

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## ARTIGOS DE REVISÃO

Aspectos fisiopatológicos da síndrome de apneia/hipopneia do sono relacionados à formação da placa de ateroma

Apneia obstrutiva do sono como fator de risco cardiovascular

Atualizações em apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial

Apneia obstrutiva do sono: como diagnosticar

Tratamento da apneia obstrutiva do sono

## ARTIGOS ORIGINAIS

Análise de eficácia, eventos adversos e desfechos cardiovasculares em estudos relacionados às combinações de nifedipino GITS ou anlodipino com medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona

Relevância do polimorfismo inserção/deleção para enzima conversora da angiotensina em casuística brasileira com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda

## CASO CLÍNICO

Fibrodilatação de artéria renal: causa de hipertensão refratária?

**EXFORGEHCT**<sup>®</sup>  
valsartana+anlodipino+hidroclorotiazida

# PRIMEIRA E ÚNICA COMBINAÇÃO TRIPLA EM COMPRIMIDO ÚNICO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

até  
**50%**  
desconto

**VS**<sup>™</sup>  
vale mais saúde

**EXFORGEHCT**<sup>®</sup>  
valsartana+anlodipino+hidroclorotiazida

Diferentes opções de doses  
para melhor flexibilidade  
no tratamento:

160 mg / 25 mg / 5 mg

160 mg / 12,5 mg / 5 mg

320 mg / 25 mg / 10 mg

160 mg / 12,5 mg / 10 mg

160 mg / 25 mg / 10 mg

VALSARTANA

HIROCLOROTIAZIDA

ANLODIPINO

TRIPLA COMBINAÇÃO  
SINÉRGICA!

• EFEITO COMPENSATÓRIO DO EDEMA PELO ANLODIPINO!

• COMPENSAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO SRA PELO HCT!

**Contraindicações:** hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT<sup>™</sup> ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. **Interação medicamentosa:** O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno podem aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos.

EXFORGE HCT<sup>™</sup> valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

Forma Farmacéutica e apresentações: comprimidos revestidos de 160/12,5/5 mg, 160/12,5/10 mg, 160/25/5 mg, 160/25/10 mg ou 320/25/10 mg. Embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos. Indicação/posologia: tratamento da hipertensão essencial. A combinação fixa não é indicada como terapia inicial da hipertensão. Um comprimido de Exforge HCT<sup>™</sup> 160/12,5/5 mg ou Exforge HCT<sup>™</sup> 160/12,5/10 mg ou Exforge HCT<sup>™</sup> 160/25/5 mg ou Exforge HCT<sup>™</sup> 160/25/10 mg ou Exforge HCT<sup>™</sup> 320/25/10 mg ao dia. Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT<sup>™</sup> ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. Advertência / Precauções: •Evitar o uso em mulheres que planejam engravidar e que estão amamentando. •Risco de hipotensão em pacientes com depleção de sódio e/ou volume. •Deve-se ter cautela quando administrar Exforge HCT<sup>™</sup> a pacientes com comprometimento renal ou lúpus eritematoso sistêmico. •Como com outros diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida pode causar hipocalemia, a qual pode favorecer o desenvolvimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos. •Deve-se ter cautela em pacientes com hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia ou hiperuricemia sintomática. •Não há dados disponíveis em pacientes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, estenose em rim único ou após transplante renal recente. •Alteração no balanço eletrolítico sérico (monitoramento recomendado), na tolerância à glicose e nas concentrações séricas de colesterol, triglicérides e ácido úrico. •Não recomendado em pacientes abaixo de 18 anos de idade. •Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares obstrutivos. •Cautela em pacientes que apresentaram angioedema com Exforge HCT<sup>™</sup> ou com histórico de angioedema com outros fármacos. Descontinuar imediatamente Exforge HCT<sup>™</sup> e não readministrar-lo. •Cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca crônica grave ou outras condições com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pode ocorrer comprometimento da função renal. •Cautela em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Agravamento da angina e infarto agudo do miocárdio podem ocorrer após o início ou aumento da dose de anlodipino, particularmente em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva grave. •Assim como todos os outros vasodilatadores, cuidado especial em pacientes que sofrem de estenose mitral ou aórtica ou cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva. •Glaucoma agudo de ângulo fechado. •Cautela em pacientes com alergia ou asma. •Evitar uso concomitante com alisquireno em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). •É necessária precaução na co-administração de Exforge HCT<sup>™</sup> com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno. Gravidez: contraindicado. Lactação: não recomendado. Interações: •O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno pode aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos. •Monitoramento é necessário quando usado concomitantemente com lítio. •Cautela quando usado concomitantemente com medicamento fármacos que podem aumentar os níveis de potássio. Monitoramento das concentrações séricas de potássio é recomendado. •Monitoramento das concentrações séricas de potássio quando usado com relaxantes musculares (ex.: derivados cumarínicos). •Cautela se combinado com outros anti-hipertensivos. •Cautela com fármacos que causam hipocalcemia (ex.: corticosteroides, ACTH, anfotericina, penicilina G, carbenoxolona, antiarrítmicos). •O tratamento concomitante com AINEs, incluindo inibidores da Cox-2, pode diminuir os efeitos anti-hipertensivos. Monitoramento da função renal com AINEs e inibidores da Cox-2. •A dose máxima de sinvastatina 20 mg quando co-administrada com anlodipino. •A dose limite de sinvastatina é de 20 mg quando co-administrada com anlodipino. •Cautela no uso concomitante de anlodipino com inibidores da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, itraconazol e ritonavir), pois pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de anlodipino. •Cautela no uso concomitante de anlodipino e inibidores da CYP3A4. Monitoramento dos efeitos clínicos é recomendado. •A co-administração com inibidores do transportador de captação (rifampicina e ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica a valsartana. •Alteração do balanço eletrolítico com glicosídeos digitálicos. •Cautela com insulina e agentes antidiabéticos orais. •Cautela com resinas de troca aniônica, alopurinol, amantadina, diazóxido, medicamentos citotóxicos, agentes anticolinérgicos, vitamina D, sais de cálcio, ciclosporina, metildopa, aminas pressóricas (por ex.: noradrenalina), barbitúricos, narcóticos e álcool. Reações adversas: anlodipino: reações adversas comuns e raras: sonolência, cefaleias, tonturas, palpitações, rubor, dor abdominal, náuseas, edema, fadiga, insônia, alterações de humor incluindo ansiedade, tremor, hipostesia, disgeusia, parestesia, síncope, alteração visual, diplopia, zumbido, hipotensão, dispnéia, rinite, vômitos, dispnéia, boca seca, constipação, diarreia, alopecia, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, púrpura, descoloração da pele, fotossensibilidade, dor nas costas, espasmo muscular, mialgia, artralgia, distúrbios urinários, noctúria, polaciúria, ginecomastia, disfunção erétil, astenia, dor, mal-estar, dor no peito, perda de peso, aumento de peso. Reações adversas muito raras: hiperglicemia, hipertonía, taquicardia ventricular, gastrite, tosse, hiperplasia gengival, icterícia, urticária. Reações adversas muito raras, mas potencialmente graves: trombocitopenia, leucocitopenia, reações alérgicas; neuropatia periférica, arritmia, bradicardia, fibrilação atrial, infarto do miocárdio, vasculite, pancreatite, hepatite, angioedema, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase); valsartana: reações adversas raras: vertigem, tosse, dor abdominal, fadiga. Frequência desconhecida: erupção cutânea, prurido, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, hipercalemia, elevação dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica, mialgia, aumento da creatinina sérica. Frequência desconhecida, mas potencialmente graves: hipersensibilidade incluindo doença do sono, vasculite, angioedema, disfunção e insuficiência renal, trombocitopenia, neutropenia. Reações também observadas durante os ensaios clínicos, independentemente da sua associação causal com medicamento ou medicamento em estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náuseas, edema, fadiga, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecções virais, hidroclorotiazida: reações adversas muito comuns e comuns: hipocalemia e aumento de lipídios no sangue, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, urticária e outras formas de erupção cutânea, diminuição do apetite, náuseas leves e vômitos, hipotensão ortostática, impotência. Reações adversas raras e muito raras de, mas potencialmente graves: icterícia ou colestase, desconforto abdominal, reações de fotossensibilidade, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico do diabetes, distúrbios do sono, depressão, deficiência visual, piroxia, arritmias cardíacas, discrasias sanguíneas, vasculites, lúpus eritematoso, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, pancreatite, edema pulmonar, pneumonia, erupção cutânea com ou sem dificuldades de respirar (reações de hipersensibilidade), alcalose hipoclorêmica, hipercalemia, vômitos ou diarreia graves ou distúrbios de função renal com ou sem púrpura, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea, anemia hemolítica ou aplástica, insuficiência renal ou alterações renais, glaucoma de ângulo fechado agudo. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1053. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. BSS 09.11.12

1. 1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. JASH. 2010;4:42–50.

Destinado a profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Material destinado exclusivamente à classe médica. Material produzido em Abril/2013.

2013 - © - Direitos Reservados – Novartis Biociências S/A – Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular

As imagens dos comprimidos são meramente ilustrativas e não refletem a imagem real dos medicamentos.

6296583 DT ANUNCIO LANÇAMENTO EXFORGE 0.001 BR

**NOVARTIS**

**Novartis Biociências S.A.**  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo, SP - CEP 04706-900  
www.novartis.com.br  
www.portal.novartis.com.br

**SIC - Serviço de informação ao Cliente**  
0800 888 3003  
sic.novartis@novartis.com

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**PUBLICAÇÕES DE 2012**

Número 1 – Janeiro / Março

**Hipertensão arterial no perioperatório e em pronto-atendimento**

Número 2 – Abril / Junho

**Temas variados em hipertensão arterial**

Número 3 – Julho / Setembro

**Hipertensão Arterial no Idoso**

Número 4 – Outubro / Dezembro

**Resumos das Apresentações do IX Congresso do DHA****PUBLICAÇÕES DE 2013**

Número 1 – Janeiro / Março

**Hipertensão arterial e apneia obstrutiva**

## EXPEDIENTE

**Editor**

Rui Póvoa

**Editores-Assistentes**Luiz Aparecido Bortolotto  
Fernanda Marciano Consolim-Colombo  
Paulo César Jardim  
Miguel Gus  
Marcus V.B. Malachias**Editores-Setoriais**Fernanda Marciano Consolim-Colombo (Casos Clínicos)  
Celso Amodeo (Estudos Clínicos)  
Heitor Moreno (Pesquisa Básic)  
Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)  
Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)  
Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)  
Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)  
Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)**Conselho Editorial**Agostinho Tavares (SP)  
Alexandre Alessi (PR)  
Andréa Araujo Brandão (RJ)  
Antônio Carlos P. Chagas (SP)  
Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)  
Armando da Rocha Nogueira (RJ)  
Armênio C. Guimarães (BA)  
Audes Feitosa (PE)  
Carlos Eduardo Negrão (SP)  
Carlos Roberto Sobrinho (CE)  
Celso Amodeo (SP)  
Cibele Rodrigues (SP)  
Claudia Forjaz (SP)Dalton Vassalo (ES)  
Dante M. A. Giorgi (SP)  
David de Padua Brasil (MG)  
Décio Mion Júnior (SP)  
Eduardo Barbosa (RS)  
Eduardo Barbosa Coelho (SP)  
Eduardo Cantoni Rosa (SP)  
Eduardo M. Krieger (SP)  
Emilton Lima Júnior (PR)  
Flávio Borelli (SP)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Gilson Soares Feitosa (BA)  
Hélio C. Salgado (SP)Heno Ferreira Lopes (SP)  
Ínes Lessa (BA)  
Joel Heimann (SP)  
José Antonio F. Ramirez (SP)  
José Augusto Barreto Filho (SE)  
José Carlos Aidar Ayoub (SP)  
José Eduardo Krieger (SP)  
José Luis Santello (SP)  
José Márcio Ribeiro (MG)  
Katia Ortega (SP)  
Lourenço Gallo Júnior (SP)  
Luciano Drager (SP)  
Márcio Kalil (MG)Maria Eliane C. Magalhães (RJ)  
Maurício Wajngarten (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)  
Oswaldo Passarelli Jr. (SP)  
Paulo Toscano (PA)  
Rafael Leite Luna (RJ)  
Roberto Sá Cunha (ES)  
Rogério Baumgratz de Paula (MG)  
Sérgio Henrique Ferreira (SP)  
Weimar Sebba (GO)  
Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Jadelson Pinheiro De Andrade
Vice-Presidente	Dalton Bertolim Précoma
Diretor Científico	Luiz Alberto Piva E Mattos
Diretor de Comunicação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor Administrativo	Marcelo Souza Hadlich
Diretor Financeiro	Eduardo Nagib Gauri
Diretor de Relações Governamentais	Daniel França Vasconcelos
Diretor de Pesquisa	Fernando Bacal
Diretor de Departamentos Especializados	Gilberto Venossi Barbosa
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Marco Antonio De Mattos
Diretor de Qualidade Assistencial	José Xavier De Melo Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Alberto Machado
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenador de Tecnologia da Informação	Marcio Kalil
Coordenador do Conselho de Normatizações E Diretrizes	Harry Correa Filho
Coordenador do Conselho de Projeto Epidemiológico	David De Pádua Brasil
Coordenadores do Conselho de Ações Sociais	Alvaro Avezum Junior
	Ari Timerman
Coordenadora do Conselho de Novos Projetos	Gláucia Maria Moraes De Oliveira
Coordenador do Conselho de Inserção do Jovem Cardiologista	Fernando Augusto Alves Da Costa
Coordenador do Conselho de Aplicação de Novas Tecnologias	Washington Andrade Maciel
Coordenador do Conselho de Avaliação da Qualidade da Prática Clínica e Segurança do Paciente	Evandro Tinoco Mesquita



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)
Vice-Presidente	Dr. Alexandre Alessi (PR)
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Dr. Marcus Vinicius Bolivar Malachias
Comissão Científica	Dr. Nelson Siqueira, Sergio Baiocchi
	Dr. Paulo Cesar Jardim
	Dr. Andréa Araujo Brandão
	Dr. Marco Mota Gomes
	Dr. Augusto Rocha
	Dr. Roberto Dischinger Miranda
	Dr. Heitor Moreno
	Dr. Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Dr. Luiz Bortolotto
Diretor Administrativo	Dr. Audes Diogenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretor Financeiro	Dr. Mario Fritsch Toros Neves (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Povoá (SP)
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Dr. Oswaldo Passarelli Junior (SP)

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

Av. Marechal Câmara, 160 – 3º andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

**Produção Editorial – Zeppelini Editorial**

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**1 EDITORIAIS**

**3 PALAVRA DO PRESIDENTE**

**ARTIGOS DE REVISÃO**

**4 Aspectos fisiopatológicos da síndrome de apneia/hipopneia do sono relacionados à formação da placa de ateroma**

*Miguel Gus, Lucas Pires Stocker Ries*

**7 Apneia obstrutiva do sono como fator de risco cardiovascular**

*Fatima Dumas Cintra*

**10 Atualizações em apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial**

*Carolina Gonzaga, Adriana Bertolami*

**18 Apneia obstrutiva do sono: como diagnosticar**

*Isaac Secundo, Rodrigo Pedrosa*

**23 Tratamento da apneia obstrutiva do sono**

*Raimundo Jenner P. Pessoa Júnior, Geraldo Lorenzi-Filho, Luciano F. Drager*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

**34 Análise de eficácia, eventos adversos e desfechos cardiovasculares em estudos relacionados às combinações de nifedipino GITS ou anlodipino com medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona**

*Francisco V. de Oliveira Jr., Weimar Sebba Barroso Souza*

**42 Relevância do polimorfismo inserção/deleção para enzima conversora da angiotensina em casuística brasileira com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda**

*Dorotéia Rossi Silva Souza, Gleison Juliano da Silva Russeff, Renan Oliveira Vaz-de-Melo, Marcela Augusta de Souza Pinhel, José Fernando Vilela-Martin*

**CASO CLÍNICO**

**47 Fibrodysplasia de artéria renal: causa de hipertensão refratária?**

*Paula Freitas Martins Burgos, Maria Teresa Nogueira Bombig, Adriano H. Barbosa, Yoná Afonso Francisco, Fabiane Rosa Rezende H. Marui, Luigi Brollo, Maria Cristina O. Izar, Valdir Schwerz, Francisco A. H. Fonseca, Rui Póvoa*





A hipertensão arterial é uma doença multifatorial em que diversos aspectos podem estar envolvidos na sua gênese. Atualmente, a apneia obstrutiva do sono vem sendo considerada uma epidemia mundial, com prevalência que chega a 30% de algumas populações urbanas. E a relação apneia do sono e hipertensão arterial hoje já é bem evidente. Neste volume fazemos uma revisão extensa e objetiva da apneia obstrutiva do sono abrangendo os diversos aspectos que se inter-relacionam com a doença hipertensiva. Os principais conceitos foram abordados pelos mais renomados especialistas brasileiros no assunto cujo tema foi amplamente discutido à luz das mais recentes evidências.

Desejo uma boa leitura a todos!

**Rui Póvoa**

Editor e Diretor Científico do DHA/SBC



Nas últimas décadas, a associação entre a hipertensão arterial (HA) e a apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido muito bem descrita. Adicionalmente, diversos estudos, de forma robusta, relacionaram a AOS às doenças cardiovasculares como arritmias, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito.

Conforme veremos nesta edição, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da aterosclerose e no aumento do risco cardiovascular têm sido alvo de estudos crescentes.

Embora o diagnóstico pela polissonografia seja descrito como o método preferencial, as dificuldades em sua execução, por diversos fatores a serem discutidos, fazem com que a AOS seja subdiagnosticada e, conseqüentemente, subtratada. Sem dúvida, parte deste processo ocorre pela desinformação médica e de profissionais de saúde, que até poucos anos careciam de formação adequada em Medicina do Sono. Esta realidade tem se modificado, e o Brasil destaca-se por seus centros de formação na área e a respeitável produção científica destas instituições.

Em relação ao tratamento da AOS, grandes estudos prospectivos, multicêntricos, com desenho adequado para avaliar desfechos clínicos de impacto como eventos cardiovasculares e óbito estão em andamento em todo o mundo, inclusive em nosso país, conforme exposto nesta edição. Já a análise do impacto do uso da pressão positiva em vias aéreas na pressão arterial merece destaque, principalmente detalhamento de estudos que avaliaram tal benefício. De toda forma, ressalta-se que, mais uma vez, o paciente de maior risco cardiovascular — leia-se aquele com hipertensão arterial resistente — seria o que mais se beneficiaria.

Gostaria de agradecer imensamente a todos os professores militantes na Medicina do Sono que nos brindaram com textos de excelente qualidade, enriquecendo nosso conhecimento na área.

Por fim, agradeço o honroso convite do nosso Presidente do DHA Weimar, e a preciosa colaboração do Dr. Rui Póvoa na elaboração desta edição.

Que todos tenham uma ótima e proveitosa leitura!

**Carolina Gonzaga**

Médica responsável pelo Laboratório do Sono – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



No primeiro número da *Revista Brasileira de Hipertensão*, em 2013, agora sob o comando do Dr. Rui Póvoa, entregamos aos sócios do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) uma ampla e profunda revisão sobre Apneia do Sono e Hipertensão Arterial.

Estou certo de que teremos todos uma excelente e produtiva leitura diante dessa rica revisão ora concluída.

Também seguem acelerados todos os demais projetos e ações do nosso departamento. Em maio estaremos lançando em ambiente virtual a atualização do curso do DHA na WEB em 2013, esse ano com um formato mais interativo e com temas ainda mais atuais. O projeto DHA presente que visa a realização de simpósios de hipertensão arterial nos congressos estaduais da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) já tem 11 eventos agendados e estimamos que serão mais de 15 no total. A segunda edição do *Tratado de Hipertensão Arterial* já comercializou mais de 1.000 unidades e assume a sólida posição do principal livro da especialidade no nosso país.

Em abril, no dia 26, estaremos lançando o tema da vitoriosa Campanha Eusou12por8 para 2013: "Viver mais é uma escolha que você faz".

Realizaremos a cobertura *on-line* do Congresso Europeu de Hipertensão Arterial, em junho, em Milão, e do X Congresso de Hipertensão do DHA, em outubro, em Belo Horizonte, esse com cerca de 50 convidados nacionais e mais de 10 convidados internacionais.

Finalizamos o Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Arterial e Diabetes e iniciamos os trabalhos para a elaboração de dois novos documentos em 2013 sobre associação de Fármacos Anti-hipertensivos e sobre Diagnóstico e Tratamento da Pré-Hipertensão, Hipertensão Mascarada e do Jaleco Branco.

Realizamos a reunião com investigadores nacionais para o início do Registro Brasileiro de Hipertensão Arterial, hoje com 55 centros de pesquisas já confirmados para participar e atingimos a marca dos 2.600 sócios, o que nos posiciona como um dos maiores departamentos da SBC.

Tudo isso para dizer que 2013 será um ano ainda mais produtivo e gratificante para todos nós

Abraços a todos,

**Weimar Sebba Barroso\***

\*Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – São Paulo (SP), Brasil; Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Goiás (UFGO); Cardiologista da Liga de Hipertensão Arterial da UFGO – Goiás (GO), Brasil.

# Aspectos fisiopatológicos da síndrome de apneia/hipopneia do sono relacionados à formação da placa de ateroma

*Pathophysiological aspects of the apnea-hypopnea syndrome related to the atheroma plaque formation*

Miguel Gus, Lucas Pires Stocker Ries

## RESUMO

A Síndrome da Apneia e Hipopneia do Sono (SAHOS) é uma patologia diretamente relacionada às doenças cardiovasculares. Apesar, de muitos dos fatores de risco para a ocorrência da SAHOS, principalmente aqueles relacionados à obesidade e aos componentes da síndrome metabólica, serem reconhecidamente associados ao risco cardiovascular, evidências têm demonstrado uma associação independente entre SAHOS e doença aterosclerótica. Esse fato indica que sua característica única de hipóxia intermitente possa estar especificamente relacionada a diferentes etapas do mecanismo fisiopatológico da formação e progressão da placa de aterosclerose.

## PALAVRAS-CHAVE

Síndromes da apneia do sono; doenças das artérias carótidas; endotélio.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is directly related with cardiovascular disease. Although OSA and cardiovascular disease share the same risk factors, mainly those associated with obesity and the components of metabolic syndrome, some evidences have shown that there is an independent association between OSA and cardiovascular disease. This evidence reinforces the hypothesis that intermittent hypoxia, a unique characteristic of OSA, may be related to different stages of the pathophysiology mechanism of the formation and progression of the atherosclerosis plaque.

## KEYWORDS

Sleep apnea syndromes; carotid artery diseases; endothelium.

## INTRODUÇÃO

É crescente o reconhecimento da relação entre a síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e a doença cardiovascular. Entretanto, uma parcela significativa dos casos não tem acesso ao diagnóstico e tratamentos corretos.<sup>1</sup> Sabe-se que sua ocorrência independe de gênero e idade, afetando 1 em cada 5 e 1 em cada 15 indivíduos de forma leve e moderada ou severa, respectivamente.<sup>2</sup> Sua prevalência em amostras populacionais equivale ao da diabetes mellitus.<sup>3</sup> Quando são analisadas, amostras específicas de pacientes com hipertensão, hipertensão refratária ou fibrilação atrial, a prevalência aumenta para 30, 70 e 50%, respectivamente.<sup>4</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de SAHOS são bem definidos e incluem índice de massa corporal (IMC) elevado (obesidade), sexo masculino, circunferência do pescoço maior do que 40 cm e idade avançada (principalmente maior do que 65 anos).<sup>5-9</sup>

No Brasil, inexistem estudos de abrangência nacional, mas a prevalência de SAHOS pôde ser estimada em estudo transversal de uma amostra populacional de São Paulo, realizado por Tufik et al.<sup>10</sup> Este estudo analisou voluntários com idade entre 20 e 80 anos, sendo o diagnóstico SAHOS estabelecido através de polissonografia, a qual permanece sendo o padrão ouro para seu diagnóstico. Dos 1042 indivíduos selecionados, 55% eram homens e 60% tinham IMC maior do que 25 kg/m<sup>2</sup>. A SAHOS foi diagnosticada em 32,8% dos indivíduos (95%CI 29,6 – 36,3). Sexo masculino (OR: 4,1; 95%CI 2,9 – 5,8; p < 0,001), obesidade (OR: 10,5; 95%CI 7,1 – 15,7; p < 0,001) e idade > 60 anos (OR: 34,5; 95%CI 18,5 – 64,2; p < 0,001) foram identificados como fatores independentes associados à SAHOS.<sup>10</sup>

Como a SAHOS e a doença cardiovascular possuem fatores de risco semelhantes, principalmente aqueles associados aos componentes da síndrome metabólica, questiona-se se ela seria

apenas mais um fator de risco ou se a hipóxia intermitente se associaria de forma independente com mecanismos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento de lesões vasculares.<sup>11-13</sup>

Nesta linha de evidências, estuda-se a associação independente entre a SAHOS e a hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência coronariana e acidente vascular cerebral. Desta forma, acredita-se que a SAHOS, embora compartilhe os mesmos fatores de risco (obesidade, sedentarismo, sexo masculino e idade avançada), possa ser um componente independente na equação explanatória da doença aterosclerótica. Sua presença aumentaria, independentemente de outros fatores, o risco para a ocorrência de insuficiência cardíaca, AVC, doença arterial coronariana e arritmia em 140, 60, 30 e 100% respectivamente.<sup>14,15</sup> Alguns autores equiparam a sua importância, em termos de saúde pública, ao tabagismo ao considerar a prevalência e sua associação independente com o risco cardiovascular.<sup>3</sup>

Considerando-se a possibilidade da associação direta entre a SAHOS e a doença aterosclerótica, nesta revisão foi abordada a possível associação entre os aspectos fisiopatológicos da SAHOS e a presença da hipoxemia intermitente com a formação da placa de ateroma.

## EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SAHOS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A associação específica entre a SAHOS, avaliada clinicamente por questionário de Berlim, e a doença aterosclerótica foi avaliada por Massierer et al.<sup>16</sup> em estudo caso-controle. Os casos e controles foram selecionados a partir de pacientes encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre e submetidos à coronariografia eletiva para investigação de angina estável e de uma amostra representativa da população de Porto Alegre respectivamente. Identificou-se uma prevalência de 41,2 e 34,4% de Berlim positivo nos casos e controles respectivamente ( $p = 0,03$ ). Após controle para idade, sexo, cor, educação, tabagismo, ingestão alcoólica e diabetes, a presença de SAHOS a partir de um questionário de Berlim positivo apresentou um OR de 1,53 ( $p = 0,04$ ) para presença de lesão coronária significativa.<sup>16</sup> Análises estratificadas demonstraram que esta associação era mais intensa em indivíduos mais jovens (OR: 1,76;  $p = 0,03$ ) e em mulheres (OR: 3,56;  $p = 0,001$ ).

Sinais precoces de aterosclerose em indivíduos com SAHOS diagnosticados por polissonografia foram descritos por Drager et al.<sup>11</sup> em estudo que envolveu 12 indivíduos saudáveis, 15 com SAHOS moderada e 15 com SAHOS severa. Os autores analisaram aspectos referentes à velocidade de onda de pulso, espessura íntima de carótida e diâmetro carotídeo. Identificaram valores crescentes na velocidade de onda de

pulso, espessura íntima da carótida e diâmetro carotídeo no grupo normal, SAHOS moderada e SAHOS severa, respectivamente. Igualmente, descreveram uma correlação, independente da idade e pressão sistólica, entre índice de apneia-hipopneia e valores velocidade de onda de pulso e espessura íntima de carótida. Os autores concluíram que estes achados reforçam a hipótese da SAHOS ser um fator independente no processo fisiopatológico da aterosclerose.<sup>11</sup>

Achados semelhantes foram descritos por Minoguchi et al.<sup>17</sup> em estudo que incluiu 36 homens com SAHOS leve ou moderada a severa. O grupo controle constituiu-se de 16 homens obesos. As médias de idade eram de 46,5; 48,6 e 48,0 anos nos grupos controle, casos com SAHOS leve e SAHOS moderada a severa respectivamente. Foram incluídos apenas indivíduos que não utilizavam medicações de uso contínuo e que não possuíam outras comorbidades. Indivíduos fumantes, ativos ou passivos, foram excluídos. Identificaram-se valores significativamente diferentes e crescentes na espessura íntima da carótida nos grupos controle, SAHOS leve e SAHOS moderada a severa respectivamente. Pacientes portadores de SAHOS moderada a severa apresentavam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios. Em análise de correlação múltipla, identificou-se uma associação significativa, independente de fatores de confusão, entre índice de apneia/hipopneia e a espessura da camada íntima-média da carótida. Os autores concluíram com estes achados que a SAHOS seria um fator que contribuiria para a aceleração do processo de aterosclerose.<sup>17</sup>

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos da associação específica entre a SAHOS e o desenvolvimento e evolução da placa aterosclerótica foram elegantemente revisados por Drager, Polotsky e Lorenzi-Filho<sup>18</sup> Os autores relacionam diretamente os períodos de hipóxia intermitente dos períodos de apneia com alterações no perfil lipídico, stress oxidativo e disfunção endotelial. Mecanismos semelhantes têm sido igualmente descritos por outros autores.<sup>19</sup>

Em modelos experimentais, os valores de VLDL aumentariam em animais submetidos a despertares noturnos, provavelmente porque a hipóxia intermitente aumentaria a secreção hepática e diminuiria o clearance de lipoproteínas.<sup>20,21</sup> Embora a demonstração, em animais, da correlação entre alterações no perfil lipídico e hipóxia intermitente, não existem evidências claras da existência de tal mecanismo em humanos.<sup>18,19</sup>

Igualmente tem sido descrita a associação entre a hipóxia intermitente e o stress oxidativo, o qual é produto da reoxigenação tecidual. O stress oxidativo levaria à produção de radicais livres de oxigênio, superativação de macrófagos e plaquetas, além da liberação e ativação de citocinas inflamatórias tais como IL-8 e TNF alfa. A consequência da reação química do stress oxidativo no endotélio, causada pelos radicais livres de

oxigênio, atrairia, por quimiotaxia, os fatores inflamatórios, os quais causam o dano endotelial.<sup>22</sup>

Outra consequência dos períodos da hipóxia intermitente é o desbalanço da função endotelial, relacionado à produção anômala de fatores protetores e lesivos do endotélio. Pacientes portadores de SAHOS seriam caracterizados por níveis aumentados de fatores inflamatórios e com propriedades proaterogênicas como, endotelina, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6, interleucina-8, proteína C reativa e moléculas de adesão. Além disso, a hipóxia recorrente e intermitente também seria a responsável por diminuir a produção endotelial de óxido nítrico. Esta desproporção entre fatores protetores e lesivos acabaria sendo fator decisivo na progressão do processo de lesão do endotélio e aterogênese.<sup>23-26</sup>

Em suma, existem evidências de que a SAHOS e a sua característica específica de hipóxia intermitente estaria diretamente relacionada, em diferentes etapas da cadeia da fisiopatologia, ao processo de aterosclerose e formação da placa de ateroma.

