



Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto

Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde

Darley Paulo Fernandes da Silva

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono:
Prevalência e variáveis associadas em
pacientes portadores de Hipertensão arterial
resistente e refratária

São José do Rio Preto

2024

Darley Paulo Fernandes da Silva

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono:
Prevalência e variáveis associadas em
pacientes portadores de Hipertensão arterial
resistente e refratária

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina de
São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Doutor
no Curso de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina e
Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela
Martin

São José do Rio Preto

2024

Silva, Darley

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono: Prevalência e variáveis associadas em pacientes portadores de Hipertensão arterial resistente e refratária / Darley Silva

São José do Rio Preto, 2024

75 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático : Medicina e Ciências Correlatas

Orientador : Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

1. Síndrome Apneia-hipopneia Obstrutiva do Sono; 2. Hipertensão arterial Resistente; 3. Hipertensão arterial

Darley Paulo Fernandes da Silva

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono:
Prevalência e variáveis associadas em
pacientes portadores de Hipertensão arterial
resistente e refratária

Banca examinadora

Tese para obtenção do grau de Doutor

Presidente e orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplente: _____

Suplente: _____

São Jose do Rio Preto, _____, _____, 2024

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
EPÍGRAFE	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	xi

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome da Apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS).....	2
1.2 Relação SAHOS e Hipertensão resistente -refratária	16
1.3 Objetivo.....	18
2 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	18
2.1 Metodologia da análise estatística	19
2.1.1 Caracterização da amostra	19
2.1.2 Banco de dados	21
2.1.3 Análise estatística dos dados	21
3 RESULTADOS	23
Análise descritiva da amostra e dados clínicos	23
4 DISCUSSÃO.....	59
5 CONCLUSÃO.....	70
6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

DEDICATÓRIA

À minha filha Isis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus.

À minha filha Isis, amor da minha vida e razão da minha existência.

À minha esposa Fernanda, meu amor de toda vida e parceira incondicional.

Aos meus pais, Leide e Paulo, que me deram a base e condições para seguir em frente.

Ao meu irmão, Patrick, que sempre me apoiou.

À Profa. Dra Lucia Helena Neves Marques, minha eterna Mestra e conselheira.

Ao Prof. Dr José Fernando Vilela Martin, pela oportunidade e por me orientar na realização desta tese.

E finalmente, agradeço aos meus adversários internos e externos, por me proporcionarem a oportunidade de desenvolver o meu Bushido.

” O Dojo Kun

一、人格完成に努むること

Hitotsu, Jinkaku Kansei Ni Tsutomuru Koto.

Primeiro – Esforçar-se para a formação do caráter.

一、誠の道を守ること

Hitotsu, Makoto No Michi O Mamoru Koto.

Primeiro – Fidelidade para com o verdadeiro caminho da razão.

一、努力の精神を養うこと

Hitotsu, Doryōku No Seishin O Yashinau Koto.

Primeiro – Desenvolver a persistência e o esforço.

一、礼儀を重んずること

Hitotsu, Reigi O Omonzuru Koto.

Primeiro – Respeito acima de tudo.

一、血気の勇を戒むること

Hitotsu, Kekki No Yū O Imashimuru Koto.

Primeiro – Conter o espírito de agressão destrutiva.”

Japan Karate Association (JKA) – Brasil

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis demográficas e clínicas da amostra.....	23
Tabela 2 - Distribuição das classes de medicamentos entre os pacientes com diferentes tipos de hipertensão.....	25
Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis categóricas relativas à SAHOS e Polissonografia na amostra estudada.....	26
Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis da MAPA em toda amostra estudada.....	27
Tabela 5 - Análise comparativa dos dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal, entre três os grupos de hipertensão.....	32
Tabela 6 - Análise comparativa das variáveis da MAPA entre os grupos de hipertensão arterial.....	35
Tabela 7 - Análise comparativa das variáveis relativas à SAHOS e polissonografia entre os três grupos de hipertensão arterial.....	39
Tabela 8 - Análise comparativa da quantidade de medicamentos antidiabéticos e antilipídêmicos entre os três grupos de hipertensão arterial.....	42

Tabela 9 - Análise comparativa das variáveis sociodemográficas por tipo de Hipertensão.....	44
Tabela 10 - Comparação da MAPA entre os dois tipos de Hipertensão	46
Tabela 11 - Análises associativas entre as variáveis selecionadas e SAHOS.....	50
Tabela 12 - Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EEG	Eletroencefalograma
FC	Frequência cardíaca
IAH	Índice Apneia Hipopneia do sono
IMC	Índice de Massa Corpórea
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PETCO ₂	Pressão expiratória final de dióxido de carbono
PP	Pressão de pulso
PSG	Polissonografia
RIP	Respiratory inductance plethysmography
SAHOS	Síndrome Apneia-Hipopneia Obstrutiva do Sono

RESUMO

Introdução: A Síndrome Apneia-hipopneia Obstrutiva do sono (SAHOS) é um distúrbio respiratório do sono altamente prevalente e observado em cerca de 15 a 25 % da população mundial adulta. É considerada uma causa importante de hipertensão arterial resistente e hipertensão arterial refratária secundária.

Objetivo: Estudar a prevalência da SAHOS em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente e refratária, como também, investigar a prevalência da SAHOS de acordo com o gênero e a idade; a associação entre hipertensão arterial resistente e lesão de órgão-alvo; a eficiência do sono nos pacientes portadores de SAHOS e a pressão arterial, assim como, a frequência cardíaca durante o sono em pacientes com SAHOS. **Casuística e**

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo composto por 200 participantes adultos com diagnóstico de hipertensão arterial (incluindo pacientes com hipertensão resistente controlada, hipertensão resistente e hipertensão refratária). **Resultados:** No nosso estudo, a prevalência da SAHOS em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente e refratária é de 33% e 29%, respectivamente, na forma Leve e de 64% e 62%, respectivamente, na forma Moderada/Grave; Existe predomínio do sexo feminino em todas as categorias de SAHOS na amostra estudada. Um quarto dos pacientes com infarto prévio apresentam hipertensão refratária. Os pacientes portadores das formas Moderada/Grave de SAHOS apresentam menor eficiência do sono; os pacientes portadores de Hipertensão resistente

e Hipertensão refratária apresentam valores pressóricos e frequência cardíaca mais elevados durante o sono em comparação aos demais pacientes hipertensos não resistentes. Os pacientes com as formas Moderada/Grave de SAHOS têm maior associação com o Diabetes Mellitus; existe associação de Dislipidemia, Diabetes e Acidente Vascular Encefálico prévio (AVE) com hipertensão resistente; Pacientes classificados como hipertensos resistentes e refratários apresentam maior alteração glicêmica e de função renal.

Conclusões: No nosso estudo, a prevalência da SAHOS é maior nas formas Moderada/Grave. Existe predomínio do sexo feminino, mas a proporção entre mulheres e homens muda conforme aumenta a gravidade da SAHOS. Esta proporção diminui, conforme aumenta a gravidade da SAHOS; existe associação entre hipertensão refratária e infarto prévio. A SAHOS não só interfere na qualidade de sono, como piora os fatores de risco cardíacos e cérebro vasculares. A SAHOS, por se tratar de um distúrbio respiratório altamente prevalente na população mundial adulta, exige uma necessidade eminente em se compreender os seus mecanismos fisiopatológicos e a sua relação com as formas resistente e refratária de Hipertensão arterial.

Palavras-Chave: 1. Síndrome Apneia-Hipopneia Obstrutiva do Sono; 2. Hipertensão Arterial Resistente; 3. Hipertensão Arterial Refratária; 4. MAPA; 5. Polissonografia; 6. Distúrbios do Sono.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a highly prevalent sleep-disordered breathing observed in around 15% to 25% of the world's adult population. It is considered an important cause of resistant arterial hypertension and secondary refractory arterial hypertension. **Casuistic and Methods:** This is a retrospective study of 200 adult participants diagnosed with hypertension (including patients with controlled resistant hypertension, resistant hypertension, and refractory hypertension). **Results:** In our study, the prevalence of OSAHS in patients with resistant and refractory hypertension is 33% and 29%, respectively, in the Mild form and 64% and 62%, respectively, in the Moderate/Severe form. In the sample studied, there is a predominance of females in all categories of OSAHS. A quarter of patients with a previous heart presented refractory hypertension. Patients with moderate/severe forms of OSAHS have less effective sleep; patients with resistant hypertension and refractory hypertension have higher blood pressure and heart rate during sleep in comparison to other non-resistant hypertensive patients. Patients with Moderate/Severe forms of OSAHS have a greater association with Diabetes Mellitus; there is an association between Dyslipidemia, Diabetes and previous Cerebrovascular Accident (CVA) with resistant hypertension; patients classified as resistant and refractory hypertensive have greater glycemic and renal function alterations. **Conclusions:** In our study, the prevalence of OSAHS was higher in the Moderate/Severe forms. There is a predominance of females, but the ratio

between women and men changes as the severity of OSAHS increases. This proportion decreases as the severity of OSAHS increases. There is an association between refractory hypertension and previous heart attacks. OSAHS not only interferes with sleep quality, but also worsens cardiac and cerebral vascular risk factors. Since OSAHS is a highly prevalent respiratory disorder in the world's adult population, there is an urgent need to understand its pathophysiological mechanisms and its relationship with resistant and refractory forms of hypertension.

