS. Assim os resultados deste estudo tiveram um forte impacto nas *guidelines* americanas e a SAOS foi identificada como a primeira causa secundária identificável e tratável de HTA no VII relatório da JNC (6). Se tivermos em conta que cerca de

80% dos casos de SAOS moderada a grave não estão diagnosticados facilmente nos apercebemos como poderá existir aqui uma oportunidade perdida de um correcto tratamento e diagnóstico em muitos doentes com hipertensão.

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença comum causada pelo colapso das vias aéreas superiores, dando origem a um estado de asfixia transitória. Devido a isso, os doentes com esta condição experienciam hipoxia intermitente, despertares recorrentes, distúrbios do sono, sonolência diurna, dificuldades cognitivas e má qualidade de vida. Contudo, esses distúrbios também dão origem a importantes alterações metabólicas e neuro-hormonais que se podem traduzir em eventos cardiovasculares adversos (7). Nos países desenvolvidos a prevalência da SAOS está a aumentar em paralelo com a prevalência da obesidade. Nos adultos dos 30 aos 70 anos, a prevalência da SAOS é aproximadamente 24-26% nos homens e 17-28% nas mulheres (8,9).

As informações epidemiológicas sugerem uma forte associação entre a SAOS e a hipertensão sistémica, com implicações óbvias para os *outcomes* cardiovasculares. Existe uma alta prevalência de SAOS em indivíduos com hipertensão, cerca de 30% a 50% (10). E se considerarmos apenas doentes com hipertensão resistente a prevalência da hipertensão arterial (HTA) chega a uns impressionantes 83% (11). Porém esta relação epidemiológica entre a hipertensão e a SAOS é bidireccional. Não apenas os doentes com hipertensão arterial aparentam sofrer mais de SAOS, como vários estudos em populações de doentes com SAOS apresentam altas prevalências de hipertensão (12-16).

As mais recentes recomendações para o diagnóstico e tratamento de doentes com SAOS e HTA publicadas em 2013 em conjunto pela Sociedade Respiratória Europeia (ERS) e pela Sociedade Europeia da Hipertensão (ESH), recomendam o despiste da SAOS em pacientes obesos e com hipertensão bem como o despiste da SAOS em pacientes com hipertensão resistente (17). Contudo, e apesar de fornecerem de forma prática indicações para o correcto diagnóstico e gestão destes doentes, estas são por exemplo inconclusivas no que diz respeito à terapêutica farmacológica anti-hipertensiva apropriada para estes doentes. Assim, este trabalho tem como objectivo expor essas recomendações, estudar a relação fisiopatológica entre a SAOS e a HTA, ao mesmo tempo que explora os mais recentes achados sobre o impacto de diversas terapêuticas na pressão arterial de doentes com SAOS, com destaque especial para diversas drogas anti-hipertensivas e ainda para o tratamento com CPAP.

Capítulo 2: Metodologia

Para a realização desta dissertação procedeu-se a uma pesquisa da bibliografia existente entre os meses de Dezembro de 2014 e Junho de 2015. Para o efeito realizou-se a pesquisa na internet de artigos científicos relacionados com o tema utilizando como motores de busca o *PubMed*, *Google* e *Google Scholar* e ainda a *B-on*. Utilizaram-se como palavras-chave para a pesquisa: Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Hypertension; Antihypertensive Drugs; Treatment of Sleep Apnea; Continuous Positive Airway Pressure.

Apenas foram incluídos na pesquisa artigos dos idiomas inglês e português, tendo-se dado preferência aos artigos publicados nos últimos 15 anos, contudo sem excluir outros menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para o estudo. Foram excluídos quaisquer artigos referentes à população pediátrica. Assim foram estudados 12 ensaios clínicos respeitantes aos efeitos de diversas drogas anti-hipertensivas na PA de doentes com SAOS. Dois desses ensaios estudam também a combinação de DAHs com CPAP e um deles compara o efeito do CPAP com o valsartan. Abordaram-se também 10 meta-análises que estudaram os efeitos do tratamento com CPAP em indivíduos com SAOS e HTA e ainda 4 ensaios clínicos que estudaram esses mesmos efeitos em indivíduos com SAOS e hipertensão resistente.

Capítulo 3: Epidemiologia

A prevalência da SAOS em adultos aumenta com a idade (18). Isto pode em parte atribuir-se a deposição de gordura parafaríngea, alongamento do palato mole, e alterações anatómicas noutras estruturas parafaríngeas. O Sleep Heart Health Study, demonstrou que a prevalência da SAOS atinge um *plateau* depois dos 60 anos (13), e a mortalidade cardiovascular associada à SAOS está praticamente limitada a adultos de meia-idade, especialmente homens. A presença de sonolência diurna excessiva em pacientes com SAOS poderá aumentar o risco de mortalidade, porém os pacientes mais idosos, com ou sem sonolência diurna, apresentam fenótipos diferentes que podem explicar certos resultados menos claros respeitante ao risco de mortalidade na SAOS com o aumento da idade. Uma das teorias é que esse risco poderá até diminuir resultado de certas adaptações cardioprotectoras resultantes da hipoxia intermitente crónica (19).

É reconhecido que existe uma maior prevalência da SAOS em homens do que em mulheres, com a maioria dos estudos a mostrarem uma prevalência 2 a 3 vezes superior de SAOS nos homens (20). Os homens também parecem ser mais frequentemente referenciados para serem clinicamente avaliados em relação à SAOS, talvez porque os clínicos aparentam ter uma maior suspeita para considerar este diagnóstico em homens. Esta tendência poderá contribuir para o subdiagnóstico da SAOS em mulheres, pois estas frequentemente não apresentam os sintomas clássicos da SAOS (ressonar alto, apneias presenciadas por outros, sonolência diurna) mas costumam antes queixar-se de falta de energia e fadiga. Além disso as mulheres mais facilmente se apercebem e reportam o ressonar ou outras alterações da respiração dos seus conjugues ou parceiros de cama (homens), que o inverso. Além disso as hormonas sexuais podem também desempenhar um papel na patogénese da SAOS. Pois esta é mais prevalente em mulheres pós-menopáusicas do que pré-menopáusicas, e a terapia hormonal de reposição em mulheres pós-menopáusicas pode proteger contra este distúrbio (21).

3.1 Realidade Portuguesa

De acordo com o estudo mais recente feito pela DGS (22), existe em Portugal uma prevalência da HTA de 23,9% e 29,5% no sexo masculino e feminino respectivamente.

Não existe de momento qualquer estudo epidemiológico da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono na população portuguesa contudo, estima-se que a sua prevalência nos adultos seja próxima dos 20%, se definida com um IAH > 5 (23).

Capítulo 4: SAOS e a Hipertensão Arterial

4.1 Evidência da Relação da SAOS com a Hipertensão Arterial

Uma série de estudos apresentou evidências sólidas de que a SAOS poderá desempenhar um papel importante e independente na promoção de *outcomes* cardiovasculares adversos. Começando por aqueles que concluíram que as pessoas que rersonam têm mais probabilidade de ter hipertensão do que seria esperado (24), outros estudos clínicos e epidemiológicos identificaram uma relação dose-resposta entre a gravidade da SAOS e a prevalência da hipertensão (12). Por exemplo, uma análise transversal de cerca de 6000 americanos que participaram no *Sleep Heart Health Study*, demonstrou que sujeitos com um distúrbio grave do sono tinham cerca de 1.37 vezes mais possibilidades de ter hipertensão, depois de um ajustamento para factores de confusão, comparando com aqueles sem SAOS (13). Informações de um estudo multinacional europeu recente com 11.900 participantes, o *European Sleep Apnea Cohort*, subscrevem também esta associação e sugerem que a hipoxia intermitente poderá ser um factor chave que contribui para a presença da hipertensão em doentes com SAOS. Importa referir também que o mesmo estudo estabeleceu como relevantes factores independentes preditores da SAOS os índices de gravidade da doença mas em especial o índice de dessaturação da oxihemoglobina (14).

Estudos longitudinais subsequentes proporcionaram também evidências convincentes que a SAOS contribuiu para um risco crescente de hipertensão clinicamente evidente. Um dos estudos mais relevantes, o *Wisconsin Sleep Cohort Study*, demonstrou um impressionante aumento na propensão para o desenvolvimento da hipertensão em sujeitos com SAOS. Numa análise de 709 sujeitos desse mesmo estudo, a presença de SAOS grave logo no início do estudo conferiu um risco 3 vezes superior de ser diagnosticado com hipertensão ao logo de um período de seguimento de quatro anos, independentemente dos efeitos da obesidade, idade ou tabagismo (5). Um estudo prospectivo espanhol mais recente feito em Zaragoza com a participação de 1889 sujeitos confirmou essas conclusões (16).

4.2 Mecanismos Patofisiológicos

4.2.1 SAOS e Obesidade

A obesidade, especialmente a de carácter central, tem sido recorrentemente identificada como um dos mais fortes factores de risco para a SAOS. Dado o agravamento moderno da prevalência da obesidade na sociedade ocidental, a prevalência da SAOS poderá também vir a aumentar (20). No *Winston Sleep Cohort Study*, o ganho de peso ao longo de um período de 4 anos foi considerado um preditor importante da progressão da SAOS onde um aumento de 10% do peso corporal correspondeu a um aumento em 32% do IAH e a um aumento 6 vezes superior do risco de desenvolver SAOS moderada a grave (25). No *Sleep Heart Health Study*, um estudo coorte prospectivo que estuda diversas variáveis cardiovasculares da SAOS em americanos de meia-idade e idosos, um aumento de peso de 10 quilogramas por um período de 5 anos traduziu-se num aumento de 5,2 vezes e de 2,5 vezes de aumentar o IAH para 15 eventos por hora em homens e em mulheres respectivamente (26).

A SAOS é caracterizada por colapsos repetitivos da via aérea superior que ocorrem devido ao insuficiente tónus muscular dilatador. Assim, a obesidade pode alterar os mecanismos normais das vias aéreas superiores contribuindo para a patofisiologia da SAOS de diversas formas (20). A deposição de gordura parafaríngea pode resultar numa redução do calibre das vias superiores bem como em alterações da sua forma o que consequentemente poderá contribuir para facilitar o seu colapso (27,28). A obesidade está ainda relacionada com a redução dos volumes pulmonares, especialmente da capacidade funcional residual, contribuindo para a redução do puxão traqueal, para uma diminuição do tamanho da via aérea superior e para um aumento da resistência ao fluxo aéreo (29). A leptina, uma hormona produzida pelos adipócitos em função seu conteúdo triglicérido, desempenha um papel na supressão do apetite. Contudo, esta também interage com o centro respiratório para estimular a respiração e a sua carência foi associada a hipoventilação (30,31). A obesidade é também caracterizada por uma resistência à leptina que leva a uma diminuição da resposta à hipercapnia levando ao agravamento desta comprometendo o despertar durante as apneias (32). Está comprovado que a interacção entre a obesidade e a SAOS não é unidireccional, e que a SAOS pode por si só ter também ter um impacto na patogénese da obesidade (33). Reconhece-se também que o aumento de peso pode preceder os sintomas da SAOS (34). Isto resulta de uma redução da actividade física com consequente diminuição no gasto de calorías, causada pela sonolência diurna excessiva típica da SAOS, o que por sua vez leva a um aumento de peso (35).