## CONCLUSÃO

A SAHOS já é reconhecida como um fator de risco diretamente relacionado às doenças cardiovasculares. Apesar de muitos fatores de risco para a ocorrência de SAHOS, principalmente aqueles relacionados à obesidade e aos componentes da síndrome metabólica, serem associados ao risco cardiovascular, evidências têm demonstrado uma associação independente entre SAHOS e a doença aterosclerótica. A característica única de hipóxia intermitente presente na SAHOS pode estar especificamente relacionada a etapas do mecanismo fisiopatológico da aterosclerose, principalmente no metabolismo lipídico e ativação de fatores relacionados à inflamação e disfunção endotelial.

Permanece desconhecido ainda o real benefício de uma abordagem terapêutica da SAHOS na diminuição de eventos cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20:705-6.
- Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;65:1217-39.
- Phillipson EA. Sleep apnea — a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328:1271-3.
- Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:411-5.
- Tsai WH, Remmers JE, Brant R, Flemons WW, Davies J, Macarthur C. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1427-32.
- Davies R, Ali N, Stradling J. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-5.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
- Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994;149:722-6.
- Tufik S, Santos Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study *Sleep Med*. 2010;11:441-6.
- Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:613-8.
- Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:434-51.
- Hla KM, Young T, Finn LA, Peppard PE, Kinsey TJ, Ende D. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2008;12:251-8.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-Disordered Breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.
- Massier D, Martinez D, Fuchs SC, Pellin PP, Garcia MS, Zacharias AL. Obstructive sleep apnea, detected by the Berlin Questionnaire: an associated risk factor for coronary artery disease. *Cad Saúde Pública*. 2012;28:1530-8.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:625-30.
- Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140:534-42.
- Jean-Louis G, Zizi F, Brown D, Ogedegbe G, Borer J, McFarlane S. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Minerva Pneumol*. 2009;48:277-93.
- Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G871-7.
- Savransky V, Jun J, Li J, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearyl coenzyme A desaturase. *Circ Res*. 2008;103:1173-80.
- Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome— an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.
- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-7.
- Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2166-71.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-4.
- Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;11;5:e12065.

# Apneia obstrutiva do sono como fator de risco cardiovascular

*Obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease*

Fatima Dumas Cintra

## RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes, com conseqüente sonolência diurna. Apresenta uma predileção pelo sexo masculino, e, segundo recentes estudos populacionais, sua prevalência pode chegar a 32,8%. Atualmente, essa anormalidade do sono é considerada fator de risco para uma série de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, alterações estruturais cardíacas, insuficiência cardíaca, dentre outras. Além disso, existe a comprovação do aumento na taxa de mortalidade cardiovascular nos indivíduos portadores da doença sem tratamento efetivo. O *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) é o método de escolha para a maioria dos pacientes. A detecção e o tratamento adequado do distúrbio do sono podem melhorar a qualidade e a quantidade de sono, além de aumentar a sobrevida desse grupo de pacientes.

## PALAVRAS-CHAVE

Apneia do sono tipo obstrutiva; sono; hipertensão arterial.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a risk factor for cardiovascular disease including arterial hypertension, cardiac arrhythmia, heart disease, heart failure, among other. Moreover, OSA was also associated to increase cardiovascular mortality. The use of *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) could improve survival and sleep quality.

## KEYWORDS

Sleep apnea, obstructive; sleep; arterial hypertension.

## INTRODUÇÃO

O estudo de Framingham foi um dos primeiros a demonstrar a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e cerebrovasculares.<sup>1</sup> Em seguida, existiram centenas de publicações na literatura médica para facilitar o entendimento das características epidemiológicas relacionadas à maior probabilidade de doença cardíaca.<sup>2</sup> Esses estudos confirmam a importância do tabagismo, níveis elevados de colesterol LDL, baixos níveis de colesterol HDL, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, história familiar, obesidade, sedentarismo, obesidade central, síndrome

plurimetabólica e ingestão de álcool como elementos de risco, assim como fatores relacionados a aterosclerose e suas complicações clínicas.

Concomitantemente ao aprimoramento científico nos fatores de risco cardiovasculares, a Medicina do Sono tornou-se um importante foco de atuação de vários centros de pesquisa, especialmente após a constatação do aumento da mortalidade cardiovascular<sup>3</sup> em indivíduos portadores de apneia obstrutiva do sono (AOS). Dessa forma, a investigação da qualidade e quantidade do sono em indivíduos cardiopatas tornou-se uma realidade na prática clínica atual e o seu reconhecimento é de suma

importância, uma vez que está associada à pior evolução cardiovascular e o tratamento efetivo com pressão positiva pode propiciar uma evolução mais favorável.

#### APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A AOS é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes, com conseqüente sonolência diurna. Apresenta uma predileção pelo sexo masculino, e, segundo recentes estudos populacionais, sua prevalência pode chegar a 32,8%.<sup>4</sup>

Maior colapso das vias aéreas superiores durante o sono está associado a maior esforço respiratório e alteração no fluxo nasal e oral, que pode desencadear hipoxemia e hipercapnia. Esse processo leva a um despertar com restabelecimento da ventilação. A alternância, evento respiratório anormal/despertar, pode ocorrer várias vezes durante a noite.<sup>5</sup>

Durante cada episódio de apneia/hipopneia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de uma pressão negativa no espaço pleural. À medida que a apneia se prolonga, acentuam-se a hipoxemia e a hiperapneia, levando à vasoconstrição pulmonar, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar transitória. Ocorre, por outro lado, estimulação do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial, podendo em alguns casos a pressão arterial sistólica alcançar níveis significativamente elevados após um episódio de apneia, mesmo em indivíduos com pressão arterial normal durante a vigília.<sup>6</sup>

Além disso, o fenômeno de hipoxemia e subsequente reoxigenação, repetido inúmeras vezes durante a noite, ocasiona alterações de reperfusão com formação de radicais livres,<sup>7</sup> sendo o estresse oxidativo considerado um contribuinte importante para as conseqüências cardiovasculares observadas nesse grupo de pacientes. O comportamento da homocisteína e cisteína também estão alterados nesse grupo de pacientes.<sup>8</sup> A associação da AOS com a obesidade, o predomínio pelo sexo masculino e na fase pós-menopausa, bem como os efeitos sistêmicos desencadeados com o seu aparecimento, sugerem fortemente que a AOS é uma doença sistêmica e não uma anormalidade local, e possivelmente inúmeros outros fatores estão envolvidos na injúria observada nos portadores de AOS,<sup>9,10</sup> os quais a longo prazo ocasionam alterações crônicas no sistema cardiovascular.

#### HIPERTENSÃO

AOS é fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica (HAS). A prevalência da HAS em portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAHOS) varia de 40 a 90% e

o inverso, a prevalência da SAHOS entre portadores de HAS, é de 22 a 62%.<sup>11</sup>

O estudo *Wisconsin Sleep Cohort*<sup>12</sup> forneceu importantes dados em relação à associação apneia do sono e hipertensão arterial. Tratou-se de um estudo prospectivo da associação entre as medidas objetivas de distúrbio respiratório do sono e hipertensão arterial. Foi realizado um acompanhamento por quatro anos em 709 participantes, e por oito anos em 184 participantes. Como conclusão, foi encontrada uma dose-resposta na associação entre distúrbios respiratórios do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial em quatro anos, após ajuste para potenciais fatores de confusão como hipertensão de base, idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, índice de massa corpórea, entre outros. Além disso, mesmo os distúrbios do sono considerados como leve podem contribuir para os níveis mais elevados da pressão arterial.

Pacientes com AOS apresentam grande variabilidade da pressão arterial durante a noite, podendo não apresentar o descenso noturno observado em indivíduos normais, de forma que o uso do monitor ambulatorial da pressão arterial é de suma importância para o diagnóstico de hipertensão nessa condição.<sup>13</sup>

O impacto do tratamento com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) em pacientes com HAS ainda é controverso e continua sendo estudado na literatura. Em uma metanálise<sup>14</sup> com os dez principais estudos randomizados e controlados que avaliaram os efeitos do CPAP na pressão arterial de portadores de apneia do sono, a terapia com CPAP reduziu minimamente (1,38 mmHg) a pressão arterial sistólica (PAS), o que não apresentou significância estatística. De maneira similar, a pressão arterial diastólica (PAD) não apresentou redução após o uso do CPAP, quando comparada com o grupo placebo. Entretanto, na análise de um subgrupo de pacientes com apneia grave (índice de apneia hipopneia (IAH) > 30 eventos/hora), os efeitos do CPAP na pressão arterial foi de maior magnitude. O CPAP reduziu a PAS em 3,03 mmHg e a PAD em 2,03 mmHg com uma tendência à significância. É conveniente salientar que uma importante limitação desses estudos é o grupo controle que, na maioria das vezes, é tratado com o CPAP em uma pressão subterapêutica, o que poderia exercer alguns efeitos benéficos e dessa forma subestimar o benefício do tratamento; curto período de acompanhamento e número reduzido de participantes nos ensaios clínicos.

#### ARRITMIAS CARDÍACAS

A fibrilação atrial (FA) merece destaque por apresentar maior número de estudos clínicos correlacionando-a com os distúrbios respiratórios do sono<sup>15-19</sup> e alta prevalência;<sup>20</sup> 81,6% dos pacientes portadores de fibrilação atrial crônica persistente ou permanentemente apresentavam AOS em uma amostra de hospital terciário.

Em um estudo prospectivo<sup>16</sup> com pacientes referidos para a cardioversão elétrica de FA/flutter atrial, observou-se 82% de

recorrência nos pacientes com AOS sem tratamento ou com tratamento inadequado e 42% de recorrência nos pacientes tratados ( $p = 0,013$ ). Além disso, no grupo de pacientes não tratados, a recorrência foi ainda maior entre os que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apneia ( $p = 0,034$ ). Esses dados sugerem que o tratamento adequado com CPAP pode diminuir a recorrência de FA nos pacientes portadores de AOS.

#### DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Na AOS, o aumento da atividade nervosa simpática periférica durante o sono persiste durante a vigília e poderia contribuir para os eventos coronários agudos nas primeiras horas da manhã. Além do envolvimento do sistema nervoso autônomo, a inflamação e lesão endotelial poderiam participar dos mecanismos envolvidos na síndrome coronária aguda.<sup>21</sup>

Em um estudo avaliando o impacto do tratamento da AOS na evolução (86,5 ± 39 meses) de pacientes com doença da artéria coronária, observou-se que os pacientes adequadamente tratados apresentaram redução significativa no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares definidos, como morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou necessidade de revascularização miocárdica ( $p < 0,01$ ).<sup>22</sup> É conveniente salientar que os estudos abordando o sono na doença arterial coronária ocorreram na fase crônica da doença. Estudos avaliando o papel do sono nos eventos coronarianos agudos são escassos na literatura, entretanto resultados sugerem que apenas 12% dos pacientes hospitalizados por infarto agudo do miocárdio apresentam a suspeita ou diagnóstico de AOS.<sup>23</sup>

#### ALTERAÇÃO CARDÍACA ESTRUTURAL

Vários estudos mostraram importante associação entre a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e distúrbios do sono. No estudo *Sleep Heart Health*,<sup>24</sup> detectou-se que em pacientes apneicos com IAH > 11 eventos/hora a probabilidade para desenvolver ICC foi de 2,38, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos. Por outro lado, acredita-se que a ICC também pode colaborar para o desenvolvimento de alterações no sono pela diminuição do tônus muscular das vias aéreas superiores durante a fase de repouso da respiração periódica típica da ICC e em razão do acúmulo de fluidos em partes moles da região cervical, facilitando a tendência ao colapso das vias aéreas superiores.

Estudos com ecocardiografia tridimensional demonstraram disfunção e remodelamento atrial esquerdo<sup>25</sup> associado à AOS com reversão após tratamento efetivo com pressão positiva.<sup>26</sup>

Como conclusão, a associação entre distúrbio respiratório do sono e alterações cardiovasculares é alta. Deve-se ficar atento para o padrão e queixas relacionadas ao sono nos pacientes cardiologistas, uma vez que a abordagem multidisciplinar com

instituição de medidas e tratamentos que melhorem a qualidade e quantidade de sono pode impactar positivamente na evolução desse grupo de pacientes.

#### REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990;120(3):672-6.
2. Kannel WB. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1129-33.
3. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
4. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*. 1994;40(4):197-252.
5. Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*. 1994;17(7):614-8.
6. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312(3):159-63.
7. Cintra F, Tufik S, D'Almeida V, et al. Cysteine: a potential biomarker for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;139(2):246-52.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of metabolic syndrome. 2005;9(3):211-24.
9. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. 2004;62(6):852-6.
10. 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.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
12. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521-7.
13. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, 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.
14. Moe T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996;7:475-8.
15. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
16. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(2):174.
17. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
18. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004;125(3):879-85.
19. Braga B, Poyares D, Cintra F, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10(2):212-6.
20. Libby P, Ridker PM, Maresi A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
21. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25(9):728-34.
22. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):742-3.
23. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
24. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1355-61.
25. Oliveira W, Campos O, Cintra F, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart*. 2009;95(22):1872-8

# Atualizações em apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial

*Updates on obstructive sleep apnea and hypertension*

Carolina Gonzaga<sup>1</sup>, Adriana Bertolami<sup>2</sup>

## RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) associa-se à hipertensão arterial (HA) e ao maior risco de óbito cardiovascular. Entre os pacientes com HA resistente observa-se distinta prevalência de AOS, mais elevada do que na população em geral e em relação aos hipertensos não resistentes. Apesar das evidências de prevalência significativa também na população em geral, a AOS segue subdiagnosticada e subtratada. Diversos mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis pela doença cardíaca e vascular. Os principais mecanismos relacionados à HA incluem a ativação simpática e do sistema renina angiotensina aldosterona, aumento da inflamação sistêmica e disfunção endotelial. Outras alterações do sono também podem se relacionar com a HA, como a insônia, duração do sono e os movimentos periódicos de membros inferiores. Perspectivas futuras apontam para o melhor entendimento do papel da retenção de volume na piora da AOS, benefício que a denervação renal poderia proporcionar, assim como o que as análises genéticas concretamente representariam. Atualmente sabe-se que a adesão ao uso da pressão positiva em vias aéreas é fator fundamental no tratamento, e que quanto maior a gravidade da apneia, maior é o benefício anti-hipertensivo proporcionado pela pressão positiva em vias aéreas. Espera-se que estudos em andamento no Brasil e no mundo possam definir melhor o impacto do tratamento da AOS sobre a pressão arterial e doença cardiovascular.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; apneia do sono tipo obstrutiva; distúrbios do sono.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with hypertension and increased risk of cardiovascular death. Among patients with resistant hypertension, there is distinct prevalence of OSA, higher than in the general population and compared to non-resistant hypertension subjects. Despite the significant prevalence in the general population, OSA remains underdiagnosed and undertreated. Several pathophysiologic mechanisms may be responsible for cardiac and vascular disease. The main mechanisms related to hypertension include activation of sympathetic and renin angiotensin aldosterone systems, increased systemic inflammation, and endothelial dysfunction. Other sleep disorders may also be related to hypertension, such as insomnia, sleep duration and periodic movements of the lower limbs. Future points in sleep apnea includes better understanding of the role of volume retention in worsening of OSA, the possible benefit that renal denervation may provide, as well as genetic analyzes may also do. Currently it is known that adherence to the use of positive airway pressure is a key factor in effective treatment of OSA, and that the greater the severity of apnea, the greater the antihypertensive benefit provided by positive airway pressure. We expect that ongoing studies in Brazil and around the world can better define the impact of treatment of OSA on blood pressure and cardiovascular disease.

## KEYWORDS

Hypertension; sleep apnea, obstructive; sleep disorders.

Recebido em: 14/03/2013. Aprovado em: 28/04/2013.

<sup>1</sup>Laboratório do Sono – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório do Sono – Seção Médica de Dislipidemia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Carolina Gonzaga – Laboratório do Sono – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP: 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: carolinadcg@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

## APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL: O QUE A HISTÓRIA E A EPIDEMIOLOGIA NOS DIZEM?

Há mais de 30 anos, a apneia do sono tem sido alvo de estudos que demonstram sua associação com a hipertensão arterial (HA),<sup>1</sup> independentemente de outros fatores.<sup>2</sup> Dentre os trabalhos de maior impacto, destaca-se o *Wisconsin Sleep Cohort Study*, publicado em 2000, o qual mostrou que após seguimento de 709 indivíduos por 4 anos, mesmo considerando os fatores confundidores, pacientes que no início apresentaram índice de apneia e hipopneia (IAH) aumentado (IAH  $\geq 15$  eventos/h) evoluíram com risco 3 vezes maior de desenvolver HA (definida como pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg ou uso de fármacos anti-hipertensivos durante o seguimento), comparados aos indivíduos sem apneia no começo do estudo.<sup>3</sup>

Outras evidências surgiram, como o *Sleep Heart Health Study*, que após avaliar 6132 indivíduos encontrou *odds ratio* de 1,37 (IC95% 1,03 – 1,83) para HA quando se comparou pacientes com IAH  $< 1,5$  eventos/h com IAH  $\geq 30$  eventos/h.<sup>4</sup>

Entretanto, a HA não é a única doença cardiovascular associada à apneia obstrutiva do sono (AOS). Há vários anos muitos trabalhos vem mostrando a associação da AOS com o maior risco de óbito por causa cardiovascular.<sup>5</sup> Dentre eles, o *Sleep Heart Health Study* seguiu 6441 indivíduos por em média 8,2 anos e encontrou risco quase 1,5 vez maior de óbito por qualquer causa (IC95% 1,14 – 1,86) nos pacientes com apneia grave, comparados aos sem apneia.<sup>6</sup> A progressão da apneia com aumento do IAH também foi avaliada, e mostrou-se correlacionar com o maior risco de doença cardiovascular em 5 anos.<sup>7</sup>

Já entre os pacientes com HA resistente, observa-se distinta prevalência de AOS, mais elevada do que na população em geral e em relação aos hipertensos não resistentes. Um dos estudos que encontrou a maior prevalência de AOS em indivíduos com HA resistente avaliou 41 pacientes e encontrou prevalência de 83% de AOS (IAH  $\geq 10$  eventos/h) nesta população.<sup>8</sup>

Em busca de melhor entender a dimensão da AOS dentre as causas secundárias de HA, Pedrosa et al. analisaram consecutivamente 125 pacientes com HA resistente, todos submetidos à avaliação de causas de secundarismo: coarctação da aorta, síndrome de Cushing, AOS, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, doença renovascular e renal parenquimatosa, medicamentos e doenças da tireoide.<sup>9</sup> Concluiu-se que a AOS (IAH  $> 15$  eventos/hora) foi a condição clínica mais associada à HA resistente, seguida pela hipertensão primária (Figura 1). Os preditores de AOS foram: idade  $> 50$  anos, aumento da circunferência cervical ( $\geq 41$  cm para mulheres e  $\geq 43$  cm para homens), e presença de ronco.

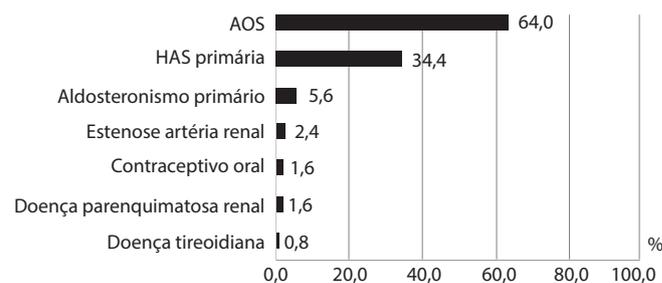
Apesar das evidências de prevalência significativa na população em geral, conforme bem demonstrado por Tufik et al. na cidade de São Paulo, onde se encontrou 32,8% de AOS,<sup>10</sup> e embora a associação com o aumento do risco de hipertensão e óbito cardiovascular,<sup>5,6</sup> a AOS segue subdiagnosticada e subtratada.

## MECANISMOS DE AÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de interrupção parcial (hipopneias) ou total (apneias) da respiração durante o sono, decorrentes de colapso das vias aéreas na região da faringe.<sup>11</sup> Esse colapso na faringe ocorre geralmente na parte posterior da língua, úvula e palato mole, ou em alguma combinação dessas estruturas (Figura 2).<sup>11</sup>

Para manter sua patência, a faringe depende em muito da atividade muscular nessa região, devido à escassez relativa de estrutura óssea que possui.<sup>11</sup> Sendo assim, pacientes com AOS comumente apresentam faringe anatomicamente estreita, resultante da interação entre as estruturas ósseas, tecidos moles, obesidade, ou, em crianças, aumento das amígdalas e adenoides.

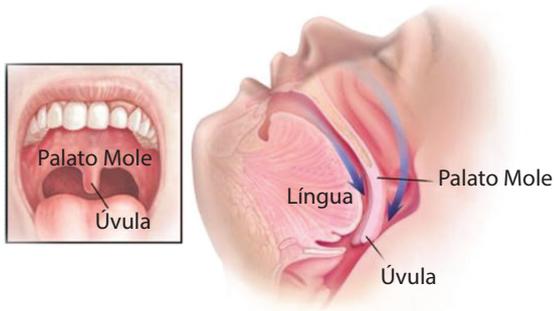
Durante a vigília as vias aéreas estreitas não causam sintomas;<sup>11</sup> mecanorreceptores respondem reflexivamente à elevação da pressão negativa gerada pelo aumento da resistência em vias aéreas e ativam músculos dilatadores da faringe, mantendo a sua permeabilidade.<sup>11</sup> Entretanto, durante o sono, a atividade muscular reflexa da faringe que dirige essa compensação neuromuscular é reduzida ou perdida, levando à diminuição da atividade dos músculos dilatadores, e finalmente, ao estreitamento ou colapso total das vias aéreas superiores. Durante os eventos de apneia e hipopneia, ocorrem hipóxia, hipercapnia e esforço ventilatório progressivamente maior (Figura 3).<sup>12</sup> O evento respiratório culmina tipicamente com um despertar, que na maioria das vezes não é notado conscientemente pelo paciente.<sup>11</sup>



**Figura 1.** Prevalência de causas secundárias associadas à hipertensão arterial resistente. Adaptado de: Pedrosa et al.<sup>9</sup>

## FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RELACIONADA À APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A AOS induz hipóxia intermitente associada à retenção de  $\text{CO}_2$ , o que acarreta queda da saturação de oxigênio e consequente disfunção autonômica expressa por vasoconstrição periférica.<sup>13</sup> Assim, ao final dos episódios de apneia a pressão arterial pode atingir valores tão elevados quanto 240/130 mmHg.<sup>14</sup>



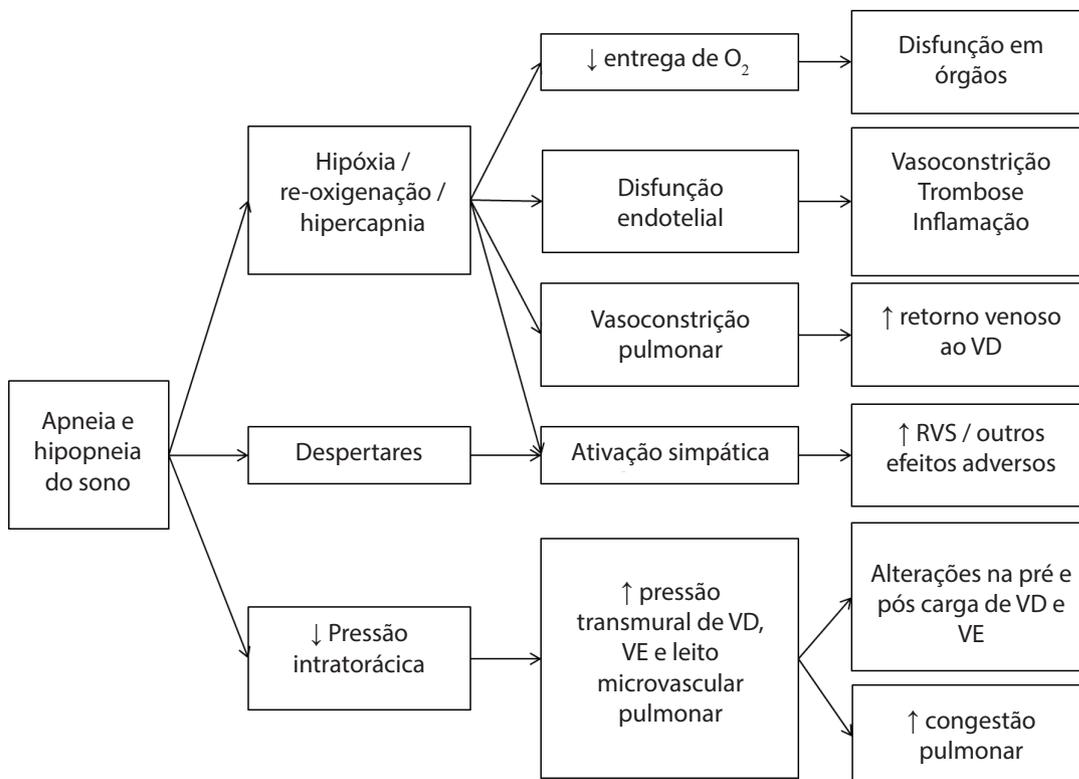
**Figura 2.** Alterações anatômicas na apneia obstrutiva do sono. Durante o sono ocorre relaxamento da musculatura orofaríngea, com bloqueio parcial ou total da passagem de ar, incluindo tipicamente a região posterior da úvula e/ou parte posterior da língua, correspondendo à naso e orofaringe, respectivamente. Adaptado de: Somers et al.<sup>11</sup>

Diversos mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis pela doença cardíaca e vascular. Os principais mecanismos relacionados à HA serão discutidos a seguir e são mostrados na Figura 3.

### ATIVACÃO SIMPÁTICA

Os mecanismos responsáveis pela ativação simpática durante o sono ainda não foram completamente elucidados; entretanto, a hipoxemia, a hipercapnia, ausência de insuflação adequada do pulmão e os despertares ao final dos episódios de apneia participam desse processo.<sup>15,16</sup>

Uma das características dos portadores de AOS é a presença do descenso noturno atenuado ou ausente da pressão arterial, resultante da atividade simpática aumentada durante o sono, independente da presença de HA diurna.<sup>15,16</sup> Entretanto, o estímulo crônico ao sistema simpático que ocorre no sono em portadores de AOS persiste durante o dia, podendo acarretar também a HA crônica e diurna.<sup>17</sup> Deve-se considerar também que o achado de descenso atenuado ou ausente da pressão arterial durante o sono não é patognomônico de AOS, e que outras causas devem ser investigadas, como a própria queixa do paciente em relação à monitorização que poderia prejudicar a qualidade do sono e dificultar a diminuição do tônus simpático.



**Figura 3.** Consequências fisiopatológicas da apneia e hipopneia do sono. Adaptado de: Somers e Javaheri.<sup>12</sup>

#### ATIVACÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

Por meio da ativação do sistema nervoso simpático, entre outros, a AOS pode desencadear o estímulo ao sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), levando ao aumento da aldosterona sérica. A aldosterona elevada, por sua vez, pode promover maior retenção salina e hídrica, inclusive em vias aéreas superiores, e o conseqüente estreitamento destas, levando, por sua vez, à piora da gravidade da AOS.<sup>18</sup> Assim, pode-se criar um ciclo no qual o aumento dos níveis séricos de aldosterona piora a AOS, e a piora da AOS leva ao aumento da aldosterona sérica. Entretanto, a confirmação dos componentes desse ciclo requer mais estudos.<sup>17</sup>

O hiperaldosteronismo é comum em pacientes com HA resistente; paralelamente, diversos desses pacientes também possuem o diagnóstico de AOS.<sup>17</sup> Foi observado em pacientes com HA resistente e AOS o aumento dos níveis de aldosterona sérica<sup>19</sup> e foi mostrada a correlação positiva entre este aumento e a gravidade da AOS.<sup>20</sup> Assim, este pode ser um mecanismo comum para a gravidade tanto da HA quanto da AOS.<sup>17</sup>

#### DISLIPIDEMIAS

O aumento do colesterol total, triglicérides e redução do HDL-colesterol foram associados ao processo oxidativo comum em pacientes portadores de AOS.<sup>21,22</sup> Apesar de os mecanismos envolvidos nas dislipidemias em portadores de AOS ainda não serem totalmente elucidados, sugere-se que a hipóxia crônica intermitente seja a conexão entre este distúrbio metabólico, inflamação sistêmica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e, conseqüentemente, a aterosclerose, como mostra a Figura 4.

#### INFLAMAÇÃO

A hipóxia, bem como a privação do sono, parecem ser importantes mecanismos para desencadear a inflamação sistêmica. Assim, pacientes com AOS podem apresentar aumento de marcadores inflamatórios séricos tais como proteína C reativa e citocinas plasmáticas, pela associação entre hipoxemia intermitente crônica e privação do sono.<sup>24,25</sup> O mecanismo pelo qual ocorre esse aumento de marcadores inflamatórios é o mesmo observado para as dislipidemias (Figura 4), e ambas as alterações fazem parte da fisiopatologia da aterosclerose nos pacientes com AOS.

#### DIABETES MELLITUS

A AOS também afeta o metabolismo dos glicídios, levando a alterações que acarretam o desenvolvimento do *Diabetes mellitus* (DM), tais como a resistência insulínica e a disfunção das células beta pancreáticas. Diversos fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento da resistência à insulina, como: privação do sono; ativação do sistema nervoso simpático e

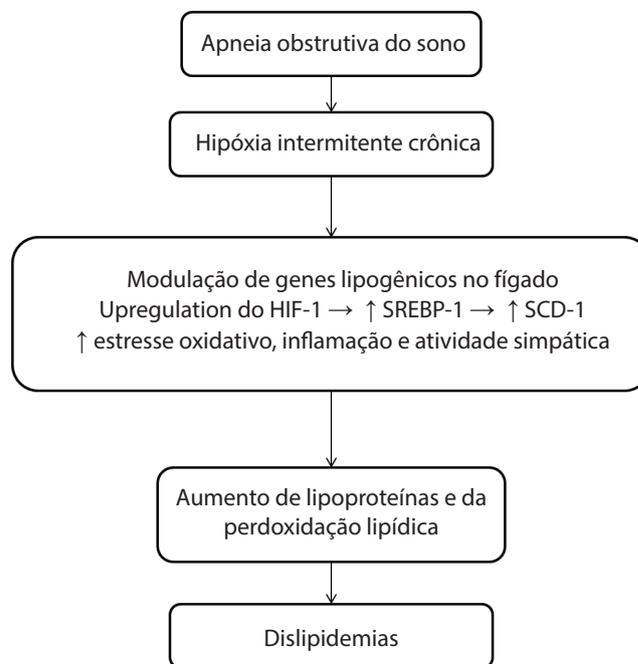
do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; ativação de fatores pró-inflamatórios, como IL-6 e TNF- $\alpha$ ; diminuição dos níveis de adiponectina que, conjuntamente com os efeitos diretos da hipoxemia, é capaz de provocar uma diminuição da secreção de insulina pelas células pancreáticas; aumento da neoglicogênese e da glicogenólise no fígado; e redução da captação da glicose pelos tecidos.<sup>23</sup>

Estudos epidemiológicos mostraram existir associação entre a AOS e o DM independente de idade, sexo e composição corporal, e que a AOS<sup>26</sup> é um fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina e do próprio DM.<sup>27</sup>

#### DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial geralmente denota diminuição da função vasodilatadora dependente mediada pelo óxido nítrico.<sup>28</sup> O mecanismo desencadeador da disfunção endotelial na AOS é a hipóxia crônica intermitente, que ocasiona, dentre outros mecanismos, a diminuição do óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, da inflamação e da apoptose celular.<sup>29</sup>

A disfunção endotelial acarreta a formação de lesões ateroscleróticas na parede arterial com subseqüentes conseqüências clínicas,<sup>30</sup> dentre as quais a HA, o acidente vascular encefálico e a isquemia miocárdica.<sup>31</sup>



**Figura 4.** Patofisiologia da AOS e das dislipidemias. HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*), SREBP-1 (*sterol regulatory element binding protein 1*), SCD-1 (*stearoyl coenzyme A desaturase 1*). Adaptado de Adedayo et al.<sup>23</sup>

## OUTRAS ALTERAÇÕES DO SONO RELACIONADAS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

Nos últimos anos, diversas outras alterações do sono, além da AOS, foram associadas ao maior risco de HA, e consequentemente de doença cardiovascular. Dentre estas se destacam a insônia, alterações do tempo total e da eficiência do sono e os movimentos periódicos de membros inferiores.