Keywords: 1. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome; 2. Resistant Arterial Hypertension; 3. Refractory Arterial Hypertension; 4. ABPM; 5. Polysomnography; 6. Sleep Disorders.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Apneia-hipopneia Obstrutiva do sono (SAHOS) é um distúrbio respiratório do sono altamente prevalente observado em cerca de 15 a 25 % da população mundial adulta e que se caracteriza por episódios de colapso inspiratório das vias aéreas superiores de forma recorrente durante o sono resultando em hipoxemia transitória e hipercapnia.¹

A hipoxemia e a hipercapnia decorrem da redução da respiração, chamada de Hipopneia, ou da interrupção total da respiração, chamada de Apneia. Tanto a Apneia quanto a hipopneia do sono resultam em sono superficial e padrão fragmentado do sono com consequente sonolência diurna, além de outros sintomas como sensação de sono não restaurador com repercussão física e cognitiva na qualidade de vida do indivíduo.¹

A SAHOS é considerada uma causa importante de hipertensão arterial resistente e hipertensão arterial refratária. A hipertensão arterial resistente e sua forma extrema chamada de refratária são definidas quando as metas de pressão arterial sistêmica não são alcançadas por pacientes que conseguem realizar mudanças saudáveis de estilo de vida e que fazem uso de terapia anti-hipertensiva combinada com pelo menos três classes diferentes de medicamentos anti-hipertensivos incluindo entre eles um diurético.²

1.1 Síndrome da Apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)

A graduação da SAHOS depende da sua gravidade e é classificada a partir do número de eventos ou episódios de apneia/hipopneia por hora: SAHOS leve (5 a 15 eventos/hora), SAHOS moderada (15-30 eventos/hora) e SAHOS grave (30 ou mais eventos/hora).¹

A eficiência do sono se baseia no cálculo matemático entre o tempo que se passa na cama com o tempo que se passa dormindo e o resultado deste cálculo é uma porcentagem que idealmente deve ser acima de 85%.¹

A SAHOS é um distúrbio respiratório do sono frequente, ela é agravada por fatores de risco que levam a mecanismo de aterosclerose, no qual a hipertensão arterial destaca-se como fator etiológico. Pacientes com hipertensão arterial, sexo masculino, níveis de aldosterona aumentados, história familiar e afrodescendência apresentam maior prevalência e gravidade da SAHOS.³

Na história do estudo da SAHOS, a polissonografia (PSG) é um exame que evoluiu da eletroencefalografia (EEG), descrita pela primeira vez por Berger em 1929, e aplicada ao estudo do sono por Loomis em 1937. A PSG é um exame que avalia uma série de variáveis por meio de sensores respiratórios, cardíacos, movimentos de pernas, movimentos de olhos, saturação, movimentos de membros, roncos e eletroencefalográficos.⁴

A PSG permite avaliar de forma objetiva os eventos respiratórios apneicos e sua ocorrência na forma de eventos por hora. Em 1957, Dement e Kleitman descreveram os ciclos do sono e propuseram um esquema de classificação do sono. A PSG consiste na colocação de sensores respiratórios que monitorizam

a ocorrência de eventos respiratórios obstrutivos nos quais episódios intermitentes de obstrução das vias aéreas superiores foram observados com esforço respiratório contínuo em pacientes com síndrome de Pickwick.⁴

Na PSG são utilizados sensores térmicos (termistores ou termopares) colocados sobre o nariz e a boca para detectar as mudanças de temperatura na respiração e uma cânula nasal padrão conectada a um transdutor de pressão para detectar o fluxo de ar. A cânula promove maior sensibilidade às mudanças no fluxo aéreo demonstrando os eventos respiratórios obstrutivos hipopneicos, enquanto os sensores térmicos permitem uma maior especificidade na avaliação dos eventos apneicos.⁴

O esforço respiratório foi inicialmente medido com strain gages de mercúrio ao redor do tórax e abdome; mas, atualmente a pletismografia de indutância respiratória (RIP) fornece uma medida mais quantitativa do esforço e é a forma mais utilizada. Além disso, a pletismografia é capaz de fornecer um sinal de fluxo alternativo quando usamos a soma das cintas peitorais e abdominais. A combinação de sensores térmicos e um dispositivo transdutor de pressão de cânula nasal é o padrão atual recomendado para medição do fluxo de ar na Polissonografia de noite inteira. Enquanto a RIP é a metodologia padrão para a medição do esforço respiratório.⁴

A avaliação técnica rigorosa polissonográfica é importante; no entanto, devemos lembrar que as estimativas subjetivas de sono com diários de sono e questionários são ainda mais adequadas porque alguns distúrbios do sono (como insônia) são diagnosticados de acordo com as queixas subjetivas dos

pacientes, além do que, sabemos que os valores que permitem determinar o que é sono normal e patológico ainda carece de maior investigação, mesmo quando dispomos do uso de dispositivos como diários de sono e exame polissonográfico convencional.⁵

Partindo da premissa que a prevalência de distúrbios respiratórios do sono é muito alta, a incidência de apneia obstrutiva do sono é maior do que se acreditava anteriormente com pacientes portadores das formas moderada a grave respondendo por aproximadamente 20% dos homens adultos e 10% das mulheres na pós-menopausa de modo global.⁶

Pelo fato da Síndrome da Apneia-hipopneia do sono também poder apresentar dificuldade de início, manutenção e término precoce do sono, associados a sintomas diurnos com prejuízo funcional como fadiga, ela também pode ser confundida com transtorno de insônia.⁷

Cerca de 20 a 40% da população mundial apresenta ronco e sua extrema prevalência corresponde a uma exposição ambiental auditiva potencial de poluição sonora ao sono, principalmente aos parceiros de cama. Por ser um ruído decorrente de obstrução das vias aéreas superiores, o ronco pode indicar a presença de Síndrome Apneia-hipopneia do sono nos indivíduos roncadores.⁸

Pessoas com fatores de risco que não podem ser modificados, como o sexo masculino, raça e a idade aumentam o risco de SAHOS. A presença de uma anatomia crânio facial dismórfica, predisposição genética e histórico familiar que resulte em estreitamento das vias aéreas superiores são sabidamente suscetíveis a maior risco de SAHOS. Os fatores de risco que podem ser

modificados incluem o aumento de peso, uso de medicamentos e substâncias que levam a hipotonia muscular (álcool, sedativos, etc.), distúrbios endocrinológicos e o fumo.⁹

A prevalência de SAHOS é maior nos homens; porém, as mulheres passam a apresentar praticamente a mesma suscetibilidade com a menopausa. Este maior risco é menor nas mulheres que realizam a terapia de reposição hormonal.⁹

A piora da SAHOS relacionada ao decúbito é maior em decúbito dorsal para os homens, enquanto a sonolência diurna excessiva é mais comum em mulheres. Esse último fato, aliado à característica de que o ronco e paradas respiratórias são mais observadas nos homens pode explicar a ocorrência de maior mortalidade em mulheres em virtude da tendência ao diagnóstico mais tardio neste grupo.⁹ Além disso, a Síndrome de Apneia-Hipopneia do sono está associada com maior risco de morte em mulheres, sobretudo pós-menopausa, e o tratamento com dispositivos de pressão positiva parece reduzir esse risco.¹⁰

Pacientes do sexo feminino apresentam uma correlação entre a gordura epicárdica e a Síndrome Apneia-hipopneia do sono mais importante do que em pacientes do sexo masculino. Sabendo-se que o aumento da gordura epicárdica no coração, com aumento da sua espessura, está associado às formas graves de SAHOS, foi observado que a espessura da gordura epicárdica está aumentada nas mulheres com SAHOS, principalmente naquelas na fase de menopausa. Sendo assim, o Índice Apneia-hipopneia do sono é considerado preditor da espessura de gordura epicárdica em mulheres pós-menopausa.¹¹

Atualmente, a gordura epicárdica é considerada o maior depósito de gordura visceral entre o epicárdio e o pericárdio e é definida como a espessura de tecido adiposo torácico externo ao pericárdio parietal. Por meio da avaliação com ecocardiografia pode-se mensurar a espessura da gordura epicárdica e sua correlação com síndrome metabólica, diabetes, aterosclerose, hipertensão arterial, glicemia e SAHOS em pacientes do sexo masculino e principalmente do sexo feminino pós-menopausa. Essa correlação apresenta níveis de evidência elevados.¹¹

Com a idade, existe uma transformação hormonal e de outros ritmos biológicos. Em virtude dessas mudanças, as mulheres se tornam mais propensas a desenvolver distúrbios de sono, como distúrbios respiratórios do sono e transtornos de início e manutenção do sono, movimentos periódicos de membros e transtornos psiquiátricos da esfera do humor.¹²

A gravidade da Síndrome Apneia-hipopneia do sono predispõe ainda a diminuição da densidade mineral óssea. Isto pode ser definitivamente observado através do Índice Apneia-hipopneia (IAH) que quanto maior o seu valor, menor a densidade mineral óssea. Dessa forma o IAH elevado associado a outros fatores de risco, como envelhecimento e aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC), são fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose.¹³

As alterações do sono nas mulheres pós – menopausa pode ser observadas de forma objetiva em exames polissonográficos, através das diferenças sofridas nos parâmetros e variáveis estudados nos polissonogramas.