Importa referir que a SAOS está presente em 41% dos doentes com um IMC maior que 28 kg/m² e que a sua prevalência em doentes referenciados para cirurgia bariátrica pode chegar aos 78% (36,37).

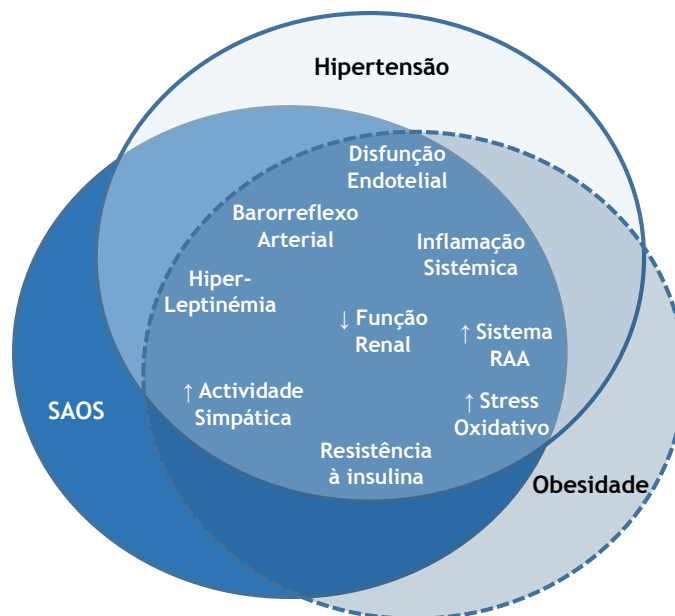


Figura 1 - Mecanismos patofisiológicos envolvidos nas interações entre a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), Hipertensão e Obesidade. RAA: Renina-Angiotensina-Aldosterona. (99)

4.2.2 Factores Metabólicos

Existem evidências de uma relação independente entre a resistência à insulina e a SAOS. Contudo a resistência à insulina também pode ser relacionada com a obesidade. Porém, em testes de regressões múltiplas a relação entre SAOS e a resistência à insulina foi comprovada ser independente da obesidade (incluindo obesidade central) e está presente tanto em sujeitos obesos como em não obesos (7,8). Os níveis de leptina também se encontram elevados em doentes com SAOS obesos para além dos que são observáveis em doentes obesos (sem outras complicações) de controlo. Isto sugere que a resistência à leptina também poderá estar aumentada na SAOS (40).

4.2.3 Sistema Nervoso Autónomo

Durante o sono normal ocorre um padrão de variações significativas tanto na frequência cardíaca como na pressão arterial (41). Essas variações, controladas pelo Sistema Nervoso Autónomo, variam de acordo com os estágios de sono. Contudo, essas variações encontram-se comprometidas na SAOS. Nestes doentes o perfil hemodinâmico e de activação simpática não se rege, como seria de esperar, pelos diferentes estágios de sono mas antes pela duração e gravidade dos eventos apneicos. Os doentes da SAOS sofrem de repetidas obstruções respiratórias durante o sono. Como consequência disso, estes doentes muitas vezes ficam sujeitos a longos períodos em que o fluxo de ar fica interrompido, o que consequentemente faz diminuir o oxigénio arterial e aumentar os respectivos níveis de dióxido de carbono. Assim, a

pressão arterial vai aumentado gradualmente durante a apneia por causa do efeito vasoconstritor simpático em resposta à hipoxia e à hipercapnia (42). Quando ocorre o restabelecimento da respiração ocorre um aumento do retorno venoso levando o débito cardíaco a aumentar. Contudo este débito cardíaco aumentado depara-se com uma vasculatura periférica em vasoconstrição o que resulta em aumentos abruptos e por vezes muito acentuados da pressão arterial.

Surpreendentemente, os níveis de estimulação simpática continuam elevados mesmo durante o dia quando os sujeitos estão acordados e a respirar normalmente. E tanto a saturação arterial de oxigénio como a de dióxido de carbono está em níveis normais (Figura 2). Isto é verdadeiro para os doentes recentemente diagnosticados como para os doentes com SAOS nunca tratados e que não fazem medicação, e mesmo para aqueles que se encontram sob terapia anti-hipertensiva (43,44).

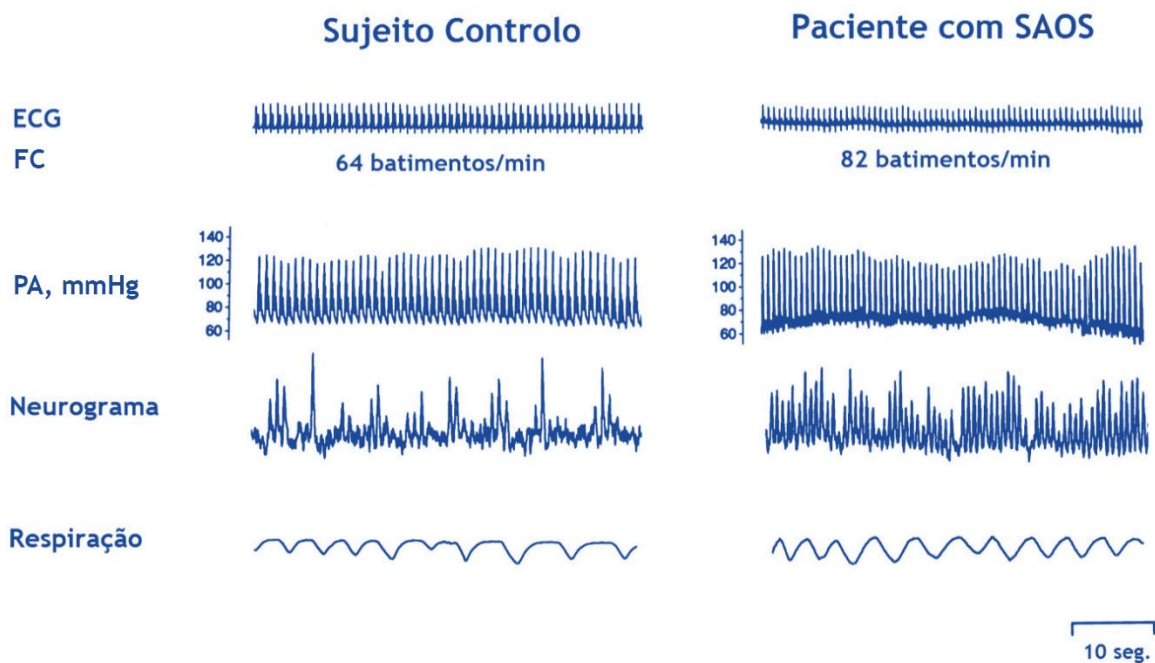


Figura 2 - Electrocardiograma (ECG), pressão arterial (PA), neurograma simpático e respiração num sujeito controlo (esquerda) e num doente com síndrome da apneia obstrutiva do sono grave (SAOS; à direita) exibindo frequência cardíaca mais elevada (FC), maior variação do aumento de pressão arterial bem como actividade muscular simpática marcadamente elevada no doente com SAOS (45).

4.2.4 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Existem evidências que os doentes com SAOS têm níveis de angiotensina II e aldosterona significativamente maiores em relação a sujeitos controlo saudáveis quando comparados por massa corporal (46). Além disso, existe uma significativa correlação positiva entre a angiotensina II e a pressão arterial diurna dos doentes com SAOS. Nos doentes com hipertensão resistente, o hiperaldosteronismo está mais provavelmente presente nos que também sofrem de SAOS do que naqueles com pouco risco para a síndrome, ou seja, aqueles que aparentam ausência de sintomas (47). Existem ainda diversos mecanismos pelos quais o Sistema RAA poderá estar activado na SAOS, incluído a activação do sistema nervoso simpático, a libertação de mediadores relacionados com os adipócitos, absorção aumentada de sódio pelos rins, hiperinsulinemia ou hiperleptnemia.

4.2.5 Inflamação

Indivíduos com SAOS e sem outros problemas de saúde aparente apresentam níveis elevados de proteína C reactiva quando comparados com níveis de sujeitos controlo. Isto evidencia um papel da SAOS na activação sistémica da inflamação (48). Estes níveis elevados de PCR podem também contribuir para um risco aterosclerótico aumentado bem como para a disfunção endotelial e podem ainda desempenhar um papel importante como factor de risco para a hipertensão. Contudo, segundo uma revisão recente (49) a correlação da proteína C reactiva com a SAOS é até ao momento ainda controversa. É sabido que na SAOS as arritmias cardíacas são comuns apesar de não se saber a sua verdadeira prevalência. A PCR está também fortemente associada à fibrilação auricular e esta poderá ser uma das razões pela qual esta se encontra elevada nos pacientes com SAOS. Além disso a SAOS foi associada aos níveis elevados de PCR em pacientes com enfarte isquémico. Porém é necessário ter em conta os factores de confusão. Respeitante à obesidade, enquanto uns estudos identificam uma relação entre o IMC de doentes com SAOS e os valores da PCR, outros advogam uma relação independente entre a SAOS e os níveis de PCR (49). Em vários estudos foi também confirmado que os níveis de PCR podem variar com o género, pois as mulheres aparentam ter níveis mais elevados, talvez devido também a sua maior adiposidade (49). Estudos que avaliam o efeito do exercício nos níveis de PCR em pacientes com SAOS também não são conclusivos (49).

4.2.6 *Stress* Oxidativo

A hipoxia intermitente e a recorrente reoxigenação que ocorre durante os episódios de SAOS podem levar à criação de radicais de oxigénio extremamente reactivos (50). A gravidade da SAOS pode mesmo ser independentemente relacionada com o *stress* oxidativo (51). Ainda, dentro dos vários parâmetros avaliados nos distúrbios relacionados com o sono, o índice de dessaturação do oxigénio (IDO) aparenta ser o mais relacionado com o *stress* oxidativo.