### INSÔNIA

A insônia com tempo total de sono diminuído é um dos distúrbios do sono mais comuns na população atual, associada a dificuldades no trabalho, altos custos com a saúde e baixa qualidade de vida,<sup>32</sup> e recentemente foi associada, em estudos transversais, a maior morbidade incluindo o risco de HA,<sup>33</sup> diabetes,<sup>34</sup> deficiências neurocognitivas<sup>35</sup> e mortalidade.<sup>36</sup>

Poucos estudos avaliaram a associação entre insônia crônica e HA, todos com resultados modestos. Somente em 2012 Mendoza et al. mostraram, com medidas objetivas por meio da polissonografia, que a insônia crônica é associada a risco significativamente maior de HA e que este risco é sinérgico e significativamente aumentado em indivíduos que tenham além da insônia crônica, baixa qualidade de sono e baixo tempo total de sono<sup>32</sup>.

### TEMPO TOTAL DE SONO

A associação entre duração do sono e o risco de HA foi observada independentemente da presença de AOS em estudos epidemiológicos que utilizaram a actigrafia<sup>37</sup> e o tempo referido de sono.<sup>38</sup> Posteriormente, a polissonografia também foi utilizada para estudar a associação entre a duração do sono e o risco cardiovascular. Em estudo populacional a medida do tempo total de sono por polissonografia domiciliar foi 50 minutos menor em pacientes com HA do que naqueles normotensos, apesar de a influência da AOS não ter sido considerada.<sup>39</sup> Em outro estudo, a duração e a eficiência do sono, também avaliadas por polissonografia, em pacientes com HA resistente foi menor quando comparadas a hipertensos controlados.<sup>40</sup>

Entretanto, ainda não existe consenso se a duração do sono é fator de risco para HA, independente da presença de AOS. Existem indícios dessa associação: Zou et al. avaliaram, por meio da polissonografia domiciliar, pacientes hipertensos e normotensos. Descobriram que o tempo total de sono em pacientes hipertensos era menor que nos normotensos, e o IAH, significativamente maior em homens hipertensos do que normotensos, mas esta diferença não ocorreu em mulheres. Pela análise de regressão logística, concluíram que tanto o tempo total de sono quanto o IAH puderam prever o maior risco de HA, ambos de forma independente.<sup>41</sup> Por outro lado, Stranges et al. mostraram que a curta duração do sono pode representar somente um marcador de risco para desfechos negativos

à saúde em geral, e não um fator de risco para uma doença específica.<sup>42</sup>

Estes estudos sugerem que ao avaliarmos os distúrbios do sono todas estas variáveis devem ser consideradas em conjunto na estratificação do risco cardiovascular. Assim, pacientes com altos IAH e reduzido tempo total de sono podem apresentar maior risco cardiovascular do que aqueles com maior tempo de sono e mesmo IAH.

### MOVIMENTOS PERIÓDICOS DE MEMBROS INFERIORES

Estudos epidemiológicos sugerem a relação entre sintomas referentes à síndrome das pernas inquietas e a HA diurna. Phillips et al. avaliaram os dados do estudo *Sleep in America* e mostraram que pacientes com antecedente de HA apresentavam maiores chances de sintomas de síndrome das pernas inquietas.<sup>43</sup> Ulfberg et al. mostraram que portadores de síndrome das pernas inquietas têm mais frequentemente antecedentes de HA e disfunções cardíacas, sendo que essas eram, em geral, presumivelmente secundárias à HA.<sup>44</sup>

Foi observada a correlação entre o momento do movimento periódico de pernas (PLM) e o aumento da pressão arterial, principalmente naqueles pacientes em que ocorria também um despertar, em idosos e naqueles com maior duração dos sintomas da síndrome das pernas inquietas. Este aumento de pressão arterial também foi observado em vigília, apesar de não tão intenso quanto no período de sono.<sup>45,46</sup>

Espinar-Sierra et al. estudaram 91 pacientes com HA pela polissonografia com o objetivo de avaliar a presença de movimentos periódicos de membros inferiores. A prevalência de PLM foi maior de acordo com a gravidade da HA; assim, pacientes com HA estágio III apresentaram prevalência de PLM de 36%, enquanto os em estágios I e II, somente de 13%, independente de idade, sexo, gravidade da apneia e medicações em uso.<sup>47</sup> A relação inversa também foi confirmada em estudo com 861 pacientes com sintomas reportados de PLM, no qual foi observado que quanto maior a frequência dos movimentos de perna, maiores as chances de HA, chegando a 60% naqueles indivíduos com mais de 50 PLM por hora de sono.<sup>48</sup>

Assim, os movimentos de perna estão associados ao aumento de pressão arterial diurno, sendo o inverso também verdadeiro, a HA está associada à maior frequência de movimentos de membros inferiores no sono.

## PERSPECTIVAS FUTURAS: APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

### RETENÇÃO DE VOLUME, ALDOSTERONA E APNEIA

A alta prevalência de AOS na população com HA resistente sugere que mecanismos fisiopatológicos peculiares possam

estar envolvidos. Entre hipertensos resistentes, a maior ingestão de sódio leva ao aumento de retenção de volume,<sup>49</sup> o que poderia piorar o edema em região de vias aéreas superiores. Colaborando com esta hipótese, observou-se que indivíduos com HA resistente apresentam redistribuição hídrica mais intensa durante o sono, quando comparado aos indivíduos não resistentes, sendo que devido ao decúbito horizontal, o excesso de volume retido durante a vigília se dirige à região cervical, proveniente dos membros inferiores.<sup>50</sup>

Paralelamente à HA resistente, questiona-se se a própria AOS poderia levar ao aumento da retenção de volume.<sup>51,52</sup> A ativação do SRAA e do sistema nervoso simpático<sup>11</sup> por si só explicariam tal fenômeno, além da HA decorrente da ativação desses sistemas.

Outros estudos sinalizam que medidas que diminuem a retenção hídrica podem contribuir para a melhora do IAH na AOS, incluindo-se o uso de meias elásticas compressivas em pacientes com insuficiência venosa periférica crônica,<sup>53</sup> atividade física regular.<sup>54,55</sup> e uso de espirolactona.<sup>56</sup>

Dentre os indivíduos com HA resistente observa-se também prevalência significativa de hiperaldosteronismo, chegando a 28%.<sup>17</sup> O excesso de aldosterona promoveria maior retenção de volume nos indivíduos com HAR, piorando ainda mais a AOS quando presente, que por sua vez, poderia ativar ainda mais o sistema nervoso simpático e SRAA, fechando um ciclo em que AOS e HAR estariam interligadas também pelo excesso de aldosterona. Contribui com esta hipótese o fato de que em estudo preliminar, 12 pacientes com HA resistente tiveram boa resposta ao tratamento com espirolactona (25 a 50 mg/dia), obtendo-se melhora do IAH de  $39,8 \pm 19,5$  eventos/h para  $22,0 \pm 6,8$  eventos/h ( $p < 0,05$ ).<sup>56</sup> Desta forma, estudos randomizados e prospectivos necessitam ser realizados para melhor avaliar o papel da aldosterona na AOS e HAR, possibilitando futuramente novas opções terapêuticas para ambas as comorbidades.

#### DENERVAÇÃO RENAL

A denervação simpática renal tem sido avaliada em diversos trabalhos como opção terapêutica aos pacientes com HA resistente, por possibilitar a redução da atividade simpática sistêmica. O estudo mais significativo até o momento, o *Simplicity HTN-2 Trial*, mostrou após seguimento de 6 meses que pacientes submetidos à denervação apresentaram maior redução na pressão arterial em relação aos valores no início do estudo, quando comparados ao Grupo Controle que não foi submetido ao procedimento.<sup>57</sup> Interessante notar que a avaliação de 10 pacientes hipertensos resistentes submetidos à denervação simpática renal mostrou tendência de redução do IAH em relação aos valores basais (média 16,3 x 4,5 eventos/h;  $p = 0,059$ ).<sup>58</sup> Atribuiu-se esse achado, entre outros fatores, à menor ativação simpática

renal e sistêmica que poderia ter sido atingida com a denervação renal, levando adicionalmente a menor ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona e, conseqüentemente, menor retenção de volume conforme mecanismo previamente citado.

Conclui-se que a denervação apresenta-se como possível opção futura ao tratamento de pacientes com HA resistente e AOS; entretanto, estudos randomizados, multicêntricos, cegos, ainda necessitam ser realizados para esclarecer os reais benefícios em longo prazo.

#### GENÉTICA E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

Até o momento, há poucos estudos avaliando a relação entre alterações genéticas com a AOS e a HA. Um dos genes mais analisados é o da enzima conversora da angiotensina (ECA), no qual a inserção/deleção poderia associar-se com HA.<sup>59</sup>

Em avaliação recente de 813 indivíduos observou-se que o genótipo II da ECA conferiu maior suscetibilidade para o desenvolvimento de AOS, enquanto o genótipo DD conferiu maior risco de HA, independente da presença de AOS.<sup>59</sup> Entretanto, há discordância com estudos prévios em relação ao maior risco de HA na presença do alelo D, assim como de alterações relacionadas à AOS.<sup>60-63</sup>

As análises dos polimorfismos genéticos e expressão de RNA têm se mostrado insuficientes para explicar a AOS e mais contundentemente, a HA. Da mesma forma que a última, a AOS relaciona-se fortemente com a obesidade, e conseqüentemente com estilo de vida. Assim, sabe-se que além de múltiplas alterações gênicas, o fenótipo de cada indivíduo é determinado pela interação com seus hábitos de vida. Adicionalmente, atenção especial tem sido dada aos estudos de micro-RNA e de epigenética, que poderiam auxiliar no entendimento fisiopatológico de ambas as comorbidades e talvez futuramente participar de forma decisiva e impactante na escolha terapêutica levando à diminuição significativa do risco cardiovascular.

#### TRATAMENTO COM PRESSÃO POSITIVA EM VIAS AÉREAS

Até o momento, a maioria dos estudos aponta para a redução da pressão arterial com o uso do *continuous positive airway pressure* (CPAP). Porém, trabalhos recentes têm discutido qual seria o paciente com AOS que mais se beneficiaria do tratamento. Estudo espanhol avaliou 725 pacientes com IAH  $\geq 20$  eventos/h e escala de sonolência de Epworth  $< 10$ , ou seja, sugerindo não haver sonolência excessiva diurna.<sup>64</sup> Em média, após 4 anos de seguimento, o grupo que utilizou CPAP apresentou taxas semelhantes de incidência de HA e de eventos cardiovasculares.<sup>64</sup> Entretanto, é interessante notar que pacientes que utilizaram o CPAP por mais de 4 horas/noite mostraram beneficiar-se do seu uso, pelo menor risco de desenvolver hipertensão e eventos

cardiovasculares quando comparados aos que utilizaram CPAP por tempo menor que 4 horas/noite.<sup>64</sup>

Outro estudo recente também destaca a importância da adesão ao CPAP para que se atinja efeito anti-hipertensivo relevante. A avaliação de 422 pacientes com AOS apontou que no grupo que utilizou CPAP regularmente por pelo menos 4 horas/noite, houve menor incidência de HA e menor necessidade de ajuste do tratamento anti-hipertensivo em um seguimento em média de 3,4 anos.<sup>65</sup>

Além do tempo de uso de CPAP, tem-se observado que quanto maior a gravidade da apneia, maior é o benefício anti-hipertensivo proporcionado pela pressão positiva em vias aéreas. Outra análise espanhola recentemente publicada do seguimento por 12 anos de pacientes com AOS, divididos de acordo com gravidade e adesão ao CPAP, mostrou que a incidência de novos casos de HA correlacionou-se com a gravidade da apneia, e que indivíduos que estavam em uso de CPAP, tiveram menor incidência de HA quando comparados aos que não o utilizaram.<sup>66</sup>

Dentre os indivíduos hipertensos a se beneficiarem com o uso do CPAP, também existem diferenças. Sugere-se que pacientes com HA resistente são os que obtêm maior queda da pressão arterial como uso de CPAP, conforme demonstraram Logan et al..<sup>67</sup> De toda forma, deve-se ter em mente que mesmo quedas aparentemente pequenas na pressão arterial, como de 2 mmHg na sistólica, representam diminuição significativa do risco cardiovascular, atingindo redução de 10% em óbito por acidente vascular cerebral e aproximadamente 7% na mortalidade por doença coronariana isquêmica ou por outras causas.<sup>68</sup>

Por fim, tem-se focado a atenção na relação entre sintomas da AOS, como a sonolência excessiva diurna, e o benefício do tratamento com CPAP, apontando-se que pacientes sem sonolência excessiva não teriam melhora do controle da pressão arterial com CPAP, diferente do apontado em outros estudos.<sup>66,69</sup>

Espera-se que estudos prospectivos e robustos em andamento no Brasil e no mundo possam definir melhor o impacto do tratamento da AOS sobre a pressão arterial e doença cardiovascular.

## CONCLUSÕES

A AOS é comorbidade reconhecidamente associada à HA há mais de 30 anos. Diretrizes brasileiras e internacionais apontam para a importância da investigação diagnóstica e tratamento adequado com benefícios que vêm sendo descritos de forma crescente em estudos clínicos. Entretanto, a AOS, apesar da morbidade associada, permanece subdiagnosticada e subtratada. Estão em andamento novos estudos avaliando mecanismos fisiopatológicos diversos e relação com alterações genéticas, além do tratamento com pressão positiva em vias

aéreas, podendo futuramente indicar novas opções de abordagem da AOS, de outros distúrbios do sono, e da HA, tendo como objetivo maior a redução do risco cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976;85(6):714-9.
2. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1994;120(5):382-8.
3. 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.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study.* *JAMA.* 2000;283(14):1829-36.
5. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
6. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
7. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation.* 2011;123(12):1280-6.
8. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.
9. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
10. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
11. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118(10):1080-111.
12. Somers VK, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* St Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 1370-80.
13. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.* 1989;67(5):2101-6.
14. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-904.
15. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118(10):1080-111.
16. Pepin JL, et al. Update on hypertension management. *Eur Soc of Hypertens Scientific Letter.* 11[46]. 2010. Ref Type: Unpublished Work.
17. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(4):363-8.
18. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2003;16(4):274-80.
19. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004;125(1):112-17.
20. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9.
21. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):557-63.
22. Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA. *Sleep Breath.* 2012;16(3):703-8.

23. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2012.
24. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):678-83.
25. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1313-16.
26. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.
27. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008;133(2):496-506.
28. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-9.
29. Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1327-35.
30. Khayat R, Patt B, Hayes D Jr. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev*. 2009;14(3):143-53.
31. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
32. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60(4):929-35.
33. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-7.
34. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1980-5.
35. Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep*. 2010;33(4):459-65.
36. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*. 2010;33(9):1159-64.
37. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med*. 2009;169(11):1055-61.
38. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47(5):833-9.
39. Sahlin C, Franklin KA, Stenlund H, Lindberg E. Sleep in women: Normal values for sleep stages and position and the effect of age, obesity, sleep apnea, smoking, alcohol and hypertension. *Sleep Med*. 2009; 10(9):1025-30.
40. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):174-9.
41. Zou D, Eder DN, Eskandari D, et al. Association between short total sleep time and hypertension: the Skara Sleep Cohort. *J Hypertens*. 2013;31(2):345-51.
42. Stranges S, Dorn JM, Shipley MJ, et al. Correlates of short and long sleep duration: a cross-cultural comparison between the United Kingdom and the United States: the Whitehall II Study and the Western New York Health Study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1353-64.
43. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*. 2006;129(1):76-80.
44. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord*. 2001;16(6):1159-63.
45. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007;68(15):1213-8.
46. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):1923-30.
47. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):103-7.
48. Billars L HABDeal. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *Sleep*. 2007;30:A297-8.
49. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
50. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.
51. Mirrakhimov AE. Supine fluid redistribution: should we consider this as an important risk factor for obstructive sleep apnea? *Sleep Breath*. 2012.
52. Fischer MK, Martinez D, Cassol CM, Rahmeier L, Vieira LR. Immediate and overnight recumbence-dependent changes of neck circumference: relationship with OSA severity in obese and nonobese subjects. *Sleep Med*. 2012;13(6):650-5.
53. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1062-6.
54. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 2009;32(5):637-47.
55. Awad KM, Malhotra A, Barnett JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med*. 2012;125(5):485-90.
56. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532-7.
57. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
58. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, 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;58(4):559-65.
59. Mishra HK, Sharma SK, Sreenivas V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in north Indian population with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013.
60. Bostrom KB, Hedner J, Melander O, et al. Interaction between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and obstructive sleep apnoea as a mechanism for hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(4):779-83.
61. Lin L, Finn L, Zhang J, Young T, Mignot E. Angiotensin-converting enzyme, sleep-disordered breathing, and hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1349-53.
62. Patel SR, Larkin EK, Mignot E, Lin L, Redline S. The association of angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphisms with sleep apnea and hypertension. *Sleep*. 2007;30(4):531-3.
63. Koyama RG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, et al. Reciprocal interactions of obstructive sleep apnea and hypertension associated with ACE I/D polymorphism in males. *Sleep Med*. 2009;10(10):1107-11.
64. Barbe F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-8.
65. Bottini P, Taranto-Montemurro L, Novali M, et al. Effects of CPAP on systemic hypertension in OSAH: a monocentric, observational, cohort study. *Respir Med*. 2012;106(9):1329-34.
66. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76.
67. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21(2):241-7.
68. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
69. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens*. 2013;31(2):352-60.

# Apneia obstrutiva do sono: como diagnosticar

*Obstrutive sleep apnea: how to diagnose*

Isaac Secundo<sup>1</sup>, Rodrigo Pedrosa<sup>1,2</sup>

## RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio respiratório do sono mais comum na população geral, caracterizado por obstrução total ou parcial do fluxo aéreo nas vias aéreas superiores, em associação frequente com roncos e interrupção do sono, provocando sintomas diurnos, com predomínio de sonolência excessiva. A AOS é muito frequente na população brasileira, com prevalência de 33% na cidade de São Paulo. Quando moderada/importante, é um preditor de mortalidade por qualquer causa, associação esta independente de fatores como a obesidade, idade ou outras condições médicas crônicas. Queixas frequentes de ronco alto, pausas respiratórias durante o sono e sonolência diurna levam à suspeição clínica da AOS. Sexo masculino, obesidade, garganta estreita e aumento da circunferência do pescoço também são fatores de risco para este tipo de apneia. A polissonografia completa de noite inteira é o padrão-ouro para o diagnóstico, mas, em pacientes cuja suspeita clínica é alta, os registros simplificados (monitorização cardiorrespiratória) domiciliares são uma alternativa que ganha cada vez mais espaço na prática clínica diária. O índice de apneia e hipopneia (IAH) representa o número de eventos respiratórios por hora e é um dos parâmetros usados para estratificar a gravidade da doença. Quando o IAH atinge 5 a 14 eventos respiratórios por hora é considerado apneia leve; de 15 a 29, moderada; e acima de 30, grave.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diagnóstico; apneia do sono tipo obstrutiva.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common breathing sleep disorder in the general population, characterized by total or partial airflow obstruction in the upper airways associated with frequent snoring and sleep disruption, causing daytime symptoms, predominantly excessive sleepiness. OSA is very common in Brazilian population, with a prevalence of 33% in the city of São Paulo. Moderate/severe OSA is an important predictor of all-cause mortality and this association is independent of factors such as obesity, age or other chronic medical conditions. Frequent complaints of loud snoring, pauses in breathing during sleep and daytime sleepiness lead to clinical suspicion of OSA. Male gender, obesity, narrow throat and increased neck circumference are also risk factors for OSA. A full night polysomnography is the gold standard for OSA diagnosis, but in patients whose clinical suspicion is high, simplified recording systems (cardio-respiratory monitoring) are alternatives in daily clinical practice. The apnea and hypopnea index (AHI) represents the number of respiratory events per hour of sleep and is one of the parameters used to stratify disease severity. When the AHI is 5-14 respiratory events per hour, apnea is considered mild; 15 to 29, as moderate; and more than 30, severe.

## KEYWORDS

Hypertension; diagnosis; sleep apnea, obstructive.

Recebido em: 20/02/2013. Aprovado em: 22/02/2013.

<sup>1</sup>Laboratório do Sono e Coração do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) da Universidade Federal de Pernambuco – Recife (PE), Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório do Sono do Hospital Dom Hélder Câmara – IMIP Hospitalar – Recife (PE), Brasil.

Correspondência para: Rodrigo Pinto Pedrosa – Laboratório do Sono e Coração – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Rua dos Palmares, s/n – Santo Amaro – CEP: 50100-060 – Recife (PE), Brasil – E-mail: rppedrosa@terra.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

O sono é fundamental para o bem-estar, saúde, produtividade e desempenho cognitivo do ser humano. Entretanto, ainda não se tem a completa compreensão das suas funções. Na atualidade, o sono normal é dividido em sono Rapid Eye Movement (REM – movimento rápido dos olhos) e não-REM. O primeiro tem o papel de ativação encefálica durante o sono, na restauração dos processos neurológicos localizados e na regulação emocional. Já a função do não-REM é conservar energia e recuperar o sistema nervoso.<sup>1</sup>

Segundo a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS),<sup>2</sup> os transtornos respiratórios relacionados ao sono são definidos por: síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndromes de apneia central do sono, síndromes da hipoventilação/hipoxemia relacionadas ao sono e outros distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Neste artigo se reportará a apneia obstrutiva do sono (AOS).

A AOS é definida pela obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) recorrente do fluxo de ar nas vias aéreas superiores durante o sono. Quando associada a sintomas diários, principalmente sonolência, denomina-se síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A interrupção da ventilação resulta em dessaturação da oxi-hemoglobina e, ocasionalmente, hiper-capnia. Os eventos respiratórios (apneia ou hipopneia) terminam, em sua maioria, com um microdespertar (aumento abrupto da frequência do eletroencefalograma com duração mínima de três segundos), que muitas vezes não são tipicamente percebidos conscientemente pelo indivíduo acometido pela doença.<sup>3</sup>

Os episódios respiratórios nos adultos têm duração mínima de dez segundos,<sup>4</sup> podendo ser classificados em apneia obstrutiva, apneia central, apneia mista e hipopneia. A apneia é definida como ausência ou redução em mais de 90% do fluxo aéreo, sendo classificada como central, quando não há esforço respiratório ou torácico; obstrutiva, se existe esforço tóraco-abdominal durante a pausa respiratória; e mista, iniciada com ausência de esforço respiratório ou torácico no começo do evento respiratório e seguida de esforço respiratório em seu final. Já a hipopneia significa a redução de pelo menos 30% do fluxo aéreo, acompanhada de queda de saturação em mais de 4%, ou diminuição do fluxo aéreo em 50% e decréscimo da saturação superior a 3% ou associação a um microdespertar.

## PREVALÊNCIA

A AOS é uma condição clínica com prevalência subestimada em adultos.<sup>5</sup> Punjabi, em 2008, encontrou prevalência para os indivíduos do gênero masculino de 3,1 a 7,5%, e do feminino entre 1,2 e 4,5%.<sup>6</sup> Outro estudo que merece destaque é o realizado na cidade de São Paulo por Tufik et al., em 2010.<sup>7</sup> Foi evidenciada prevalência de 32,8% de AOS em uma população geral com faixa etária de 20 a 80 anos, em que todos os

pacientes foram submetidos à polissonografia. A prevalência da AOS entre pacientes com doenças cardiovasculares é ainda maior, chegando a aproximadamente dois terços dos que apresentam hipertensão arterial sistêmica resistente.<sup>8</sup>

## SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas mais comuns na AOS são roncos, sonolência excessiva e pausas respiratórias durante o sono.<sup>9</sup> Pode haver comprometimento cognitivo leve (esquecimentos ou dificuldades de concentração) ou da função executiva.<sup>5</sup> Outras alterações, menos comuns, são oscilações de humor, irritabilidade, depressão e ansiedade.<sup>10</sup> A Tabela 1 lista os principais sinais e sintomas encontrados na AOS.

O principal sinal noturno é o ronco, geralmente notado pelo companheiro de cama ou familiares próximos. As apneias testemunhadas também são comuns durante as pausas ventilatórias. Como o movimento da caixa torácica é mantido, o observador tem a sensação de que o doente está sufocando. Embora tenha uma boa correlação com a AOS, elas não predizem a gravidade da doença. Ainda há aqueles que chegam a perceber a dificuldade de respirar e se queixam de insônia<sup>13</sup> (Tabela 1).

Durante a manhã, o paciente se sente cansado, com a “boca seca” e pode se queixar de cefaleias com duração de até duas horas. Contudo, a sonolência excessiva diurna é o principal sintoma matutino, principalmente quando o doente se encontra em situações mais tediosas, monótonas e passivas. Ela pode ser confundida com cansaço e fadiga e, por isso, deve ser bem caracterizada<sup>14,15</sup> (Tabela 1).

A queixa de sonolência é rotineiramente avaliada e quantificada por meio da escala de Epworth (Tabela 2), que sugere sonolência excessiva quando a soma dos pontos é superior a dez.<sup>16,17</sup>

Outro questionário utilizado na avaliação de AOS é o de Berlin (Tabela 3), em que a presença de três dos cinco domínios indica alta probabilidade da doença, merecendo investigação complementar.<sup>18,19</sup>

**Tabela 1.** Principais sinais e sintomas encontrados na apneia obstrutiva do sono.<sup>11,12</sup>

Sinais e sintomas encontrados na apneia obstrutiva do sono	
Queixas diurnas	Queixas noturnas
Sonolência excessiva	Apneias testemunhadas
Sensação de sono não reparador	Ronco resuscitativo
Boca seca ao despertar	Sono agitado
Cefaleia ao despertar	Engasgos noturnos
Alterações de humor	Pirose e regurgitação
Dificuldade de memória e de concentração	Sede durante o sono
Diminuição da libido ou impotência	Salivação excessiva durante o sono
Fadiga	Despertares frequentes
	Despertar com angina pectoris
	Sudorese excessiva
	Noctúria
	Insônia

## EXAME FÍSICO

Além do exame físico convencional, devem-se documentar medidas antropométricas como altura e peso (calcular o índice de massa corpórea), circunferência do pescoço, pressão arterial e avaliação da cavidade nasal e orofaringe.<sup>20-23</sup>

Também é fundamental a avaliação das alterações da morfologia craniofacial, já que oclusões dentárias (mordida cruzada, mordida aberta, má oclusão), presença de palato ogival e alterações no desenvolvimento da maxila (hipoplastia) e mandíbula (retroposição) predisõem a obstrução das vias aéreas.<sup>24,25</sup>

O exame da cavidade oral e a orofaringe deve contemplar a descrição da proporção relativa da língua, do palato (classificação de Mallampati modificada), das tonsilas, da úvula e

das paredes da laringe (gradação das tonsilas palatinas) em relação ao espaço da via aérea.<sup>26</sup>

Os principais achados do exame físico na AOS estão na Tabela 4.

Algumas condições clínicas se associam ao aumento do risco para desenvolver a AOS, sendo as principais a obesidade, o gênero masculino e idade acima de 50 anos.<sup>26</sup> Também devem ser levadas em consideração as alterações físicas documentadas como edema ou fibrose de tecidos das vias aéreas superiores, macroglossia, hipertrofia de tonsilas ou adenoides, hipertrofia de úvula, raça amarela e anormalidades craniofaciais (micrognatia, retrognatia, palato em ogiva).<sup>23-25</sup> Dentre as alterações endocrinológicas, destacam-se hipotireoidismo, acromegalia e síndrome de Cushing.<sup>11</sup> Algumas síndromes

**Tabela 2.** Escala de sonolência de Epworth.

Situações	Chance de cochilar
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades, como sala de espera, cinema, teatro e igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metrô andando por uma hora sem parar	
5. Deitado para descansar à tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro, parado por alguns minutos, durante o trânsito	
Total	

0: Nenhuma chance de cochilar; 1: Pequena chance de cochilar; 2: Moderada chance de cochilar; 3: Alta chance de cochilar

**Tabela 4.** Achados físicos sugestivos de apneia obstrutiva do sono.<sup>5,11</sup>

Principais achados ao exame físico que sugerem apneia obstrutiva do sono
Obesidade (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )
Circunferência do pescoço maior que 42 cm em homens e 38 cm em mulheres
Circunferência abdominal superior a 95 cm em homens e a 85 cm em mulheres
Classificação de Mallampati modificada de classes III e IV
Hipertrofia de tonsilas palatinas nos graus III e IV
Presença de palato ogival
Hipertensão arterial sistêmica, especialmente se refratária ao tratamento medicamentoso ou com persistência dos níveis elevados durante o sono
Sinais de hipertensão pulmonar ou de cor pulmonale

IMC: Índice de massa corporal.