As alterações hormonais levam a uma mudança não apenas na arquitetura do sono, mas também na redução do tempo total e eficiência do sono.¹⁴

Essa suscetibilidade a SAHOS nas mulheres pós-menopausa observada de forma objetiva em exames polissonográficos pode ser explicada pela queda na proteção hormonal (estrógenos e progesterona) nas pacientes nessa fase da vida onde a redução hormonal predispõe a uma diminuição do tônus muscular, igualando os índices de Apneia ao dos homens.¹⁵

Outros fatores de risco para a ocorrência de SAHOS como o aumento da circunferência cervical e/ou abdominal, alterações craniofaciais, tabagismo, uso de substâncias promotoras de relaxamento muscular e sono em decúbito dorsal completam a fisiopatologia multifatorial que envolvem a doença.¹⁵

Os mecanismos que levam a dessaturação intermitente por má ventilação nos alvéolos pulmonares na SAHOS causam desequilíbrio inflamatório e oxidativo com disfunção endotelial vascular, inflamação sistêmica e consequente aumento do risco cardíaco e cérebro vascular.¹⁵

Alterações anatômicas que reduzam o calibre do trato respiratório superior, como aumento da circunferência cervical pela obesidade, promovem o aumento da resistência ventilatória e a Síndrome de Apneia-hipopneia do sono. A obesidade é um fator de risco para SAHOS e seu mecanismo fisiopatológico se dá pela redução do tônus muscular da faringe por meio de disfunções na glicemia, leptina e da insulina. Sabe-se que além destas alterações anatômicas e metabólicas, declínio cognitivo envolvendo habilidades visuoespaciais, de linguagem e executivas, estão associadas à obesidade abdominal.¹⁶

A gordura abdominal, representada principalmente pela gordura visceral, aumenta o risco de SAHOS, principalmente nos homens devido a sua maior prevalência. Além disso, a distribuição de gordura é significativamente mais importante do que a quantidade de gordura corporal total na previsão de complicações que causam obesidade. O IMC não pode ser utilizado sozinho para a avaliação do grau de obesidade em virtude das diferenças individuais em relação à distribuição diferente de tecido adiposo e muscular.¹⁷

A obesidade pode causar a SAHOS por diferentes mecanismos por promover uma maior tendência a colapsabilidade das vias aéreas superiores e suscetibilidade a pressões de carga externa sob as vias aéreas superiores pelo aumento da circunferência do pescoço.¹⁷

Essa tendência a colapsabilidade da faringe é agravada pela redução funcional do volume residual pulmonar acompanhada da redução do volume anatómico dos pulmões em virtude da gordura visceral abdominal.¹⁷

Enquanto a SAHOS predispõe à síndrome metabólica por exercer mecanismos fisiopatológicos relacionados a hiperatividade simpática, liberação de radicais livres, alterações hormonais, de cortisol e inflamação (consequências metabólicas da SAHOS), a Síndrome metabólica promove SAHOS, por meio do desenvolvimento de obesidade central e de deposição de gordura visceral, por ação mecânica e também inflamatória. Esse mecanismo de influência prognóstica com piora clínica entre a SAHOS e Síndrome metabólica é bidirecional.¹⁹

Vários medicamentos e substâncias podem causar relaxamento e hipotonia muscular. Os opioides, utilizados no tratamento de dor crônica e anestesia, podem causar classicamente apneias-hipopneias centrais porem também podem promover apneias mistas e mesmo obstrutivas por mecanismos ainda pouco conhecidos.^{20,21}

Pacientes com SAHOS não obesos apresentam fatores anatômicos crânio faciais e cervicais estruturais que aumentam a ocorrência de SAHOS como a distância antero posterior facial mais estreita, menor comprimento antero posterior da base do crânio, menor comprimento da mandíbula, uma faringe óssea mais estreita, além de deposição de gordura em topografia antero lateral a via aérea superior de modo excessivo. Esses pacientes, por apresentarem fenótipos específicos, necessitam de tratamento personalizado. Os critérios clínicos e polissonográficos também diferem conforme a faixa etária dos pacientes.^{21, 22, 23, 24}

Na fisiopatologia da SAHOS, quando ocorre aumento da resistência a inspiração, em virtude do colapso/obstrução faríngea, a pressão negativa intratorácica gerada pela contração do músculo diafragma promove um gradiente de pressão transmural com o compartimento intravascular gerando vasodilação e consequente redução da pressão intravascular e do enchimento do átrio direito do coração. Isto promove a estimulação dos barorreceptores endoteliais que levam impulsos aferentes até o núcleo do trato solitário determinando como resposta final o aumento da atividade simpática eferente através de elevação da pressão arterial, aumento das catecolaminas urinárias de 24 horas e aumento da frequência cardíaca.^{24,25}

Na SAHOS, o mecanismo recorrente de ciclos de asfixia, hipoxemia e despertares resultam em sono superficial e de menor duração. Além disso, a deficiência de sono pode ainda se somar a condições comórbidas como transtornos do ritmo circadiano, distúrbios de movimento durante o sono e Insônia.²⁶

Com relação à associação entre apneia obstrutiva do sono e distúrbios do ritmo circadiano, ainda temos poucos estudos definidos sobre a sua patogênese. Movimentos periódicos dos membros durante o sono ocorrem com frequência na apneia obstrutiva do sono e estão associados à má qualidade do sono naqueles com apneia obstrutiva do sono que não melhoram com pressão positiva nas vias aéreas. Estes pacientes devem ter tratamento específico sempre que for possível.^{26,27}

Um dos sintomas que pode ser o mais importante do ponto de vista funcional e direcionador na indicação de tratamento da SAHOS com CPAP é a sonolência excessiva diurna. Os pacientes com sonolência excessiva diurna têm risco aumentado de acidentes ocupacionais, de trânsito, além de comprometimento cognitivo, funcional, transtornos psiquiátricos e prejuízo geral na qualidade de vida.²⁸

Na SAHOS, a hipóxia intermitente crônica e a fragmentação do sono, parecem promover modalidades fisiopatológicas de lesões sobrepostas e que potencialmente se sobrepõem. Existem regiões cerebrais que são responsáveis por promover vigília e essas áreas encefálicas podem sofrer lesão e perda

neuronal por mecanismos oxidativos em função da hipóxia intermitente e da fragmentação do sono associada a estimulação simpática.²⁸

Modelos animais demonstraram que as lesões relacionadas à hipoxemia intermitente comprometiam os neurônios catecolaminérgicos da vigília (neurônios do Locus coeruleus periaquedutal ventral dopaminérgico e do Locus coeruleus noradrenérgico) resultando em distúrbios comportamentais do despertar que persistiram por um período de recuperação de 6 meses, incluindo menos tempo de vigília e latências médias de sono mais curtas.²⁸

Ocorre redução da excitabilidade dos neurônios promotores da vigília e redução das projeções axonais dos neurônios no Locus coeruleus para o córtex frontal. Além disso, outros estudos demonstraram que a fragmentação crônica do sono também resulta em degeneração de neurônios do Locus coeruleus e de neurônios orexinérgicos (sistema Hipocretina), com redução da população celular desses neurônios e mesmo após um período de recuperação de 4 semanas. A lipofuscina, que é um marcador de estresse oxidativo, mostrou-se aumentada nesses neurônios após a fragmentação do sono.²⁸