4.2.7 Disfunção Endotelial

A hipoxia e a hipercapnia que acompanham os eventos apneicos podem desempenhar um papel no desenvolvimento de inflamação, *stress* oxidativo, disfunção metabólica, e libertação de substâncias vasoactivas tal como a endotelina-1, (52) o que em conjunto pode contribuir para uma degradação da função endotelial. Foi também demonstrado que doentes com SAOS exibem uma vasodilatação diminuída em resposta à acetilcolina quando comparados com sujeitos controlo, contudo a resposta a nitroprussiato (dador directo de ON) e a verapamil (BCC) não variou entre os grupos (53). Além disso, estudos têm demonstrado que a sensibilidade à endotelina-1 encontra-se aumentada na hipertensão induzida por hipoxia (54). Assim sendo, a disfunção endotelial em conjunto com a produção diminuída de óxido nítrico e o aumento da sensibilidade vascular à endotelina-1 podem, em princípio, desempenhar um papel importante na hipertensão relacionada com a SAOS.

4.2.8 Factores Genéticos

Dada a sua complexidade e sendo um distúrbio com múltiplos factores predisponentes, a probabilidade de um único factor genético ser a causa da SAOS é muito reduzida. Porém acredita-se que até 40% do risco de vir a ter SAOS possa ser geneticamente determinado (55). A prevalência da SAOS em parentes de primeiro grau de doentes com SAOS varia entre 22% a 84% sendo que um descendente de primeiro grau tem uma possibilidade de 2 a 46 vezes superior de ter SAOS (56).

Factores de risco anatómicos para a SAOS tais como a obesidade e a estrutura dos tecidos moles das vias aéreas superiores, demonstram estar hereditariamente implicados. A obesidade, por vezes presente desde cedo na vida, persiste muitas vezes até à meia-idade e estudos feitos em gémeos caucasianos demonstram uma hereditariedade de 57-86% que acompanha a tendência do IMC desde o início da idade adulta até finais da meia-idade (57). Um estudo caso-controlo feito num coorte escocês, identificou um componente familiar relevante na SAOS e concluiu que talvez as diferenças nas estruturas faciais fossem mais importantes do ponto de vista da hereditariedade da SAOS que a obesidade (58). Estruturas tais como o volume da parede faríngea, o volume da língua e o volume total do tecido mole das vias aéreas superiores, aparentam ter um nível significativo de hereditariedade depois de ajustadas para as variáveis de sexo, idade, etnicidade, propriedades craniofaciais e deposição de gordura no pescoço.

Um número considerável de associações genéticas foi investigado para a SAOS, incluído diferentes alelos para a apolipoproteína E4 (ApoE4), factor de necrose tumoral (TNF) e para a enzima conversora da angiotensina (ECA), mas apenas um polimorfismo para o TNF (TNFA rs1800629) foi significativamente associado à SAOS (59).

Capítulo 6: Diagnóstico

6.1 Diagnosticar SAOS em pacientes com hipertensão

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono é caracterizada por apneias obstrutivas e hipoapneias causadas pelo colapso repetitivo das vias aéreas superiores. O diagnóstico deve ser considerado sempre que o paciente apresente sintomas como excessiva sonolência diurna, ressonar, asfixia ou engasgamento durante o sono, especialmente na presença de factores de risco como obesidade, sexo masculino ou idade avançada. O verdadeiro desafio é mesmo seleccionar aqueles pacientes que mais provavelmente sofrerão de SAOS para que sejam submetidos a uma avaliação diagnóstica mais detalhada, uma vez que os testes necessários para o diagnóstico definitivo são muitas vezes dispendiosos e consomem muito tempo. É ainda importante distinguir entre Apneia Obstrutiva do Sono como um diagnóstico laboratorial e a SAOS, que combina o diagnóstico laboratorial mais a existência de sintomas que perfazem uma síndrome plenamente desenvolvida. A **tabela 1** fornece a definição da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine* (60) e a **tabela 2** os critérios de diagnóstico de acordo com a *International Classification Of Sleep Disorders* (61). Os sintomas clínicos, características e achados objectivos sugestivos de SAOS encontram-se resumidos na **tabela 3** e o algoritmo diagnóstico sugerido pelas recomendações (17) está presente na **figura 3**. Os aparelhos técnicos para a classificação e quantificação da SAOS encontram-se descritos na **tabela 4**.

Tabela 1 - Definição de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine*.

| |
|---|
| A. Sonolência diurna excessiva que não é melhor explicada por outros factores; |
| B. Dois ou mais dos seguintes sintomas que não são melhor explicados por outros factores: <ul style="list-style-type: none">a. Asfixia ou engasgamento durante o sono;b. Despertares recorrentes;c. Sono não reparador;d. Fadiga diurna;e. Dificuldades de concentração. |

Uma combinação de pelo menos 5 eventos obstrutivos por hora durante o sono (apneias, hipoapneias e despertares relacionados com o esforço respiratório) e pelo menos um dos seguintes critérios apresentados acima. (60)

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono.

| |
|--|
| <p>A. Pelo menos um dos seguintes critérios aplica-se:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) O paciente queixa-se de adormecer repentinamente durante o dia sem intenção, sonolência diurna, sono não reparador, fadiga ou insónia; 2) O paciente desperta em suspensão da respiração, ofegante ou com sensação de engasgamento; ou 3) O companheiro de cama reporta ressonar alto, interrupções da respiração ou ambos enquanto o paciente dorme. |
| <p>B. Registos polissonográficos mostram o seguinte:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Cinco ou mais eventos respiratórios mensuráveis (apneias, hipoapneias e despertares relacionados com o esforço respiratório) por hora de sono; ii. Evidência de esforço respiratório durante a totalidade ou uma porção de cada evento de sono. |
| <p>OU</p> <p>C. Registos polissonográficos mostram o seguinte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ≥ 15 ou eventos respiratórios mensuráveis (ou seja, apneia, hipoapneia ou DRER) por hora de sono; 2) Evidência de esforço respiratório durante a totalidade ou uma porção de cada evento de sono. |
| <p>D. O distúrbio não é melhor explicado por outro distúrbio do sono, doença médica ou neurológica, uso de medicação ou de abuso de substâncias.</p> |

Para o diagnóstico da SAOS os critérios A, B e D ou C e D têm que estar presentes. DRER: Despertares Relacionados com o Esforço Respiratório. Informação de (17,61).

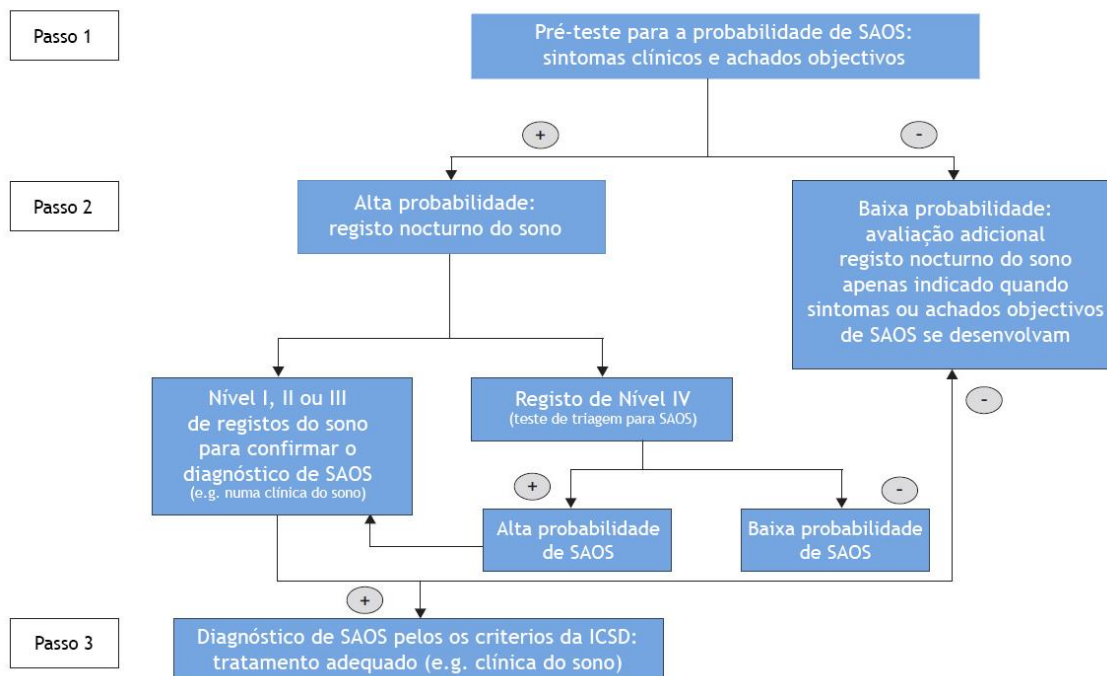


Figura 3 - Algoritmo diagnóstico proposto para a Síndrome da Apneia obstrutiva do Sono (17). ICSD: International Classification of Sleep Disorders.

Tabela 3 - Sintomas clínicos, características e achados objectivos sugestivos de SAOS

1) Sintomas relacionados com a SAOS e sinais clínicos

Noite

Apneias testemunhadas
Ressonar intermitente alto e frequente
Boca seca
Sede durante a noite
Diurese nocturna
Engasgamento; dispneia
Sono perturbado
Suores; congestão nasal
História familiar de ressonar e de apneia do sono

Dia

Sonolência diurna crescente
Fadiga diurna
Dificuldades de concentração
Intolerância à monotonia
Dor matinal na garganta
Cefaleia matinal

2) Características clínicas frequentes

Sexo masculino
Mulheres pós-menopáusicas
Excesso de peso, especialmente obesidade central[#]
História de doença cardíaca (doença cardíaca isquémica, enfarte ou insuficiência cardíaca; probabilidade de SAOS 30% até >50%)
Alterações anatómicas das vias aéreas superiores
Retrognatismo

3) Achados objectivos na avaliação do risco cardiovascular/metabólico

Hipertensão resistente (probabilidade de SAOS 50% até >80%)
Padrão nocturno não-dipping da pressão arterial de 24h
Hipertrofia ventricular esquerda
Doença aterosclerótica generalizada
Holter ECG (bradicardia/taquicardia nocturna, bloqueio sino-auricular ou auriculoventricular durante o sono, fibrilhação arterial)
Doença metabólica como a diabetes melitus

[#]: e.g. IMC >30 kg/m² indica 50% probabilidade de SAOS, e uma circunferência de pescoço > 17cm em homens e 16cm em mulheres. (17)

Tabela 4 - Ferramentas diagnósticas para a SAOS.