**Tabela 3.** Questionário de Berlin.

Categoria 1				
1. Você ronca?	<b>Sim</b>	Não	Não sei	
2. Seu ronco é:	Pouco mais alto que sua respiração	Tão alto quanto a sua respiração	<b>Mais alto do que falar</b>	<b>Muito alto, que pode ser ouvido nos quartos próximos</b>
3. Com que frequência você ronca?	<b>Praticamente todos os dias</b>	<b>3 a 4 vezes por semana</b>	1 a 2 vezes por semana	Nunca ou praticamente nunca
4. O seu ronco incomoda alguém?	<b>Sim</b>	Não		
5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?	<b>Praticamente todos os dias</b>	<b>3 a 4 vezes por semana</b>	1 a 2 vezes por semana	Nunca ou praticamente nunca
Categoria 2				
6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?	<b>Praticamente todos os dias</b>	<b>3 a 4 vezes por semana</b>	1 a 2 vezes por semana	Nunca ou praticamente nunca
7. Quando você está acordado você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?	<b>Praticamente todos os dias</b>	<b>3 a 4 vezes por semana</b>	1 a 2 vezes por semana	Nunca ou praticamente nunca
8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?	<b>Sim</b>	Não		
Categoria 3				
9. Você tem pressão alta?	<b>Sim</b>	Não	Não sei	
<b>IMC =</b>				

Pontuação das perguntas: Qualquer resposta em negrito é considerada positiva. Pontuação das categorias: Categoria 1: é positiva com duas ou mais respostas positivas para as questões de 1 a 5; Categoria 2: é positiva com duas ou mais respostas positivas para as questões de 6 a 8; Categoria 3: é positiva se a resposta para a questão 9 for positiva ou IMC > 30; Resultado final: duas ou mais categorias indicam alto risco para Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. (Adaptado da Pneumologia Paulista Vol 21; n°3/2008); IMC: Índice de massa corporal

genéticas também são relacionadas, incluindo a síndrome de Down e a de Pierre-Robin,<sup>11</sup> bem como algumas doenças cardíacas — hipertensão arterial sistêmica resistente, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas e acidente vascular cerebral podem ter estreita relação com a AOS.<sup>27</sup>

#### TIPOS DE MONITORIZAÇÃO RESPIRATÓRIA

O diagnóstico de apneia obstrutiva do sono deve ser realizado com a associação de história clínica, exame físico e a realização de exames complementares durante o sono. Atualmente, existem quatro modalidades de monitorização enquanto o paciente dorme.<sup>28</sup>

O tipo I é a realização do exame de polissonografia com a captação de, no mínimo, sete canais: eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG) mentoniano e tibial, eletroculograma (EOG), fluxo aéreo, esforço respiratório, saturação de oxigênio, eletrocardiograma, posição corporal e sensor de ronco. É sempre realizado em um laboratório de sono, assistido por um técnico de polissonografia, com registro mínimo de seis horas de monitorização e é considerado o exame padrão ouro para o diagnóstico da AOS.<sup>29</sup> Os dados colhidos podem ser analisados por técnicos especializados e a interpretação deles deve ser fornecida por um médico habilitado em medicina do sono.<sup>30</sup> Dentre os resultados derivados, destacam-se o índice de apneia e hipopneia (IAH), representando o número de eventos respiratórios por hora. Trata-se de um dos parâmetros utilizados para estratificar a gravidade da doença. Quando atinge de 5 a 14 eventos respiratórios por hora é considerada a existência de apneia leve; de 15 a 29, moderada; e acima de 30, grave.<sup>31</sup>

Dados clínicos, como sonolência diurna excessiva e o grau de comprometimento da função social ou ocupacional, podem ser incorporadas ao IAH, obtendo-se estratificação de gravidade mais dinâmica, como apresentado na Tabela 5.<sup>32,33</sup>

O tipo II utiliza o mesmo equipamento do tipo I, porém é realizado na residência do paciente e não é assistido pelo técnico em polissonografia.<sup>34</sup> Apresenta boa correlação do IAH entre os exames realizados no laboratório, com sensibilidade de 70% e especificidade de 91%.<sup>35</sup>

Os outros dois tipos de monitorização do sono são realizados com aparelhos portáteis e classificados pelo número de canais de disponíveis para cada equipamento. Este tipo de exame pode ou não ser assistido por técnico em polissonografia, permitindo, assim, a realização dos registros dos canais no domicílio do

paciente. As limitações que se impõem nestes casos são a falha na captação dos canais ou soltura dos sensores e a variabilidade de equipamentos e tecnologias disponíveis atualmente.<sup>28,32,33</sup>

Já o tipo III é a monitorização portátil, que capta de quatro a sete canais, incluindo saturação de oxigênio, fluxo aéreo, esforço respiratório e frequência cardíaca. Este equipamento não define se os eventos acontecem em vigília ou enquanto a pessoa dorme, pois não é capaz de avaliar as fases do sono. Apenas os eventos respiratórios são diferenciados e melhor avaliados.<sup>33</sup> Alguns aparelhos permitem que a montagem seja realizada pelo próprio paciente em seu domicílio, sem a necessidade de auxílio técnico, sendo validado o seu uso na população brasileira.<sup>32,36</sup>

O tipo IV capta de um a dois canais, sendo o registro de oximetria um item obrigatório. Não avalia as fases do sono ou deferência eventos respiratórios. Evidencia apenas as dessaturações que ocorrem na vigília e no momento em que o paciente dorme.<sup>37</sup> Os resultados entre este tipo de exame realizado em domicílio ou no laboratório são semelhantes.<sup>38</sup>

Os aparelhos portáteis utilizados na monitorização respiratória durante o sono têm ganhado mais espaço no diagnóstico da AOS nos pacientes com alta probabilidade clínica da doença, definidos pelo exame clínico e aplicação de questionários de risco.<sup>33,37</sup> A importância dos portáteis aumentou após a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) e o sistema de saúde suplementar dos Estados Unidos aceitarem os seus laudos para liberação do tratamento da AOS por aparelhos de pressão positiva, assim como o monitoramento após o início da terapia. Recentemente, a Sociedade Canadense de Sono decidiu seguir a mesma tendência.<sup>39</sup>

De acordo com a segunda edição da CIDS, o diagnóstico de AOS requer a presença dos critérios A, B + D ou C + D, sendo A: no mínimo uma queixa de episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência excessiva diurna, sono não reparador, fadiga ou insônia; acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia; companheiro (a) relatar ronco alto e/ou pausas respiratórias durante o sono; B: polissonografia apresentando cinco ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis de apneia e/ou hipopneia e/ou despertar relacionado ao esforço respiratório por hora de sono, com evidências de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento; C: polissonografia apresentando 15 ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis (de apneia e/ou hipopneia e/ou despertar relacionado a esforço respiratório) por hora de sono;

**Tabela 5.** Classificação de gravidade da apneia obstrutiva do sono.<sup>5,31</sup>

Apneia obstrutiva do sono leve	Apneia obstrutiva do sono moderada	Apneia obstrutiva do sono grave
Sonolência diurna excessiva ao ler, ver TV ou como passageiro de veículo	Sonolência diurna excessiva em eventos socioculturais	Sonolência diurna excessiva ao comer, conversar, andar ou dirigir
Alterações das funções social e profissional discretas	Alterações das funções social ou profissional moderadas	Marcadas alterações das funções social e ocupacional
Índice de apneia e hipopneia: 5 a 15/hora	Índice de apneia e hipopneia: 15 a 30/hora	Índice de apneia e hipopneia: > 30/hora

evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento; D: o distúrbio não pode ser explicado por outra alteração do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.<sup>2</sup>

## PREVALÊNCIA DA AOS EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

A prevalência da AOS é muito maior em pacientes hipertensos do que na população em geral, variando entre 38 e 56%,<sup>40,41</sup> e chegando a 64% em indivíduos com HAS refratária.<sup>8</sup> A AOS também é muito frequente em pacientes portadores de doença coronária e acidente vascular encefálico, podendo contribuir para maior mortalidade cardiovascular.<sup>42,43</sup> Existem evidências de que a AOS está associada de forma independente com fibrilação atrial e batimentos ventriculares ectópicos,<sup>44</sup> além de insuficiência cardíaca.<sup>45</sup>

Diante da alta prevalência da AOS entre os pacientes com doença cardiovascular, é de fundamental importância o reconhecimento dos sinais e sintomas da AOS entre os que frequentam os consultórios de cardiologia para o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado. Estas medidas podem minimizar o impacto negativo da AOS no sistema cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurements techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Quan MS. The American Academy of Sleep Medicine manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Silva LCC, Hetzel JL, Felicetti JC, Moreira JS, Camargo JJ, Porto N. Pneumologia: princípios e práticas. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
- Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-9.
- Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep*. 2012;35(4):461-7.
- Bittencourt LRA. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono. Guia Prático. 2ª ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2008.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
- Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2010;14(4):337-43.
- Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
- Bittencourt LRA, Silva RS, Santos RF, Pires MLN, Mello MT. Sonolência excessiva. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Suppl 1):16-21.
- Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res*. 1998;7(4):248-53.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
- Abreshami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57(5):423-38.
- Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, Pandey RM, Handa KK. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnea syndrome. *Indian J Med Res*. 2006;124(3):281-90.
- Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991;115(5):356-9.
- Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-5.
- Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):581-7.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
- Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, Brasil OOC, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1030-4.
- Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Júnior JF, Gregório LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003;113(6):973-80.
- Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-7.
- Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
- Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto INP, Rufik S, Bittencourt LRA. Monitorização portátil no diagnóstico da apneia obstrutiva do sono: situação atual, vantagens e limitações. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):498-505.
- Ross SD, Sheinhat IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep*. 2000;23(4):519-32.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, 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.
- Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(5):629-36.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
- Iber C, Redline S, Glipin AMK, et al. Polysomnography performed in the unattended home versus attended laboratory setting – Sleep Heart Health Study methodology. *Sleep*. 2004;27(3):536-40.
- Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest*. 2003;124(4):1543-79.
- Ng SS, Chan TO, To KW, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.
- Kuna ST. Portable-monitor testing: an alternative strategy for managing patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 2010;55(9):1196-215.
- Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LF, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- Collop NA, Epstein LJ. Entering the age of portable monitoring. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(4):303-4.
- Sjostrom C, Lindberg E, Elmasyr A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7): 602-7.
- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
- Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):411-5.
- Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horsttkte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):251-7.

# Tratamento da apneia obstrutiva do sono

## *Obstructive Sleep Apnea Treatment*

Raimundo Jenner P. Pessoa Júnior, Geraldo Lorenzi-Filho, Luciano F. Drager

### RESUMO

A Apneia Obstrutiva do Sono é uma morbidade de alta prevalência e com diversas consequências cardiovasculares. Atualmente, existem várias formas de tratamento, sendo a pressão positiva contínua de vias aéreas superiores (CPAP) a principal delas, especialmente para casos sintomáticos e as formas mais graves. No entanto, outras formas de tratamento estão disponíveis para formas mais leves deste distúrbio do sono, tais como: perda de peso, dispositivos de avanço mandibular, exercícios orofaríngeos e procedimentos cirúrgicos. Cada uma dessas modalidades tem encontrado seu espaço no tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono, sendo fundamental a participação de uma equipe multidisciplinar para a escolha do melhor tratamento. Esse artigo de revisão do tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono tem como foco o benefício cardiovascular associado ao tratamento deste importante e prevalente distúrbio respiratório do sono.

### PALAVRAS-CHAVE

Apneia do sono tipo obstrutiva; tratamento; hipertensão arterial.

### INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma condição clínica caracterizada por repetidos episódios de interrupção total (apneia) ou redução (hipopneia) do fluxo aéreo durante o sono, ocasionado por obstrução das vias aéreas superiores, localizada na faringe.<sup>1</sup> Esses eventos estão associados à queda na saturação da oxiemoglobina, microdespertares, redução da pressão intra-torácica e ativação no sistema nervoso autônomo.<sup>2</sup> Cronicamente, a AOS traz consequências cardiovasculares diversas, além de prejuízos cognitivos,<sup>3</sup> piora na qualidade de vida<sup>4</sup> aumento no risco de acidentes automobilísticos,<sup>5</sup> entre outros. Desta forma, faz-se cada vez mais necessário a identificação e o consequente tratamento da AOS, usualmente com a participação de uma

### ABSTRACT

The Obstructive Sleep Apnea is a highly prevalent condition with several cardiovascular consequences. Currently, there are several forms of treatment. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the main one, especially for symptomatic cases and more severe forms of Obstructive Sleep Apnea. However, other forms of treatment for Obstructive Sleep Apnea are available for milder forms of this sleep-disordered breathing such as weight loss, mandibular advancement devices, oropharyngeal exercises and surgical procedures. Each of these modalities has found indications in the treatment of Obstructive Sleep Apnea. In this scenario, it is fundamental to a multidisciplinary team to choose the best treatment. This review article addresses the treatment of Obstructive Sleep Apnea focusing on the cardiovascular benefit associated with treatment of this important and prevalent sleep-disordered breathing.

### KEYWORDS

Sleep apnea; combined modality therapy; hypertension.

equipe multidisciplinar para aumentar as chances de sucesso em longo prazo.

Existem diversas formas de tratar a AOS, sendo que o tratamento deve ser individualizado a partir da análise de diversos fatores, tais como a idade, gravidade da AOS, fatores anatômicos, preferências de tratamento, etc. As diversas formas de tratamento da AOS e seus impactos cardiovasculares é o foco desta revisão.

### PERDA DE PESO

Em pessoas sem AOS, o maior diâmetro da via aérea é o lateral em comparação com o diâmetro ântero-posterior. Naquelas com AOS o diâmetro ântero-posterior é o maior, com redução do diâmetro lateral, tornando a via aérea mais

propensa ao colapso. O acúmulo de tecido adiposo na região lateral da faringe seria o responsável por essa alteração em pessoas portadoras de AOS<sup>6</sup> (Figura 1). A obesidade favorece esses depósitos, embora as explicações de como a obesidade leva a AOS sejam mais complexas que o simples acúmulo de gordura na parede lateral da faringe.<sup>6</sup> O acúmulo de gordura no abdome pode elevar o diafragma e diminuir o volume pulmonar, causando diminuição da tração caudal na faringe e levando a maior chance de colapso.<sup>7</sup>

Na literatura, há vários trabalhos sobre a perda de peso como tratamento da AOS e que confirmam a associação de causa e efeito da obesidade com distúrbios respiratórios do sono. Por exemplo, Peppard et al.<sup>8</sup> mostraram que um aumento de 10% no peso ocasiona concomitantemente um acréscimo de 32% no Índice de Apneia e Hipopneia (IAH), o contrário, uma perda de 10% reduz em 26% o IAH e, além disso, um incremento de 10% no peso corporal aumenta em 6 vezes a chance de desenvolver AOS moderada/grave,<sup>8</sup> evidenciando uma associação entre peso e IAH.

Intervenções no estilo de vida se mostraram eficazes no tratamento da AOS e o motivo para essa efetividade se deve principalmente à alteração do índice de massa corpórea (IMC). No tratamento de portadores de AOS leve, uma dieta hipocalórica com aconselhamentos de estilo de vida mostrou redução de IAH.<sup>9</sup> Os portadores de AOS moderada e grave também se beneficiaram com a perda de peso e houve redução do IAH, consequente da dieta hipocalórica<sup>10,11</sup> e esses resultados se mantiveram após um ano da intervenção,<sup>10,12</sup> deixando claro que os benefícios se mantêm ao longo do tempo. Além da redução do IAH, a prática de exercícios físicos reduziu a incidência de AOS leve e moderada na população geral e foi diretamente relacionada à perda de peso.<sup>13</sup> As intervenções no estilo de vida que promovem perda de peso melhoram o IAH e diminuem a incidência de AOS leve e moderada. Embora a maioria dos estudos seja de intervenções não-cirúrgicas, um estudo publicado recentemente no *JAMA* mostrou que, embora a cirurgia bariátrica seja mais efetiva em reduzir o peso, não foi melhor em reduzir o IAH de forma significativa, após 2 anos de seguimento.<sup>14</sup> Isso demonstra que existe

grande variabilidade de resposta entre indivíduos obesos com AOS em relação à cirurgia bariátrica e, além disso, existem outros fatores que explicam os distúrbios respiratórios do sono que não somente a obesidade.

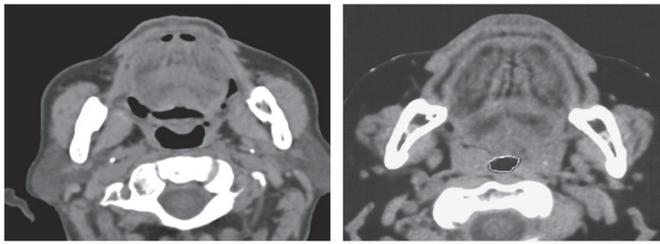
Os efeitos cardiovasculares da redução de peso em pacientes com AOS não foram muito estudados. Um trabalho publicado em 2010 mostrou uma tendência em diminuir os biomarcadores inflamatórios quando se reduz o peso em portadores de AOS leve,<sup>15</sup> mas o tamanho da amostra impede qualquer conclusão. Portanto, há necessidade de mais estudos com esse objetivo.

## TERAPIA POSICIONAL

A posição supina favorece o colapamento da via aérea e, com isso, aumenta a chance de eventos respiratórios obstrutivos<sup>16,17</sup> e a gravidade dos mesmos.<sup>18</sup> A posição do pescoço e do crânio influencia na área de secção transversal da via aérea e nas pressões de fechamento e abertura da via aérea.<sup>16,17,19,20</sup> O fato de abrir a boca (aproximando a mandíbula da coluna cervical) ou fletir o pescoço diminui o calibre da via aérea.<sup>21</sup> Existem pacientes que apresentam AOS de posição, ou seja, na posição supina dobra-se o IAH<sup>22</sup> em comparação ao decúbito lateral e, como se sabe de longa data, a posição supina piora o IAH,<sup>18-20</sup> há um racional para acreditar que a terapia posicional poderia melhorar a AOS, incluindo a diminuição da pressão terapêutica da pressão positiva contínua das vias aéreas superiores (CPAP).<sup>20</sup> Esses estudos demonstraram que o decúbito lateral tem menor chance de colapsar a via aérea que a posição supina, menor IAH ou ainda menor pressão terapêutica do CPAP.<sup>16,17,19-21</sup> Além do decúbito lateral, Neil et al. demonstraram que a elevação do decúbito a 30° obteve melhores resultados nas pressões de fechamento e abertura da via aérea que o decúbito lateral,<sup>17</sup> diminuindo assim, os eventos respiratórios obstrutivos. Em relação à adesão à terapêutica posicional há 2 estudos discordantes,<sup>23,24</sup> embora o trabalho de longo prazo (2 anos) tenha mostrado uma adesão próxima a 29%, Heinzer et al. tiveram uma adesão próxima a 74% (em 03 meses).<sup>24</sup>

A eficácia foi estudada em publicação no *Chest* mostrando que, em AOS posicional, esta forma terapêutica foi tão eficaz ao CPAP, em relação à escala de sonolência de Epworth, teste de latência do sono, qualidade de vida, escala de humor e arquitetura do sono. O CPAP foi mais eficaz em reduzir o IAH e reduzir o nadir da dessaturação da oximoglobina.<sup>25</sup>

No que se refere aos benefícios cardiovasculares da terapêutica posicional, tem trabalho que mostrou que as formas de evitar a posição supina reduziram a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica, medida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) um mês após a intervenção em comparação ao mês anterior à intervenção. Essa redução foi mais evidente na PA sistólica em pessoas hipertensas.<sup>26</sup>



**Figura 1.** A imagem da esquerda mostra a via aérea de uma pessoa sem AOS e a imagem da direita de um portador de AOS. Observar a redução do diâmetro lateral da via aérea.

Há diversas formas de terapêutica posicional: através de travesseiros especiais ou entre as pernas, alarmes posicionais, bola de tênis no dorso e outros.

A *European Respiratory Society* não recomenda a terapêutica posicional para tratamento de AOS, exceto em casos selecionados.<sup>27</sup>

#### CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE

O CPAP é a forma de tratamento mais estudada e indicada para AOS. Seus benefícios foram demonstrados por diversos estudos, mostrando controle do IAH, melhora dos sintomas e reversão de danos provocados pela AOS. É considerado o padrão ouro de tratamento, que serve de comparação para outras formas de terapêutica.

O CPAP impede o colapamento da via aérea porque, através de um fluxo de ar contínuo e constante, cria uma coluna de ar que mantém a patência da faringe, gerada por uma pressão positiva. Esta precisa ser titulada para que o aparelho seja eficaz, e evite o colapso da via aérea. A presença do CPAP com pressões sub-terapêuticas pode não trazer os benefícios esperados.

#### CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X HAS

Diversos estudos demonstraram uma relação da AOS com HAS, culminando em 2003 com o *VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*<sup>28</sup> que incluiu a AOS como uma nova causa secundária de HAS, assim como as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão em 2007.<sup>29</sup>

Em estudo populacional, Peppard et al. mostraram a incidência de HAS em pacientes com AOS ao longo de 4 anos, sua relação dose-resposta em relação à gravidade da AOS e a chance de surgimento de HAS.<sup>30</sup> Em outro estudo populacional com maior número de participantes, Nieto et al. evidenciaram resultados semelhantes e isso foi independente do IMC, idade, sexo e grupo étnico.<sup>31</sup>

O uso do CPAP mostrou melhora dos níveis tensionais com redução significativa mostrada em diversos estudos. Drager et al. evidenciaram queda na PA entre pacientes com AOS grave e pré-hipertensos ou hipertensão mascarada; essa queda foi observada na PA sistólica de forma significativa e uma tendência na PA diastólica.<sup>32</sup> Esse estudo sugere que o tratamento da AOS em fases iniciais pode prevenir o surgimento da HAS. Pepperell et al. encontraram queda significativa da PA tanto sistólica, quanto diastólica em pacientes com AOS; a queda da PA deu-se tanto em normotensos quanto em hipertensos, embora tenha sido observado queda maior nesse último grupo e também naqueles com AOS grave.<sup>33</sup> Outros trabalhos que tiveram o mesmo objetivo de mostrar queda da PA com o

uso do CPAP utilizaram populações diferentes, sejam pacientes com HAS e AOS<sup>34,35</sup> ou apenas com AOS<sup>33</sup> como no trabalho citado acima. Houve também trabalhos que envolveram a HAS refratária: Lozano et al. estudaram pacientes com HAS refratária e AOS moderada/grave mostrando que a utilização do CPAP reduziu a PA diastólica;<sup>36</sup> naqueles que usaram CPAP por pelo menos 5,8 h/noite, apresentaram queda tanto da diastólica, quanto da sistólica.<sup>36</sup> Anteriormente Logan et al. tinham mostrado, em estudo com pequena amostra, que o uso do CPAP reduziu a PA, principalmente o componente sistólico.<sup>37</sup> Devido a vasta literatura, metanálises começaram a avaliar o real efeito do CPAP na PA. Bazzano et al., em metanálise clássica, mostraram queda na PA sistólica em torno de 2,46 mmHg (em média) e 1,83 mmHg na PA diastólica, embora envolvessem pacientes normotensos e com insuficiência cardíaca, o que poderia contribuir para uma discreta queda da PA.<sup>38</sup> Embora o resultado seja discreto, a queda desses níveis pressóricos já poderia reduzir eventos cardiovasculares a longo prazo. Percebeu-se também que pacientes hipertensos no período pré-intervenção obtiveram maior queda da PA. Outro dado importante que essa metanálise mostrou que, a quantidade de horas que os pacientes usaram o CPAP estava diretamente ligado a magnitude da queda na PA.<sup>38</sup> Ou seja, quanto mais horas de uso, maior a queda da PA. Outro trabalho estimou que a queda da PA, em pacientes não sonolentos, só foi significativa com pelo menos 5,6 h/noite de uso do CPAP.<sup>39</sup> Vale ressaltar que não foi utilizado MAPA para avaliação da PA nesse último estudo.

#### CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os eventos obstrutivos da AOS provocam aumento da atividade simpática com aumento da resistência sistêmica, expõem o miocárdio aos danos da hipoxemia intermitente, provocam maior negatização da pressão intra-torácica.<sup>2</sup> Todos esses eventos podem, em última análise diminuir a fração de ejeção (FE). O tratamento com CPAP, revertendo os eventos obstrutivos poderia, em tese, aumentar a FE. O estudo publicado por Kaneko et al. confirmou isso com um aumento de 9% da FE, em termos absolutos (e 35% em termos relativos baseados na redução dos volumes finais sistólico e diastólico), nos portadores de insuficiência cardíaca (IC) com FE < 45% e de AOS, após um mês de uso do CPAP.<sup>40</sup> Outros trabalhos mostraram resultados semelhantes com tempo de acompanhamento maior.<sup>41,42</sup> Trabalho publicado evidenciou que os resultados foram mais satisfatórios naqueles com FE > 30%.<sup>43</sup> Em relação à mortalidade, o uso do CPAP mostrou redução de hospitalização e mortalidade dos pacientes com AOS moderada/grave e IC, em estudo com amostra pequena de pacientes.<sup>44</sup> Porém esse benefício foi apenas observado nos pacientes com boa adesão ao tratamento.

### *CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO*

A associação da AOS e HAS levantou a suspeita da mesma relação entre AOS e acidentes vasculares encefálicos (AVE). Um artigo publicado por Yaggi et al. confirmou que AOS aumenta o risco de AVE independentemente das outras causas.<sup>45</sup> O tratamento com CPAP e AVE foi pouco explorado, apesar do trabalho de Yaggi ter sido publicado há quase oito anos. Dois artigos observacionais mostraram uma redução de eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com AOS com IAH > 20 eventos/h tratados com CPAP, após AVE durante sete anos de observação<sup>46</sup> e redução da mortalidade nesses mesmos pacientes que usaram CPAP em cinco anos de observação.<sup>47</sup> A reabilitação de pacientes após episódio de AVE foi melhorada com o uso do CPAP, nos portadores de AOS. Houve melhora motora e funcional com uso médio do CPAP de 5 h/noite e não houve melhora na avaliação neuro-cognitiva.<sup>48</sup>

Vale ressaltar que a despeito das evidências citadas acima, novos estudos são necessários para mostrar se há um benefício claro do tratamento da AOS com o CPAP tanto para a prevenção do AVE quanto para mostrar resultados favoráveis no período pós-AVE.

### *CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES*

Na literatura há evidências sobre a associação da AOS com a Síndrome Metabólica (SM) e com Diabetes tipo II.<sup>49-51</sup> O uso do CPAP nessas situações mostrou resultados diversos, embora haja um número limitado de estudos randomizados.

Quanto à SM, estudo publicado por Sharma et al., o uso do CPAP mostrou melhora do metabolismo com redução de colesterol total, colesterol não-HDL, LDL, triglicerídeos, hemoglobina glicada, além da PA sistólica e da diastólica; o estudo foi um *cross-over* com CPAP versus sham-CPAP. Houve também redução da frequência da SM com uso do CPAP.<sup>52</sup> Também houve melhora em outros estudos que apontaram uma significativa redução da PA e dos triglicerídios e também da prevalência da SM após 6 meses de uso de CPAP.<sup>53</sup> No estudo publicado no *Chest*, houve melhora da PA, colesterol total, apolipoproteína B, HOMA-IR, TNF-alfa entre outros, de forma significativa naqueles que usaram pelo menos 4 h/noite de CPAP.<sup>54</sup> Esses estudos mostraram melhora da SM com uso do CPAP, embora haja estudos negativos, em que a terapêutica com CPAP não foi benéfica.<sup>55</sup>

No que se refere à resistência à insulina e o diabetes tipo II há tanto trabalhos positivos quanto negativos em relação à resposta ao uso do CPAP. Hassaballa mostrou que houve queda da hemoglobina glicada de forma significativa.<sup>56</sup> Em outro estudo positivo, Barceló et al. mostraram que houve melhora no perfil metabólico (HOMA-IR, colesterol, IGF-1 e insulina) apenas nos pacientes com sonolência excessiva diurna.<sup>57</sup> Estudos

negativos possuem diversas críticas como pequena amostra, curto tempo de seguimento e alteração de peso.<sup>58-60</sup> Com isso, faz-se necessários mais estudos para avaliar o impacto do CPAP tanto na SM quanto na resistência à insulina e diabetes.

### *CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X ATROSCLEROSE*

Há poucos trabalhos explorando essa temática. Drager et al. mostraram uma associação entre AOS e sinais precoces de aterosclerose.<sup>61</sup> O tratamento com CPAP por quatro meses melhorou esses sinais precoces.<sup>62</sup> Mais recentemente trabalho semelhante publicou a existência da associação entre AOS e aterosclerose e sua melhora com o uso do CPAP.<sup>63</sup> Novos estudos, preferencialmente multicêntricos, são necessários para avaliar o impacto da AOS na progressão da aterosclerose.

### *CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X INSUFICIÊNCIA CORONARIANA*

Poucos estudos têm se dedicado a este tema. Um estudo europeu avaliou pacientes com coronariopatia estabelecida (estenose > 70%) e portadores de AOS moderada/grave. Pacientes que foram tratados com CPAP tiveram, ao longo do tempo de seguimento (média 86 meses), menor chance de ter um evento cardiovascular.<sup>64</sup> O número pequeno da amostra limitou o resultado e deixou claro também a necessidade de mais estudos na área.