Considerando que a SAHOS é uma patologia na qual a hipoxemia intermitente e a hipercapnia estimulam quimiorreceptores centrais cardiovasculares resultando em aumento da pressão sanguínea durante a noite e perturbando o ritmo circadiano com manifestações diurnas de sonolência e sensação de sono não restaurador, a capacidade dos pacientes com SAHOS de regular os reflexos de pressão acaba sendo reduzida e a pressão arterial aumenta de modo recorrente levando à hipertensão persistente.²⁹

Quanto mais longos os eventos que cursam com hipóxia, maior o risco de hipertensão persistente. Na presença de obesidade e outros fatores de risco cardio e cerebrovasculares, esses fatores também levam ao aumento da incidência de hipertensão em pacientes com SAHOS.^{29,30}

Hipertensão Resistente e Hipertensão Refratária

Apesar de estudos descreverem variação de prevalência entre 5 a 30% de ocorrência de pacientes com hipertensão resistente, a real estimativa prevalente é em torno de 10%. Estes pacientes apresentam maior risco cardio e cérebro vascular, de doença renal crônica e de lesões de órgãos-alvo.^{31,32,33}

Em média, a cada 6 pacientes diagnosticados com hipertensão arterial, um deles apresentará hipertensão arterial resistente, que pode ser definida como a hipertensão arterial acima da meta, apesar do uso em associação de 3 ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos. Os medicamentos anti-hipertensivos envolvidos, geralmente são de classes anti-hipertensivas de bloqueadores de canal de cálcio de ação prolongada, inibidores do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina) e um diurético tiazídico. Importante ressaltar que essas medicações devem estar sendo administradas em doses máximas ou máximas toleradas e na frequência e dosagem adequadas.^{34,35}

A hipertensão refratária, definida como pressão arterial não controlada apesar do uso de ≥ 5 medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um diurético tiazídico de ação prolongada e um antagonista do receptor

de mineralocorticoide em doses máximas ou máximas toleradas, corresponde ao fenótipo extremo da hipertensão resistente.^{35,36}

Enquanto na hipertensão resistente existem mecanismos fisiopatológicos relacionados principalmente ao aumento do volume de líquido intravascular frequentemente causado por hiperaldosteronismo e ingestão excessiva crônica de sódio, na sua forma extrema refratária os mecanismos são atribuídos ao aumento da atividade simpática, levando a uma maior prevalência de danos em órgãos-alvo e não apresentando níveis elevados de aldosterona.³⁶

A definição também inclui Hipertensão arterial resistente controlada, quando na presença de pressão arterial controlada com 4 ou mais medicações. Pacientes com verdadeira resistência ao tratamento tem que apresentar todas as seguintes condições: Os medicamentos anti-hipertensivos prescritos têm que estar em doses máximas ou máximas toleradas, que os pacientes sejam aderentes a todos os medicamentos e que o efeito do avental branco seja descartado.³⁶

Na hipertensão refratária são utilizados diuréticos tiazídicos de ação prolongada (como a clortalidona) e um antagonista do receptor de mineralocorticoide (como a espironolactona) para confirmar a verdadeira resistência ao tratamento pois a retenção de líquidos intravasculares e o hiperaldosteronismo são comumente encontrados na hipertensão resistente onde estas medicações são eficazes. Na hipertensão refratária, a falta de resposta ao uso dessas medicações é explicada pelo fato de que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são outros, como o aumento da atividade simpática.³⁶

Menos de 5 % dos pacientes encaminhados para unidades de referência em hipertensão não controlada terão a forma refratária que se caracteriza por ser mais frequente em pacientes jovens, do sexo feminino e afrodescendentes. Estes pacientes com o fenótipo refratário apresentam como característica o aumento da frequência cardíaca e da excreção urinária de norepinefrina (aumento do tônus simpático). Pacientes com o extremo refratário da hipertensão resistente não apresentam a retenção de líquidos como o mecanismo fisiopatológico característico, sendo assim, a terapia diurética não se mostra eficaz.³⁷

Pacientes definidos como portadores de hipertensão refratária, apresentam como fenótipo típico, pacientes mais jovens, portadores de síndrome metabólica e mais obesos. Esta característica demonstra que, mesmo sendo considerada como a forma extrema da hipertensão resistente, a hipertensão refratária se diferencia fisiopatologicamente pelo predomínio da atividade simpática e pela sua refratariedade ao tratamento com diuréticos.³⁸

Embora pareçam ser um continuum de uma mesma doença, a forma resistente e refratária, tem mecanismos predominantes que pendem mais para um lado do que para outro envolvendo mecanismos ou mais dependentes de volume (caracterizado por hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona com notável magnitude do quadro de hiperaldosteronismo) ou mecanismos mais dependentes de hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático. De qualquer forma, a SAHOS é prevalente nas duas formas de hipertensão e promove aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-

aldosterona e do sistema simpático em decorrência da hipoxemia intermitente e dos múltiplos despertares.³⁸

Com relação ao manejo dos pacientes, é sempre importante excluir a pseudo-resistência no tratamento da hipertensão resistente. Esta, pode acontecer em virtude de aferição inadequada ou imprecisa da pressão arterial, adesão à terapia (farmacológica e não farmacológica) e regime terapêutico inadequados. Além disso, embora as definições tanto de hipertensão resistente quanto de hipertensão refratárias se baseiem na medida de pressão arterial de consultório superior a 140/90 mmHg, a Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um instrumento fundamental no diagnóstico e seguimento dos pacientes devido à alta prevalência do efeito do avental branco observado nesses pacientes.³⁹

A MAPA é a única ferramenta disponível para avaliar a pressão arterial noturna permitindo o acompanhamento de pacientes de alto risco cardiovascular e de AVC. Essa capacidade de avaliação da pressão arterial noturna é importante pois todos os pacientes com suspeita de hipertensão resistente/refratária devem ser investigados para hipertensão secundária e a SAHOS é uma das causas mais prevalentes.³⁹

A pressão arterial normal apresenta uma redução fisiológica noturna pois segue uma variação circadiana, sendo maior no período da manhã. A diminuição da pressão arterial vai ocorrendo no decorrer do dia, atingindo um pico durante o sono, com um descenso de 10 a 20 %. Esse fenômeno normal é chamado de padrão de descenso noturno ou dipping. Pacientes com SAHOS podem

apresentar perda do descenso noturno e isso pode refletir em aumento do risco cardiovascular.^{38,39}

1.2 Relação SAHOS e Hipertensão resistente -refratária

A Síndrome de Apneia-hipopneia do sono é altamente prevalente em pacientes portadores de hipertensão resistente. Considera-se que o mecanismo fisiopatológico da SAHOS na hipertensão resistente seja o edema das vias aéreas superiores que pode estar associado ao acúmulo central de líquido durante o sono. O tratamento com dispositivos de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) reduz os níveis de pressão arterial ambulatorial porém o impacto na prevenção de eventos cardiovasculares ainda não foi demonstrado.³⁷

Ambos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da Hipertensão resistente e no seu fenótipo extremo que é a hipertensão refratária (alteração no eixo renina-angiotensina na primeira e hiperativação simpática na segunda) são ativados na Síndrome Apneia-hipopneia do sono. Sendo assim, a SAHOS apresenta-se muito prevalente em ambas as formas de hipertensão e o tratamento com Pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) é capaz de reduzir a pressão arterial ambulatorial de forma significativa tanto na hipertensão resistente quanto na hipertensão refratária.⁴⁰

A apneia obstrutiva do sono também é subdiagnosticada e apresenta-se ligada tanto à hipertensão essencial quanto a hipertensão resistente. A associação comórbida dessas patologias envolvem fisiopatologia adversamente conectada, incluindo aumento e retenção de fluidos, hiperatividade simpática, ambiente pró-inflamatório, disbiose intestinal, lesão endotelial, colapso faríngeo,

distúrbios metabólicos e aumento de desfechos cardiovasculares negativos. Pacientes portadores de Hipertensão resistente/refratárias devem ser investigados para SAHOS.²⁵

Até o momento, não está claro se a SAHOS é causa ou consequência da resistência ao tratamento anti-hipertensivo, uma vez que a Hipertensão resistente e a SAHOS apresentam os mesmos fatores de risco, sendo assim, acredita-se que a ativação simpática que é característica de Hipertensão refratária e da SAHOS, seja o principal elo entre essas duas patologias.³⁸

1.3 Objetivo

-Geral: Estudar a prevalência da SAHOS em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente e refratária.

-Específico: 1- Estudar a prevalência da SAHOS de acordo com o gênero e a idade.

2- Estudar a associação entre hipertensão arterial resistente e lesão de órgão-alvo.

3- Estudar a eficiência do sono nos pacientes portadores de SAHOS.

4- Estudar o comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o sono em pacientes com SAHOS.