| Níveis de monitorização do sono | Tipo de aparelho e configuração | Parâmetros medidos |
|---------------------------------|---|--|
| Nível I | Polissonografia supervisionada em laboratório | Polissonografia incluído electroencefalograma, electromiograma, electrocardiograma, frequência cardíaca, esforço respiratório, fluxo aéreo e saturação do oxigénio. Outros parâmetros externos podem ser adicionados (e.g. pressão arterial, pressão esofágica, CO ₂ transcutâneo e videovigilância) |
| Nível II | Polissonografia não supervisionada no hospital/clínica do sono ou em casa | Polissonografia incluído electroencefalograma, electromiograma, electrocardiograma, frequência cardíaca, esforço respiratório, fluxo aéreo e saturação do oxigénio. |
| Nível III | Sistemas portáteis e de poligrafia respiratória não monitorados | Mínimo de quatro canais incluído ventilação ou fluxo aéreo (pelo menos dois canais para detectar os movimentos respiratórios ou o esforço respiratório e fluxo aéreo, frequência cardíaca, electrocardiograma e saturação de oxigénio) |
| Nível IV | Sistemas simples com um ou dois canais | Um ou dois canais, tipicamente incluído saturação de oxigénio e fluxo aéreo |

6.1 Diagnosticar hipertensão arterial em doentes com SAOS: contributo da SAOS para a hipertensão resistente

As *guidelines* da ESH/ESC de 2013 definem hipertensão resistente quando uma terapêutica que inclui medidas de melhoria do estilo de vida, mais o uso de um diurético e duas outras drogas anti-hipertensivas de classes diferentes às doses adequadas, falha em baixar os valores da PAS e PAD para <140 e <90mmHg respectivamente (4). Esta definição vai de encontro à do VII relatório do JNC que define hipertensão resistente como o insucesso em alcançar os valores de PA adequados apesar de haver adesão a um tratamento com três DAHs que incluiu um diurético (6). Em clínicas especializadas para o tratamento da hipertensão, os doentes com hipertensão resistente perfazem 5% a 18% da população (6). Estes doentes apresentam um risco acrescido para enfarte, insuficiência renal e comorbilidades devida a eventos cardiovasculares adversos quando comparados com aqueles com HTA mas que estão bem controlados pela terapêutica farmacológica.

A hipertensão resistente dos doentes com SAOS é sobretudo sistólica e relativamente mais pronunciada à noite (17). Uma vez que a PAS nocturna pode prever mais precisamente a morbilidade e mortalidade cardiovascular do que a PAS diurna, o aumento da PAS nocturna devido à SAOS pode ter efeitos adversos ainda mais graves nos doentes que também têm hipertensão resistente.

A avaliação da SAOS em pacientes com hipertensão resistente deve procurar factores que contribuam para a hipertensão e excluir outras causas secundárias de hipertensão resistente ou não. O diagnóstico de SAOS deve ser sempre considerado em doentes com evidências clínicas e bioquímicas de excesso de catecolaminas onde um tumor produtor de catecolaminas não foi identificado.

Ainda a hipertensão resistente deve ser distinguida da hipertensão aparentemente resistente causada pelo fenómeno da bata branca. Para tal é recomendado a monitorização da PA em ambulatório, o que permite avaliar a sua variabilidade bem como o seu padrão circadiano (17). A **figura 4** apresenta um algoritmo para a gestão do diagnóstico de doentes com hipertensão e SAOS associada (17).

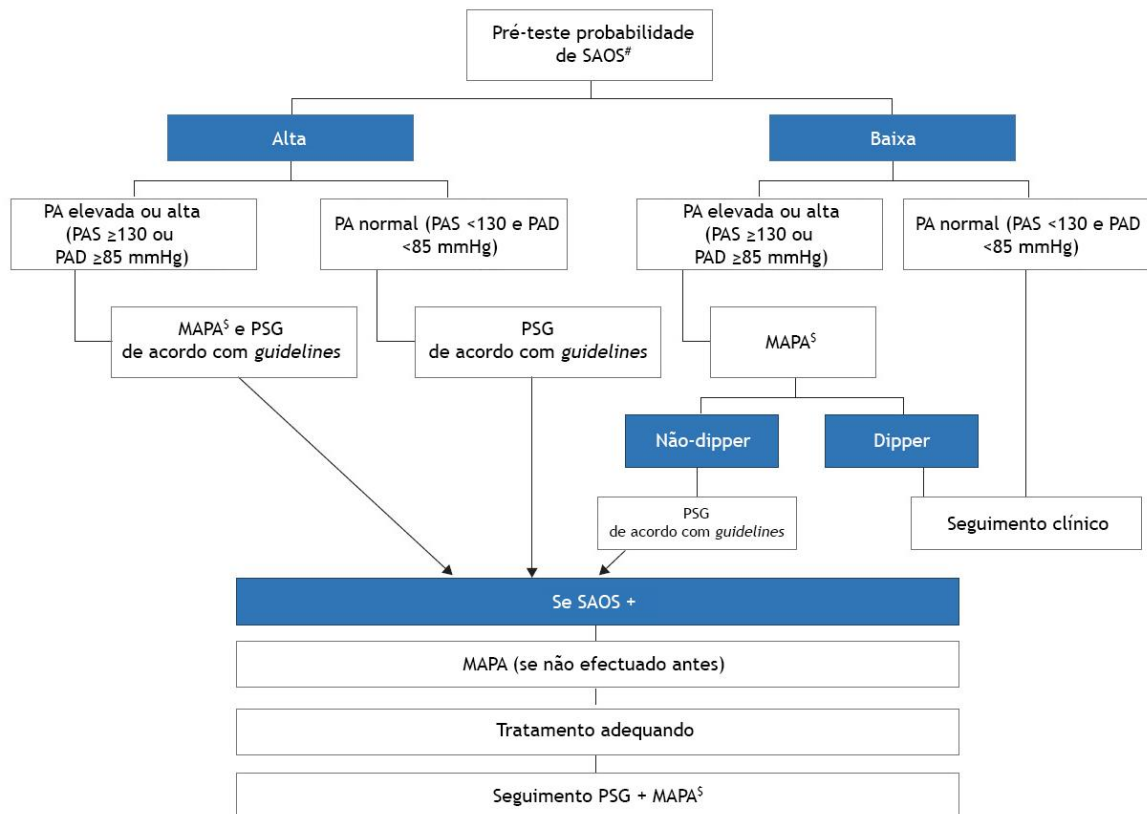


Figura 4 - Algoritmo proposto para a gestão do diagnóstico de doentes com hipertensão e SAOS associada (17). PA : pressão arterial; PAD : pressão arterial diastólica; PAS : pressão arterial sistólica; MAPA : monitorização ambulatoria da pressão arterial; PSG: polissonografia; # : de acordo com a avaliação clínica e questionário e.g. Epworth e Berlin; § as *guidelines* da hipertensão recomendam o uso da monitorização da PA em casa.

Capítulo 7: Terapêutica

7.1 Medidas Gerais e Alterações ao estilo de vida

As alterações de estilo de vida devem ser consideradas uma parte nuclear do tratamento de todos os doentes com SAOS e também dos doentes com SAOS e HTA, uma vez que a obesidade e um estilo de vida sedentário são comuns nestes doentes. Os doentes com SAOS moderada podem mesmo ver a sua situação melhorada ou resolvida apenas com este tipo de intervenções. Uma abordagem educacional deve ser tomada no que diz respeito à perda de peso, posição corporal ideal para dormir, limitação do consumo de álcool, bem como dos efeitos de certas medicações como as benzodiazepinas. Deve ainda ser discutido com o doente as opções de tratamento de acordo com a gravidade da SAOS e as expectativas destes em relação à sua condição. Os doentes devem também ser alertados para os riscos de conduzir com sonolência.

7.2 Ventiloterapia

A administração de pressão positiva é recomendada pela *American Academy of Sleep Medicine* a todos os doentes que forem diagnosticados com SAOS, de acordo com a **tabela 1**. Os diferentes dispositivos mais usados para a administração de pressão positiva encontram-se resumidos abaixo (62,63):

- **CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)** - o CPAP entrega uma pressão positiva constante ao longo de todo o ciclo respiratório. É considerado o *gold standard* no tratamento da SAOS e consequentemente o mais utilizado, talvez por ser o método mais extensivamente estudado e aquele que também se encontra mais associado à experiência clínica. Motivo pelo qual o seu impacto na HTA é estudado neste trabalho.
- **BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)** - Consiste numa forma de tratamento com pressão positiva direccionada a pacientes que tenham necessidade de pressões diferentes entre a inspiração e a expiração. Não há contudo evidências que apresente resultados melhores comparando com o CPAP.

- **Auto-CPAP** - aumenta ou diminui a pressão positiva administrada em resposta ao fluxo aéreo, a uma alteração da pressão no circuito ou em resposta ao ressonar. A melhoria em relação aos *outcomes* é muito semelhante ao CPAP.
- **ASV (Adaptive Servo-Ventilation)** - estes aparelhos funcionam com base num algoritmo de fluxo, que identificam o padrão respiratório anómalo do paciente e é calculado o fluxo-alvo. Se o paciente alcançar o fluxo-alvo, o dispositivo não oferecerá nenhum suporte de pressão adicional. Se o paciente não alcançar o fluxo-alvo, o dispositivo irá dinamicamente alterar o suporte de pressão respiração a respiração. Estão indicados nas situações que se acompanham de apneias centrais, doente sobre a acção de opióides de longa duração, ou que tiveram um enfarte, insuficiência renal ou outros distúrbios como respiração Cheyne-Stokes.

7.3 Outros tratamentos da SAOS

7.3.1 Aplicações Orais

Existe um número crescente de aplicações orais que são desenhadas com o intuito de fazer avançar a mandíbula ou segurar a língua numa posição mais anterior. São geralmente sugeridas quando o tratamento com CPAP não está a ser eficaz ou é rejeitado. Qualquer um destes dispositivos pretende segurar os tecidos moles da orofaringe longe da parede faríngea posterior de forma a manter a via aérea patente. A terapia com pressão positiva geralmente é mais efectiva do que as aplicações orais a normalizar os eventos respiratórios e a dessaturação da oxihemoglobolína, contudo muitos pacientes preferem uma aplicação oral, assim estas geralmente apresentam uma melhor adesão o que é um dos aspectos mais importantes no tratamento destes doentes(62). O seu impacto na hipertensão arterial será abordado mais a frente.