### *CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X MORTALIDADE*

Os estudos de mortalidade têm bastante relevância na prática clínica. O tratamento da AOS com CPAP traz benefícios em relação aos sintomas, aos dados polissonográficos e de alguns parâmetros clínicos, porém seu benefício em relação à mortalidade ainda está em estudo, já que esses estudos foram observacionais. Marin et al.,<sup>65</sup> em trabalho clássico, mostraram que o grupo com AOS grave tinha maior mortalidade cardiovascular e maior número de eventos cardiovasculares não fatais em relação aos grupos com AOS leve/moderada, roncadores e pessoas saudáveis. Um dado de maior importância foi que pacientes com AOS grave tratados com CPAP tinham uma redução na mortalidade cardiovascular e no número de eventos cardiovasculares em relação aos não tratados.<sup>65</sup> Vale lembrar que esse estudo só incluiu homens (Figura 2). O estudo com mulheres, obteve resultados semelhantes, ou seja, mulheres com AOS grave tiveram mais mortes por eventos cardiovasculares do que os demais grupos e que o uso do CPAP reduziu esses eventos fatais, após análise multivariada,<sup>66</sup> provando que ambos os sexos podem ter as mesmas consequências deletérias da AOS grave e podem desfrutar dos benefícios do CPAP. Em outro estudo espanhol que avaliou população de idosos, também os resultados foram semelhantes: AOS grave aumenta a mortalidade cardiovascular e o uso efetivo do CPAP pode reduzi-la.<sup>67</sup> Apesar desses trabalhos não demonstrarem maior mortalidade entre saudáveis e AOS leve e moderada, Buchner et al. encontraram uma redução na mortalidade

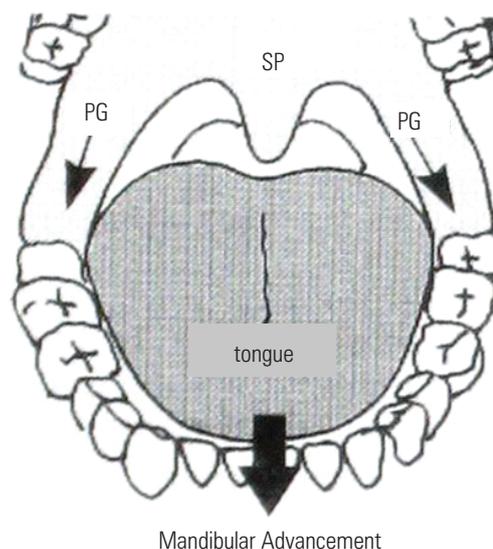
com tratamento com o CPAP em torno de 64%, referentes a eventos cardiovasculares, incluindo AOS leve e moderada.<sup>68</sup> Nesse último trabalho, os participantes possuíam mais fatores de riscos para eventos cardiovasculares quando comparado aos participantes do trabalho de Marin et al.<sup>65</sup> Talvez numa população de maior risco cardiovascular seja necessário tratar AOS leve e moderada com CPAP, como sugerido pelo estudo citado. E por fim, a adesão ao CPAP é um importante ponto referente ao tratamento, como referido por Campos-Rodriguez et al. em estudo publicado no *Chest*, que, quanto maior a adesão ao CPAP menor foi a mortalidade.<sup>69</sup>

### APARELHOS INTRA-ORAIS: DISPOSITIVOS DE AVANÇO MANDIBULAR

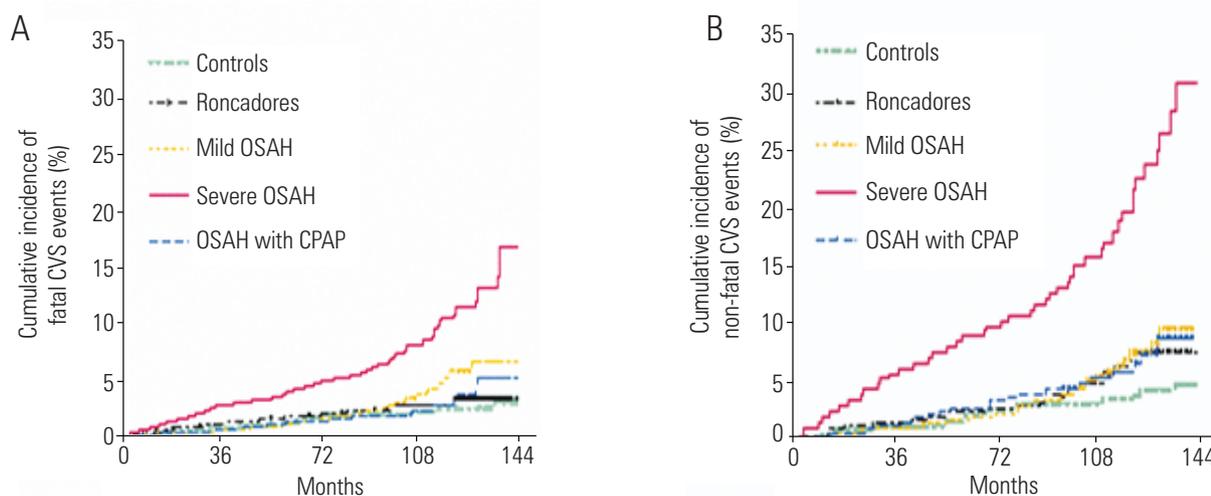
Os aparelhos intra-oriais são dispositivos que têm como principal objetivo manter a patência da via aérea, evitando seu colapamento. São dois os principais aparelhos: o retentor lingual e o dispositivo de avanço mandibular (DAM), sendo este último o mais estudado e mais usado na prática clínica.

O objetivo do DAM é posicionar a mandíbula anteriormente e com isso diminuir a chance de colapso da via aérea. O DAM aumenta o diâmetro ântero-posterior da via aérea, embora haja trabalhos que mostraram que o maior aumento ocorre no diâmetro látero-lateral da região velofaríngea.<sup>70-72</sup> A chance de colapsar também está diminuída com o uso do DAM.<sup>73</sup> Os motivos para explicar as alterações provocadas pelo dispositivo são incertos. Isono et al.<sup>74</sup> propõem que o avanço mandibular tracionaria a língua e, através do arco palatoglossal, deixaria a região velofaríngea mais enrijecida e menos propensa ao colapamento, aumentando o diâmetro látero-lateral (Figura 3).

Os DAM podem ser tituláveis, ou seja, ao longo de curto período de tempo um profissional especializado vai aumentando o avanço até um ponto máximo que deve obrigatoriamente ser eficaz para o tratamento da AOS. Há ainda os dispositivos pré-fabricados que não podem ser titulados. Estudo comparativo entre ambos foi favorável aos dispositivos tituláveis.<sup>75</sup> A titulação é importante, pois dispositivos não-eficazes além de não tratar a doença podem até piorá-la.<sup>76</sup>



**Figura 3.** Mostra possível mecanismo de ação do DAM. Tração anterior da mandíbula também provocaria o deslocamento anterior da língua e, através do arco palatoglossal (PG) manteria a região da velofaríngea patente. SP: *soft palate*; PG: *palatoglossal arch*. Fonte: Isono et al.<sup>74</sup>



**Figura 2.** Mostrando em (A) aumento da mortalidade em pacientes com AOS grave não-tratados; (B) mostra o aumento na incidência de eventos cardiovasculares não-fatais em AOS grave não-tratados. Fonte: Marin et al.<sup>65</sup>

Esses dispositivos melhoram os sintomas da AOS como a sonolência excessiva diurna, medida pela escala de sonolência de Epworth (medida subjetiva) e pelo Teste de Múltiplas Latências do sono (medida objetiva), quando comparada ao placebo.<sup>77</sup> Além disso, também melhora o ronco<sup>77,78</sup> e alguns importantes parâmetros polissonográficos: redução do IAH,<sup>73,77-80</sup> dos microdespertares<sup>77,79</sup> e da dessaturação da oxiemoglobina.<sup>73,77-80</sup> Existem também evidências que os DAM melhoram a qualidade de vida<sup>77</sup> e a função cognitiva.<sup>81</sup>

Além dessa melhora clínica e polissonográfica, os DAM também demonstraram melhora na pressão arterial. Otsuka et al.<sup>82</sup> mostraram queda na PA média, diastólica e sistólica durante o sono e queda na PA média e diastólica entre o período entre 16h e meio-dia com o uso do DAM; nesse estudo nem todos os voluntários eram hipertensos e o pequenonúmero de participantes limita seu resultado.<sup>82</sup> Em outro trabalho, Gotsopoulos e cols. encontraram redução na PA diastólica (média de 24h) em contrapartida com a PA sistólica que não houve redução; nesse mesmo estudo houve redução na PA sistólica e diastólica durante o período da vigília. Cabe ressaltar que esses resultados foram avaliados após 4 semanas de intervenção.<sup>83</sup> Em trabalho realizado na Suécia, Andrén et al. não mostraram diferença entre aqueles tratados com os DAM e placebo; porém, no subgrupo com IAH > 15 eventos/h e hipertensos, houve redução significativa na PA sistólica.<sup>84</sup> Barnes et al. mostraram apenas redução da PA diastólica no período noturno com DAM.<sup>81</sup> Apesar de haver alguns estudos, ainda há necessidade de trabalhos maiores com o objetivo de avaliar o impacto do DAM na PA.

Referentes à função autonômica, há trabalhos que mostram que o uso de DAM por 3 meses melhoram a função autonômica cardíaca em pacientes com AOS moderada.<sup>85</sup> A função endotelial e o estresse oxidativo também foram avaliados durante o uso de DAM com melhora de ambos após 3 meses de tratamento em comparação aos pacientes sem intervenção, embora o tamanho da amostra tenha sido pequena.<sup>86</sup> Os DAM ainda necessitam de maiores estudos para avaliar seu real impacto nas funções endotelial e autonômica além do estresse oxidativo.

#### **CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE X DISPOSITIVO DE AVANÇO MANDIBULAR**

O CPAP é mais efetivo em reduzir o IAH na maioria dos estudos e possui mais evidências mostrando seus benefícios em relação ao DAM. Porém, estudo publicado recentemente mostrou que, em pacientes com AOS moderada/grave, o DAM teve melhor adesão e foi superior ao CPAP em 04 domínios do questionário de qualidade de vida SF-36.<sup>87</sup> Talvez porque a adesão ao DAM foi maior que o CPAP, a efetividade das duas formas de tratar AOS se equivaleram nesse estudo. Em contrapartida, um estudo holandês recente mostrou uma diferença, porém não significativa, evidenciando que

o CPAP é superior aos DAM, principalmente nos pacientes com AOS grave, em que a taxa de sucesso do CPAP foi superior.<sup>88</sup>

#### **INDICAÇÕES DOS DISPOSITIVOS DE AVANÇOS MANDIBULARES**

Os pacientes que melhor respondem ao DAM são os portadores de: AOS leve, AOS supino-dependente, mulheres, roncadores simples e aqueles com menor IMC.<sup>27,89</sup>

A European Respiratory Society recomenda os DAM para pacientes com AOS leve e moderada e para os que não toleram o CPAP.<sup>22,27</sup> Além dessas indicações, a *American Academy of Sleep Medicine* recomenda os DAM para roncadores primários que preferem o dispositivo à medidas comportamentais como perder peso ou mudança de posição durante o sono.<sup>90</sup>

#### **CIRURGIA**

##### **CIRURGIA NASAL**

Pacientes com obstrução nasal frequentemente são respiradores orais e ao abrir a boca, a mandíbula se aproxima da coluna cervical, diminuindo a região retropalatal e retroglossal, alongando a faringe e diminuindo a distância entre o osso hioide, aumentando a chance de colapso da mesma.<sup>91</sup> Com a boca aberta a resistência da via aérea aumenta e o paciente tem que fazer maior pressão negativa para atingir um volume corrente adequado favorecendo o colapamento da via aérea. Além disso, existe a confirmação de que a respiração nasal está associada a maior atividade dos músculos dilatadores da via aérea.<sup>92</sup> Por essas explicações, seria possível que procedimentos que visassem o restabelecimento da respiração nasal poderiam ser úteis no tratamento da AOS. Trabalhos nessa área tentaram mostrar melhora nos parâmetros polissonográficos e clínicos. A melhora dos distúrbios respiratórios foram encontrados em alguns estudos.<sup>93,94</sup> Um deles, conduzido por Series et al. mostrou que pacientes submetidos à cirurgia nasal e que tinham cefalometria normal apresentaram melhora no IAH e na arquitetura do sono (em AOS leve), ao contrário daqueles com cefalometria anormal.<sup>95</sup> Trabalho publicado em 2007, mostrou que, apesar de diminuir a resistência nasal, a cirurgia (nesse caso, septoplastia) não melhorou o IAH; porém houve melhora na escala de sonolência e os pacientes que realizaram a septoplastia apresentaram mais respiração nasal.<sup>96</sup> Tiveram outros que tiveram resultados negativos.<sup>97,98</sup> Há também evidência que a cirurgia nasal reduz a pressão de CPAP efetiva, certamente por diminuir a resistência do sistema.<sup>98</sup> Vale ressaltar que a cirurgia mais utilizada foi a cirurgia de septo nasal com ou sem turbinectomia.

A *European Respiratory Society* não recomenda cirurgia nasal como procedimento único para tratamento da AOS; a cirurgia nasal é recomendada para reduzir a pressão terapêutica de CPAP em pacientes com obstrução nasal.<sup>27</sup>

**TONSILECTOMIA**

A presença de hipertrofia das tonsilas pode dificultar a passagem de ar pela via aérea. Em crianças é bem estabelecida que a hipertrofia das tonsilas é a causa de AOS nessa população. Há trabalhos que tentaram mostrar uma melhora significativa no IAH com esse procedimento cirúrgico em adultos, porém são séries de casos, retrospectivo, possuindo fraca evidência de sua melhora. Lembrando que um dos grandes problemas com a cirurgia é a doença residual. Poucos estudos mostraram melhora nos pacientes que não toleram o CPAP ou que necessitavam de altas pressões de CPAP e tinham hipertrofia de tonsilas.<sup>99,100</sup> Ou seja, algo semelhante à cirurgia nasal. Estudo recente mostrou que associação de tonsilectomia e cirurgia nasal pode melhorar, em pacientes selecionados, o IAH.<sup>101</sup>

A *European Respiratory Society* recomenda a tonsilectomia para adultos com AOS e com hipertrofia das tonsilas.<sup>27</sup>

**UVULOPALATOFARINGOPLASTIA**

A UPFP é uma técnica que visa aumentar o espaço retropalatal por corte e sutura dos pilares anterior e posterior da faringe e pela redução da úvula e excisão da parte posterior do palato; Tonsilectomia pode ser realizada (Figura 4).<sup>102</sup>

As evidências da UPFP são fracas e insuficientes para tirar conclusões mais definitivas. De forma geral, esse procedimento tem sucesso (redução de 50% do IAH com IAH < 20 eventos/h) em torno de 50% para portadores de AOS leve e moderada, porém a eficácia diminui ao longo do tempo,<sup>102</sup> provavelmente porque há aumento da largura do palato mole<sup>103</sup> ou o local de obstrução é mais caudal ou simplesmente houve persistência do colapso da via aérea em região retropalatal.<sup>104</sup> Com o objetivo de encontrar os pacientes que mais se beneficiariam

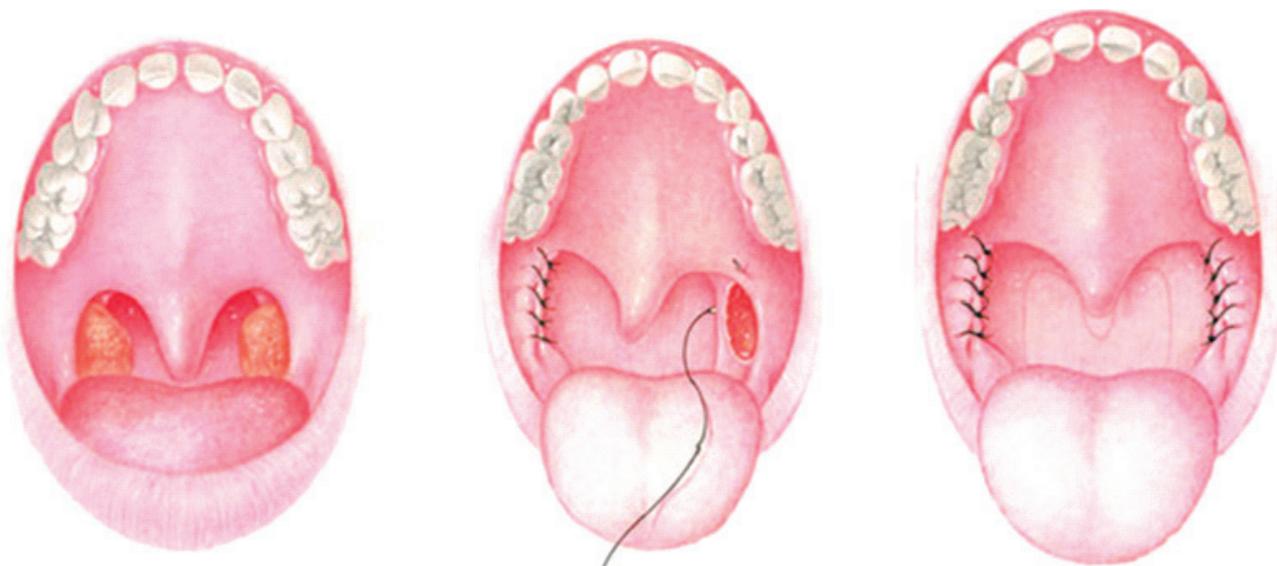
com a cirurgia, Friedman et al. desenvolveram um sistema de prognóstico de sucesso da UPFP baseado no IMC, posição do palato e tamanho das tonsilas.<sup>105</sup> Estágio I: seriam aqueles que possuem tamanho de tonsilas 3 ou 4 com posição do palato 1 ou 2 e IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>; Estágio II: aqueles com tonsilas 3 ou 4, com posição de palato 3 ou 4 e IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>; Estágio III: qualquer IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou tonsilas 0, 1, ou 2 e posição de palato 3 ou 4. O sucesso para o estágio I foi próximo a 80%, para o estágio II foi de 38% e para o estágio III de 8%.<sup>105</sup>

A UPFP melhorou a qualidade de vida e a escala de sonolência.<sup>106</sup> Em relação às consequências cardiovasculares do tratamento, a UPFP reduziu a proteína C reativa de pacientes com AOS grave, após 3 meses, sem alterar outros marcadores; porém o número de participantes foi pequeno.<sup>107</sup> A função endotelial também foi avaliada após a UPFP. Pacientes com AOS moderada e grave que foram submetidos à UPFP tiveram melhora da função endotelial após 3 meses da intervenção.<sup>108</sup> Apesar de ter um grupo controle (saúdáveis), a amostra era pequena.

A *European Respiratory Society* recomenda a UPFP apenas para casos selecionados<sup>27</sup> e a *American Academy of Sleep Medicine* não a recomenda em portadores de AOS moderada e grave.<sup>109</sup>

**CIRURGIA DE AVANÇOMAXILO-MANDIBULAR**

Através de osteotomia, a maxila e a mandíbula são avançadas simultaneamente aumentando o espaço retropalatal e retroglossal.<sup>102</sup> Seus resultados, para AOS, dependem de uma criteriosa seleção de pacientes. Àqueles que parecem se beneficiar são jovens, não-obesos, sem morbidades e que se recusam ao tratamento conservador.<sup>27</sup> Foi publicado estudo que mostrou redução na PA sistólica e diastólica após o procedimento cirúrgico, porém não houve grupo controle e também foi observado redução de peso.<sup>110</sup>



**Figura 4.** Mostrando a Uvulopalatofaringoplastia com Tonsilectomia. Fonte: imagem retirada de Won, Li e Guilleminault<sup>102</sup>

Nesse mesmo estudo, a cirurgia de avanço maxilo-mandibular teve resultados semelhantes aos encontrados pelo CPAP.

A *European Respiratory Society* recomenda uma criteriosa seleção de pacientes que queiram tratar a AOS com a cirurgia de avanço maxilo-mandibular;<sup>27</sup> American Academy of Sleep Medicine recomenda esse procedimento apenas para pacientes com AOS grave que não toleram ou se recusam a usar o CPAP ou ainda àqueles em que há indicação de DAM, geralmente pacientes com AOS leve/moderada, quando estes dispositivos forem considerados intoleráveis ou ineficazes.<sup>109</sup>

Na literatura há muitas outras técnicas cirúrgicas para tratamento da AOS, como cirurgia em múltiplos níveis, suspensão de hioide, aquelas que usam radiofrequência, laser.<sup>27,102</sup> Porém há pouca evidência sobre a eficácia dessas formas de tratamento. A traqueostomia devido as suas complicações e, principalmente seus custos psico-sociais tem pouca indicação na prática clínica, embora haja consenso que seja uma forma eficaz de tratamento.

## OUTROS TRATAMENTOS PARA A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

### EXERCÍCIOS OROFARÍNGEOS

A via aérea permanece patente devido às ações dos músculos dilatadores da faringe e alterações nesses músculos podem fazer parte da patogênese da AOS, favorecendo o fechamento da via aérea. Há dados que sugerem que pacientes com AOS têm uma maior queda na atividade do principal músculo dilatador da faringe, o genioglossos, numa via aérea propensa ao colapso.<sup>111</sup>

Os exercícios orofaríngeos fazem parte da terapêutica da AOS, principalmente após publicação de Guimarães et al.<sup>112</sup> em que, portadores de AOS moderada realizaram por 3 meses exercícios para via aérea superior, envolvendo língua, palato mole e parede lateral da faringe. Vale a pena observar que foram excluídos pacientes com IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>. No grupo da intervenção houve redução da circunferência cervical, dos sintomas de ronco, melhora da sonolência e da qualidade do sono, além desses, houve redução do IAH (não houve normalização) e aumento do nadir da dessaturação da oxiemoglobina. Os

motivos propostos para os resultados são melhora no edema e redução da chance de colapso.

Apesar do estudo de Guimarães et al. ser randomizado, o seu efeito limitado no IAH faz que a *European Respiratory Society* não o recomende como tratamento de rotina.<sup>27</sup> Há necessidade de estudos sobre o impacto dos exercícios orofaríngeos nas doenças e marcadores cardiovasculares.

### FÁRMACOS

O racional para uso de medicações para tratamento de AOS está no fato de poder suprimir o sono REM, alterar o drive respiratório e aumentar o tônus da musculatura da via aérea superior. O sono REM é um momento de menor tônus e conseqüentemente, em alguns pacientes, de maior chance de colapso da via aérea.

Os antidepressivos tricíclicos, que foram avaliados como a protriptilina, têm sua justificativa no tratamento da AOS porque suprimem o sono REM e aumentam o tônus da musculatura via nervo hipoglossos. Apesar de não melhorar o IAH, a protriptilina reduziu os sintomas da AOS.<sup>113-115</sup>

A mirtazapina é uma medicação antidepressiva que aumenta, em última análise, o nível de serotonina nas terminações nervosas, podendo aumentar o tônus via nervo hipoglossos. Estudo recente mostrou bons resultados com a mirtazapina com redução do IAH;<sup>116</sup> outro trabalho teve resultados negativos e com efeitos colaterais, como ganho de peso.<sup>117</sup>

Acetazolamida é uma medicação que excreta bicarbonato e com isso gera acidose que aumenta o drive respiratório. O estudo que testou a acetazolamida teve amostra pequena que mostrou queda no IAH; a longo prazo houve várias desistências que tornaram impossível avaliar o real impacto dessa droga.<sup>115</sup>

Foi testado também, um lubrificante nasal tópico, que reduzia a tensão superficial da via aérea, em estudo com pequeno número de participantes. Houve redução do IAH de forma significativa,<sup>118</sup> mas a longo prazo, devido o risco de aspiração desse produto e possibilidade de causar pneumonia lipóide, uso dessa droga não foi recomendado.<sup>27</sup>

Outras drogas foram testadas, porém não houve estudos convincentes que levassem a sua recomendação no tratamento da AOS.<sup>27</sup>

**Tabela 1.** Tipo de tratamento, indicações e possíveis custos da terapêutica.

Tratamento	Indicações	Custo
CPAP	AOS leve, moderada e grave, principalmente sintomáticos com profissão de risco	+++
DAM	Roncos, AOS leve e moderada; AOS grave como alternativa ao CPAP	++++
Terapia posicional	Casos selecionados de AOS posicional	+
Perda de peso	Roncos ou qualquer AOS acima do peso normal	+
Exercícios orofaríngeos	Roncos, AOS leve e moderada	+
Cirurgia	Casos selecionados de roncos e AOS	+++
Fármacos	Não indicado na rotina	+

## CONCLUSÕES

Do exposto anteriormente, existem várias formas de tratamento da AOS a serem consideradas. O grande desafio do tratamento da AOS é manter um tratamento adequado em longo prazo, tratamento este muitas vezes bem mais complexo do que tomar medicamentos diariamente. A Tabela 1 resume as principais formas de tratamento e suas indicações. Em última análise, o sucesso do tratamento pode diretamente trazer benefício não só sobre a qualidade do sono e de vida, mas potencialmente reduzir eventos cardiovasculares que estão associados com a AOS. Do exposto acima, novos estudos são necessários para avaliar o real impacto da AOS no aumento da morbimortalidade cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
2. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1671-78.
3. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1419-26.
4. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure – a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-9.
5. Téran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *NEJM*. 1999;340:847-51.
6. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:144-53.
7. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanism for increased collapsibility of the pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32-42.
8. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.
9. Tuomilehto HPI, Seppa JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:320-7.
10. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619-26.
11. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomized controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4609.
12. Johansson K, Hemmingsson E, Lagerros YT, et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomized controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ*. 2011;342:d3017.
13. Awad KM, Malhotra A, Barnett JH, et al. Exercise Is Associated with a Reduced Incidence of Sleep-disordered Breathing. *Am J Med*. 2012;125:485-90.
14. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, et al. Surgical versus conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(11):1142-9.
15. Sahlman J, Seppa J, Herder C, et al. Effect of weight loss on inflammation in patients with mild obstructive sleep apnea. *Nut Met Cardiol Dis*. 2012;22:583-90.
16. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2002;97:780-5.
17. Neill AM, Angus SM, Sajkov, et al. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;155:199-204.
18. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, et al. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:1018-24.
19. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*. 1984;7:110-4.
20. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, et al. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1999;116:1000-6.
21. Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, et al. Influence of head positions and bite opening on collapsibility of passive pharynx. *Anesthesiology*. 2004;97:339-46.
22. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1241-7.
23. Wenzel S, Smith E, Leiacker R, et al. Efficacy and longterm compliance of vest preventing the supine position in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngorhinootologie*. 2007;86:579-83.
24. Heinzer RC, Pellaton C, Rey V, et al. positional therapy for obstructive sleep apnea: an objective measurement of patients usage and efficacy at home. *Sleep Med*. 2012;13(4):425-8.
25. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, et al. Positional Treatment versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115:771-81.
26. Berger M, Oksenberg A, Silverberg DS, et al. Avoiding the supine position during sleep lowers 24h blood pressure in obstructive sleep apnea (OSA) patients. *J Hum Hypertens*. 1997;11(10):657-64.
27. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1000-28.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e24-79.
30. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *NEJM*. 2000;342:1378-84.
31. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283:1829-3186.
32. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011; 57(3):549-55.
33. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet*. 2001;359:204-10.
34. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.
35. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(1):68-73.
36. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistance hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertension*. 2010;28(10):2161-8.
37. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21(2):241-247.
38. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-23.
39. Barbe F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):718-26.
40. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *NEJM*. 2003;348:1233-41.
41. Ferrier KA, Neill AM, Meehan TD, et al. Continuous positive airway pressure in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Intern Med J*. 2008;38:829-36.
42. Bayram NA, Ciftci B, Durmaz T, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Echoc*. 2009;10:376-82.
43. Egea CJ, Aizpuru F, Ayuela JM, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med*. 2008;9(6):660-6.
44. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2008;133:690-6.
45. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *NEJM*. 2005;353:2034-41.

46. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, et al. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2012;39(4):906-12.
47. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with stroke and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:36-41.
48. Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke*. 2011;42:1062-7.
49. Onat A, Hergenc G, Uyarel H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath*. 2007;11:23-30.
50. Kono M, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 2007;131:1387-92.
51. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521-30.
52. Sharma SK, Agrawal A, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *NEJM*. 2011;365:2277-86.
53. Mota PC, Drummond M, Winck JC, et al. APAP impact on metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2011;15:665-72.
54. Darkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134:686-92.
55. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67(12):1081-9.
56. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005;9:176-80.
57. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63(11):946-50.
58. García JM, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, et al. Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res*. 2011;12(1):80-8.
59. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007;29:720-7.
60. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62:969-74.
61. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:613-8.
62. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:706-12.
63. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath*. 2012;16:123-33.
64. Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary arterial disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25:728-34.
65. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
66. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de La Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Ann Intern Med*. 2012;156:115-22.
67. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:909-16.
68. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1274-80.
69. Campos-Rodríguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Núñez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-33.
70. Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Thorax*. 2010;65:726-32.
71. Kyung SH, Park YC, Pae EK. Obstructive sleep apnea patients with the oral appliance experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions. *Angle Orthod*. 2005;75:15-22.
72. Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnea: effect on awake caliber of the velopharynx. *Thorax*. 1999;54:972-7.
73. Ng AT, Gotsopoulos H, Qian J, et al. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:238-41.
74. Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Sho Y, Nishino T. Pharyngeal patency in response to advancement of the mandible in obese anesthetized persons. *Anesthesiology*. 1997;87:1055-62.
75. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:197-202.
76. Hans MG, Nelson S, Luks VG, et al. Comparison of two dental devices for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;111:562-70.
77. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, et al. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:743-8.
78. Mehta A, Qian J, Petocz P, et al. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1457-61.
79. Tsuiji S, Lowe AA, Almeida FR, Kawahata N, et al. Effects of mandibular advancement on airway curvature and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2004;23:263-8.
80. Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2011;140(6):1511-6.
81. Barnes M, McEvoy D, Banks S, et al. Efficacy of Positive Airway Pressure and Oral Appliance in Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:656-64.
82. Otsuka R, Almeida FR, Lowe AA, et al. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006;10:29-36.
83. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled Trial. *Sleep*. 2004;27(5):934-41.
84. Andrén A, Hedberg P, Engström-Walker ML, et al. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath*. 2012;21.
85. Coruzzi P, Gualerzi M, Bernkopf E, et al. Autonomic cardiac modulation in obstructive sleep apnea: effect of an oral jaw positioning appliance. *Chest*. 2006;130:1362-8.
86. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, et al. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest*. 2007;131:740-9.
87. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA. Health outcomes of CPAP versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; in press.
88. Doff MHJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, et al. Oral appliance versus CPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: a two-year follow-up. *Sleep*. 2013; in press.
89. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125:1270-8.
90. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliance: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-3.
91. Lee SH, Choi JH, Shin C, et al. How does open-mouth breathing influence upper airway anatomy? *Laryngoscope*. 2007;117(6):1102-6.
92. Basner RC, Simon PM, Schwartzstein RM, et al. Breathing route influence upper airway muscle activity in awake normal adults. *J Appl Physiol*. 1989;66:1766-71.
93. Kalam I. Objective assessment of nasal obstructive in snoring and obstructive sleep apnea patients: experience of a Police Authority Hospital. *Ann Saudi Med*. 2002;22:158-62.
94. Kim ST, Choi JH, Jeon HG, et al. Polysomnographic effects of nasal surgery for snoring and obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol*. 2004;124:297-300.
95. Series F, St Pierre S, Carrier G. Surgical correction of nasal obstruction in the treatment of mild sleep apnoea: importance of cephalometry in predicting outcomes. *Thorax*. 1993;48:360-3.
96. Koutsourelakis I, Georgouloupoulos G, Perraki E, et al. Randomised trial of nasal surgery for fixed nasal obstruction in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;31:110-7.
97. Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of nasal surgery on sleep related breathing disorders. *Laryngoscope*. 2002;112:64-8.
98. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, et al. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:71-4.
99. Martinho FL, Zonato AI, Bittencourt LR, et al. Obese obstructive sleep apnea patients with tonsil hypertrophy submitted to tonsillectomy. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1137-42.
100. Nakata S, Miyazaki S, Ohki M, et al. Reduced nasal resistance after simple tonsillectomy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol*. 2007;21:192-5.

101. Stow NW, Sale PJP, Lee D, et al. Simultaneous Tonsillectomy and nasal surgery in adult obstructive sleep apnea: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(2):387-91.
102. Won CHJ, Li KK, Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:193-9.
103. Langin T, Pépin JL, Pendlebury S, et al. Upper airway changes in snorers and mild sleep apnea sufferers after uvulopalatopharyngoplasty (UPPP). *Chest.* 1998;113(6):1595-603.
104. Tucker Woodson B. Structural effectiveness of pharyngeal sleep apnea surgery. *Sleep Med Ver.* 2008;12:463-79.
105. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:13-21.
106. Shin SH, Ye MK, Kim CG. Modified uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: resection of the musculus uvulae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:924-9.
107. Kinoshita H, Shibano A, Sakoda T, et al. Uvulopalatopharyngoplasty decreases levels of C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Heart J.* 2006;152:692e1-e5.
108. Lee MY, Lin CC, Lee KS, et al. Effect of uvulopalatopharyngoplasty on endothelial function in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:369-74.
109. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010;33(10):1408-13.
110. Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest.* 1999;116:1519-29.
111. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99:2440-50.
112. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:962-6.
113. Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *NEJM.* 1982;307:1037-42.
114. Stepanski EJ, Conway WA, Young DK, et al. A double-blind trial of protriptyline in the treatment of sleep apnea syndrome. *Henry Ford Hosp Med J.* 1988;36:5-8.
115. Whyte KF, Goud GA, Airlie MA, et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep.* 1988;11:463-72.
116. Carley DW, Olopade C, Ruigt GS, et al. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2007;30:35-41.
117. Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al. Two randomized placebo controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008;31:824-31.
118. Jorkic R, Klimaszewski A, Mink J, et al. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1522-5.