2 CASUÍSTICA E MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) sob CAAE 09917819.3.0000.5415.

2.1 Metodologia da análise estatística

2.1.1 Caracterização da amostra

A amostra está composta por 200 participantes adultos com diagnóstico de hipertensão arterial (incluindo pacientes com hipertensão resistente controlada, hipertensão resistente e hipertensão refratária) atendidos no complexo Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP no período de 2015 a 2023. Os participantes da amostra incluem 112 pacientes hipertensos não resistentes, 59 pacientes resistentes, 8 pacientes resistentes controlados e 21 pacientes refratários. Na população estudada (200 participantes), 182 pacientes são portadores de SAHOS (63 pacientes com a forma Leve, 48 pacientes com a forma Moderada e 69 pacientes com forma Grave).

No presente trabalho, todos os pacientes foram submetidos a Polissonografia de noite inteira tipo 1 e a MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial). A MAPA foi utilizada para a classificação adequada do paciente em hipertenso resistente, hipertenso resistente controlado e hipertenso refratário. Se na MAPA a PA for $< 130 \times 80$, mesmo com PA do consultório igual ou maior do que 140×90 mmHg e usando 03 anti-hipertensivos, este paciente não é considerado resistente. Os seguintes critérios abaixo classificam os pacientes:

- Pacientes com HIPERTENSAO RESISTENTE:

1. PA consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg;
2. PA $\geq 130 \times 80$ mmHg pela MAPA;
3. Uso de 03 ou mais anti-hipertensivos, sendo BRA ou IECA + BCC

+ diurético tiazídico, todos em doses plenas e otimizadas.

- Pacientes com HIPERTENSAO RESISTENTE CONTROLADA:

1. PA consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg OU NORMAL.;
2. PA $< 130 \times 80$ mmHg pela MAPA;
3. Uso de 04 ou mais anti-hipertensivos.

- Pacientes com HIPERTENSAO REFRATÁRIA:

1. PA consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg;
2. PA $\geq 130 \times 80$ mmHg pela MAPA;
3. Uso de 05 ou mais anti-hipertensivos.

A população estudada submetida a MAPA foi avaliada quanto a (ao):

- 1-Descenso de sono na PAS, PAD, PAM e Frequência cardíaca (FC).
- 2-Média de PAS, PAD, FC, PAM e Pressão de pulso no período total.
- 3- Média de PAS, PAD, FC, PAM e Pressão de pulso na vigília.
- 4-Média de PAS, PAD, FC, PAM e Pressão de pulso no sono.

O perfil bioquímico na população do estudo incluiu a pesquisa de colesterol total, HDL, LDL, Triglicérides, Glicemia, Hemoglobina glicada e creatinina. São avaliados ainda o IMC, CKD-EPI, PAS e PAD de consultório.

2.1.2 Banco de dados

Os dados foram recebidos e cadastrados no Excel. Posteriormente, foram importados para os softwares IBM-SPSS Statistics versão 29 (IBM Corporation, NY, USA) ⁴³ e Jamovi (The Jamovi Project, 2023) ⁴⁴ para realização das análises associativas e comparativas.

2.1.3 Análise estatística dos dados

A análise exploratória dos dados incluiu as estatísticas descritivas, média, desvio-padrão, percentis, valor mínimo e valor máximo para variáveis numéricas e número e proporção para variáveis categóricas. Para análise do comportamento das variáveis contínuas, considerou-se as estatísticas descritivas e o teste específico para o pressuposto teórico de normalidade Shapiro-Wilk.

As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado de independência, com níveis de significância ajustados pelo método de Bonferroni. Os tamanhos de efeito para as associações foram calculados por meio do Phi (para tabelas de contingência iguais a 2x2) ou Cramer's V (para tabelas maiores que 2x2); seus valores variam entre 0 e 1, com valores mais alto indicando uma associação mais forte. Seus pontos de corte são: entre 0,10 e 0,29 é pequeno; médio entre 0,30 e 0,49 e grande acima de 0,50.⁴⁷

A comparação de variáveis contínuas entre dois grupos foi realizada pelo teste Mann-Whitney. O tamanho de efeito utilizado foi o r ponto bisserial; ele é uma medida de tamanho do efeito usada para expressar a força da associação entre uma variável dicotômica e uma variável contínua. Semelhantes aos valores de outras correlações, seus valores variam de -1 a 1, com valores mais próximos de 1 indicando uma associação mais forte. De acordo com Cohen (1988), seus pontos de corte são: pequeno: $r = 0,10$ a $0,29$; médio: $r = 0,30$ a $0,49$; grande: $r = 0,50$ e acima.⁴⁸

Por outro lado, comparações de variáveis contínuas entre três grupos foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis ^{49,50}; em caso de rejeição da hipótese nula, realizou-se análise de comparações múltiplas. O tamanho de efeito utilizado foi o η^2 quadrado parcial, interpretando conforme a regra geral: 0.01 (efeito pequeno); 0.06 (efeito médio); 0.14 (efeito grande).⁵¹

3 RESULTADOS

Análise descritiva da amostra e dados clínicos

Na Tabela 1, são apresentadas as variáveis demográficas e clínicas da amostra. A mediana de idade foi 62 anos e o sexo feminino predominou em 62% dos casos.

Tabela 1.

Análise descritiva dos dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo,

Variáveis	N = 200
Idade, anos	62 (14-87)
Sexo, n (%)	
Feminino	124 (62,0)
Masculino	76 (38,0)
IMC, kg/m ²	36 (20-46)
Tipos de hipertensão, n (%)	
Hipertensão Controlada	112 (56,0)
Hipertensão Resistente	59 (29,5)
Hipertensão Resistente Controlada	8 (4,0)
Hipertensão Refratária	21 (10,5)
Quantidade de medicamentos anti-hipertensivos, n (%)	
3-4 anti-hipertensivos	58 (29,0)
4 ou mais anti-hipertensivos	8 (4)
5 ou mais anti-hipertensivos	21 (10,5)
Comorbidades e hábitos de vida, n (%)	
Dislipidemia	104 (52,0)
Diabetes	103 (51,8)
Tabagismo	44 (22,4)
Infarto prévio	20 (10,6)
AVE prévio	12 (6,4)
Classes de medicamentos anti-hipertensivos, n (%)	

BRA	133 (66,5)
Diuréticos	91 (45,5)
Betabloqueadores	71 (35,5)
IECA	64 (32,0)
Espironolactona	47 (23,5)
Bloqueadores de canal de cálcio	8 (4,0)
Outros	29 (14,5)
Nenhum	13 (6,5)

Variáveis numéricas estão descritas em mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem),

A Tabela 2 apresenta a distribuição das classes de medicamentos entre os pacientes com diferentes tipos de hipertensão. Como pode ser observado, a maior prevalência na amostra foi no uso de BRA (133 casos, 66,5%), seguido de diuréticos em 91 casos (45,5%) e betabloqueadores (71 casos, 35,5%). Vale ressaltar que os 13 casos que não utilizam medicamentos são pacientes do grupo Hipertensão Controlada,

Tabela 2. Distribuição das classes de medicamentos entre os pacientes com diferentes tipos de hipertensão.

Classe de medicamentos	Toda a amostra	Hipertensão arterial		
	N (%)	Controlada (112)	Resistente (67)	Refratária (21)
		N (%)	N (%)	N (%)
BRA	133 (66,5)	63 (56,25)	52 (77,61)	18 (85,71)
Diuréticos	91 (45,5)	34 (30,36)	42 (62,69)	15 (71,43)
Betabloqueadores	71 (35,5)	18 (16,07)	35 (52,24)	18 (85,71)
IECA	64 (32,0)	28 (25,00)	24 (35,82)	12 (57,14)
Espironolactona	47 (23,5)	8 (7,14)	25 (37,31)	14 (66,67)
Bloqueadores canal cálcio	8 (4,0)	2 (1,79)	4 (5,97)	2 (9,52)
Outros	29 (14,5)	3 (2,68)	9 (13,43)	17 (80,95)
Nenhum	13 (6,5)	13 (11,61)	0 (0,00)	0 (0,00)

Na Tabela 3, são apresentadas as variáveis segundo a classificação da Síndrome Apneia-hipopneia do sono e de eficiência do sono, na amostra estudada,

Tabela 3.

Análise descritiva das variáveis categóricas relativas à SAHOS e Polissonografia na amostra estudada,

Variáveis	N (%)
Índice Apneia-Hipopneia (Classificação), n (%)	
Sem/Normal	18 (9,0)
Leve	65 (32,5)
Moderado	48 (24)
Grave	69 (34,5)
Eficiência do sono (Categorizada), n (%)	
Abaixo de 85%	141 (70,5)
A partir de 85%	59 (29,5)

SAHOS: Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono,

Variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem),

Na Tabela 4, estão apresentadas as análises descritivas das variáveis da MAPA em toda amostra estudada.