7.3.2 Cirurgia das Vias Aéreas Superiores

Existe uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos para o tratamento da SAOS, contudo não existe um consenso alargado sobre as suas indicações. Os doentes que aparentam beneficiar mais deste tipo de procedimento são aqueles que têm SAOS devido a uma lesão grave nas vias aéreas superiores claramente corrigível por cirurgia. Como por exemplo hipertrofia tonsilar, hipertrofia das adenóides ou anomalias craniofaciais. Geralmente este tipo de procedimentos só são considerados quando o tratamento com CPAP ou aplicações orais falha ou é rejeitado. A *American Academy of Sleep Medicine* teceu algumas recomendações no que respeita a alguns desses procedimentos (64):

- **Uvulopalatofaringoplastia (UPPP)** - é um dos procedimentos mais realizados neste contexto. Envolve a ressecção da úvula, tecido mole redundante retrolingual e tecido tonsilar palatino. Contudo, este procedimento por si só, com ou sem tonsilectomia, não normaliza de forma consistente o IAH nos doentes com SAOS moderada a grave e não foi avaliado em doentes com SAOS ligeira. Assim os doentes devem sempre tentar uma terapia com CPAP ou aplicações orais antes da UPPP ser considerada.
- **Cirurgia de multiníveis** - é uma opção aceitável para aqueles doentes com um estreitamento anatómico das vias superiores em que a UPPP falhou.
- **Ablação por radio frequência** - é uma forma menos invasiva de UPPP. Utiliza uma sonda para aplicar uma energia térmica aos tecidos (semelhante a um bisturi eléctrico). Este tratamento direccionado às conchas nasais, palato mole ou língua, pode ser considerado como uma opção válida de tratamento em doentes com SAOS ligeira a moderada em que o tratamento com CPAP ou aplicações orais não funcionou ou foi rejeitado.
- **Avanço Maxilomandibular** - trata-se de uma cirurgia esquelética multinível que visa alargar a via aérea superior sem manipular directamente os tecidos faríngeos. É sugerida como uma opção de tratamento em doentes com SAOS grave que não conseguem tolerar o tratamento com CPAP ou as aplicações orais, ou em casos em que estes não foram eficazes.
- **Implantes palatinos** - podem ser eficazes em alguns doentes com SAOS ligeira que não aderem ou toleram CPAP ou aplicações orais. Contudo os *outcomes* com esta técnica não costumam ser muito bons.
- **Traqueostomia** - para doentes com apneia grave com um risco demasiado elevado de vida esta poderá ser a única opção.

7.3.3 Estimulação do Nervo Hipoglosso

A estimulação do nervo hipoglosso por via de um aparelho neuroestimulador implantável é um novo tipo de tratamento que poderá vir a desempenhar um papel importante nos doentes com SAOS moderada a grave. Os poucos estudos existentes dão conta de uma melhoria significativa do IAH bem como do índice de saturação do oxigénio para além de comprovadas reduções na sonolência diurna (63). Tendo em conta apenas esta informação inicial, a *US Food and Drug Administration* aprovou em Abril de 2014 este dispositivo com a marca Inspire.

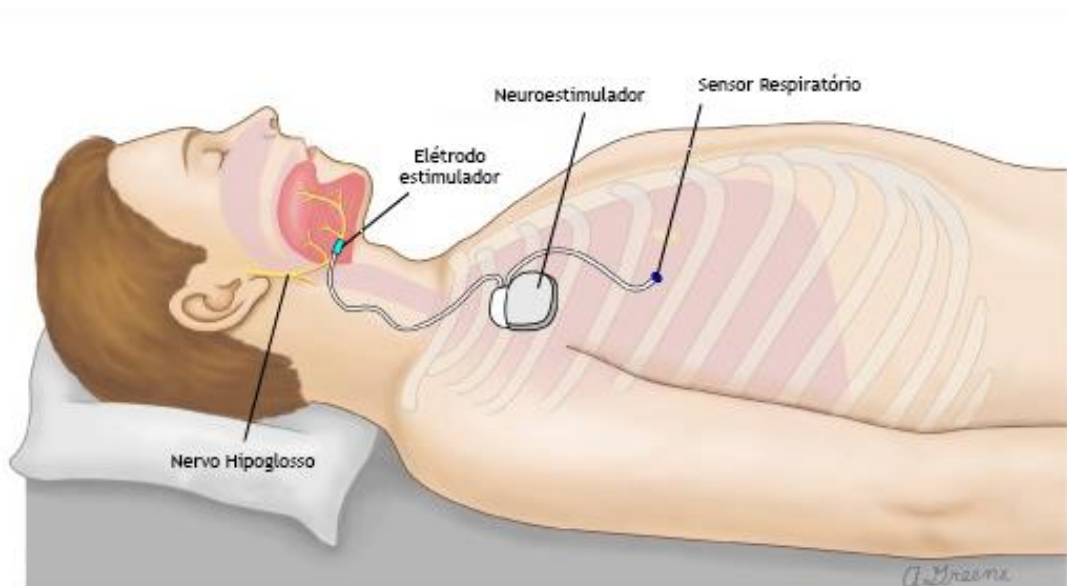


Figura 5 - Dispositivo de estimulação do nervo hipoglosso. Imagem de (63).

7.3.4 Terapia Farmacológica para a Sonolência

A utilização de modafinil ou armodafinil pode ser benéfica como terapia adjuvante à terapia convencional (CPAP ou aplicações orais) que comprovadamente está a ser eficaz mas onde sonolência diurna pode continuar a persistir (62). Antes de se iniciar esta terapia farmacológica convém confirmar a adesão à terapêutica anterior e despistar outras possíveis causas de sonolência diurna excessiva.

7.4 Escolha de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva

Apesar de existir um número considerável de estudos envolvendo doentes com SAOS, apenas um pequeno número investigou a eficácia de diferentes terapêuticas farmacológicas anti-hipertensivas nesses doentes. Contudo, a maioria tende a estudar apenas um fármaco, e muitos dos estudos não têm em conta a diversidade de regimes farmacológicos que os doentes com SAOS já faziam para controlar a hipertensão. Quando o fazem, apenas têm em conta o número de fármacos tomados para tentar ajustar essa variável. Tudo isto torna estes estudos difíceis de interpretar. A **tabela 5** tenta resumir os estudos mais relevantes que tentaram avaliar a eficácia das DAHs.

Num estudo realizado por *Pelttari et al.* os efeitos anti-hipertensivos de quatro diferentes DAHs (atenolol: BB; isradipina: BCC; hidroclorotiazida: diurético; spirapril: IECA) em doentes obesos com SAOS e HTA foram comparados usando uma monitorização ambulatória da pressão arterial. Este estudo revelou que apesar da HTA diurna ser facilmente controlável pelo uso único destas drogas (especialmente atenolol e isradipina; os diuréticos não baixaram significativamente a HTA) nenhuma delas foi capaz de actuar significativamente sobre a HTA nocturna (65). No entanto, *Mayer et al.* realizaram outro estudo comparativo entre cilazapril (IECA) e metoprolol (BB) e concluíram que apesar do curto período da terapêutica (1 semana) ambos os fármacos baixaram a HTA nocturna em doentes com SAOS (66).

Um estudo multi-transversal, *Kraiczki et al.*, examinou o efeito anti-hipertensivo das cinco principais classes de DAH (atenolol: BB; amlodipina: BCC; enalapril: IECA; hidroclorotiazida: diurético; losartan: ARA) e apurou que o atenolol induzia o efeito anti-hipertensivo mais pronunciado sendo também mais eficaz na HTA nocturna que os restantes fármacos do estudo (67). *Salo et al.* investigaram os efeitos de quatro DAHs (atenolol: BB; isradipina: BCC; hidroclorotiazida: diurético; spirapril: IECA) no controlo cardiovascular autónomo e na reactividade da HTA dos doentes com SAOS. Este estudo concluiu que apenas o atenolol afectou a variabilidade da HTA (68). Assim, os resultados destes dois estudos piloto vão ao encontro dos que defendem que o sistema simpático poderá desempenhar um papel importante na patofisiologia da HTA relacionada com a SAOS (42) e que os betabloqueadores, em particular o atenolol, poderão ter múltiplos benefícios para além de reduzir a PA.

Foi também avançado que os IECA poderão agravar a gravidade da SAOS por induzirem inflamação rinofaríngea e consequentemente aumentarem a obstrução das vias aéreas superiores (69). Porém nenhum estudo até à data avaliou os níveis de marcadores inflamatórios em terapêuticas crónicas de IECAs ou ARAs em doentes com HTA e SAOS. Mais recentemente outro estudo, *Zou et al.*, comparou os efeitos da doxazosina (antagonista alfa-adrenérgico) e do enalapril (IECA) na HTA nocturna e concluiu que o enalapril é muito mais eficaz (70). Em 1994, *Grote et al.*, executaram um estudo com objectivo de avaliar a eficácia do cilazapril (IECA) em controlar a HTA em doentes com SAOS. Embora o estudo tenha uma pequena amostra, os resultados sugerem que o cilazapril é eficaz na redução da pressão arterial, em todas as fases do sono (71). Outro pequeno estudo, *Heitmann et al.*, avaliou o efeito do neбиволол

(betabloqueador de terceira geração) sobre a redução da HTA e da actividade apneica em doentes com HTA e SAOS ligeira a moderada, em comparação com valsartan (ARA) e concluiu que o efeito de ambos era semelhante (72). Apesar das limitações estes estudos realçam o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) na patofisiologia da HTA relacionada com a SAOS.

Em dois outros estudos, *Lozano et al.* e *Litvin et al.*, (73,74) os doentes receberam tratamento com CPAP e DAHs ou, alternativamente, apenas o tratamento farmacológico. Permitindo assim a avaliação dos efeitos do CPAP e das DAHs independentemente ou em conjunto. No estudo de *Lozano et al.*, os doentes foram submetidos a um regime de pelo menos três drogas às doses adequadas, incluído um diurético. Nesse estudo observou-se um significativo decréscimo da PAD de 24h nos doentes que receberam tratamento com CPAP para além do tratamento farmacológico convencional, sugerindo que a HTA resistente tratada com CPAP e DAHs é mais eficaz do que apenas o tratamento farmacológico. Contudo, nos doentes que usaram o CPAP menos do que a média (5,6 h/noite) e que apenas realizaram o tratamento farmacológico convencional não houve diferença significativa nos valores da PA medida em ambulatório de 24 horas (73). Estes resultados também vão de encontro ao concluído pelo estudo de *Litvin et al.* cujos doentes receberam um tratamento com DAHs (valsartan 160mg + amlodipina 5-10mg + hidroclorotiazida 25mg) durante três meses antes de ser adicionado o CPAP (74).

Estes resultados parecem então sugerir que a melhor estratégia para tratar a HTA relacionada com a SAOS deve envolver uma combinação de tratamento com CPAP e uso de DAHs. Esta combinação parece ser mais efectiva em reduzir tanto a PA diurna como nocturna do que cada tratamento isolado.

Pépin et al. (75) exploraram a inibição do sistema RAA usando valsartan num ECRC. Nesse estudo comparou-se a eficácia do CPAP e do valsartan em reduzir a PA em doentes com HTA e SAOS que nunca tinham recebido tratamento para qualquer uma das condições. Concluiu-se que apesar do tratamento com CPAP proporcionar uma redução significativa da PAM ambulatória de 24 horas, o valsartan conseguiu uma descida quatro vezes superior.

