

# Caso

---

## Clínico

### Hipertensão e apnéia do sono: despertando para uma associação freqüente

Istênio F. Pascoal

#### Apresentação do caso

Um homem pardo, de 44 anos, executivo-financeiro, portador de hipertensão arterial sistêmica há pelo menos 15 anos, foi encaminhado ao nosso Serviço há 7 meses para prosseguir acompanhamento clínico.

Nos dois anos anteriores, coincidindo com aumento no peso de cerca de 13 kg, houve piora da hipertensão e diminuição progressiva da potência sexual.

Sua mãe era hipertensa e faleceu em decorrência de acidente vascular cerebral; seu pai, normotenso, faleceu de câncer de fígado; seus dois irmãos, mais jovens, são saudáveis e seus dois filhos também. Foi fumante dos 15 aos 25 anos. Bebe um drinque todos os dias e vários drinques nos finais de semana. Desde a juventude apresenta roncos durante o sono, condição que se acentuou mais recentemente, à medida que o peso aumentou. Não dirige habitualmente e trabalha até 14 horas por dia.

Na primeira avaliação conosco, estava assintomático e apresentava bom estado geral. O peso era 98,5 kg,

a altura 1,71 m e o índice de massa corpórea 33,7. Vinha em uso regular de Losartan 50 mg/dia, Felodipina 10 mg/dia e a pressão arterial (PA) inicial foi 180 x 130 (deitado), 180 x 136 (sentado) e 182 x 134 mmHg (de pé), com a freqüência cardíaca média de 78 bpm. À fundoscopia, havia diminuição do calibre arteriolar, aumento do reflexo arteriolar e cruzamentos A-V patológicos de moderada compressão, com ausência de exsudatos ou hemorragias e papila normal. A tiróide era palpável, com consistência e volume normais. A orofaringe tinha aparência normal. Os pulmões estavam limpos e o coração rítmico, em dois tempos e sem sopros. O abdome era moderadamente globoso, indolor à palpação, sem visceromegalias, massas ou sopros vasculares e uma ultra-sonoscopia renal mostrou rins tópicos, contornos regulares, relação corticomedular preservada, sem massas, cálculos ou dilatações, medindo o rim direito 112 mm e o esquerdo 124 mm, em seus maiores diâmetros. Os membros inferiores não tinham edema e os pulsos periféricos eram

universalmente palpáveis e simétricos. A medicação anti-hipertensiva foi, preliminarmente, suspensa e, uma semana após, exames complementares, incluindo avaliação laboratorial, ecocardiograma, monitorização ambulatorial da pressão arterial, estudo dinâmico renal radioisotópico basal e pós-captopril foram realizados.

Os resultados dos exames laboratoriais iniciais foram essencialmente normais, exceto tendência à hipocalcemia (3,4 mEq/l) com hipercaliúrese relativa (63 mEq/24 h), além de discreta elevação na excreção urinária de proteínas (280 mg/24 h) e na dosagem de microalbuminúria (130 mcg/min). O ecocardiograma mostrou que a espessura do septo e da parede posterior estavam normais, mas havia discretas alterações no relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo. A MAPA revelou média da PA-24h de 187 x 128 mmHg, média da PA-vigília de 193 x 133 mmHg, média da PA-sono de 173 x 117 mmHg, com cargas pressóricas sistodiastólicas, em vigília e no sono, de 100%. O renograma foi consistente com estenose significativa da artéria

---

#### Correspondência:

ENNE – Clínica de Endocrinologia e Nefrologia de Brasília

SHLS 716 – Centro Clínico Sul – Torre II – Salas 421-423 – 70390-700 – Brasília, DF – E-mail: ipascoal@abordo.com.br

renal esquerda (redução de 49% para 37% do fluxo renal e retardo no pico de 5,1 min para 12,3 min, após o captopril) e eventual estenose na artéria renal direita (retardo no pico de 5,6 min para 8,3 min, após o captopril). Com estes resultados, novos exames foram solicitados e o tratamento farmacológico da hipertensão foi progressivamente reinstituído, associado à restrição dietética parcial de sal e de calorias.