# Análise de eficácia, eventos adversos e desfechos cardiovasculares em estudos relacionados às combinações de nifedipino GITS ou anlodipino com medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona

*Efficacy analysis, adverse events and cardiovascular outcomes in studies related to combinations of nifedipine GITS or amlodipine with drugs acting on the renin angiotensin aldosterone system*

Francisco V. de Oliveira Jr.<sup>1</sup>, Weimar Sebba Barroso Souza<sup>2</sup>

## RESUMO

Revisamos 17 estudos com o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva da combinação de antagonistas de cálcio com bloqueadores dos receptores de angiotensina na redução da pressão arterial, de desfechos cardiovasculares e na incidência de efeitos adversos. A terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio anlodipino ou nifedipino GITS, mais o bloqueador de receptor de angiotensina II valsartana, mostrou-se, na maioria dos estudos, mais eficaz que a monoterapia para redução de pressão arterial, além de mais benéfica quanto à diminuição de eventos cardiovasculares. O perfil de segurança e tolerabilidade das combinações também se revelou bastante aceitável, com o manejo de efeitos adversos favorecido pela maior possibilidade de ajustes de doses de substâncias com diferentes mecanismos de ação, sem comprometimento da eficácia anti-hipertensiva.

## PALAVRAS-CHAVE

Nifedipino GITS; anlodipino; valsartana; eventos cardiovasculares; efeitos adversos.

## ABSTRACT

We reviewed 17 studies in order to evaluate the antihypertensive efficacy on the combination of calcium antagonists and angiotensin receptor blockers in lowering the blood pressure, cardiovascular outcomes and incidence of side effects. The combination therapy of amlodipine or nifedipine GITS calcium channel blockers, and angiotensin II receptor blocker valsartan showed, in most studies, more effective than monotherapy to lower blood pressure, as well as more beneficial to decrease cardiovascular events. The safety profile and tolerability of the combinations also proved quite acceptable, with side effects management benefited by higher possibility of adjustments on doses of substances with different mechanisms of actions, without affecting the antihypertensive efficacy.

## KEYWORDS

Nifedipine GITS; amlodipine; valsartan; hypertension; cardiovascular events; adverse effects.

## INTRODUÇÃO AO PROBLEMA

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e contribui direta e indiretamente para a elevada morbimortalidade, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.<sup>1</sup> Existe uma razão linear de risco entre o aumento da pressão arterial e os desfechos cardiovasculares a partir de níveis tensionais de 115 x 75 mmHg, claramente demonstrando a importância de se manter a pressão arterial (PA) dentro das metas propostas pelas diretrizes vigentes.<sup>2</sup>

Uma revisão demonstrou a importância do aumento da PA e os desfechos cardiovasculares em 15 anos. Confirmou também

que, além da hipertensão, outros fatores de risco cardiovasculares (FRCV), tais como dislipidemia, tabagismo e *diabetes mellitus*, atuam como os primeiros desencadeadores de uma série de respostas que culminam em desfechos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e morte. A presença destes FRCV indica a necessidade de uma abordagem cada vez mais precoce.<sup>3</sup>

A simplicidade, a facilidade e o baixo custo na implementação de ações educativas em portadores de hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares crônicas justificam a adoção destas medidas, que comprovadamente melhoram o controle da PA e a adesão

Recebido em: 10/01/2013. Aprovado em: 03/03/2013.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFGO) – Goiânia, GO, Brasil.

Correspondência para: Weimar Sebba Barroso – Rua T58, 315, sala 109 – Setor Bueno – CEP: 74223-130 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: wsebba@uol.com.br

Conflito de interesse: Os autores receberam auxílio financeiro da Bayer S.A. para a elaboração deste artigo.

ao tratamento e permitem, inclusive, mudança na visão filosófica do processo saúde/doença com a adoção de medidas mais voltadas para a preservação da saúde. Nesse contexto, quanto mais informado, interessado e comprometido o paciente, tanto no controle das cifras tensionais quanto dos fatores de risco frequentemente a elas associados, melhores serão os resultados terapêuticos.<sup>4</sup>

### **OPÇÕES DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

O progresso do entendimento sobre as causas biológicas da hipertensão primária, como osmolaridade intravascular e metabolismo do sódio, sistema renina angiotensina, disfunção endotelial, papel do óxido nítrico, vasomotricidade e ação do sistema simpático, permitiu o desenvolvimento de medicamentos que atuam em etapas mais específicas da fisiologia do sistema circulatório.<sup>5</sup> As classes medicamentosas principais e de uso mais comum são: diuréticos, que atuam aumentando a excreção renal de sódio e água, consequentemente reduzindo a pressão hidrostática nos vasos, o débito cardíaco e a resistência vascular; betabloqueadores, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos que atuam reduzindo a contratilidade e frequência cardíacas; bloqueadores de canais de cálcio, que se ligam a canais transmembrânicos de cálcio, estabilizando-os em sua forma inativa e, assim, diminuindo o influxo intracelular do íon nas células musculares lisas e, consequentemente, o tônus arteriolar e a resistência vascular periférica; bloqueadores do sistema renina angiotensina (BRA), os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) impedem a conversão de angiotensina I em angiotensina II; e os antagonistas de receptor de angiotensina II, que se ligam a receptores de angiotensina II nos órgãos-alvo, com ambas as subclasses impedindo a vasoconstrição mediada por angiotensina II, que se dá com destaque nos rins, mas também ocorre na circulação periférica em outros órgãos e tecidos.

### **DIFICULDADES RELACIONAS À DIVERSIDADE DE MEDICAMENTOS**

A efetividade do tratamento medicamentoso anti-hipertensivo varia não só entre as classes de medicamentos, mas também para diferentes medicamentos dentro de uma mesma classe, que também possuem variados perfis de eficácia e tolerabilidade, bem como indicações e contraindicações específicas.<sup>6</sup> Assim, as hipóteses sobre os mecanismos de ação dos diferentes medicamentos e classes medicamentosas e os testes e estudos sobre seus efeitos terapêuticos e adversos, em monoterapia e em combinação, são variáveis importantes na discussão das opções de tratamento.

### **DIFICULDADES RELACIONADAS ÀS CONDIÇÕES INICIAIS DO TRATAMENTO**

As características basais de cada paciente interferem nos resultados do tratamento e criam uma dificuldade para a análise

de estudos que comparam a efetividade e a tolerabilidade das medicações anti-hipertensivas. Variáveis como idade, gênero,<sup>7</sup> etnia,<sup>8</sup> hábitos,<sup>9</sup> localização geográfica e perfil genético<sup>10</sup> podem ter papel importante nos resultados, sendo especialmente relevantes as de impacto direto nos riscos de eventos cardiovasculares, como o diabetes, a doença coronariana e as isquemias cerebrais e periféricas.<sup>11</sup>

Embora esteja suficientemente estabelecido que os níveis de pressão arterial se correlacionam com risco de doenças cardíacas,<sup>12</sup> eventos cerebrovasculares,<sup>13</sup> função renal<sup>14</sup> e morte prematura,<sup>15</sup> a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos ou de combinações destes pode ser estudada com relação à redução da hipertensão em si, aos eventos e doenças graves correlacionados à hipertensão, como os acima, ou a ambos.

### **AS COMBINAÇÕES DE ANTI-HIPERTENSIVOS NIFEDIPINO GITS (SISTEMA TERAPÊUTICO GASTRINTESTINAL) MAIS VALSARTANA E ANLODIPINO MAIS VALSARTANA**

O uso de combinações de bloqueadores de canais de cálcio associados a inibidores do sistema renina angiotensina é automatizado em diversas diretrizes de sociedades médicas de hipertensão e cardiologia.<sup>1,2,16</sup>

A proposta desta revisão é analisar os estudos envolvendo a combinação do antagonista de receptor de angiotensina II valsartana com os bloqueadores de canais de cálcio nifedipino GITS e anlodipino. Usando o método acima de descrição de substâncias em teste, condições iniciais, resultados avaliados, resultados obtidos e significância estatística, foi realizado levantamento sistemático de estudos relevantes já publicados sobre essas combinações. Dessa forma, os resultados puderam ser analisados.

Algumas questões de grande importância para a segurança da decisão e prescrição clínica foram abordadas nos estudos verificados, respeitando os limites de cada amostra pesquisada, tais como:

- Qual é a eficácia dessas substâncias em combinação em populações e pré-condições clínicas determinadas?
- Qual é a eficácia em relação aos objetivos de redução de pressão arterial e aos de redução de risco de doença cardíaca, cerebral, renal e morte?
- Qual é o nível de tolerabilidade de cada combinação e das substâncias isoladas?
- Quais são os principais efeitos adversos observados?
- Como a variação de dose afeta a eficácia e a tolerabilidade?
- A seguir, são apresentados os estudos analisados, descrevendo-se as condições iniciais, as substâncias e hipóteses sob teste, os resultados e as conclusões.

## 1. ESTUDOS COM USO DE ANLÓDIPINO (TABELA 1)

**Estudo 1.1<sup>17</sup>**

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, com pressão arterial diastólica (PAD) entre 110 e 120 mmHg. PA média de 170/112 mmHg. Randomizados. Estudo duplo-cego. n = 130.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino mais valsartana (5 – 10/160 mg) <i>versus</i> lisinopril mais hidroclorotiazida (10 – 20/12,5 mg). Teste de tolerabilidade, segurança e eficácia anti-hipertensiva.
Resultados avaliados	Avaliação após seis semanas. Avaliação de efeitos adversos e de resposta de PA (redução PAD para < 90 mmHg ou de 10 mmHg em relação ao nível basal). Subgrupo para avaliação de PA: pressão arterial sistólica (PAS) > 179 mmHg.
Resultados obtidos	Redução média de PAS de 35,8% (11,8 mmHg) no grupo anlodipino mais valsartana e 31,8% (14,7 mmHg) no grupo paralelo. Redução média de PAD de 28,6% (7,7 mmHg) no grupo anlodipino mais valsartana e 27,6% (8,6 mmHg) no paralelo. Todas significativas (p < 0,001). Taxa de controle de PAD de 79,7% no grupo anlodipino mais valsartana e de 77,3% no paralelo. No subgrupo com PAS mais alta, a primeira combinação foi mais efetiva, mas sem significância estatística. Efeitos adversos em 40,6% dos pacientes para anlodipino mais valsartana e 31,8% para lisinopril mais hidroclorotiazida.

Interpretação: Ambas as combinações foram efetivas para redução de PA, com efeitos adversos aceitáveis em pacientes de PA elevada e provável resistência à monoterapia. O estudo mostra que a combinação de dois medicamentos é bastante eficaz.

**Estudo 1.2<sup>18</sup>**

Condições iniciais	Pacientes com hipertensão moderada: PAD entre 95 e 110 mmHg. Estudo 1: PA média de 152,8/99,3 mmHg; idade média de 54,4 anos; peso médio de 88,8 kg; n = 1.022. Estudo 2: PA média de 156,7/99,1 mmHg; idade média de 56,9 anos; peso médio de 79,7 kg; n = 1.250.
Substâncias em estudo	Estudo 1: anlodipino 2,5 ou 5,0 mg; valsartana 40 a 320 mg; anlodipino 2,5 ou 5,0 mg mais valsartana 40 a 320 mg; placebo. Estudo 2: anlodipino 10 ou 5 mg; valsartana 160 ou 320 mg; anlodipino 10 mg mais valsartana 160 ou 320 mg; placebo. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade das combinações em relação às monoterapias, com variações de doses.
Resultados avaliados	Avaliação após oito semanas. Avaliação de resposta de PA, redução de PAD e PAS e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Houve reduções maiores significativas (p < 0,05) de PAD e PAS nas combinações (exceto as com anlodipino 2,5 mg) <i>versus</i> monoterapia ou placebo. Redução de PA foi dose-dependente. Estudo 1: Taxa de resposta satisfatória de 91,3% na combinação de doses mais altas (anlodipino 5 e valsartana 320 mg), contra 40,9% em placebo e 71,9% e 73,4% nas respectivas monoterapias. Estudo 2: Taxa de resposta média de 88% nas combinações (10/160 e 10/320 mg), contra 49,3% em placebo, 86,9% em anlodipino 10 mg e 74,9% e 72,0% para valsartana em monoterapias de 160 e 320 mg, respectivamente. Nos dois estudos não houve diferença estatisticamente significativa de efeitos adversos entre combinações, monoterapia com anlodipino ou placebo; houve, porém, diferença significativa (p < 0,05) entre combinação e monoterapia com valsartana. Edema periférico nas combinações ocorreu em 5,4% dos pacientes, e cefaleia em 4,3%. Observou-se redução significativa de edema periférico na combinação (5,7%) comparada à monoterapia com anlodipino (8,7%), mas não significativa em comparação com placebo. Ocorreu redução significativa de cefaleia na combinação (4,3%) comparada a anlodipino em monoterapia (7,6%), p < 0,001. A descontinuação de tratamento por efeito adverso na combinação foi equivalente a placebo.

Interpretação: A combinação de anlodipino com valsartana em dose de 5/40-320 mg foi superior às monoterapias dessas substâncias para redução de PA, sugerindo preferência por combinação desses anti-hipertensivos. É importante notar que o mesmo não se observou para combinações de baixas doses. Edema periférico foi reduzido nas combinações, fato talvez explicado pela dilatação venular por valsartana, compensando a redução de resistência arteriolar dos bloqueadores de canal de cálcio e, assim, diminuindo o extravasamento de fluido para o interstício. Isso pode indicar benefício adicional do uso de combinação de bloqueador de canal de cálcio com um antagonista de receptor de angiotensina II.

**Estudo 1.3<sup>19</sup>**

Condições iniciais	Pacientes que não atingiram controle de PAS (< 140 mmHg) após 5 semanas com felodipino 5 mg e ramipril 5 mg. Braço único, não randomizado. n = 105.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino 10 mg mais valsartana 160 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Avaliação após cinco semanas. Avaliação de resposta de PA, redução de PAS e PAD e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Observadas redução de PAS de 15,4 mmHg (p < 0,001) e redução de PAD de 7 mmHg (p < 0,001). Não houve caso de edema periférico.

Interpretação: O estudo demonstrou eficácia superior da combinação anlodipino mais valsartana em pacientes hipertensos de difícil controle. Constitui possível corroboração da hipótese de uma combinação atenuar os efeitos adversos dos bloqueadores de canais de cálcio, especialmente edema periférico. Apresenta, no entanto, limitações de delineamento, pois não houve grupo paralelo para comparação.

**Estudo 1.4<sup>20</sup>**

Condições iniciais	Pacientes hipertensos com falha de controle de PA em monoterapia (com beta-bloqueador, bloqueador de canais de cálcio, bloqueador de receptor de angiotensina II ou inibidor de enzima conversora de angiotensina). n = 894. Randomizado, duplo-cego.
Substâncias em estudo	Anlodipino mais valsartana (5/160 mg) <i>versus</i> anlodipino mais valsartana (10/160 mg). Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Após 16 semanas. Avaliação do controle da PA. Efeitos adversos.
Resultados obtidos	Resposta satisfatória foi obtida em 72,0% dos pacientes sob dose de 5/160 mg e de 74,8% sob 10/160 mg. A resposta se deu independentemente de condição prévia (diabetes, anti-hipertensivo de uso prévio, gravidade da hipertensão, índice de massa corporal — IMC). A redução média de PA foi maior no grupo de dose mais alta (20/17,5 mmHg) que no de dose menor de anlodipino (11/10 mmHg). Adição de hidroclorotiazida foi necessária em 11,5% e 19,5%, respectivamente, nos grupos de menor e maior dose, após a 8ª semana. Edema periférico ocorreu em 8,1% sob menor dose de anlodipino <i>versus</i> 25,1% sob dose maior.

Interpretação: O controle satisfatório de PA em ambos os grupos sugere benefício de terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio (anlodipino) e bloqueador de receptor de angiotensina II (valsartana) em pacientes que não conseguem atingir níveis adequados com monoterapia diversa. Indiferença em relação à gravidade da hipertensão e mais efeitos adversos com maior dose de anlodipino sugerem vantagem da menor dose (5/160 mg). A adição de hidroclorotiazida foi necessária nos pacientes com hipertensão mais severa, o que indica a necessidade de terapia tripla nesses pacientes. A incidência de edema periférico foi proporcional à dose de anlodipino.

**Estudo 1.5<sup>21</sup>**

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, PAS entre 160 e 180 mmHg, sem resposta satisfatória em 4 semanas à monoterapia com anlodipino 5 mg ou felodipino 5 mg (PAS > 140 mmHg). Não randomizado, braço único. n = 181 (Alemanha).
Substâncias em estudo	Anlodipino 5 mg mais valsartana 160 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Redução de PAS e PAD, efeitos adversos e perfil metabólico.
Resultados obtidos	Houve redução de PAS de 13,1 mmHg (p < 0,0001) e redução de PAD de 5,3 mmHg (p < 0,0001). A resposta atingiu nível satisfatório em 51,1% dos pacientes após 4 semanas (contra 13,0% sob anlodipino e 9,0% sob felodipino em monoterapia). Embora sem análise estatística, ocorreu redução de efeitos adversos, inclusive de edema periférico e cefaleia, da fase de monoterapia para a combinada. Não houve alterações significativas em exames laboratoriais.

Interpretação: Os resultados mostraram superioridade da combinação de anlodipino mais valsartana sobre monoterapia com bloqueador de canais de cálcio na redução de PA e redução quantitativa de efeitos adversos após adição de valsartana. O estudo reafirma a maior eficácia da terapia combinada com bloqueador de canais de cálcio e o bloqueador de receptor de angiotensina II valsartana, e ainda sugere que a combinação contribui para redução de efeitos adversos. Após oito semanas, não houve alteração significativa nos exames laboratoriais.

**Estudo 1.6<sup>22</sup>**

Condições iniciais	Sequência do estudo 1.2. Pacientes hipertensos leves a moderados, com PAD < 96 e PAS < 151 mmHg após estudo anterior. Idade média de 56,9 anos, maioria de caucasianos. Duas semanas iniciais com anlodipino 2,5 mg mais valsartana 160 mg. Não randomizados. n = 403.
Substâncias em estudo	Anlodipino 5 mg mais valsartana 320 mg. Teste de sustentação de controle de PA após tratamento em estudo anterior.
Resultados avaliados	Avaliação durante 54 semanas. Avaliação de redução de PA sustentada em relação ao basal e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Foram obtidas reduções médias de PAD de 17,0 e de PAS de 24,2 mmHg ao final. Níveis semelhantes a estes foram sustentados desde a segunda semana. Houve edema periférico em apenas 1,2% dos pacientes e nenhuma morte.

Interpretação: Observou-se que em pacientes hipertensos previamente controlados com outras doses das mesmas substâncias em monoterapia ou em combinação em estudo anterior, a combinação de anlodipino 5 mg mais valsartana 320 mg mantém o controle pressórico a longo prazo, desde as primeiras semanas. Possivelmente, a redução da dose de anlodipino (em relação à média do estudo principal) resultou na diminuição de edema periférico, mais uma vantagem para a adesão ao tratamento a longo prazo e sustentação de níveis ideais de PA.

**Estudo 1.7<sup>23</sup>**

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, que mantiveram PAD entre 90 e 110 mmHg após 4 semanas sob valsartana 160 mg. Idade média de 54,6 anos. Randomizado. Duplo-cego. n = 947.
Substâncias em estudo	Anlodipino 50 mg mais valsartana 160 mg <i>versus</i> anlodipino 10 mg mais valsartana 160 mg <i>versus</i> valsartana 160 mg (monoterapia). Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Avaliação após oito semanas da redução de PAS e PAD. Efeitos adversos.
Resultados obtidos	Houve maiores reduções de PAS/PAD nas combinações (10/160 mg, 5/160 mg) que em monoterapia: 14,3/11,5 mmHg, 12,2/9,6 mmHg, 8,3/6,7 mmHg, respectivamente, (p < 0,0001). Diferenças significativas também foram observadas para as taxas de resposta (PAD < 90 mmHg): 81, 68 e 57%, respectivamente. Maiores respostas se deram em pacientes acima de 65 anos. Edema periférico, respectivamente em 9,1, 0,9 e 1,3% dos pacientes.

Interpretação: Este estudo reforça a hipótese da superioridade da adição de bloqueador de canais de cálcio em pacientes que não atingem PA ideal somente com bloqueio do sistema renina angiotensina com valsartana, especialmente idosos. Mostra ainda que dose de anlodipino de 10 mg combinada com valsartana 160 mg tem maior efeito para alcance de níveis ideais de PA que a de 5 mg combinada; porém, na dose mais alta houve aumento do edema periférico e maior interrupção do tratamento. Tais informações sugerem preferência por combinação com menor dose de anlodipino e avaliação de risco-benefício do aumento da dose em casos mais resistentes.

**Estudo 1.8<sup>24</sup>**

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, sem controle, após 4 semanas sob 5 mg de anlodipino. n = 393.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino mais valsartana 5/80 mg, depois 10/160 mg <i>versus</i> combinação de anlodipino mais atenolol 5/50 mg, depois 10/100 mg. Teste de redução de PA central e impacto na pressão e velocidade de pulsos arteriais.
Resultados avaliados	Avaliação após 24 semanas. Medidas de PAS central, pressão de pulso ajustada à frequência cardíaca e velocidade de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral.

Resultados obtidos	Houve redução média de PAS central na combinação com valsartana de 13,7 mmHg <i>versus</i> 9,7 mmHg com atenolol, diferença de 4 mmHg, p < 0,0001. Foi observada redução de pressão de pulso ajustada significativa na combinação com valsartana. Não houve diferença de velocidade de onda de pulso e de PA braquial entre os dois grupos.
--------------------	---

Interpretação: A adição de bloqueador de receptor de angiotensina II ao bloqueador do canal de cálcio (anlodipino) foi mais eficaz que o betabloqueador (atenolol), a despeito de resultados similares em redução de PA braquial, no controle da PA central e da pressão de pulso.

**2. ESTUDOS COM USO DE NIFEDIPINO GITS (SISTEMA TERAPÊUTICO GASTRINTESTINAL) (TABELA 2)****Estudo 2.1<sup>25</sup>**

Condições iniciais	Pacientes com doença coronariana estável. Em pacientes sob angiografia coronariana, medida de diâmetro de coronária sem lesão significativa, sob ação de acetilcolina. Pacientes randomizados no pico de tratamento com estatina, estudo duplo-cego (redesenho após retirada de cerivastatina do mercado). n = 226.
Substâncias em estudo	Nifedipino (GITS) 30 – 60 mg <i>versus</i> placebo. Teste de relação da função endotelial com volume de placas de aterosclerose em dois anos.
Resultados avaliados	Avaliação após 18 a 24 meses. Avaliação da PA, colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL; medidas de diâmetro de coronária no início do estudo e de aumento de volume de placas por ultrassom intracoronário.
Resultados obtidos	Em comparação com placebo, houve redução de PA de 5,8/2,1 mmHg (p < 0,0001), colesterol total e LDL reduzidos, porém sem diferença significativa para placebo, mas aumento de HDL de 3,5 mg/dL (p = 0,026). Registrou-se redução de 13,9% de constrição à acetilcolina na coronária estudada ( <i>versus</i> placebo com redução de 7,7%, p < 0,0088). Observou-se aumento do volume da placa de 1,0% para nifedipino GITS e de 1,9% para placebo, diferença não significativa estatisticamente.

Interpretação: A redução significativa de vasoconstrição coronariana no braço nifedipino GITS sugere melhora da função endotelial. A redução de PA no grupo nifedipino GITS já era esperada.

**Estudo 2.2**

Condições iniciais	Pacientes com PA > 149/94 mmHg ou PAS > 160 mmHg, de 55 a 80 anos, e com pelo menos mais um fator de risco cardiovascular. Titulação adicional, quando necessária, com dobro de dose da mesma substância ou adição de medicamentos de outra classe. Atenolol e enalapril foram adicionados quando necessário. Randomizado; duplo-cego. n = 6.321 (Europa e Israel).
Substâncias em estudo	Nifedipino GITS 30 mg <i>versus</i> combinação de amilorida e hidroclorotiazida (2,5/25,0 mg). Teste de relação com eventos cardiovasculares.
Resultados avaliados	Avaliação de seguimento por 51 meses. Avaliação na incidência de desfechos cardiovasculares combinados: morte cardiovascular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC.

Resultados obtidos	Ocorreram eventos em 6,3% dos pacientes sob nifedipino GITS e 5,8% sob os diuréticos, sendo a diferença geral não significativa estatisticamente, mas com redução de cerca de 35% do esperado. Nestes pacientes, houve 0,5% de infarto fatal no grupo nifedipino GITS contra 0,2% ( $p = 0,017$ ) e 0,8% de insuficiência cardíaca não fatal contra 0,3% ( $p = 0,028$ ). Registrou-se 8% de desistência devido a edema periférico sob nifedipino GITS ( $p < 0,0001$ ), porém eventos mais graves ocorreram no braço dos diuréticos ( $p = 0,02$ ). A redução da PA foi semelhante.
--------------------	--

Interpretação: Ambos os tratamentos provocaram cerca de 35% de redução na taxa esperada de eventos sem diferença significativa entre os grupos para o desfecho combinado. Os tratamentos não diferiram em prevenção dos eventos estudados, mas diferenças estatisticamente significativas em infarto fatal e insuficiência cardíaca sob nifedipino GITS sugerem necessidade de mais avaliação da relação da substância com esses eventos; ou, ainda, como explicado no estudo, pode ocorrer mascaramento ou atraso da insuficiência cardíaca com diuréticos. Há diferenças de tolerabilidade, principalmente afetando a adesão ao tratamento com nifedipino GITS, porém eventos menos graves ocorreram sob esta substância. A escolha da melhor dessas opções para a redução da PA pode ser feita com base em resposta individual. A maior incidência de eventos em Israel não foi explicada. Maior proteção para insuficiência cardíaca (IC) no grupo diuréticos pode ser explicada pela redução da volemia e possível retardo na evolução da doença.

### Estudo 2.3<sup>26</sup>

Condições iniciais	Pacientes com doença coronariana moderada sem angioplastia ou revascularização programada (mas podendo ter prévias) e pelo menos um fator de risco cardiovascular, submetidos à arteriografia de coronárias. Foram selecionados aqueles com maioria de segmentos normais (para facilitar avaliação futura de lesões formadas). Idade até 65 anos. Contagem e avaliação prévias de gravidade de lesões. Randomizados por centro de pesquisa. $n = 348$ .
Substâncias em estudo	Nifedipino GITS 80 mg a partir da 16ª semana (progressão desde 5 mg) <i>versus</i> placebo. Teste de relação com progressão, regressão ou formação de lesões coronarianas (lesões distribuídas igualmente entre os grupos).
Resultados avaliados	Seguimento médio de 4,9 anos. Avaliação de ocorrência de insuficiência cardíaca, AVC, intervenção coronariana (angiografia, angioplastia, revascularização). Comparação com resposta de PA ajustada após duas semanas de tratamento.
Resultados obtidos	A adição de nifedipino GITS antes da análise ajustada para o controle da PA, mostrou redução de 28% de AVC debilitante, 30% de qualquer AVC, 30% de insuficiência cardíaca, 17% de angiografia coronariana e 22% de revascularização miocárdica. Após o ajuste, houve redução de 28% em qualquer AVC e de 21% em revascularização miocárdica, com aumento de 32% em revascularização periférica (contra 26% na análise anterior, sem significância estatística).

Interpretação: O objetivo do estudo foi pesquisar a associação da redução de PA com risco cardiovascular em pacientes com angina estável. No grupo com adição de nifedipino GITS foram demonstradas reduções importantes de AVC, insuficiência cardíaca e intervenções coronarianas. A redução nos desfechos cardiovasculares foi independente da redução na PA. Porém, a correlação dessas reduções com resposta a tratamento anti-hipertensivo não foi estatisticamente demonstrada, pois as duas diferenças de respostas significativas estatisticamente (qualquer AVC/acidente isquêmico transitório — AIT e revascularização miocárdica, antes e depois do ajuste para resposta de PA) foram pouco relevantes (2% e nula, respectivamente). Assim, somente é possível deduzir que a resposta de PA não foi acompanhada de redução de risco para esses dois eventos. O estudo, no entanto, reafirma a redução de risco cardiovascular (com aumento apenas de revascularização periférica para o grupo ajustado de resposta de PA) com a adição de nifedipino GITS a substâncias de outras classes no tratamento de pacientes com angina estável.

### Estudo 2.4<sup>27</sup>

Condições iniciais	Subanálise do ensaio clínico ACTION. Pacientes com mais de 35 anos, com angina estável, sem insuficiência cardíaca, hipertensão incontrolável ou hipotensão. Randomizados. Duplo-cego. $n = 7.287$ .
Substâncias em estudo	Nifedipino GITS 30 – 60 mg, adicionada a uso de substâncias de outras classes para tratamento de angina estável, <i>versus</i> adição de placebo. Teste de relação de redução de PA com redução de eventos cardiovasculares.
Resultados avaliados	Avaliação em análise por intenção de tratar no seguimento de 4,9 anos do estudo ACTION. Avaliação de redução de PA. Avaliação de eventos cardiovasculares: insuficiência cardíaca, AVC, intervenção coronariana (angiografia, angioplastia, revascularização).

Resultados obtidos	No grupo 1, os dados obtidos não alcançaram significância estatística. No grupo 2, observou-se diferença média de PAS de 4,1 e de PAD de 2,8 mmHg entre os grupos, mas sem significância estatística; houve significância, porém, para redução de 48% em AVC debilitante ( $p < 0,02$ ) e de 14% em angiocoronariografia ( $p < 0,05$ ). No grupo 3 houve redução adicional de PAS/PAD de 1,7/1,2 mmHg, $p < 0,02$ , redução em qualquer evento cardiovascular de 22%, em insuficiência cardíaca recente de 53% e em AVC debilitante de 45% (todas significativas).
--------------------	---

Interpretação: Os resultados no subgrupo 2 mostram que adição de nifedipino GITS, para pacientes com angina estável em tratamento com aquelas características do grupo, é possivelmente bastante benéfica, reduzindo a PA de forma mais intensa e, por este ou outros mecanismos, diminuindo também a incidência de AVC e a necessidade de nova angiografia de coronárias. No grupo 3, a característica de base da amostra, com pacientes com mais risco cardiovascular recebendo bloqueador de receptor de angiotensina II, compromete os resultados.