Num estudo mais recente, *Kario et al.* (76), pretendeu-se avaliar os efeitos da administração de drogas anti-hipertensivas vasodilatadoras (nifedipina, BCC) versus DAHs simpácolíticas (carvedilol, um bloqueador misto alfa e beta) antes do deitar no perfil na PA nocturna nos doentes com HTA e SAOS. Para o efeito utilizou-se um novo método de monitorização da PA, (TSP) *Trigger Sleep BP Monitoring*, que regista os valores da PA de forma automática quando a saturação de oxigénio cai abaixo de um limite previamente estabelecido utilizando um oxímetro de pulso. Os efeitos da nifedipina na PAD média e mínima durante o sono foram mais fortes que os do carvedilol. Porém, o carvedilol foi mais eficaz que a nifedipina a reduzir a onda de pressão sistólica nocturna relacionada com a hipoxia.

Gaddam et al. (77) estudaram também os efeitos da espironolactona (diurético poupador de potássio) e concluíram que esta demonstrou ser uma droga útil e eficaz em reduzir

gravidade das SAOS e em controlar a PA em doentes com SAOS e HTA resistente. Contudo estes resultados necessitam de confirmação em estudos maiores.

Nota ainda para o facto de os BCC terem sido associados com uma redução significativa do tempo total de sono e de baixarem a eficiência do sono (78).

Em suma, podemos concluir que as drogas que bloqueiam os receptores beta adrenérgicos (ex. atenolol e nebeviol) e o sistema RAA incluído os IECA e os ARA podem ser uteis em controlar a HTA em indivíduos com SAOS, contudo a informação disponibilizada por estes estudos atrás citados não fornece evidências suficiente para generalizações. Convém ter em conta as claras limitações destes estudos como por exemplo a variabilidade dos sujeitos incluídos, pois muitos foram feitos em doentes que muito provavelmente já teriam realizado algum tipo de tratamento farmacológico para HTA anteriormente, as diferenças na gravidade e cronicidade da SAOS entre os doentes por vezes não são mencionadas, a eficácia das DHAs conseguirem reduzir a PA nocturna não foi tido em conta em alguns e também o facto de alguns deles não equacionarem factores de confusão como por exemplo a obesidade. Por tudo isto, não espanta que as mais recentes recomendações no que diz respeito a gestão da HTA em doentes com SAOS sejam um tanto inconclusivas em relação ao uso de DHAs (17). Existem por exemplo autores que advogam que face ao facto de ainda não existirem evidências suficientes para sugerir uma classe específica de DAHs de primeira linha para estes doentes, o tratamento deveria ser principalmente guiado pelo perfil cardiometabólico e respectivas comorbilidades do doente (ex. obesidade, diabetes, síndrome metabólico, outras doenças cardiovasculares) (79), ou mesmo que se deveriam seguir as actuais *guidelines* para a HTA e ter também em conta os possíveis efeitos secundários dessas DAHs (79).

Assim, fica evidente a necessidade de se realizarem estudos clínicos e observacionais de mais larga escala de forma a contornar estas limitações para que novos e relevantes avanços sejam feitos neste campo.

Tabela 5 - Estudos da eficácia dos tratamentos farmacológicos para a PA em doentes com SAOS. (Continua na próxima pág.)

| <i>Design do estudo</i> | <i>n</i> | <i>CPAP (S/N)</i> | <i>DAH; dose (mg/dia)</i> | <i>Método de Medição da TA</i> | <i>Efeitos na TA</i> | <i>Referências</i> |
|---|----------|-------------------|---|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| ECRC; duplo-cego (6 s cada medicamento + 3 s de washout) | 40 | Não | Atenolol (50); amlodipina (5); enalapril (20); hidroclorotiazida (25); losartan (50) | Consultório 24 h Ambulatório | ↓ em consultório PAS e ambulatório ENS para todas as drogas; Atenolol ↓ PAS e PAD 24 h nocturnas mais eficaz que a amlodipina, enalapril ou losartan | <i>Kraiczi et al., (2000)</i> (67) |
| ECRC; duplo-cego; transversal (8 s cada medicamento + 2-3 s de washout) | 15 | Não | Atenolol (50); isradipina (2.5); hidroclorotiazida (25); spirapril (6) | Consultório | Discreta ↓ PA para todas as drogas; Só o Atenolol afectou a variabilidade da PA | <i>Salo et al., (1999)</i> (68) |
| ECRC; duplo-cego; transversal (8 s cada medicamento + 2-3 s de washout) | 18 | IND | Atenolol (50); isradipina (2.5); hidroclorotiazida (25); spirapril (6) | 24 h Ambulatório | ↓ PAS média em 24 h (excepto HCTZ) ↓ PAD média em 24 h (para todas as drogas) ENS ↓ da PAS e PAD média nocturna (para todas as drogas) | <i>Pelttari et al., (1998)</i> (65) |
| ECRC (3 meses cada tratamento) | 75 | Sim | Tratamento com pelo menos 3 drogas nas doses adequadas, incluído um diurético | 24 h Ambulatório | CPAP + regime de DAH: ↓ 4.9 mmHg 24 h PAD; Apenas regime DAHs: ENS | <i>Lozano et al., (2010)</i> (73) |
| ECRC; simples-cego (3 s cada regime) | 44 | Sim | Valsartan (160) + amlodipina (5-10) + hidroclorotiazida (25) | Consultório 24 h Ambulatório | Apenas regime DAHs: ↓ PAS e PAD consultório e 24 h (CPAP+ 3 AHDs) ↓ consultório e 24h ambulatório | <i>Litvin et al., (2013)</i> (74) |
| ECRC; transversal (8 s cada tratamento + 4s de washout) | 23 | Sim | Valsartan (160) | Consultório 24 h Ambulatório | CPAP: ↓ 2.1 mmHg TAM 24 h e ↓ 1.3 mmHg TAM nocturna (ENS) VAL: ↓ 9.1 mmHg 24 h TAM e ↓ 6.1 mmHg TAM nocturna | <i>Pépin et al., (2009)</i> (75) |
| ECRC (8 s) | 12 | Não | espirolactona (25-50) adicionada à medição actual (numero médio de DAH: 4.3) ($\sigma = 1.1$) | Consultório 24 h Ambulatório | ↓ 17 mmHg 24 h PAS ↓ 10 mmHg 24 h PAD | <i>Gaddam et al., (2010)</i> (77) |

Tabela 5 - Continuação

| <i>Design do estudo</i> | <i>n</i> | <i>CPAP (S/N)</i> | <i>DAH; dose (mg/dia)</i> | <i>Método de Medição da TA</i> | <i>Efeitos na TA</i> | <i>Referências</i> |
|---|----------|-------------------|---|---------------------------------|---|------------------------------|
| ECRC; duplo-cego (8 dias) | 12 | IND | Metoprolol (100); cilazapril (2.5) | Consultório 24 h Ambulatório | MET: ↓ 13 mmHg 24 h PAS e ↓ 5 mmHg 24 h PAD CIL: ↓ 13 mmHg 24 h PAS e ↓ 17 mmHg 24 h PAD | Mayer et al., (1990) (66) |
| ECRC; duplo-cego; transversal (2 s cada medicamento + 3 s de washout) | 16 | Não | Doxazosina (4-8); enalapril (10-20) | 24 h Ambulatório | DOX: ↓ 4.1 mmHg PAS 24 h e ↓ 5.1 mmHg PAD 24 h EN: ↓ 12.6 mmHg PAS 24 h e ↓ 8.9 mmHg 24 h PAD 24h TAM: sem diferença entre grupos | Zou et al., (2010) (70) |
| ECRC; duplo-cego; grupo paralelo; (6 s) | 31 | Não | Nebivolol (5); valsartan (80) | Consultório | NEB: ↓ 14.6 mmHg PAS e ↓ 8.6 mmHg PAD VAL: ↓ 11.6 mmHg PAS e ↓ 8.9 mmHg PAD Sem diferenças entre os tratamentos | Heitmann et al., (2010) (72) |
| ECRC; prospectivo; transversal; grupo paralelo (2 dose únicas de cada droga + 2 s de washout) | 11 | Não | Nefedipina de libertação lenta (40); carvediol (20) | Consultório Método TSP | NIF: ↓ 24.2 mmHg PAS média e ↓ 18.7 mmHG PAD média CAR: ↓ 10 mmHg PAS media e ↓ 8.6 mmHG PAD média | Kario et al., (2014) (76) |
| ECRC; duplo-cego; grupo placebo de controlo (8 dias) | 23 | IND | Cilazapil (2.5) | PAI (Arteria Braqueal) | ↓ 10 mmHg TAM (vs. ↓ 4.3 mmHg TAM para os placebo) | Grote et al., (1994) (71) |

CAR, carvediol; CIL, cilazapril; CPAP, *continuous positive airway pressure*; DAH, drogas anti-hipertensoras; DOX, doxazosina; EN, enalapril; HCTZ, hidroclorotiazida; MET, metoprolol; IND, informação não disponível; NEB, nebivolol; NIF, nifedipina; ECRC, ensaio clínico randomizado controlado; ENS, efeito não significativo; PAI: pressão arterial invasiva; PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; TAM, tensão arterial média; TSP, *trigger sleep o pressure monitoring* (método de medição da PA que só é accionado quando a saturação de O₂ cai); VAL, valsartan; s, semana; ↓: decréscimo; σ, desvio padrão.

7.5 Impacto do Tratamento com CPAP na HTA de Indivíduos com SAOS

Muitos estudos avaliaram o efeito do tratamento com CPAP na PA dos doentes com SAOS. Contudo, muitos apenas avaliam efeitos imediatos e têm importantes limitações e diferenças no seu *design* (80). Podemos dividir essas diferenças e limitações em duas categorias. Uma delas diz respeito aos factores de que dependem as populações estudadas como, a idade, sexo, IMC, grau da hipertensão e o adequando tratamento desta bem como a gravidade da SAOS. A outra diz respeito à metodologia dos estudos, como o número de sujeitos incluídos, se têm uma abordagem multicêntrica ou não, o tratamento usado no grupo controlo (falso CPAP ou não), a definição de hipertensão usada, método de avaliação do efeito na hipertensão (consultório ou ambulatório), a variabilidade do tempo de seguimento ou mesmo a *compliance* do tratamento com CPAP. Apesar de todas estas limitações, várias meta-análises (81-87) concertam um efeito moderado do tratamento com CPAP na HTA de cerca de 2 mmHg. Essas meta-análises estão resumidas na **tabela 6**. Porém, este efeito é significativamente inferior que o atingido com as DAHs mais comuns. No entanto, e apesar da modesta redução na PA, este efeito não é negligenciável e poderá ter efeitos significativos no *outcome* de eventos cardiovasculares (88). Ainda, semelhante ao efeito de certas DAHs, um efeito protector em relação à lesão de órgãos, para além daquele associado ao efeito da redução na PA, também não pode ser excluído. Certas variáveis como a *compliance* do CPAP (85,86,89,90), grau de sonolência (86,89), PA basal (85,87), podem modular o impacto possível do tratamento com CPAP na HTA.