Tabela 4.

Estatísticas descritivas das variáveis da MAPA em toda amostra estudada.

Variáveis	Média	DP	W	Valor p	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	máximo
MAPA - Descenso de sono PAS (%)	4,63	7,47	0,96	0,00	-21,26	0,00	5,37	10,45	17,36
MAPA -Descenso de sono PAD (%)	8,27	7,60	0,98	0,045	-14,71	3,58	8,45	13,38	24,72
MAPA - Descenso de sono FC (%)	11,45	8,95	0,97	0,00	-21,25	5,94	10,99	17,50	40,70
MAPA - Media PAS Período Total	138,85	20,85	0,93	0,00	100,00	126,75	135,00	147,25	219,00
MAPA - Media PAD Período Total	80,10	13,65	0,93	0,00	52,00	71,00	78,00	86,00	139,00
MAPA - Media FC Período Total	77,88	11,51	1,00	0,78	47,00	70,75	77,50	86,00	106,00
MAPA - Media PP Período Total	58,66	13,96	0,96	0,00	31,00	49,00	56,00	67,00	113,00
MAPA - Media PAS vigília	140,07	20,75	0,93	0,00	101,00	128,00	136,00	149,00	224,00

Tabela 4.

Estatísticas descritivas das variáveis da MAPA em toda amostra estudada.

Variáveis	Média	DP	W	Valor p	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	máximo
MAPA - Media PAD vigília	81,48	13,93	0,93	0,00	53,00	72,00	80,00	88,00	142,00
MAPA - Media FC vigília	79,94	12,09	0,99	0,68	49,00	72,00	80,00	89,00	110,00
MAPA - Media PP vigília	58,83	14,32	0,95	0,00	30,00	49,00	56,00	67,25	110,00
MAPA - Media PAS sono	133,47	23,78	0,92	0,00	56,00	118,00	129,00	146,00	232,00
MAPA - Media PAD sono	74,89	13,83	0,90	0,00	50,00	65,00	73,00	80,50	139,00
MAPA - Media PC sono	70,76	11,61	0,99	0,06	44,00	63,00	70,00	78,00	110,00
MAPA - Media PP sono	58,91	15,41	0,94	0,00	31,00	48,00	56,00	68,00	130,00

DP, desvio-padrão; W, estatística do teste de Shapiro-Wilk (para normalidade); valor p, do teste Shapiro-Wilk,

Análise comparativa

A análise comparativa foi feita, inicialmente, para testar diferenças ou associações das variáveis demográficas, exames complementares e dados clínicos entre os três tipos de hipertensão.

Uma vez que não houve diferença entre os grupos Resistente e Refratário, quanto aos dados demográficos, bioquímicos, de MAPA, SAHOS, estes dois grupos foram agrupados em uma única categoria e nova análise comparativa foi feita em relação aos Controlados.

Por fim, realizou-se uma análise comparativa de dados demográficos e clínicos entre os pacientes classificados “sem SAHOS”, “com SAHOS leve” e “com SAHOS moderado/grave”.

1ª Seção da Análise Comparativa – entre três grupos de hipertensão

Como já mencionado, inicialmente foram realizadas análises comparativas de dados demográficos, clínicos e de exames complementares entre os três tipos de hipertensão, como demonstrado a seguir.

O teste aplicado foi Kruskal-Wallis, no caso de comparação de variáveis contínuas, e, no caso de variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de Pearson. No caso de rejeição de hipótese nula no teste de Kruskal-Wallis, realizamos análise de comparações múltiplas (análises *post hoc*), aplicando o teste de Dunn com ajuste de p-valores pelo método de Bonferroni, para identificar quais pares de grupos apresentavam diferenças significativas. O ajuste de Bonferroni foi utilizado para controlar o erro do tipo I, garantindo que o nível de significância geral fosse mantido ao realizar múltiplas comparações.

As comparações entre os pares foram consideradas significativas quando os p-valores ajustados foram inferiores a 0,05. As diferenças significativas na análise *post hoc* foram indicadas por letras sobrescritas: códigos ^a, ^b, e ^c para as diferenças significativas entre os pares:

- ^a Controlada ≠ Refratária
- ^b Controlada ≠ Resistente
- ^c Refratária ≠ Resistente

Por exemplo, para a variável PAS consultório, o teste de Kruskal-Wallis indicou uma diferença significativa entre os grupos de hipertensão ($p < 0,05$). Na análise *post hoc*, os resultados mostraram diferença significativa com um p-valor ajustado de 0,0237 entre os pares "Controlada" e "Refratária" ^(a), Além disso, os pares "Controlada" e "Resistente" ^(b), e "Refratária" e "Resistente" ^(c) também apresentaram diferenças significativas após o ajuste de Bonferroni.

Na Tabela 5, podemos observar as comparações de dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal, entre três os grupos de hipertensão.

Tabela 5. Análise comparativa dos dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal entre os três grupos de hipertensão arterial

Variáveis	Todos, N = 200 ¹	Hipertensão Controlada, N = 112 ¹	Hipertensão Resistente, N = 67 ¹	Hipertensão Refratária, N = 21 ¹	Valor-p ²	TDE [IC 95%]
Sexo					0,800	0,042
Feminino	124 (62,00)	69 (62)	43 (64)	12 (57)		
Masculino	76 (38,00)	43 (38)	24 (36)	9 (43)		
Cor					0,065	0,162
Branco	168 (84,00)	92 (82)	61 (91)	15 (71)		
Não- Branco	32 (16,00)	20 (18)	6 (9)	6 (29)		
Idade	62,00 [14,00, 87,00]	62,00 [14,00, 87,00]	62,00 [25,00, 81,00]	62,00 [43,00, 77,00]	>0,9	-0,01 [- 0,01; 0,03]
IMC	36,00 [20,00, 46,00]	36,00 [20,00, 45,60]	36,00 [20,00, 46,00]	34,00 [24,00, 44,00]	0,9	-0,009 [-0,01; 0,03]
PAS consultório	131,00 [100,00, 250,00]	130,00 [100,00, 200,00]	140,00 [100,00, 225,00]	160,00 [110,00, 250,00]	<0,001 ^{a,b,c}	0,109 [0,03; 0,22]
PAD consultório	80,00 [12,00, 140,00]	80,00 [54,00, 110,00]	80,00 [60,00, 140,00]	93,00 [12,00, 120,00]	0,044	0,022 [- 0,007; 0,11]
Colesterol total	161,00 [85,00, 394,00]	160,00 [89,00, 281,00]	178,00 [85,00, 394,00]	156,00 [93,00, 244,00]	0,5	-0,004 [-0,01; 0,05]
(Dados Faltantes)	3	3	0	0		
HDL	45,00 [25,00, 90,00]	45,00 [25,00, 90,00]	46,00 [27,00, 85,00]	47,00 [31,00, 79,00]	0,9	-0,009 [-0,01; 0,03]

Tabela 5. Análise comparativa dos dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal entre os três grupos de hipertensão arterial

Variáveis	Todos, N = 200 ¹	Hipertensão Controlada, N = 112 ¹	Hipertensão Resistente, N = 67 ¹	Hipertensão Refratária, N = 21 ¹	Valor-p ²	TDE [IC 95%]
LDL	92,00 [24,00; 254,00]	90,00 [24,00; 211,00]	104,90 [29,00; 254,00]	91,60 [35,00; 158,00]	0,6	-0,006 [-0,01; 0,04]
Triglicérides	102,00 [40,00; 548,00]	101,00 [40,00; 285,00]	110,50 [53,00; 548,00]	99,00 [65,00; 289,00]	0,2	0,006 [- 0,009; 0,07]
Glicemia	102,00 [52,00; 344,00]	99,00 [66,00; 344,00]	107,50 [52,00; 337,00]	115,00 [80,00; 247,00]	0,007 ^{a,b}	0,041 [0; 0,12]
Hemoglobina Glicada	6,20 [3,10; 13,60]	6,10 [3,10; 11,90]	6,55 [3,70; 13,60]	7,10 [5,20; 8,80]	0,13	0,011 [- 0,008; 0,07]
Creatinina	0,94 [0,28; 8,30]	0,90 [0,28; 4,00]	1,00 [0,49; 4,74]	1,20 [0,50; 8,30]	<0,001 ^{a,b}	0,06 [0,004; 0,16]
CKDEP	74,05 [6,67; 162,71]	81,65 [12,03; 162,71]	67,43 [8,10; 127,55]	61,05 [6,67; 112,92]	<0,001 ^{a,b}	0,075 [0,02; 0,18]
AVE Prévio					0,035	0,184
Negativo	176 (93,62)	105 (97)	56 (88)	15 (94)		
Positivo	12 (6,38)	3 (3)	8 (13)	1 (6)		
Infarto Prévio					0,008	0,231
Negativo	169 (89,42)	102 (94)	55 (86)	12 (71)		