Uma semana depois, já em uso de quinapril 20 mg/dia, a PA, no consultório, foi 200 x 140 mmHg (deitado), 190 x 132 mmHg (sentado) e 180 x 128 mmHg (de pé). Candesartan 8 mg/dia (depois 16 mg/dia) e clortalidona 12,5 mg/dia (depois 25 mg/dia) foram acrescentados ao quinapril e uma angiiorressonância de artérias renais, evidenciou artérias renais únicas e pérvias bilateralmente, com nefrograma simétrico e homogêneo, porém, com visível verticalização do rim esquerdo, bem como posição topográfica inferior à do rim direito, sugerindo a possibilidade da existência de artéria polar inferior esquerda, eventualmente, estenosada. Por isso, uma arteriografia renal com subtração digital foi posteriormente realizada e confirmou a perviedade das artérias renais principais, mas revelou a existência de artéria polar inferior para cada rim, porém, igualmente, sem lesões estenosantes intra ou extra-renais. Com isso, as drogas foram novamente, temporariamente, suspensas e uma extensão da avaliação laboratorial foi realizada para a pesquisa de etiologia endócrina hipertensão. Valores de catecolaminas, ritmo de cortisol e níveis de TSH foram normais, porém, os níveis de aldosterona (14,5 pg/dl) pareciam desproporcionalmente elevados para a atividade de renina plasmática (0,2 mg/kg/min), configurando uma relação aldosterona/renina e 74,5 fortemente sugestiva de aldosteronismo primário. Porém, uma tomografia computadorizada

de adrenais foi normal e uma tentativa terapêutica com espironolactona (50 mg/dia a 400 mg/dia) não mostrou impacto significativo nos níveis pressóricos.

Posteriormente, apesar da perda de 6 kg de peso, a PA permanecia inalterada (210 x 140 mmHg – deitado). Por isso, Nifelat (nifedipina retard 10 mg + atenolol 25 mg/dia) e, depois, moxonidina 0,2 mg/dia foram acrescentados, perfazendo o uso concomitante de cinco drogas anti-hipertensivas. Nesta condição, uma nova MAPA foi realizada, com média da PA-24 h de 165 x 107 mmHg, média da PA-vigília de 171 x 112 mmHg e média da PA-sono de 148 x 92 mmHg, com cargas pressóricas sistodiastólicas de 100%, exceto a diastólica no sono de 91%.

Então, um estudo polissonográfico foi realizado e o resultado foi compatível com síndrome da apnéia obstrutiva do sono de grave intensidade, caracterizada por um índice apnéia-hipopnéia de 73, com saturação média de oxiemoglobina de 88% e mínima de 64%. A polissonografia foi repetida sob pressão positiva de vias aéreas (CPAP), com completa reversão das anormalidades do sono à pressão de 9,5 cm de H<sub>2</sub>O, mas o paciente teve dificuldades na adaptação do CPAP e ainda resiste ao seu uso permanente.

## Comentários

Este é um paciente com hipertensão arterial grave, longa história pessoal e significativo antecedente familiar de hipertensão, mas ainda com pouca repercussão em órgãos-alvo, o que supõe o agravamento recente. Uma causa secundária, como origem da hipertensão ou do seu agravamento, foi objetivamente pesquisada, mesmo diante da possibilidade de ter havido mera aceleração *intrínseca* de hipertensão primária preexistente.

Hipertensão primária ou essencial tem sido diagnosticada cada vez mais

precocemente, notadamente em indivíduos com história familiar de hipertensão. No presente caso, tanto a hipertensão inicial, quanto o seu agravamento, poderiam representar manifestações exclusivas de hipertensão primária. Porém, como este constitui sempre um diagnóstico etiológico de exclusão, em circunstâncias como esta, é necessária a investigação e eventual identificação de uma causa secundária.

O ganho excessivo de peso, conduzindo-o, em pouco tempo, de uma situação histórica de *sobrepeso* para a de *obesidade* estabelecida, provavelmente contribuiu para a aceleração da hipertensão, mas não parece o único responsável, uma vez que a redução subsequente de peso não implicou em melhora significativa da hipertensão.

Doença renal intrínseca permanece como a causa mais comum de hipertensão secundária. Porém, a proteinúria discreta e isolada (sem hematúria), com preservação integral da filtração glomerular e normalidade ultra-sonográfica dos rins, exclui a origem parenquimatosa renal da hipertensão. Provavelmente, alterações estruturais ou meramente funcionais do glomérulo são responsáveis pela proteinúria, como expressão bioquímica de nefropatia hipertensiva incipiente.

Hipertensão renovascular é a principal causa de hipertensão potencialmente curável. Sua pesquisa exaustiva, neste caso, se justificou tanto pelo início precoce da hipertensão (antes dos 30 anos), quanto pelo seu agravamento relativamente súbito. Mas a despeito de renograma pós-captopril bastante sugestivo, a origem renovascular da hipertensão pôde ser conclusivamente excluída pela angiiorressonância e subsequente arteriografia das artérias renais.