O efeito de diminuição da PA alcançado pelo tratamento com CPAP está claramente relacionado com o número de horas que este é usado e provavelmente também se este é usado durante o sono REM (91). Em relação ao seu efeito em indivíduos sem sintomas, uma meta-análise recente não encontrou nenhum efeito na terapia com CPAP em doentes sem sonolência (89).

Uma outra característica do tratamento com CPAP é que a magnitude da queda na PA dos doentes parece estar relacionada com a gravidade da SAOS. Duas das meta-análises encontram evidências dessa relação (84,86). Porém, *Montesi et al.*, mostraram que a magnitude da queda da PA era independente da gravidade da SAOS contrariando essas meta-análises (85). Seguidamente mais tarde numa outra meta-análise, *Bakker et al.*, confirmaram esses resultados (87).

Tal como referido anteriormente e de acordo com as mais recentes *guidelines* da ESH/ESC, alterações ao estilo de vida como fazer exercício e perder peso são recomendadas em doentes a receber tratamento para a hipertensão (4). Num ECRC, *Chirinos et al.*, submeteu aleatoriamente 181 doentes com obesidade e SAOS moderada a grave a três possíveis intervenções ao longo de 24 semanas: apenas tratamento com CPAP, apenas perda de peso, e CPAP mais perda de peso. Dos 138 doentes que completaram o estudo, a redução na PAS às 24 semanas era maior no grupo que tinha realizado a intervenção combinada (14.1 mm Hg) em

comparação com o grupo que tinha perdido peso (6.8 mmHg) e com o grupo submetido a CPAP (3.0 mmHg). A redução da PAM também foi significativamente maior no grupo com a terapia combinada. Assim, a adesão ao tratamento combinado reduziu mais a PA que as outras intervenções sozinhas. Estes resultados sugerem a possibilidade de um efeito de interacção entre as modificações de estilo de vida, medidas que visem a perda de peso, e CPAP no controlo da HTA em doentes com SAOS.

Em doentes com hipertensão resistente o tratamento com CPAP mostrou uma queda mais acentuada da PA que nos outros doentes com hipertensão (73,74,90,92,93). Uma meta-análise recente (94) mostrou que os efeitos do CPAP na diminuição da hipertensão resistente foram de 6.74 mmHg e 5.94 mmHg em relação à PAS e à PAD medidas em ambulatório de 24 horas respectivamente. O estudo que proporcionou a maioria dos doentes para essa meta-análise foi o HIPARCO (90) que incluiu 194 doentes. Nesse estudo ocorreu uma redução significativa da PA e esta foi mais evidente durante a noite. Essa redução foi ainda avaliada em relação à *compliance* do CPAP. A regressão linear do estudo demonstrou ainda uma queda de 1.3 mmHg na PA por cada hora de uso do CPAP. O estudo demonstrou ainda que a utilização do CPAP levou a um restabelecimento do padrão circadiano normal, o que se pode traduzir num potencial benefício cardiovascular. Contudo, houve uma variabilidade significativa da queda da PA entre os sujeitos do estudo e os factores que influenciam a resposta da PA ao tratamento com CPAP em indivíduos com hipertensão resistente ainda não foram identificados. Assim é evidente a necessidade de fazer ensaios clínicos mais prolongados de forma a estudar melhor a efectividade do tratamento da HTA com CPAP nos doentes com SAOS e hipertensão resistente.

Uma outra meta-análise ainda mais recente (95) de 7 ECRCs e que incluiu a informação de 794 doentes, é concordante com a anteriormente comentada (94), porém com efeitos mais modestos do tratamento com CPAP na HTA. Nesta meta-análise o tratamento com CPAP foi associado a uma queda significativa de 2.32 mmHg e de 1.98 na PAS e PAD respectivamente. Essa queda foi ainda mais acentuada durante a noite. Os doentes com hipertensão resistente ou que faziam farmacoterapia para a hipertensão também tiveram uma queda na PA mais substancial e foram os que mais beneficiaram do tratamento com CPAP. Isto faz também transparecer que a abordagem de uma terapia combinada poderá ser o mais indicado. As meta-análises e os ECRCs abordados encontram-se resumidos nas **tabelas 6 e 7**.

Tabela 6 - Meta-análises publicadas que avaliam o efeito do CPAP na PA dos doentes com SAOS.

| Meta-análise | Número de Estudos e Sujeitos Incluídos | Método de medição da TA | Seguimento (semanas) | Conclusões: Efeito na TA (mmHg) |
|--|--|----------------------------|----------------------|---|
| <i>Bazzano et al. (2007)(81)</i> | 16 estudos 818 sujeitos | Consultório Ambulatório | 2 | PAS ↓2.46 PAD ↓1.83 |
| <i>Alajmi et al. (2007)(82)</i> | 10 estudos 587 sujeitos | Consultório Ambulatório | 4 | PAS ↓1.38 (ENS) PAD ↓1.52 (ENS) |
| <i>Mo L, He Q et al. (2007)(83)</i> | 7 estudos 471 sujeitos | Ambulatório | 4 | 24h PAS ↓0.95 (ENS) 24h PAD ↓1.78 |
| <i>Haentjens et al. (2007)(84)</i> | 12 estudos 572 sujeitos | Ambulatório | 1 | 24h PAS ↓1.64 24h PAD ↓1.48 |
| <i>Montesi et al. (2012)(85)</i> | 28 estudos 1948 sujeitos | Consultório Ambulatório | 1-24 | PAS Diurna ↓2.58 PAD Diurna ↓2.01 PAS Nocturna ↓4.09 PAD Nocturna ↓1.85 |
| <i>Fava et al. (2014)(86)</i> | 31 estudos 1820 sujeitos | Consultório Ambulatório | 4-208 | PAS ↓2.6 PAD ↓2.0 Diurna PAS ↓2.2 Diurna PAD ↓1.9 Nocturna PAS ↓3.8 Nocturna PAD ↓1.8 |
| <i>Bakker et al. (2014)(87)</i> | 8 estudos 968 sujeitos | Consultório Ambulatório | 6-52 | PAS ↓2.27 PAD ↓1.78 Sujeitos com hipertensão não controlada: PAS ↓7.1 PAD ↓4.3 (Depois de controlo para a gravidade da SAOS) |
| Sujeitos sem Sonolência | | | | |
| <i>Bratton et al. (2014)(89)</i> | 4 estudos 1206 sujeitos | Consultório Ambulatório | 4-208 | PAS ↑1.1 (ENS) PAD ↓0.8 (ENS) |
| Sujeitos com Hipertensão Resistente | | | | |
| <i>Iftikhar et al. (2014)(94)</i> | 4 estudos 329 sujeitos | Ambulatório | 3-24 | 24-h PAS ↓6.74 24-h PAD ↓5.94 |
| <i>X. HU, J. Fan, S. Che et al. (2015)(95)</i> | 7 estudos 794 sujeitos | Ambulatório | 4-24 | 24-h PAS ↓2.32 24-h PAD ↓1.98 |

24-h PAS : pressão arterial sistólica monitorizada por ambulatório de 24 horas; 24-h PAD : pressão arterial diastólica monitorizada por ambulatório de 24 horas PAS : pressão arterial sistólica; PAD : pressão arterial diastólica; ENS : efeito não significativo

Tabela 7 - Ensaios Clínicos Randomizados Controlados que avaliaram o efeito do CPAP na PA de indivíduos com SAOS e HTA resistente.

| Estudo | <i>Lozano et al.</i> (2010)(73) | <i>Pedrosa et al.</i> (2013)(93) | <i>Litvin et al</i> (2013)(74) | <i>Martinez Garcia</i> <i>et al. (2013)(90)</i> |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Sujeitos Incluídos | 75 | 40 | 44 | 210 |
| Idade (σ) | 59.2 (8.7) | 57 (2) | 55.5 (9.6) | 56 (9.5) |
| IMC (σ) | 30 (4.3) | 36 | 37.7 (7.8) | 34.1 (5.4) |
| IAH (σ) | 52.67 (21.5) | 36 | 63.4 (26.3) | 41.3 (18.7) |
| Método de medição da TA | Ambulatório | Ambulatório | Consultório | Ambulatório |
| Seguimento (semanas) | 12 | 24 | 3 | 12 |
| <i>Compliance</i> do CPAP (σ) | 5.6 (1.5) | 6.1(0.2) | 5.1 (1.6) | 5 (1.9) |
| Efeito na TA (mmHg) | PAS ↓6.8 TAD ↓6.9 | PAS ↓6.6 PAD ↓4.5 | PAS ↓8.0 PAD ↓7.6 | PAS ↓4.7 PAD ↓6.9 |
| Efeito na TA em relação à <i>compliance</i> (mmHg) | > 5.8 h PAS ↓6.9 PAD ↓9.7 | IND | IND | > 4 h PAS ↓5.4 PAD ↓4.2 |

PAS : pressão arterial sistólica; PAD : pressão arterial diastólica; IND : informação não disponível; CPAP : *continuous positive airway pressure*; IMC: índice de massa corporal; IAH : índice de apneia e hipoapneia; σ : desvio padrão.

7.6 Impacto de Outros Tratamentos

7.6.1 Aplicações Orais

As aplicações orais são um tratamento recomendado para o tratamento da SAOS ligeira a moderada. Actualmente os estudos que têm avaliado o efeito deste tratamento na PA destes doentes têm sido realizados em apenas pequenas amostras. Numa recente meta-análise que incluiu um total de 399 doentes, *Iftikhar et al.* (96) conclui-se que o tratamento com aplicações orais em doentes com HTA e SAOS proporcionava uma redução da PA semelhante à alcançada com o CPAP. As alterações médias foram as seguintes -2.7 mmHg para a PAS, -2.7 mmHg para a PAD e -2.4 mmHg para a PAM. Contudo, uma das importantes limitações desta meta-análise é o facto de a maioria dos estudos incluídos ser observacional e não ECRC. Por isso os autores recomendam que estes resultados sejam confirmados por ECRC com amostras grandes e de doentes.

7.6.2 Desnervação Renal

Tendo em conta a patofisiologia da HTA relacionada com a SAOS, em que está presente um aumento da actividade simpática, a desnervação renal parece ser uma abordagem lógica uma vez que os nervos renais simpáticos estão directamente envolvidos no controlo da PA. Assim os benefícios desta nova abordagem foram estudados recentemente por *Shantha e Pancholy (2015)* (97), numa revisão sistemática do efeito da desnervação renal simpática no IAH dos doentes com SAOS. Surpreendentemente, os autores concluíram que esta abordagem está associada a uma redução significativa do IAH médio e poderá contribuir para a redução da gravidade da SAOS. Contudo, os autores reconhecem que estes resultados necessitam de confirmação pois apenas um dos estudos foi realizado numa população específica de doentes com SAOS enquanto que nos restantes estudos o diagnóstico da SAOS só foi feito após a inclusão dos sujeitos no estudo.