Tabela 5. Análise comparativa dos dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal entre os três grupos de hipertensão arterial

Variáveis	Todos, N = 200 ¹	Hipertensão Controlada, N = 112 ¹	Hipertensão Resistente, N = 67 ¹	Hipertensão Refratária, N = 21 ¹	Valor-p ²	TDE [IC 95%]
Positivo	20 (10,58)	6 (6)	9 (14)	5 (29)		
Diabetes					0,005	0,232
Negativo	96 (48,24)	65 (59)	24 (36)	7 (33)		
Positivo	103 (51,76)	46 (41)	43 (64)	14 (67)		
Tabagismo					0,5	0,076
Negativo	152 (77,55)	89 (80)	48 (75)	15 (71)		
Positivo	44 (22,45)	22 (20)	16 (25)	6 (29)		
Dislipidemia					0,041	0,179
Negativo	96 (48,00)	62 (55)	24 (36)	10 (48)		
Positivo	104 (52,00)	50 (45)	43 (64)	11 (52)		

Variáveis categóricas estão descritas em número (%); variáveis numéricas estão descritas em mediana [mínimo; máximo].

*Teste de Kruskal-Wallis (variáveis contínuas); teste qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas).

Análise post hoc - Dunn test: ^a Controlada ≠ Refratária; ^b Controlada ≠ Resistente; ^c Refratária ≠ Resistente.

TDE, tamanho de efeito = V de Cramer (variáveis categóricas) ou eta quadrado parcial (variáveis contínuas).

Tabela 6. Análise comparativa das variáveis da MAPA entre os três grupos.

Variáveis	Todos, N = 200¹	Hipertensão Controlada, N = 112¹	Hipertensão Resistente, N = 67¹	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
MAPA - Descenso de sono PAS (%)	5,37 [-21,26; 17,36]	6,84 [-16,28; 17,36]	3,26 [-21,26; 15,89]	5,06 [-6,34; 11,54]	0,019 ^b	0,03 [-0,002; 0,11]
MAPA -Descenso de sono PAD (%)	8,45 [-14,71; 24,72]	9,52 [-14,71; 24,72]	7,67 [-13,58; 19,77]	8,24 [-2,78; 15,38]	0,055	0,019 [-0,007; 0,09]
MAPA - Descenso de sono FC (%)	10,99 [-21,25; 40,70]	11,22 [-19,74; 40,70]	10,31 [-21,25; 26,92]	10,61 [-1,30; 25,00]	0,836	-0,008 [-0,01; 0,03]
MAPA - Media PAS Período Total	135,00 [100,00; 219,00]	130,50 [100,00; 189,00]	140,00 [107,00; 214,00]	144,00 [117,00; 219,00]	<0,001 ^{a,b}	0,129 [0,05; 0,23]
MAPA - Media PAD Período Total	78,00 [52,00; 139,00]	76,50 [54,00; 110,00]	82,00 [52,00; 139,00]	84,00 [65,00; 118,00]	0,002 ^{a,b}	0,052 [0,006; 0,15]
MAPA - Media FC Período Total	77,50 [47,00; 106,00]	76,00 [52,00; 102,00]	82,00 [47,00; 106,00]	79,00 [64,00; 93,00]	0,068	0,017 [-0,008; 0,09]

Tabela 6. Análise comparativa das variáveis da MAPA entre os três grupos.

Variáveis	Todos, N = 200¹	Hipertensão Controlada, N = 112¹	Hipertensão Resistente, N = 67¹	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
MAPA - Media PAM Período Total	97,00 [72,00; 164,00]	94,00 [72,00; 136,00]	101,00 [74,00; 164,00]	106,00 [82,00; 151,00]	<0,001 ^{a,b}	0,090 [0,03; 0,19]
MAPA - Media PP Período Total	56,00 [31,00; 113,00]	53,00 [31,00; 88,00]	64,00 [34,00; 113,00]	60,00 [37,00; 102,00]	<0,001 ^{a,b}	0,077 [0,02; 0,18]
MAPA - Media PAS vigília	136,00 [101,00; 224,00]	132,00 [101,00; 189,00]	141,00 [107,00; 214,00]	142,00 [118,00; 224,00]	<0,001 ^{a,b}	0,102 [0,03; 0,20]
MAPA - Media PAD vigília	80,00 [53,00; 142,00]	79,00 [54,00; 111,00]	82,00 [53,00; 142,00]	85,00 [66,00; 121,00]	0,006 ^a	0,042 [0,003; 0,13]
MAPA - Media FC vigília	80,00 [49,00; 110,00]	78,00 [53,00; 105,00]	82,00 [49,00; 110,00]	80,00 [66,00; 96,00]	0,092	0,014 [-0,009; 0,07]
MAPA - Media PAM vigília	99,00 [72,00; 165,00]	97,00 [72,00; 137,00]	103,00 [75,00; 165,00]	108,00 [83,00; 155,00]	<0,001 ^{a,b}	0,071 [0,02; 0,16]
MAPA - Media PP vigília	56,00 [30,00; 110,00]	53,00 [30,00; 106,00]	63,00 [34,00; 110,00]	59,00 [37,00; 103,00]	<0,001 ^{a,b}	0,064 [0,01; 0,15]
MAPA - Media PAS sono	129,00 [56,00; 232,00]	122,00 [56,00; 195,00]	141,00 [100,00; 232,00]	145,00 [113,00; 209,00]	<0,001 ^{a,b}	0,152 [0,07; 0,26]

Tabela 6. Análise comparativa das variáveis da MAPA entre os três grupos.

Variáveis	Todos, N = 200¹	Hipertensão Controlada, N = 112¹	Hipertensão Resistente, N = 67¹	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
MAPA - Media PAD sono	73,00 [50,00; 139,00]	69,00 [50,00; 107,00]	76,00 [50,00; 139,00]	78,00 [59,00; 111,00]	<0,001 ^{a,b}	0,082 [0,02; 0,18]
MAPA - Media FC sono	70,00 [44,00; 110,00]	67,00 [45,00; 96,00]	72,00 [44,00; 110,00]	70,00 [59,00; 88,00]	0,034 ^b	0,024 [-0,006; 0,09]
MAPA - Media PAM sono	91,00 [10,00; 164,00]	88,00 [50,00; 134,00]	97,00 [10,00; 164,00]	100,00 [78,00; 144,00]	<0,001 ^{a,b}	0,12 [0,05; 0,23]
MAPA - Media PP sono	56,00 [31,00; 130,00]	52,50 [32,00; 96,00]	64,00 [31,00; 130,00]	62,00 [38,00; 98,00]	<0,001 ^{a,b}	0,09 [0,03; 0,19]

Variáveis numéricas estão descritas em mediana [mínimo; máximo].

Teste de Kruskal-Wallis; teste post hoc: ^a Controlada ≠ Refratária; ^b Controlada ≠ Resistente; ^c Refratária ≠ Resistente

TDE, tamanho de efeito = eta quadrado parcial

A tabela 7 mostra as comparações das variáveis relativas à SAHOS e polissonografia entre os três grupos de hipertensão arterial.

Tabela 7. Análise comparativa das variáveis relativas à SAHOS e polissonografia, entre os três grupos de hipertensão.

Variáveis	Total, N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente, N = 67	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
SAHOS Polissonografia (Classificação)					0,200	0,137
Sem SAHOS	18 (9,00)	14 (13)	2 (3)	2 (10)		
Leve	65 (32,50)	37 (33)	22 (33)	6 (29)		
Moderado	48 (24,00)	29 (26)	14 (21)	5 (24)		
Grave	69 (34,50)	32 (29)	29 (43)	8 (38)		
SAHOS Polissonografia (Classificação)					0,200	0,112
Sem SAHOS	18 (9,00)	14 (13)	2 (3)	2 (10)		
Leve	65 (32,50)	37 (33)	22 (33)	6 (29)		
Moderado/Grave	117 (58,50)	61 (54)	43 (64)	13 (62)		
Índice Apneia-Hipopneia	19,85 [0,00; 158,00]	17,38 [1,82; 158,00]	24,68 [0,00; 114,00]	18,00 [0,00; 75,00]	0,130	0,011 [-0,009; 0,08]
Índice Apneia-Hipopneia (Classificação)					0,400	0,128

Tabela 7. Análise comparativa das variáveis relativas à SAHOS e polissonografia, entre os três grupos de hipertensão.