## 3. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS COMBINAÇÕES ANLODIPINO MAIS VALSARTANA E NIFEDIPINO GITS MAIS VALSARTANA

### Estudo 3.1<sup>28</sup>

Condições iniciais	Pacientes com hipertensão essencial (PAS > 159 ou PAD > 99 mmHg para os nunca tratados, e PAS > 149 ou PAD > 94 mmHg para os já tratados). Excluídos os pacientes com PA > 200/120 mmHg e comorbidades cardiovasculares ou metabólicas graves. Idade de 25 a 79 anos. Randomizado, duplo-cego. $n = 505$ .
Substâncias em estudo	Anlodipino mais valsartana <i>versus</i> nifedipino GITS mais valsartana, a partir de monoterapia com nifedipino GITS ou anlodipino. Decisão de mudança de regime (dose) a cada quatro semanas, se nível de PA fosse insatisfatório. Braço nifedipino GITS: 20 mg; 20/40 mg; 40/40 mg; 40/80 mg. Braço anlodipino: 2,5 mg; 2,5/40,0 mg; 5,0/40,0 mg; 5,0/80,0 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Avaliação após 16 semanas. Avaliação de resposta satisfatória de PA e medidas de PAS e PAD. Alvos satisfatórios: abaixo de 130/85 mmHg para 25 – 59 anos; 140/90 mmHg para 60 – 69 anos; 150/90 mmHg para 70 – 79 anos. Avaliação de efeitos adversos.
Resultados obtidos	A redução de PA foi maior ( $p < 0,01$ ) nos grupos sob nifedipino GITS do que naqueles sob anlodipino (reduções médias respectivas de 34 e 20 mmHg em PAS e 27 e 15 mmHg em PAD). A resposta de PA foi mais satisfatória com nifedipino GITS, 61,2%, do que com anlodipino, 34,6% ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas em efeitos adversos, segundo os autores e 14,0% dos pacientes permaneceram em monoterapia com nifedipino GITS, sendo somente 6,8% com anlodipino; 23,0% progrediram para regime de mais altas doses com nifedipino GITS e, com anlodipino, esse percentual chegou a 38,6%.

Interpretação: O estudo corrobora a hipótese de que monoterapia com bloqueador de canais de cálcio é inferior à terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio com bloqueador de receptor de angiotensina II, para tratamento da hipertensão. Indica ainda maior redução de PA com nifedipino GITS que com anlodipino, quando em associação com valsartana, em níveis comparáveis de doses (baixa-baixa, alta-alta) nessas combinações. Não relata diferença significativa de tolerabilidade, mostrando perfil de segurança aceitável em ambos os braços do estudo.

## DISCUSSÃO DA SITUAÇÃO-PROBLEMA APÓS ANÁLISE DOS ESTUDOS

A opção por uma dentre as terapias anti-hipertensivas disponíveis depende, principalmente, de variáveis de resultados como eficácia anti-hipertensiva, prevenção de risco de eventos cardiovasculares futuros e efeitos adversos. Duas delas — eficácia anti-hipertensiva e efeitos adversos — parecem ter correlação positiva estreita com a dose de cada substância em uso.

A eficácia anti-hipertensiva também se correlaciona com a quantidade de sistemas e subsistemas fisiológicos em que se dá a intervenção farmacológica. Fato este que favorece a indicação do uso de medicamentos de diferentes classes em combinação.

Devido à ocorrência de efeitos adversos ser, em grande parte, também dose-dependente, o uso de substâncias de diferentes classes em combinação pode facilitar a administração de doses mais baixas de cada medicamento da combinação, reduzindo, assim, os riscos de efeitos adversos e consequente aumento na adesão ao tratamento.

Embora esteja bem estabelecido que a redução de risco de eventos cardiovasculares tem relação direta com a diminuição de níveis de pressão arterial, não é descartável que outros mecanismos também possam estar adicionalmente envolvidos, contribuindo para a diminuição de risco em menor ou maior proporção. Os estudos analisados acima indicam que, em alguns casos, houve diferença de reduções de risco

**Tabela 1.** Estudos de uso de anlodipino.

Desenho	Medicamentos estudados	Resultados avaliados
1.1 <sup>17</sup> Pressão arterial diastólica entre 110 e 120 mmHg n = 130	Anlodipino mais valsartana <i>versus</i> Lisinopril e Hidroclorotiazida	Eficácia Evento adverso
1.2 <sup>18</sup> Hipertensão moderada n = 1.250	Diferentes doses da associação <i>versus</i> monoterapia	Eficácia Evento adverso
1.3 <sup>19</sup> Hipertensos mal controlados n = 105	Felodipino e Ramipril <i>versus</i> Anlodipino e Valsartana	Eficácia
1.4 <sup>20</sup> Hipertensos mal controlados com monoterapia n = 894	Valsartana 160 + Anlodipino 05 <i>versus</i> Valsartana 160 + Anlodipino 10	Eficácia Eventos adversos
1.5 <sup>21</sup> Hipertensos mal controlados com Anlodipino ou Felodipino n = 181	Valsartana e Anlodipino Eventos adversos	Eficácia
1.6 <sup>22</sup> Hipertensos leves e moderados mal controlados com Valsartana 160 e Anlodipino 2,5 n = 403	Ajuste da dose para Valsartana 320 e Anlodipino 5	Eficácia Eventos adversos
1.7 <sup>23</sup> Pressão arterial diastólica entre 90 e 110 mmHg após 4 semanas de valsartana 160	Combinação de Valsartana 160 com Anlodipino 5 ou 10	Eficácia Eventos adversos
1.8 <sup>24</sup> Pacientes mal controlados após 4 semanas de anlodipino 5 Velocidade de onda n = 393	Combinação de Valsartana e Anlodipino <i>versus</i> Anlodipino e Atenolol de pulso	Pressão arterial central

**Tabela 2.** Estudos de uso de nifedipino GITS.

Desenho	Medicamentos estudados	Resultados avaliados
2.1 <sup>25</sup> Doença coronária estável em uso de estatina n = 226	Nifedipino GITS 30 ou 60 mg <i>versus</i> placebo	Volume da placa coronária por ultrassom intravascular
2.2 Hipertensão estágio 01 e 02 com outros fatores de risco cardiovasculares associados n = 6.321	Nifedipino GITS <i>versus</i> Amilorida 2,5 e Hidroclorotiazida 25	Desfechos cardiovasculares
2.3 <sup>26</sup> Pacientes com Angina estável Subanálise do estudo ACTION <i>versus</i> placebo n = 7.287	Nifedipino GITS 30-60	Eficácia Desfechos cardiovasculares
2.4 <sup>27</sup> Subanálise do estudo ACTION em pacientes com e sem o uso de BRA.	Nifedipino GITS <i>versus</i> placebo	Eficácia Desfechos cardiovasculares

BRA: bloqueadores do sistema renina angiotensina

cardiovascular de eventos específicos independentemente de diferença na redução de pressão arterial.

Eles ainda mostram que os hipertensos resistentes podem ter especial benefício com o uso de terapia combinada ou com modificação desta. Hipertensos de elevado risco cardiovascular, que precisam de redução mais agressiva de pressão arterial e manejo mais cuidadoso dos efeitos adversos também constituem uma opção para a estratégia terapêutica de combinação medicamentosa.

Além disso, a adição de bloqueador de canais de cálcio ao bloqueador de receptor de angiotensina II é benéfica para otimizar a redução e o controle da PA e também a redução dos desfechos cardiovasculares. A associação parece ter perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, e o risco de efeitos adversos pode ser ajustado em função de ajuste de dose, por ser, em grande parte, dose-dependente. Outro aspecto interessante da combinação de medicamentos dessas duas classes é a teoria de que o uso de bloqueador de receptor angiotensina II, por meio de dilatação venular, reduz a pressão hidrostática que facilita o edema periférico, contrabalançando, assim, o principal efeito adverso do uso de bloqueador de canais de cálcio.

As subanálises do estudo ACTION reforçam a hipótese de que adição de nifedipino GITS contribui para a redução de risco de eventos cardiovasculares específicos em pacientes com angina estável sob terapia medicamentosa considerada ótima e sob bloqueio do sistema renina angiotensina, e nos com hipertensão sistólica isolada. Tais benefícios podem ser não exclusivamente atribuídos ao efeito hipotensor do tratamento.

A comparação de eficácia anti-hipertensiva, redução de risco cardiovascular e efeitos adversos, entre as combinações anlodipino mais valsartana e nifedipino GITS mais valsartana, mostra maior eficácia da combinação com nifedipino GITS, menor proporção de progressão de doses com esta substância e que não há diferenças de tolerabilidade e segurança entre elas.<sup>28</sup>

As limitações dos estudos mencionados acima referem-se principalmente às diferentes condições basais das amostras estudadas e, em alguns casos, ao número n de pacientes estudados. A primeira limitação é de fundamental importância, pois impede a análise dos resultados por meio de agregação estatística válida, além de, em determinados casos, invalidar grupos de resultados do próprio estudo, como descrito em algumas das interpretações.

## CONCLUSÃO

Sem deixar de considerar as limitações inerentes a cada estudo analisado, os resultados reforçam a tese de que terapia combinada com anti-hipertensivos é mais eficaz para controle adequado de pressão arterial e redução de risco de eventos cardiovasculares. Além disso, a soma de ações em diferentes sítios fisiológicos permite uso de doses menores, com consequente redução de risco de efeitos adversos e de descontinuidade de tratamento. A associação dos bloqueadores de canais de cálcio com medicamentos que atuam bloqueando o sistema renina angiotensina constitui uma excelente opção para o tratamento e controle da hipertensão arterial.<sup>29</sup>

## REFERÊNCIAS

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – VI DBHA. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17:1-64.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70.
- Jardim PCBV, Gondim MRP, Monego ET, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):452.
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6.
- Daugherty SL, Masoudi FA, Ellis JL, et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. *J Hypertens*. 2011;29(5):1005-11.

8. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Prevalence of hypertension in Hispanic and non-Hispanic white populations. *Hypertension*. 2002;39(2):203-8.
9. Zhao D, Qi Y, Zheng Z, et al. Dietary factors associated with hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(8):456-65.
10. Kumada M, Lkhaqvasuren M, Utsumi N, et al. Genetic heterogeneity in a susceptible region for essential hypertension among demographically different local populations in Japan. *Community Genetics*. 2008;11(3):150-9.
11. Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press*. 2007;16(1):13-9.
12. Messerli FH; Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1827-34.
13. Arima H. Blood pressure-lowering treatment for primary and secondary prevention of different types of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):627-36.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):754-62.
15. Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ*. 2011.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
17. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(2):279-89.
18. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(4):563-80.
19. Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl*. 2008;2:13-21.
20. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(3):185-94.
21. Brachmann J, Ansari A, Mahla G, Handrock R, Klebs S. Effective and safe reduction of blood pressure with the combination of amlodipine 5 mg and valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by calcium channel blocker monotherapy. *Adv Ther*. 2008;25(5):399-411.
22. Philipp T, Glazer RD, Zhao Y, Pospiech R. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):187-93.
23. Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, et al. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):315-24.
24. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22.
25. Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1590-7.
26. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366-72.
27. Lubsen J, Vokó Z, Poole-Wilson PA, Kirwan BA, de Brouwer S. Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(7):720-6.
28. Saito I, Fujikawa K, Saruta T. Cost-effectiveness analysis: controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1399-405.
29. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2011;13(3):146-54.

# Relevância do polimorfismo inserção/deleção para enzima conversora da angiotensina em casuística brasileira com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda

*Relevance of insertion/deletion polymorphism for angiotensin converting enzyme in Brazilian patients with hypertension and left ventricular hypertrophy*

Dorotéia Rossi Silva Souza<sup>1</sup>, Gleison Juliano da Silva Russeff<sup>2</sup>, Renan Oliveira Vaz-de-Melo<sup>2</sup>, Marcela Augusta de Souza Pinhel<sup>1</sup>, José Fernando Vilela-Martin<sup>2</sup>

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo atual, sendo a hipertensão arterial a mais prevalente delas e o principal fator de risco para complicações. Entre elas, destaca-se a hipertrofia ventricular esquerda, que também é considerada uma adaptação à sobrecarga de pressão representada pela hipertensão. Polimorfismo genético inserção/deleção (I/D) para enzima conversora da angiotensina I (ECA) tem sido relacionado a complicações, constituindo-se fator de risco independente para o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo em indivíduos hipertensos, incluindo a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Este estudo teve como objetivos analisar a influência do polimorfismo I/D da ECA no perfil lipídico e na presença ou ausência de HVE em pacientes hipertensos. Foram estudados 42 indivíduos hipertensos com HVE (G1) e 61 indivíduos hipertensos sem a hipertrofia (G2), com média de idade semelhante entre os dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa. O índice de massa ventricular esquerda foi  $1,82 \pm 0,20$  g/m<sup>2</sup> e  $1,74 \pm 0,20$  g/m<sup>2</sup> ( $p = 0,03$ ) para os grupos G1 e G2, respectivamente. Indivíduos com e sem HVE apresentaram maior prevalência do alelo D e do genótipo ID. Não houve associação entre perfil lipídico, polimorfismo da ECA e HVE. Pacientes com HVE portadores do genótipo DD representam um subgrupo com índices de risco de Castelli elevados, mostrando desvantagem em relação aos demais genótipos.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; polimorfismo genético; lipídeos.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the world today. Hypertension is the most prevalent cardiovascular disease and the main risk factor for complications. Among them stands out left ventricular hypertrophy (LVH), which is also regarded as an adaptation to pressure overload represented by hypertension. Genetic polymorphism insertion/deletion (I/D) to angiotensin I converting enzyme (ACE) has been linked to complications, thus becoming an independent risk factor for the development of target organ damage in hypertensive subjects, including LVH. This study aimed to analyze the influence of I/D polymorphism of the ACE in the lipid profile and the presence or absence of LVH in hypertensive patients. We studied 42 hypertensive patients with LVH (G1) and 61 hypertensive patients without LVH (G2). The left ventricular mass index was  $1.82 \pm 0.2$  and  $1.74 \pm 0.2$  g/m<sup>2</sup> g/m<sup>2</sup> ( $p = 0.03$ ) for G1 and G2, respectively. Individuals with and without LVH had a higher prevalence of the D allele and genotype ID. There was no association between lipid profile, ACE polymorphism and LVH. Patients with LVH carrying the DD genotype represent a subgroup with high Castelli risk, showing a disadvantage compared with other genotypes.

## KEYWORDS

Hypertension; polymorphism, genetic; lipids.

Recebido em: 28/03/2013 Aprovado em: 15/04/2013

<sup>1</sup>Departamento de Biologia Molecular, Núcleo de Pesquisa em Bioquímica e Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina I, Clínica de Hipertensão da FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: José Fernando Vilela-Martin – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.416 – São Pedro – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde,<sup>1</sup> as doenças cardiovasculares continuarão sendo a principal causa de morte até 2020 e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) o maior fator de risco para infarto do miocárdio e doenças cerebrovasculares. Entre as adaptações sofridas pelo organismo para suportar a sobrecarga crônica de pressão, encontra-se a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), condição associada à maior morbidade e mortalidade nos seus portadores.<sup>2</sup>

Dentre as variantes genéticas associadas à HAS, o polimorfismo inserção/deleção (I/D) para enzima conversora da angiotensina I (ECA) tem sido relacionado a complicações, com destaque para o alelo D, que pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo em indivíduos com HAS.<sup>3</sup> A ECA, cujo gene com 23 exons se encontra mapeado no cromossomo humano 17q2, é constituída por 1.306 aminoácidos e tem peso molecular de 149.714 Da.<sup>4</sup> O seu polimorfismo I/D consiste na presença (I) ou ausência (D) de uma sequência *alu* de 287 pares de bases no intron 16 do gene humano.<sup>5</sup>

A associação entre polimorfismo I/D e HAS apresenta diversos resultados,<sup>6</sup> como também acontece em relação à presença de HVE.<sup>7,8</sup> Em razão dessa polêmica em torno da distribuição dos alelos da ECA em pacientes com HAS e HVE nas diversas populações, este estudo teve como objetivos analisar frequências alélicas e genotípicas dos genes para ECA e sua influência em casuística brasileira com HAS com ou sem HVE, como também sua relação com perfil lipídico nesses pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 103 indivíduos incluindo 42 pacientes com HAS e HVE (G1) e 61 pacientes com HAS sem HVE (G2). Consideraram-se hipertensos indivíduos com valores da pressão arterial sistólica e diastólica iguais ou superiores a 140/90 mmHg,<sup>9</sup> respectivamente, ou submetidos a tratamento para hipertensão, com diagnóstico de HAS há pelo menos três anos. Foram excluídos pacientes com glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL, *diabetes mellitus*, doenças hepáticas, insuficiência renal crônica (creatinina  $> 1,4$  mg%), obesidade mórbida [índice massa corpórea (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>], valvulopatias e outras cardiopatias de origem não hipertensiva, além daqueles em uso de drogas hipolipemiantes. Todos os pacientes foram informados deste estudo e dele participaram mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O exame ecocardiográfico foi utilizado para constatação da presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Foram aferidos valores de peso e altura para cálculo do IMC [IMC = peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] e área de superfície

corpórea (SC) pela fórmula de DuBois (SC = 0,0001 x 71,84 x peso-kg<sup>0,425</sup> x altura-metros<sup>0,725</sup>).<sup>10</sup> As medidas de massa ventricular esquerda (MVE) foram calculadas pela fórmula de Devereux modificada.<sup>11,12</sup> Para o diagnóstico de HVE, foi realizado cálculo do índice de massa ventricular (IMV) pela divisão de MVE por SC em indivíduos com IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, cujo limite de normalidade para hipertrofia considerado foi 134 g/m<sup>2</sup> para homens e 110 g/m<sup>2</sup> para mulheres.<sup>13</sup> Em indivíduos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, foi calculado o IMV pela divisão do valor de MVE por altura elevada ao expoente 2,7, cujo limite de normalidade para hipertrofia considerado foi 49,2 g/m<sup>2,7</sup> para homens e 46,7 g/m<sup>2,7</sup> para mulheres.<sup>14</sup>

Incluíram-se no perfil lipídico valores de colesterol total (CT), fração de colesterol de lipoproteínas de alta (HDLc), baixa (LDLc) e muita baixa densidade (VLDLc) e triglicérides (TG), considerando os valores de normalidade propostos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia,<sup>15</sup> além dos índices de Castelli I (CT/HDLc) e II (LDLc/HDLc), indicadores de risco para doença arterial coronária.<sup>16</sup>

O DNA genômico foi extraído de leucócitos de sangue periférico coletado com ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA).<sup>17</sup> Os segmentos polimórficos dos genes para ECA foram amplificados pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). Para o estudo comparativo entre os grupos, considerando-se a distribuição dos alelos, genótipos e perfil lipídico, aplicou-se o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney e foi admitido erro  $\alpha$  de 5% com nível de significância  $p < 0,05$ .

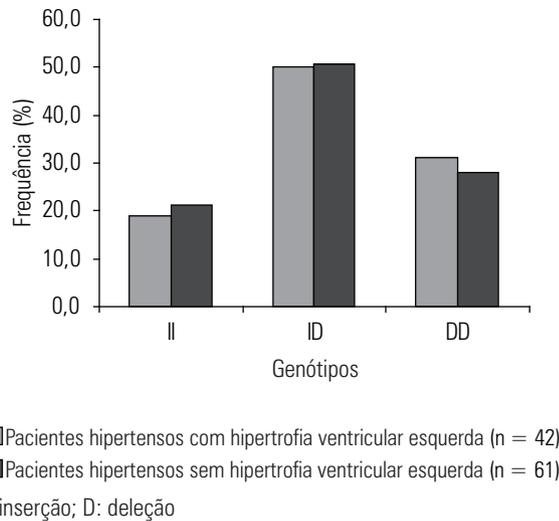
## RESULTADOS

Caracterizaram os grupos G1 e G2 valores de massa ventricular esquerda (228,3  $\pm$  43,4 e 158,1  $\pm$  35,9 g;  $p < 0,0001$ ) e do índice de massa ventricular, com uso da superfície corpórea (G1: 1,82  $\pm$  0,2 g/m<sup>2</sup>; G2: 1,74  $\pm$  0,2 g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,03$ ) ou da altura (G1: 1,62  $\pm$  0,09 m; G2: 1,62  $\pm$  0,08 m;  $p = 0,95$ ), considerando-se IMC e sexo.

A média de idade mostrou-se semelhante entre os grupos G1 e G2 (59,9  $\pm$  11,5 e 57,1  $\pm$  15,0 anos respectivamente;  $p = 0,28$ ). Pacientes com HAS e HVE apresentaram valor médio para IMC (29,3  $\pm$  4,5 kg/m<sup>2</sup>) significativamente mais elevado ( $p = 0,0008$ ) comparado àqueles com HAS e sem HVE (26,4  $\pm$  3,4 kg/m<sup>2</sup>).

Houve prevalência do alelo D em pacientes hipertensos com (0,56) ou sem HVE (0,53) em relação ao alelo I, sem diferença significativa entre os grupos, o mesmo ocorrendo para os genótipos II, ID e DD (Figura 1).

O perfil lipídico é mostrado na Tabela 1, evidenciando valores acima dos limites recomendados em G1 e G2 para CT e LDLc, sem diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ).



**Figura 1.** Distribuição genotípica do polimorfismo inserção/deleção para a enzima conversora da angiotensina nos grupos de pacientes hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda.

**Tabela 1.** Caracterização do perfil lipídico em pacientes com hipertensão arterial com ou sem hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Perfil lipídico	Pacientes com hipertensão arterial com hipertrofia do ventrículo esquerdo (n = 42)	Pacientes com hipertensão arterial sem hipertrofia do ventrículo esquerdo (n = 61)	Valor p
CT (mg/dL)			0,71
Mediana	215	205	
Mínimo	133	121	
Máximo	378	299	
HDLc (mg/dL)			0,23
Mediana	44,5	42	
Mínimo	29	24	
Máximo	99	75	
LDLc (mg/dL)			0,95
Mediana	140	136	
Mínimo	71	54	
Máximo	287	232	
VLDLc (mg/dL)			0,95
Mediana	29	25	
Mínimo	10	8	
Máximo	76	126	
TG (mg/dL)			0,98
Mediana	146,5	126	
Mínimo	50	44	
Máximo	378	397	
Castelli I			0,43
Mediana	4,3	5,2	
Mínimo	2	2	
Máximo	9	9	
Castelli II			0,41
Mediana	2,6	3,2	
Mínimo	0,8	0,9	
Máximo	6,4	6,4	

O índice de risco de Castelli I apresentou valor maior que o recomendado apenas no grupo com HAS sem HVE (G2).

A Tabela 2 apresenta o perfil lipídico e sua associação com os genótipos para ECA. Notaram-se valores de mediana acima do recomendável para CT em todos os genótipos no G1, com destaque para DD (223 mg/dL) e em G2, exceto para portadores de DD (198 mg/dL). Níveis aumentados de LDLc foram detectados no G1, destacando-se o genótipo DD (146 mg/dL) e no G2 em portadores do genótipo II (147 mg/dL). Valores de mediana para HDLc variaram de 42 a 45 mg/dL em G1 e 40 a 42 mg/dL em G2. Já para TG, no limite recomendado, foram detectados em ambos os grupos e para todos os genótipos, exceto no G1 em portadores do genótipo DD (163 mg/dL). Não houve diferença significativa entre os valores do perfil lipídico, quando comparados os grupos com HAS com ou sem HVE ( $p > 0,05$ ).

A análise do índice de risco de Castelli mostrou no G1 valores elevados de CI e CII nos portadores do genótipo DD (5,7 e 3,9, respectivamente), significativamente elevados comparado a ID (4,5; 2,4, respectivamente;  $p = 0,03$  para ambas as análises), como também em relação aos genótipos com pelo menos um alelo I (4,5; 2,5;  $p = 0,04$ ;  $p = 0,02$ , respectivamente). No G2, valores elevados foram observados em portadores do genótipo II (5,7; 3,6, respectivamente), porém sem diferença significativa em relação aos demais genótipos (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Nesse estudo, o polimorfismo I/D para o gene da ECA não diferenciou pacientes hipertensos com e sem HVE. O perfil lipídico, embora com valores preferencialmente mais elevados nos pacientes hipertensos com HVE em relação aos sem, também não diferiu os grupos, assim como não se associou ao polimorfismo I/D, exceto nos índices de risco de Castelli em pacientes com HAS e HVE, os quais mostraram valores aumentados em portadores do genótipo DD, comparado ao ID.

Estudos têm apresentado resultados controversos quanto à associação do polimorfismo da ECA e à presença de HVE.<sup>7,8</sup> Brazhnik et al., em estudo de 123 indivíduos com HAS, não encontraram associação entre o polimorfismo I/D e a presença de HVE.<sup>7</sup> Por outro lado, Schunkert et al. verificaram que o genótipo DD seria um potencial marcador associado à presença de HVE, principalmente em homens.<sup>8</sup> Independente disso, o alelo D tem sido referido como fator de risco independente para o desenvolvimento da doença hipertensiva.<sup>3,18</sup> No entanto, no presente estudo foi detectada distribuição semelhante dos alelos I e D independente da presença (0,44 e 0,56, respectivamente) ou ausência de HVE (0,47 e 0,53, respectivamente),

**Tabela 2.** Valores de mediana para perfil lipídico de acordo com o polimorfismo I/D para enzima conversora da angiotensina I em pacientes com hipertensão arterial sistêmica com ou sem hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Perfil lipídico	Pacientes com hipertensão arterial com hipertrofia do ventrículo esquerdo – G1 (n = 42)					Pacientes com hipertensão arterial sem hipertrofia do ventrículo esquerdo – G2 (n = 61)				
	II	ID	DD	I_	D_	II	ID	DD	I_	D_
CT										
Mediana	207	204	223	204	218	215	206	198	209	203
Mínimo	133	151	165	133	151	157	121	155	121	121
Máximo	292	378	296	378	378	289	299	299	299	299
Valor p (G1 x G2)	0,75	0,95	0,30	0,81	0,48					
LDLc										
Mediana	137	117	146	130	140	147	132	139	134	135
Mínimo	84	71	91	71	71	110	54	77	54	54
Máximo	180	287	214	287	287	232	227	198	232	227
Valor p (G1 x G2)	0,24	0,93	0,36	0,45	0,57					
HDLc										
Mediana	42	45	43	45	44	40	43	40	42	42
Mínimo	31	30	29	30	29	28	24	28	24	24
Máximo	77	99	52	99	99	61	75	64	75	75
Valor p (G1 x G2)	0,86	0,23	0,90	0,16	0,29					
VLDLc										
Mediana	24	27	33	27	30	25	29	24	26	255
Mínimo	16	10	12	10	10	16	8	12	8	8
Máximo	76	60	51	76	60	55	126	79	126	126
Valor p (G1 x G2)	0,91	0,59	0,71	0,58	0,99					
TG										
Mediana	121	136	163	136	151	125	131	122	127	127
Mínimo	78	50	62	50	50	80	44	62	44	44
Máximo	378	253	257	378	257	276	373	697	373	397
Valor p (G1 x G2)	0,86	0,70	0,74	0,65	0,96					
Castelli I										
Mediana	4,6	4,5	5,7	4,5	4,6	5,7	4,7	5,1	5,3	5,0
Mínimo	2,5	2,3	3,2	2,3	2,3	3,2	2,0	3,4	2,0	2,0
Máximo	8,1	8,4	7,2	8,4	8,4	7,4	9,0	6,8	9,0	9,0
Valor p (G1 x G2)	0,50	0,37	0,24	0,19	0,73					
Castelli II										
Mediana	2,9	2,4	3,9	2,5	3,1	3,6	2,9	3,1	3,4	2,9
Mínimo	1,2	1,1	1,9	1,1	1,1	1,9	0,9	2,1	0,9	0,9
Máximo	5,0	6,4	5,2	6,4	6,4	5,8	6,4	4,9	6,4	6,4
Valor p (G1 x G2)	0,18	0,35	0,18	0,14	0,81					

valores estes concordantes com os observados na população em geral, cuja frequência do alelo D varia de 0,39 a 0,75.<sup>19,20</sup> Assim, há referência de distribuição de DD na população entre 12,3 e 41,5%, ID de 38,4 a 43,2% e II de 17,0 a 44,5%,<sup>20-22</sup> enquanto no presente estudo os valores foram 29,1; 50,5 e 20,4%, respectivamente.

Em contrapartida, Schunkert et al. encontraram associação significativa entre HVE e genótipo DD para ECA em indivíduos normotensos do sexo masculino com idade entre 45 e 59 anos (odds ratio = 2,63; IC95% 1,50 – 4,64; p < 0,001), o que não ocorreu para as mulheres.<sup>8</sup> No caso, os autores

sugeriram que o efeito do genótipo DD no desenvolvimento de HVE pode ter sido mais acentuado na ausência de outros fatores, como a HAS.

A propósito, estudos sugerem que variantes de genes do sistema renina-angiotensina, e não o polimorfismo I/D para o gene da ECA, são associados à HAS.<sup>7,21,23</sup> Esta pesquisa também analisou o perfil lipídico considerando o polimorfismo I/D para ECA, porém, sem encontrar evidência para a associação. Entretanto, há referência de frequência significativamente maior de genótipo DD em indivíduos saudáveis do sexo masculino associado à hiperlipidemia (39%) em relação ao perfil

lipídico recomendado (24%).<sup>24</sup> Além disso, o genótipo II parece conferir propensão para nível elevado de colesterol, mas sem associação com pressão arterial.<sup>25</sup> Todavia, detectou-se no presente estudo, entre os hipertensos com HVE, valores significativamente mais elevados para índices de risco de Castelli I e II em pacientes portadores do genótipo DD comparados àqueles com genótipo ID ou pelo menos um alelo I, sugerindo a presença de um subgrupo entre os pacientes com HVE, cujo estudo deve ser ampliado.