Num estudo piloto *Witkowski et al.* (98) , também incluído na revisão anterior (97), os efeitos da desnervação renal simpática na PA de doentes com SAOS foi estudada. Apesar de se tratar de uma amostra pequena (n =10), obteve-se uma queda significativa da PA aos 3 meses e esta foi ainda mais pronunciada aos 6 meses, exibindo assim um padrão semelhante ao observado em estudos desta abordagem em doentes com hipertensão resistente (98). Apesar disso, é necessário mais estudos que suportem este efeito da desnervação renal e também que, a segurança e eficácia desta abordagem no tratamento da HTA de doentes com SAOS seja garantida a longo prazo.

Conclusões

Existe uma relação epidemiológica entre a SAOS e a hipertensão arterial, e essa relação aparenta ser especialmente importante em sujeitos com hipertensão resistente. Certas características populacionais como a idade, o sexo, o IMC, a sonolência diurna devida à SAOS, aparentam desempenhar um papel determinante na SAOS como causa de hipertensão. A SAOS também pode perturbar os padrões naturais do sono bem como o padrão circadiano da PA o que em último caso se pode traduzir numa susceptibilidade maior a eventos cardiovasculares adversos. Diversas meta-análises e ECRCs, dão conta de um efeito modesto (cerca de 2mmHg) no decréscimo da PA de doentes com SAOS e HTA, porém os benefícios da utilização do CPAP parecem transcender o mero decréscimo na PA. Esse efeito aparenta também ser mais pronunciado em doentes com hipertensão resistente e SAOS (cerca de 6mmHg). Contudo, estudos mais longos e com amostras maiores são ainda necessários para compreender melhor o papel do CPAP no tratamento da hipertensão resistente. A *compliance* do tratamento com CPAP parece ser chave para alcançar a diminuição significativa da HTA contudo outros factores como o estado de sonolência e a PA anterior ao tratamento também podem ser relevantes. Os efeitos das aplicações orais aparentam ter um efeito semelhante ao tratamento com CPAP, contudo apenas um reduzido número de estudos o constatou. A desnervação renal aparenta também ser eficaz no tratamento da hipertensão resistente em doentes com SAOS contudo carece de mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança a longo prazo. A informação disponibilizada pelos ensaios clínicos actuais ainda é insuficiente para que se possam produzir recomendações claras e sustentadas sobre a melhor terapêutica farmacológica anti-hipertensiva para estes doentes. Contudo, as drogas anti-hipertensivas que bloqueiam os receptores beta adrenérgicos e o sistema renina-angiotensina-aldosterona parecem apresentar os resultados mais promissores. Porém, muito provavelmente a terapêutica ideal consistirá numa associação de intervenções ao estilo de vida, terapêutica anti-hipertensiva e ventiloterapia com CPAP. De futuro, é essencial o desenvolvimento de mais ECRC, que procurem colmatar as limitações dos seus antecessores, de forma a produzir evidências claras que sustentem a recomendação de uma terapêutica farmacológica adequada de primeira linha de forma a combater a HTA relacionada com a SAOS.

Referências

1. World Health Organization. Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014. 2014;298.
2. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. Fact sheet N° 310 Updated May 2014. World Health Organization; [consultado Jan 20 2015].Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA J Am Med Assoc. 1977 Jan 17;237(3):255.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. BLOOD Press. 2013;22(4):193-278.
5. England TN. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered. 2000;342.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. National Heart and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood L. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72.
7. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. Lancet Respir Med. 2013 Mar;1(1):61-72.
8. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 I):685-9.
9. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-14.
10. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? Curr Hypertens Rep. 2001;3(3):209-15.
11. 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.
12. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: A population-based case - Control study. Eur Respir J. 2006;27(3):564-70.

13. Nieto FJ, Young T, Shahar E, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P SJSRHSRG. Association of Sleep Disordered breathing, Sleep Apnea and Hypertension in a large community based study. *JAMA* [Internet]. 2000;284(14):1829-936. Available from: Sleep Disordered Breathing, Sleep Heart Health Study
14. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J*. 2014 Oct 1;44(4):931-41.
15. 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.
16. Marin JM, Agusti 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.
17. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(3):523-38.
18. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155-67.
19. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
20. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
21. Wesström J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(1):54-7.
22. Ferreira C. A Hipertensão Arterial em Portugal 2013 [Internet]. DGS. 2013 [consultado Jan 1 2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/em-destaque/a-hipertensao-arterial-em-portugal-.aspx>
23. Antunes, António Fonseca Bárbara C, Gomes EM. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias 2012 - 2016. DGS [Internet]. 2013;1-18. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-nacional-para-as-doencas-respiratorias-2012-2016-pdf.aspx>
24. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*. 1980;3(3-4):221-4.
25. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
26. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2408-13.
27. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol*. 2010;108(2):430-5.

28. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):462-6.
29. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax.* 2014;1-8.
30. Atwood CW. Sleep-Related Hypoventilation. *CHEST J.* 2005 Sep 1;128(3):1079.
31. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: An interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides.* 2008. p. 127-38.
32. Campo A, Frühbeck G, Zulueta JJ, Iriarte J, Seijo LM, Alcaide AB, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J.* 2007;30(2):223-31.
33. Ryan S, Crinion SJ, McNicholas WT. Obesity and sleep-disordered breathing--when two "bad guys" meet. *QJM.* 2014;(February):1-6.
34. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 1999;17(9):1297-300.
35. O'Driscoll DM, Turton AR, Copland JM, Strauss BJ, Hamilton GS. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: Validation of a multiple physiological sensor for determination of sleep and wake. *Sleep Breath.* 2013;17(1):139-46.
36. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med.* 1994;154(15):1705-11.
37. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, BPM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation. *Am Surg.* 2008;74(9):834-8.
38. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-6.
39. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):677-82.
40. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(1):H234-7.
41. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-7.
42. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-904.

43. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763-8.
44. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(8):772-6.
45. Feldman RD. Aldosterone and blood pressure regulation: Recent milestones on the long and winding road from electrocortin to KCNJ5, GPER, and beyond. *Hypertension*. 2014;63(1):19-21.
46. Møller 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.
47. 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.
48. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
49. Bouloukaki I. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: The influence of C-reactive protein. *World J Exp Med*. 2015;5(2):77.
50. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius ULF, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):566-70.
51. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-9.
52. 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.
53. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000.
54. Allahdadi KJ, Walker BR, Kanagy NL. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension*. 2005. p. 705-9.
55. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):536-42.
56. Redline S, Tishler P V. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000 Dec;4(6):583-602.
57. Silventoinen K, Kaprio J. Genetics of tracking of body mass index from birth to late middle age: Evidence from twin and family studies. *Obesity Facts*. 2009. p. 196-202.

58. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122(3):174-8.
59. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN. A Review of Genetic Association Studies of Obstructive Sleep Apnea: Field Synopsis and Meta-Analysis. *SLEEP.* 2011.
60. AASM. 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.
61. Aasm. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. (ICSD-2) [Internet]. *Diagnostic Coding Manual.* 2005. xviii, 297 p. p. Disponível em: <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>
62. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, 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.
63. Kryger MH, Malhotra A. Management of obstructive sleep apnea in adults [Internet]. *UpToDate.* 2015 [consultado Jun 2 2015]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/management-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults?source=search_result&search=osa&selectedTitle=3-150
64. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010;33(10):1408-13.
65. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens.* 1998;11(3 Pt 1):272-9.
66. Mayer J, Weichler U, Herres-Mayer B, Schneider H, Marx U, Peter JH. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *Journal of cardiovascular pharmacology.* 1990.
67. Kraiczi 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.
68. Salo TM, Kantola I, Voipio-Pulkki L-M, Viikari JSA, Pelttari L. The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients - assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 May 7;55(3):191-8.
69. Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(1):53-5.
70. Zou D, Grote L, Eder DN, Radlinski J, Hedner J. A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2010;11(3):325-8.

71. Grote L, Heitmann J, Schneider H, Ploch T, Penzel T, Peter JH, et al. Twenty-four-hour blood pressure control: effect of cilazapril on continuous arterial blood pressure during sleep, and physical and mental load in patients with arterial hypertension and sleep apnea. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24 Suppl 3:S78-82 ST - Twenty - four - hour blood pressure contr.
72. Heitmann J, Greulich T, Reinke C, Koehler U, Vogelmeier C, Becker HF, et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(8):1925-32.
73. 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.
74. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova A V, Galitsin P V, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *VascHealth Risk Manag.* 2013;9:229-35.
75. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of Continuous Positive Airway Pressure and Valsartan in Hypertensive Patients with Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct;182(7):954-60.
76. Kario K, Kuwabara M, Hoshida S, Nagai M, Shimpo M. Effects of Nighttime Single-Dose Administration of Vasodilating vs Sympatholytic Antihypertensive Agents on Sleep Blood Pressure in Hypertensive Patients With Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Hypertens.* 2014 Jun;16(6):459-66.
77. 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 Aug;24(8):532-7.
78. Nerbass FB, Pedrosa RP, Genta PR, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2011 Jun;29(6):1236-41.
79. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Manolis A, Stefanadis C. Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):875-82.
80. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev.* 2009 Oct;13(5):323-31.
81. 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. p. 417-23.
82. 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.

83. 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.
84. 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;167:757-64.
85. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-96.
86. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea. *CHEST J*. 2014 Apr 1;145(4):762.
87. Bakker JP, Edwards BA, Gautam SP, Montesi SB, Durán-Cantolla J, Barandiarán FA, et al. Blood Pressure Improvement with Continuous Positive Airway Pressure is Independent of Obstructive Sleep Apnea Severity. *J Clin Sleep Med*. 2014 Apr 15;
88. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003. p. 1527-35.
89. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014 Dec; 69(12):1128-35.
90. Martínez-García M-A, 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.
91. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1158-67.
92. 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.
93. Pedrosa RP, Drager LF, G de Paula LK, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest*. 2013;
94. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LRA, 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. *J Hypertens*. 2014 Dec;32(12):2341-50.

95. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The Role of Continuous Positive Airway Pressure in Blood Pressure Control for Patients With Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens*. 2015;17(3):215-22.
96. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson M-A, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(2):165-74.
97. Shantha GPS, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015 Mar;19(1):29-34.
98. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant Hypertension and Sleep Apnea. *Hypertension*. 2011 Oct 1;58(4):559-65.
99. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension*. 2003. p. 1067-74.