As causas endócrinas da hipertensão foram virtualmente descartadas nesse caso, com exceção da possibilidade, ainda não inteiramente afastada de aldosteronismo primário.

A excreção urinária de potássio desproporcionalmente aumentada para o grau de hipocalemia e a elevada relação aldosterona/renina plasmáticas são consistentes com essa etiologia, ainda que não se tenha observado alterações tomográficas das adrenais ou qualquer resposta anti-hipertensiva a doses crescentes de espironolactona.

Paralelamente, um estudo polissonográfico detectou grave apnéia obstrutiva do sono, cuja intensidade está expressa na magnitude do índice apnéia-hipopnéia e na baixa saturação de oxigênio durante os episódios de apnéia. A partir daí, se estabeleceu a consideração de uma conexão direta entre a hipertensão e a síndrome da apnéia do sono neste paciente.

Como habitual na apnéia obstrutiva do sono, nosso paciente é um homem de meia-idade, moderadamente obeso, com hipertensão resistente, impotência sexual e roncos durante o sono, apesar de não apresentar outras manifestações típicas da apnéia do sono, como boca seca (principalmente ao acordar), perda de concentração, confusão matinal, cefaléias matinais, refluxo gastroesofágico e sonolência.

Vários estudos têm demonstrado que uma significativa proporção da população geral tem apnéia do sono

em sua forma discreta a moderada. Apnéia e/ou hipopnéia comprovadamente causam aumento temporário da pressão arterial em associação com diminuição na saturação de oxigênio e ativação do sistema nervoso simpático, condições que também podem elevar a pressão arterial durante o dia e, finalmente, provocar hipertensão sustentada em uma fase posterior, em decorrência de remodelação da vasculatura sistêmica.

Com efeito, a sugestiva associação entre apnéia do sono e hipertensão arterial tem atraído considerável atenção nos últimos anos. Mas a despeito de todas as evidências acumuladas em favor de uma relação causal entre elas, ainda permanecem dúvidas quanto à participação específica de diversas variáveis interpostas, os assim chamados fatores confundidores, que poderiam estar contribuindo independentemente para ambas as condições. Entre estes fatores se incluem a obesidade, a idade avançada, o sexo masculino e o consumo exagerado de álcool e tabaco.

Entretanto, a hipótese de uma relação causal entre apnéia do sono e hipertensão se apóia em estudos interencionais mostrando que o tratamento da apnéia, por outros meios que não a redução do peso, por exemplo, com o

uso de CPAP, se acompanha de significativa redução da pressão arterial, seja durante o sono ou no período de vigília. Embora os mecanismos dessa associação ainda não estejam inteiramente elucidados, várias possibilidades têm sido propostas. Entre elas, alterações hemodinâmicas decorrentes da pressão intratorácica negativa, durante os episódios de apnéia, hiperatividade simpática secundária à ativação de quimiorreceptores por hipoxemia e hipercapnia recorrentes, assim como os repetitivos despertares durante o sono.

Porque a apnéia do sono apresenta uma prevalência relativamente alta na população geral, afetando cerca de 4% das mulheres e até 10% dos homens, uma relação causal entre apnéia e hipertensão sistêmica poder ser responsável por um grande número de casos de hipertensão, bem como de suas seqüelas, respondendo diretamente por boa parte da morbidade e da mortalidade cardiovascular. As evidências disponíveis na literatura são eloqüentes o suficiente para não continuarmos mais surdos diante desta possibilidade e a síndrome da apnéia do sono deve ser *sempre* considerada no diagnóstico diferencial da hipertensão primária.

## Referências

1. Kales A, Bixler E, Cadieux RJ. Sleep apnea in hypertensive population. *Lancet* 2: 1005, 1984.
2. Lavie P. Nothing new under the moon: historical accounts of sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 144: 2025-8, 1984.
3. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 103: 190-5, 1985.
4. Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103: 717-21, 1993.
5. Stradling J, Davies RJO. Sleep apnea and hypertension: what a mess. *Sleep* 20: 789-93, 1997.
6. Millman RP, Redline S, Carlisle CC. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest* 99: 861-6, 1991.
7. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 314: 851-60, 1997.
8. Javier Nieto F, Young TB, Lind BR, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostinho RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG for the Sleep Heart Health Study Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *JAMA* 283: 1829-36, 2000.
9. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320: 479-82, 2000.
10. Peppard E, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378-84, 2000.