Nesta pesquisa, destaca-se também a importância do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) no diagnóstico da HVE, considerando-se a obesidade. Assim, em pacientes hipertensos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, o IMV foi calculado dividindo-se o valor da massa ventricular obtido pela fórmula de Devereux<sup>11</sup> modificada pela altura elevada ao expoente 2,7.<sup>14</sup> Nesses indivíduos, não se utilizou o denominador obtido pelo cálculo da superfície corpórea, por se tratar de elemento inversamente proporcional à massa ventricular, o que poderia levar à subestimativa da hipertrofia em obesos. Segundo Rosa et al., ao utilizar a superfície corpórea como denominador no cálculo do índice de massa ventricular, deixa-se de considerar o papel patológico à variável obesidade. Entretanto, ainda é possível erro de interpretação com relação ao exame ecocardiográfico, considerando-se que os valores de corte do IMVE são derivados de estudo de uma população norte-americana, cujo biótipo pode diferir de casuísticas brasileiras.<sup>26</sup>

Concluindo, a distribuição dos alelos e genótipos para ECA em pacientes com HAS não se associa à HVE e ao perfil lipídico. Entretanto, pacientes com HVE portadores do genótipo DD representam um subgrupo com índices elevados do risco de Castelli, mostrando desvantagem em relação aos demais genótipos.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Information about health topics: cardiovascular diseases. Available at: <http://www.who.int>
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy – the problem and possible solutions. *J Int Med Res.* 2005;33(Suppl 1):3A-11A.
- Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000;57(2):561-9.
- Garbers DL, Dubois SK. The molecular basis of hypertension. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:127-55.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-6.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Wittteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res.* 2006;98(9):1123-33.
- Brazhnik VA, Gorashko NM, Minushkina LO, et al. Polymorphic markers I/D and G7831A of angiotensin-I-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Kardiologija.* 2003;43(2):44-9.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1634-8.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
- Rosa EC, Moyses VA, Sesso RC, et al. Left ventricular hypertrophy evaluation in obese hypertensive patients: effect of left ventricular mass index criteria. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(4):341-51.
- Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. Hypertension.* 1998;32(6):989-97.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1251-60.
- IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Suppl 1):2-19.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986;256(20):2835-8.
- Gustincich S, Manfioletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques.* 1991;11(3):298-300.
- Liu Y, Qiu CC, Zhou WY, Zheng Y, Hou SQ. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in essential hypertension. *Chin Med J.* 1999;112:115-20.
- Sabbagh AS, Otrrock ZK, Mahfoud ZR, Zaatari GS, Mahfouz RA. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. *Mol Biol Rep.* 2007;34(1):47-52.
- Zhang Q, Shen ZX, Li HF, Cheng AB, Hou QX, Wu SL. The distribution of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and its relationship with essential hypertension. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2003;20(5):438-40.
- Castellano M, Glorioso N, Cusi D, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J Hypertens.* 2003;21(10):1853-60.
- Todoroki M, Minami J, Ishimitsu T, Ohruji M, Matsuoka H. Relation between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and blood pressure in Japanese male subjects. *J Hum Hypertens.* 2003;17(10):713-8.
- Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med.* 1996;334(16):1023-8.
- O'Malley JP, Maslen CL, Illingworth DR. Angiotensin-converting enzyme DD genotype and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;97(18):1780-3.
- Henriques JHS. Polimorfismo da apolipoproteína E e da enzima de conversão da angiotensina em índios Xakriaba [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2002. 91 p.
- Rosa EC, Moisés VA, Sesso RC, et al. Distribuição dos padrões de geometria cardíaca ao ecocardiograma na hipertensão essencial. Impacto de dois critérios de estratificação. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(5):355-61.

# Fibrodisplasia de artéria renal: causa de hipertensão refratária?

*Fibrodysplasia of renal artery: cause of refractory hypertension?*

Paula Freitas Martins Burgos<sup>1</sup>, Maria Teresa Nogueira Bombig<sup>2</sup>, Adriano H. Barbosa<sup>2</sup>,  
Yoná Afonso Francisco<sup>2</sup>, Fabiane Rosa Rezende H Marui<sup>3</sup>, Luigi Brollo<sup>2</sup>, Maria Cristina O. Izar<sup>2</sup>,  
Valdir Schwerk<sup>1</sup>, Francisco A. H. Fonseca<sup>2</sup>, Rui Póvoa<sup>4</sup>

## INTRODUÇÃO

A displasia fibromuscular das artérias é uma doença não inflamatória, não aterosclerótica que leva à estenose arterial, oclusão, aneurisma e/ou dissecção. As artérias mais frequentemente envolvidas são as renais (60 – 75%) e as carótidas internas; menos frequentemente as vertebrais, ilíacas, subclávias e artérias viscerais. O envolvimento de múltiplas artérias ocorre em aproximadamente 25% dos casos.<sup>1</sup>

As lesões fibrosas são classificadas em cinco categorias, baseadas nas camadas arteriais (íntima, média ou adventícia), conforme predomínio e composição das lesões. A fibrodisplasia medial é a lesão displásica mais comum, compreendendo 75 – 80% das lesões fibromusculares. Angiograficamente caracteriza-se pela aparência clássica de “colar de contas”, que se deve à teia fibromuscular alternada com dilatação aneurismática. A fibrodisplasia da íntima representa menos de 10% e é causada pela deposição de colágeno na íntima de forma circunferencial ou excêntrica. A lâmina elástica interna pode estar intacta, fragmentada ou duplicada — esta última especialmente na infância. Na fibrodisplasia perimedial, partes extensas da média — em especial outras zonas — são reparadas pelo colágeno, com espessamento irregular da média. O aspecto de “contas” está presente neste tipo, mas elas estão em menor número e menores do que na fibrodisplasia medial. A formação de aneurismas é incomum. A hiperplasia da média (1 – 2%) é causada pela hiperplasia do músculo liso sem fibrose e a hiperplasia periarterial, uma manifestação rara (< de 1%), é causada pela expansão da fibrose da adventícia; o colágeno prolonga-se adentro da gordura periarterial, acompanhando a inflamação. Esta pode estar associada com a fibrose retroperitoneal idiopática.<sup>2</sup>

A etiologia da fibrodisplasia muscular permanece desconhecida. Uma variedade de fatores podem estar implicados e incluem: predisposição genética com uma herança autossômica relatada em algumas famílias; influência hormonal, dada a predominância em mulheres na idade fértil; fatores mecânicos tais como estiramento das células musculares lisas e trauma da parede dos vasos sanguíneos; isquemia da parede do vaso sanguíneo devido à oclusão de fibrose da *vasa vasorum*.<sup>3</sup>

As manifestações da doença podem resultar de isquemia desencadeada pela estenose, dissecção espontânea e oclusão da maioria das artérias, ruptura de aneurismas e embolização intravascular de trombos proveniente de segmentos aneurismáticos. Contudo, a apresentação da doença pode variar de forma bastante ampla dependendo do segmento arterial atingido, extensão e grau da estenose e tipo de displasia fibromuscular. A condição pode ser assintomática ou descoberta por acaso ou, em sua forma extrema, pode apresentar-se como uma doença multisistêmica assemelhando-se à vasculite necrotizante. Ocasionalmente, associa-se a aneurismas que podem se romper.<sup>4,5</sup> As manifestações clínicas mais comuns são a hipertensão, os ataques isquêmicos transitórios e os acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Ocorrem, também, sintomas como cefaleia, vertigens, tonturas e zumbidos.<sup>1</sup>

As opções de tratamento para pacientes com fibrodisplasia de artéria renal incluem o tratamento clínico isolado, ou revascularização por angioplastia ou cirurgia.<sup>6</sup> Entretanto, independentemente de angioplastia, a hipertensão deverá ser bem controlada.<sup>7</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 46 anos, branca, solteira, comerciante, natural e procedente de Ouro Fino (MG), assintomática do ponto

Recebido em: 10/02/2013. Aprovado em: 13/02/2013.

Trabalho realizado no Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Médica(o) pós graduanda(o) do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Médicos assistentes da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Enfermeira pós graduanda do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Professor adjunto, Chefe do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Rui Póvoa – Setor de Cardiopatia Hipertensiva UNIFESP – Rua Pedro de Toledo, 276 – Vila Clementino – CEP: 04039-030, São Paulo (SP), Brasil – Email: rmspovoa@cardiol.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

de vista cardiovascular. Hipertensa diagnosticada há 6 meses, compareceu para consulta no setor referindo uso de 5 classes de anti-hipertensivos (indapamida(1x), losartana 100 mg(1x), metoprolol 100 mg(1x), nifedipino 20 mg(2x), espironolactona 25 mg(1x). Tinha história familiar de hipertensão e desconhecia antecedentes de coronariopatia. Negou diabetes e/ou dislipidemia. Referiu tabagismo de 20 anos/maço.

#### EXAME FÍSICO

BEG, orientada, eupneica, acianótica, anictérica, corada, hidratada.

Peso = 52 kg; altura = 1,55 m; IMC = 21,64; circunferência abdominal = 87cm

PA: 156 X 96 mm Hg

Pupilas isocrômicas e isocóricas com a paciente orientada no tempo e espaço. Ausência de estase jugular, carótidas normais à palpação. Ritmo cardíaco regular, FC = 75 bpm, sem sopros. Pulmões limpos, MV+, FR: 12 IRPM. Abdômen plano, depressível, RHAs presentes, ausência de sopros abdominais. Ausência de edemas periféricos e/ou alterações tróficas. Boa perfusão periférica. Fundo de olho normal (Tabela 1).

#### EXAMES COMPLEMENTARES

Rx de Tórax: dentro dos padrões da normalidade; ECG: Ritmo sinusal, com frequência cardíaca de 75 bpm, eixo dentro da normalidade e sem sinais de hipertrofia ventricular esquerda. Ecocardiograma transtorácico: AO = 30 mm; AE = 30 mm; VD = 20 mm; SIV = 10 mm; PPVE = 10 mm; DDVE = 40 mm; DSVE = 23 mm; FE = 0,74%; Fração de Enc = 42%; ERP = 0,50; IMVE 80,94 g/m<sup>2</sup>. Cavidades cardíacas com dimensões normais, índice de massa do VE

normal e espessura relativa aumentada, compatível com remodelamento concêntrico do VE, contratilidade dos ventrículos preservadas, refluxo valvar mitral mínimo, refluxo tricuspídeo de grau mínimo, não há sinais indiretos de hipertensão pulmonar, pericárdio sem alterações, arco aórtico sem particularidades. Ultrassonografia doppler de carótidas e vertebrais: artérias carótidas comuns, interna e externa de bom calibre, trajeto e espessura médio intimal preservados, no bulbo carotídeo notam-se placas ateromatosas parietais, algumas calcificadas, que não determinam alterações significativas na velocidade do pico sistólico, artérias vertebrais pérvias com fluxo ascendente, espessura médio intimal 0,07 mm à direita e de 0,09 mm à esquerda.

#### EVOLUÇÃO CLÍNICA

A paciente evoluiu com hipertensão de difícil controle. Iniciou-se investigação para lesões em órgãos-alvo e provável componente secundário no quadro hipertensivo, com ênfase na pesquisa de hipertensão renovascular.

Realizou-se ultrassonografia de rins e vias urinárias que se mostrou normal e doppler das artérias renais que mostrou estenose significativa da artéria renal direita, além de arteriografia das artérias renais, que exibiu fibrodisplasia muscular em terço médio da artéria renal direita (Figura 1).

Diante do diagnóstico angiográfico de fibrodisplasia de artéria renal, a paciente foi submetida a angioplastia da artéria renal direita. Evoluiu com melhora dos níveis pressóricos após a angioplastia convencional; porém, houve recidiva da

**Tabela 1.** Exames laboratoriais.

Exames laboratoriais	
Urina tipo I	Normal
Glicemia	98 mg/dL
Creatinina	0,6 mg/dL
Ácido úrico	6,7 mg/dL
Sódio	140 mmol/L
Potássio	4,5 mmol/L
Colesterol total	197 mg/dL
HDL	50 mg/dL
LDL	128 mg/dL
Triglicérides	96 mg/dL
Aspartato aminotransferase	14 U/L
Alanina aminotransferase	14 U/L
Gama glutamil transferase	16 U/L
T4L	1,8 ng/dL
TSH	1,27 uIU/mL
Plaquetas	269000 ul
Hemoglobina	15,6 g/dL
Hematócrito	46%



**Figura 1.** A angiografia convencional da artéria renal direita demonstra aparência característica de "colar de contas" no terço médio da artéria renal direita com áreas focais múltiplas de estenose. Em comparação, as artérias intrarrenais possuem aspecto normal.

hipertensão, mesmo mantendo-se esquema terapêutico otimizado, após aproximadamente três meses. Após angioplastia com implante de *stent* evoluiu com controle pressórico adequado. A arteriografia de controle evidenciou *stent* bem expandido cobrindo toda a área fibrodisplásica, sem lesão residual significativa, sinais de trombo ou dissecção, com bom fluxo distal e nefrograma normal.

Após alta hospitalar iniciou-se esquema de redução do número de medicamentos anti-hipertensivos, a paciente retornou em quatro semanas com níveis pressóricos dentro das metas preconizadas em uso de indapamida (1x), losartana 50 mg (2x). O controle pressórico a cada 3 meses foi adequado e após 18 meses a paciente permanece em acompanhamento ambulatorial medicada com indapamida e losartana 50 mg/dia e mantendo níveis pressóricos dentro das metas recomendadas. A concentração de creatinina plasmática e do potássio sérico está sendo monitorada a cada consulta. Exames de imagem têm sido realizados periodicamente.

## DISCUSSÃO

A hipertensão renovascular é uma das formas de hipertensão secundária mais comum e é causada por uma ou mais estenoses da artéria renal e/ou seus ramos. A etiologia mais prevalente é a aterosclerótica seguida pela displasia fibromuscular, sendo que as arterites, ateroembolia e fístulas possuem prevalência menor.<sup>8</sup> Não é facilmente reconhecível e há muito se sabe que a presença de doença renovascular, em si, não prova que esta lesão seja responsável pela hipertensão renovascular. Portanto, a investigação diagnóstica deve ser direcionada àqueles hipertensos que tenham múltiplas características sabidamente associadas à hipertensão renovascular. Quanto maior o número de indícios (história, exames físicos ou laboratoriais característicos da doença), mais extensa deve ser esta busca (Tabela 2).

A presença das características clínicas relacionadas na Tabela 2, encontradas em 5 – 10% de todos os hipertensos, indica a necessidade de uma triagem adequada para a hipertensão renovascular. O estudo propedêutico inicial, na maioria dos pacientes, deve ser não invasivo; um resultado positivo ou um quadro clínico muito forte pede exames confirmatórios mais definitivos.<sup>8</sup>

A hipertensão é a manifestação mais comum da fibrodisplasia da artéria renal. Uma redução na perfusão renal ativa o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que atua diretamente na excreção de sódio, atividade simpática, nas concentrações de prostaglandinas e na produção de óxido nítrico; o que, por sua vez, leva à hipertensão renovascular. A displasia fibromuscular deve ser suspeitada particularmente em mulheres abaixo de 50 anos quando ocorrer: hipertensão resistente, hipertensão

que se inicia antes de 35 anos, em mulheres que demandam investigação para causas secundárias de hipertensão (incluindo fibrodisplasia); elevação súbita da PA acima dos valores basais prévios; aumento da creatinina sérica  $\geq 0,5 - 1$  mg/dL [44 – 88 micromol/L] que ocorra após a introdução da terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) na ausência de redução excessiva na PA; ou sopro abdominal epigástrico sistólico/diastólico.<sup>6</sup>

Existem vários métodos de imagem não invasivos que podem ser usados para avaliar a fibrodisplasia da artéria renal e de outros leitos vasculares, tais como a ultrassonografia (US) *duplex*, angiotomografia ou a ressonância magnética.<sup>9</sup> O desempenho desses exames varia na dependência do envolvimento do leito vascular e da *expertise* da instituição.

O US *duplex* da artéria renal pode detectar velocidades elevadas de fluxo sanguíneo nas porções médias e distais da artéria.<sup>9</sup> A angiotomografia computadorizada multidetectora possui excelente acurácia diagnóstica para fibrodisplasia das principais artérias renais e pode desempenhar um papel maior no diagnóstico e acompanhamento da fibrodisplasia da artéria renal.<sup>10</sup>

O padrão-ouro para a avaliação da fibrodisplasia da artéria renal e outros leitos vasculares é a angiografia, e o aspecto angiográfico varia conforme as diferentes lesões patológicas.<sup>6</sup> Um gradiente de pressão em repouso  $> 10$  mmHg confirma que as lesões são significativas.

A angioplastia tem mostrado melhores resultados na redução da PA (pelo menos transitoriamente) em 60 – 70 % dos pacientes,

**Tabela 2.** Indícios clínicos para hipertensão renovascular.

História Clínica
Início da hipertensão antes de 30 ou depois de 50 anos de idade
Início súbito da hipertensão
Hipertensão grave ou resistente
Sintomas de doença aterosclerótica em outra parte
Antecedentes familiares negativos para hipertensão
Tabagismo
Piora da função renal com os inibidores da enzima conversora de angiotensina
Edema pulmonar recorrente “falso”
Exame
Sopros abdominais
Outros sopros
Alterações avançadas de fundo de olho
Laboratório
Aldosteronismo secundário
Renina plasmática elevada
Potássio baixo no sangue
Sódio baixo no sangue
Proteinúria, geralmente moderada
Creatinina elevada no sangue
Mais de 1,5 cm de diferença no tamanho dos rins pela sonografia

com a doença fibromuscular do que com a aterosclerose, da mesma forma que a cirurgia. A colocação de *stent* arterial pode reduzir a probabilidade de reestenose e tem sido cada vez mais utilizada como procedimento inicial para preservar a função renal.<sup>11</sup> Após angioplastia com implante de *stent*, a paciente evoluiu com controle pressórico adequado, confirmando a etiologia secundária renovascular para o quadro hipertensivo.

A principal razão para revascularização da artéria renal, por meio de angioplastia, é o controle da hipertensão. Parece, também, que pode ocorrer atraso ou prevenção de perda de massa renal, particularmente em pacientes com doença intimal ou perimedial, embora isso ainda não esteja bem estabelecido.

Independentemente da decisão de se realizar angioplastia, a PA deverá ser controlada adequadamente.<sup>7</sup> O uso de BRA tem sido cuidadosamente monitorado, já que a redução na TFG ou elevação do potássio plasmático pode ocorrer. Nesses pacientes com fibrodisplasia perimedial, a estenose da artéria renal e disfunção renal podem progredir apesar do bom controle pressórico. Assim, a paciente tem se submetido a dosagens periódicas de creatinina sérica, com exames de imagem.

A hipertensão é considerada curada ou melhorada (melhor controle pressórico ou uso de menor número de agentes anti-hipertensivos) após a revascularização da artéria renal (por meio de angioplastia ou cirurgia) numa grande proporção de pacientes com fibrodisplasia. A taxa de cura da hipertensão relatada varia de 20 – 85%, e na maioria dos pacientes há melhora,<sup>6</sup> podendo ser mais baixa se a fibrodisplasia afetar múltiplos leitos vasculares, ou se os vasos intrarrenais estiverem envolvidos. Em estudo de Luscher et al., a hipertensão foi curada após angioplastia em 62 *versus* 28% dos pacientes com fibrodisplasia renal unilateral, isolada *versus* fibrodisplasia sistêmica, respectivamente.<sup>12</sup> Além disso, quanto mais longa a duração da hipertensão, menor probabilidade de cura após revascularização.<sup>1</sup>

A angioplastia foi recomendada nesta paciente por se tratar de hipertensão de início recente, em paciente jovem, menos propensa a ter doença aterosclerótica, com o objetivo de curar a hipertensão ou reduzir significativamente o número de medicações anti-hipertensivas em uso.

A angioplastia tem se mostrado superior à cirurgia no manuseio da estenose significativa da artéria renal na fibrodisplasia, devido às taxas de técnicas bem-sucedidas quanto ao menor risco do procedimento. As taxas de sucesso para a angioplastia, relatadas pela angiografia, definiram em vários estudos estenoses residuais (estimadas visualmente) menores que 50%, variando de 83 a aproximadamente 100%.<sup>13,14</sup> A hipertensão foi frequentemente curada (22 – 59%) ou melhorada (22 – 74%), porém uma proporção significativa falhou em melhorar (2 – 30%).<sup>13</sup>

Para pacientes que foram submetidos a angioplastia ou implante de *stent* para estenose aterosclerótica da artéria renal, a taxa de reestenose variou de 12 – 34 % em intervalos de seguimentos de 6 meses a 2 anos.<sup>13,15,16</sup> Em pacientes com fibrodisplasia, é difícil determinar se estes estão desenvolvendo a reestenose, ou se anteriormente aquela lesão não foi tratada adequada ou corretamente.<sup>17</sup>

A reestenose poderia não estar necessariamente associada com recorrência da hipertensão. Em estudo com seguimento de longo prazo (média de 7,0 + 4,7 anos), os pacientes com fibrodisplasia que se submeteram à angioplastia com sucesso mostraram significativas e sustentadas reduções nas pressões sistólica, diastólica, na creatinina sérica e no número de agentes anti-hipertensivos. A resposta da pressão sistólica foi melhor em pacientes com fibrodisplasia afetando a artéria renal principal do que em pacientes com envolvimento dos seus ramos.<sup>15</sup>

As diretrizes americanas (ACC/AHA *guidelines* 2006) no manuseio da doença arterial periférica recomendam preferencialmente a angioplastia convencional sozinha, ou com *stent* se necessário, para as lesões com fibrodisplasia.<sup>18</sup> A colocação de *stent* na artéria renal está associada com uma taxa de reestenose de 10 – 20%.<sup>19</sup>

A paciente em discussão não apresentou melhora nos níveis pressóricos mesmo após sucesso técnico da angioplastia e, portanto, foi submetida a nova angiografia e angioplastia com colocação de *stent*. Neste caso, a “reestenose” pode ter significado que o primeiro procedimento (somente angioplastia) foi inadequado e que pelo menos por enquanto a nova intervenção (angioplastia + *stent*) parece estar obtendo êxito clínico devido ao melhor controle pressórico.<sup>15</sup>

Olin sugere que pacientes com estenose da artéria renal submetidos a revascularização por angioplastia poderiam submeter-se a exames de US duplex logo após o procedimento e depois periódicos (em 6 meses, 12 meses e anualmente) para detecção de progressão da doença, reestenose ou perda de volume renal.<sup>20</sup> Ou, também, no caso de recorrência ou piora da hipertensão, ou aumento inexplicado da creatinina sérica.

Em metanálise recente de séries de cirurgia de revascularização em estenose de artéria renal por fibrodisplasia, as taxas de sucesso técnico foram maiores que 88%, a cura da hipertensão em longo prazo ocorreu em 33 – 63%, e a melhora em 24 – 57%.<sup>21</sup> Embora ambos, cirurgia e angioplastia apresentem taxas de sucesso técnico similares, a revascularização cirúrgica está associada com morbidade marcadamente mais alta.<sup>22</sup>

A fibrodisplasia das carótidas internas e vertebrais ocorre com frequência semelhante à da fibrodisplasia das artérias renais e pode associar-se com dissecação, estenose, aneurisma intracranial, AIT e AVC, ou ser assintomática.<sup>23,24</sup>

O US *duplex* das carótidas e vertebrais são os métodos mais custo efetivos para screening e mesmo nos pacientes assintomáticos. Imagens das artérias carótidas foram obtidas nesta paciente e apresentaram aspecto normal. Caso sugestivo de fibrodisplasia, ressonância magnética ou angiografia do pescoço e vasos intracranianos seriam realizados para exclusão de aneurismas.

O caso apresentado nos leva a seguir uma linha de diagnóstico racional ante um paciente com hipertensão de difícil controle; investigando uma causa secundária de maior probabilidade clínica e promovendo com presteza um controle pressórico adequado.

## REFERÊNCIAS

- Olin JW, Pierce M. Contemporary management of fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):527-36.
- Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1):41-7.
- Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, et al. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens*. 2007;21(5):393-400.
- Lüscher TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(10):931-52.
- Dziewas R, Konrad C, Dräger B, et al. Cervical artery dissection — clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol*. 2003; 250(10):1179-84.
- Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1862-71.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
- Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. *N Eng J Med*. 2001;344(6):431-42.
- Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, DeAnna S, Grubb M, Childs MB. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1995;122(11):833-8.
- Sabharwal R, Vladica P, Coleman P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. *Eur J Radiol*. 2007; 61(3):520-7.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG: Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2003;114(1):44-50.
- Lüscher TF, Keller HM, Imhof HG, et al. Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome. Results of the University Hospital Zurich Cooperative Study on Fibromuscular Hyperplasia. *Nephron*. 1986;44(Suppl 1):109-14.
- Klów NE, Paulsen D, Vatne K, Rokstad B, Lien B, Fauchald P. Percutaneous transluminal renal artery angioplasty using the coaxial technique. Ten years of experience from 591 procedures in 419 patients. *Acta Radiol*. 1998;39(6):594-603.
- Barrier P, Julien A, Guillaume C, Philippe O, Hervé R, Francis J. Technical and clinical results after percutaneous angioplasty in nonmedial fibromuscular dysplasia: outcome after endovascular management of unifocal renal artery stenoses in 30 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):270-7.
- Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, Gottsäter A, Lindblad B. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 2005;19(10):761-7.
- Carmo M, Bower TC, Mozes G, et al. Surgical management of renal fibromuscular dysplasia: challenges in the endovascular era. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(2):208-17.
- Olin JW. Misconceptions about the diagnosis and treatment of fibromuscular dysplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(2):265-6.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
- White, CJ, Olin, JW. Renal artery revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: Improving patient selection and outcomes. *Nature Clin Practice* 2009; 6:1763.
- Olin JW. Atherosclerotic renal artery disease. *Cardiol Clin*. 2002;20(4):547-62.
- Trinquant L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010;56(3):525-32.
- Mackrell PJ, Langan EM 3rd, Sullivan TM, et al. Management of renal artery stenosis: effects of a shift from surgical to percutaneous therapy on indications and outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(1):54-9.
- Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg*. 2011;53(3):826-36.
- Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125(25):3182-90.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) é uma publicação trimestral do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados Bireme-Lilacs. Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15. O respeito a essas normas é uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador e da Instituição em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15 e as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

## PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

## TEXTO

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

## ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

## REFERÊNCIAS

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

## CRITÉRIOS EDITORIAIS

### ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/*Abstract* (português e inglês);
- número máximo de palavras no resumo – 300;
- texto completo – no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- referências – número máximo permitido 40;
- tabelas e figuras – no máximo oito no total de ambas.

### ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

#### *Página de rosto*

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

#### *Texto*

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

#### *Ilustrações, quadros e tabelas*

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

#### *Referências*

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem

interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

#### **COMUNICAÇÕES BREVES**

Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham, ou não, originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

#### **CARTAS AO EDITOR**

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

#### **CASOS CLÍNICOS**

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

#### **EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE**

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e pelo Conselho Editorial.

# COVERSYL PLUS™

perindopril 4mg + indapamida 1,25mg



Potência anti-hipertensiva **24h**<sup>1,2</sup>



Proteção cardiovascular<sup>3</sup>



Redução da mortalidade total<sup>3,4</sup>



Neutralidade metabólica<sup>5,6</sup>

**HIPERTENSO  
DIABÉTICO**<sup>3</sup>

DESDE O DIAGNÓSTICO<sup>7</sup>



**NÃO CONTROLADO  
EM MONOTERAPIA**<sup>7</sup>



**+ OUTROS  
AGENTES  
ANTI-HIPERTENSIVOS**<sup>7</sup>



**comprimido  
ao dia**<sup>8</sup>

1. Mourad JJ et al. J Hypertens. 2004;22:2379-2386. 2. Baguez JP, et al. Clin Drug Invest. 2007;27(11):735-753 3. ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007; 370:829-40. 4. Van Vark LC et al. Inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem a mortalidade na hipertensão: meta-análise de estudos clínicos randomizados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona envolvendo 158.998 pacientes. Europ Heart J (2012) 33, 2088–2097 5. Ambrosioni E, Safar M, Degautec JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies J Hypertens. 1998;16:1677-1684. 6. Akram J, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study Cur Med Res Opin.2007;23:2929-2936 7. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51. 8. Coversyl Plus (perindopril + indapamida) – Vide bula do medicamento

**Contraindicação:** Insuficiência renal grave. **Interação Medicamentosa:** Não utilizar em associação com lítio.

Registrado no MS sob no 1.1278.0056

Coversyl Plus (perindopril 4mg + indapamida 1,25mg). **Indicação:** hipertensão arterial. Uso adulto. **Contraindicações:** gravidez e amamentação, hipersensibilidade ao perindopril, à indapamida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência cardíaca descompensada não tratada, insuficiências hepática ou renal graves; encefalopatia hepática; hipocalemia; angiodema hereditário; hipercalemia e pacientes dialisados. **Interações medicamentosas não recomendadas:** lítio, diuréticos poupadores de potássio e sais de potássio. **Interações que exigem precaução de uso:** antidiabéticos, baclofeno, AINES. **Precauções:** gravidez e lactação. É aconselhável monitorar o equilíbrio hídrico-eletrólítico do paciente tratado, principalmente em indivíduos predispostos à hipocalemia, diabetes e indivíduos com gota. **Reações adversas:** astenia, afecções cutâneas, hipotensão ortostática, dor de cabeça, manifestações alérgicas, dores estomacais, falta de apetite e de paladar, tosse seca, xerostomia. **Posologia:** Um comprimido ao dia, de preferência pela manhã, antes do café da manhã. **Superdosagem:** O tratamento de urgência consiste na eliminação rápida dos produtos ingeridos através de lavagem gástrica seguida da normalização do equilíbrio hídrico-eletrólítico e/ou administração de carvão ativo. **Venda sob prescrição médica.**

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá - RJ CEP 22775-113 Tel.: (21) 2142-1414 FAX: (21)2142-1415. Escritório: Av. Paulista, 1439/conj. 144 - CEP 01311-200 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 3141-2841.

**SAC 0800 7033431**

MATERIAL DE DIVULGAÇÃO EXCLUSIVO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTO.



# Indapen SR

## indapamida

Diurese com Controle Adequado

Eficácia e segurança  
que o paciente precisa <sup>(1-7)</sup>

-  Reduz a microalbuminúria em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 <sup>(1)</sup>
-  Não altera os perfis lipídico e glicídico <sup>(2,3,4)</sup>
-  Benefício também para pacientes idosos e muito idosos: <sup>(5,6)</sup>
  - Redução nas taxas de AVC e IC no idoso <sup>(5)</sup> [Estudo HYVET]
  - Diminui a PA sistólica no idoso mais do que a HCTZ <sup>(6)</sup>
-  Eficaz na Hipertensão Essencial e na Hipertensão Arterial Sistólica Isolada <sup>(7)</sup>



**Apresentação:**  
30 comprimidos revestidos  
de liberação controlada 1,5 mg.



## Contraindicação: hipersensibilidade às sulfonamidas. Interação Medicamentosa: lítio.

**INDAPEN SR** (indapamida). **Registro MS n.º 1.0525.0017. Uso adulto. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** cada comprimido contém 1,5 mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. **Indicações:** hipertensão arterial essencial. **Contraindicações:** hipersensibilidade às sulfonamidas; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. **Precauções:** no caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos e portadores de insuficiência cardíaca. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência do ocorrer crises de gota pode aumentar. **Gravidez e Lactação:** a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. **Interações medicamentosas:** lítio e medicamentos não antiarrítmicos causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina), AINEs e salicilatos, anfotericina B (via IV), glicó e mineralocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. **Reações adversas:** hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. **Posologia:** 1 comprimido ao dia. **(Fev 12). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** "AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

**Referências:** **1)** Marre M, et al. "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study". *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622. **2)** Kuo SW, et al. "Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes". *Am J Hypertens* 2003 Aug;16(8):623-8. **3)** Ambrosini E, et al. "Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. European study group". *J Hypertens* 1998; 16(11): 1677-84. **4)** Weidmann P. "Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies". *Drug Saf* 2001;24(15):1155-65. **5)** Beckett NS, et al. "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older". Hyvet Group Study". *N Engl J Med* 2008; 358:1-12. **6)** Emeriau JP, et al. "A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study". *J Hypertens* 2001; 19:343-350. **7)** Robinson DM, et al. "Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension". *Drugs* 2006; 66(2): 257-71. **8)** Revista ABC Farma, Novembro de 2012.