Variáveis	Total, N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente, N = 67	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
Sem/Normal	20 (10,00)	15 (13)	3 (4)	2 (10)		
Leve	63 (31,50)	36 (32)	21 (31)	6 (29)		
Moderado	48 (24,00)	29 (26)	14 (21)	5 (24)		
Grave	69 (34,50)	32 (29)	29 (43)	8 (38)		
Tempo total de sono (minutos)	389,50 [21,50; 2.222,00]	402,75 [109,50; 2.222,00]	356,00 [21,50; 503,00]	390,00 [191,50; 485,00]	0,071	0,017 [-0,008; 0,09]
Eficiência do sono (em %)	78,50 [11,00; 96,77]	80,00 [22,20; 96,00]	74,38 [11,00; 96,77]	79,45 [38,61; 92,91]	0,200	0,009 [-0,009; 0,08]
Eficiência do sono (Categorizada)					>0,999	0,008
Negativo	141 (70,50)	79 (71)	47 (70)	15 (71)		
Positivo	59 (29,50)	33 (29)	20 (30)	6 (29)		
Saturação média (em %)	96,00 [78,00; 99,00]	96,00 [78,00; 99,00]	96,00 [90,00; 98,00]	96,00 [94,00; 98,00]	0,200	0,008 [-0,009; 0,07]

Variáveis categóricas estão descritas em número (%); variáveis numéricas estão descritas em mediana [mínimo; máximo].

Tabela 7. Análise comparativa das variáveis relativas à SAHOS e polissonografia, entre os três grupos de hipertensão.

Variáveis	Total, N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente, N = 67	Hipertensão Refratária, N = 21	valor-p	TDE [IC 95%]
-----------	-------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	---------	-----------------

Teste de Kruskal-Wallis (variáveis contínuas); teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher (variáveis categóricas).

Análise post hoc - Dunn test: ^a Controlada ≠ Refratária; ^b Controlada ≠ Resistente; ^c Refratária ≠ Resistente.

TDE, tamanho de efeito = V de Cramer (variáveis categóricas) ou eta quadrado parcial (variáveis contínuas).

A Tabela 8 apresenta a análise comparativa de medicamentos antidiabéticos e antilipídêmicos entre os três grupos de hipertensão arterial.

Tabela 8. Comparação dos medicamentos antidiabéticos e antilipídêmicos por Tipo de Hipertensão.

Variáveis	Todos N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente, N = 67	Hipertensão Refratária, N = 21	Valor p	TDE [IC 95%]
Sulfonilureias	82 (41)	42 (38)	29 (43)	11 (52)	0,400	0,096
Inibidores SGLT2	14 (7)	3 (3)	10 (15)	1 (5)	0,008	0,222
Insulina 1	14 (7)	5 (4)	7 (10)	2 (10)	0,200	0,113
Estatinas	118 (59)	59 (53)	45 (67)	14 (67)	0,120	0,145
Fibratos	5 (2,5)	1 (1)	4 (6)	0 (0)	0,100	0,159

Variáveis categóricas estão descritas em número (%).

Teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher.

2ª Seção da Análise Comparativa – Grupo Hipertenso Controlado *versus* Resistente/Refratário

Como já mencionado na Metodologia, as associações entre as variáveis categóricas foram realizadas pelo teste qui-quadrado de Pearson, com níveis de significância ajustados pelo método de Bonferroni.⁴⁶ Os tamanhos de efeito para as associações foram calculados por meio do Phi (tabelas 2x2) ou V de Cramer (para tabelas de contingência maiores que 2x2); seus valores variam entre 0 e 1, com valores mais alto indicando associação mais forte. Os pontos de corte são: tamanho de efeito pequeno entre 0,10 e 0,29; médio entre 0,30 e 0,49 e efeito grande $\geq 0,50$.⁴⁷

As comparações de variáveis contínuas foram feitas pelo teste de Mann-Whitney e o tamanho de efeito calculado foi o r ponto bisserial; de acordo com Cohen, os pontos de corte do tamanho de efeito são: pequeno: $r = 0,10$ a $0,29$; médio: $r = 0,30$ a $0,49$; grande: $r = 0,50$ e acima.

A tabela 9 mostra a comparação dos dados demográficos, PA de consultório, variáveis bioquímicas e função renal entre os hipertensos controlados e demais pacientes.

Tabela 9. Comparação das variáveis sociodemográficas por tipo de Hipertensão.

Variáveis	Todos N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente/Refratária, N = 88	Valor p	TDE [IC 95%]
Sexo				0,900	0 [0; 0,096]
Feminino	124 (62,00)	69 (62)	55 (63)		
Masculino	76 (38,00)	43 (38)	33 (38)		
Cor				0,400	0 [0; 0,182]
Branco	168 (84,00)	92 (82)	76 (86)		
Não-Branco	32 (16,00)	20 (18)	12 (14)		
Idade	62,00 [14,00; 87,00]	62,00 [14,00; 87,00]	62,00 [25,00; 81,00]	0,900	0,01 [0,002; 0,16]
IMC	36,00 [20,00; 46,00]	36,00 [20,00; 45,60]	35,50 [20,00; 46,00]	0,600	0,036 [0,004; 0,18]
PAS consultório	131,00 [100,00; 250,00]	130,00 [100,00; 200,00]	140,00 [100,00; 250,00]	<0,001	0,298 [0,17; 0,42]
PAD consultório	80,00 [12,00; 140,00]	80,00 [54,00; 110,00]	80,00 [12,00; 140,00]	0,039	0,146 [0,02; 0,3]
Colesterol total	161,00 [85,00; 394,00]	160,00 [89,00; 281,00]	167,50 [85,00; 394,00]	0,300	0,075 [0,004; 0,22]
HDL	45,00 [25,00; 90,00]	45,00 [25,00; 90,00]	47,00 [27,00; 85,00]	0,800	0,017 [0,003; 0,17]

Tabela 9. Comparação das variáveis sociodemográficas por tipo de Hipertensão.

Variáveis	Todos N = 200	Hipertensão Controlada, N = 112	Hipertensão Resistente/Refratária, N = 88	Valor p	TDE [IC 95%]
LDL	92,00 [24,00; 254,00]	90,00 [24,00; 211,00]	99,00 [29,00; 254,00]	0,400	0,063 [0,003; 0,21]
Triglicérides	102,00 [40,00; 548,00]	101,00 [40,00; 285,00]	110,00 [53,00; 548,00]	0,093	0,12 [0,005; 0,26]
Glicemia	102,00 [52,00; 344,00]	99,00 [66,00; 344,00]	110,00 [52,00; 337,00]	0,002	0,221 [0,08; 0,36]
Hemoglobina Glicada	6,20 [3,10; 13,60]	6,10 [3,10; 11,90]	6,95 [3,70; 13,60]	0,050	0,181 [0,02; 0,36]
Creatinina	0,94 [0,28; 8,30]	0,90 [0,28; 4,00]	1,00 [0,49; 8,30]	<0,001	0,245 [0,11; 0,37]
CKD EPI	74,05 [6,67; 162,71]	81,65 [12,03; 162,71]	65,27 [6,67; 127,55]	<0,001	0,274 [0,13; 0,4]

Variáveis numéricas estão descritas em mediana [Mínimo, Máximo]; variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

Teste qui-quadrado de Pearson ou teste de Mann-Whitney.

A Tabela 10 apresenta os resultados da comparação da MAPA entre os dois tipos de hipertensão.

Tabela 10. Comparação da MAPA entre os dois tipos de Hipertensão,

Variáveis	Overall; N = 200	Hipertensão Controlada; N = 112	Hipertensão Resistente/Refratária; N = 88	p-value	TDE [IC 95%]
MAPA - Descenso de sono PAS (%)	5,47 [-21,26; 17,36]	6,84 [-16,28; 17,36]	4,46 [-21,26; 15,89]	0,005	0,198 [0,06; 0,34]
MAPA -Descenso de sono PAD (%)	8,45 [-14,71; 24,72]	9,52 [-14,71; 24,72]	7,82 [-13,58; 19,77]	0,017	0,171 [0,03; 0,3]
MAPA - Descenso de sono FC (%)	10,99 [-21,25; 40,70]	11,22 [-19,74; 40,70]	10,42 [-21,25; 26,92]	0,600	0,042 [0,002; 0,18]
MAPA - Media PAS Período Total	135,00 [100,00; 219,00]	130,50 [100,00; 189,00]	140,50 [107,00; 219,00]	<0,001	0,369 [0,24; 0,48]
MAPA - Media PAD Período Total	78,00 [52,00; 139,00]	76,50 [54,00; 110,00]	83,00 [52,00; 139,00]	<0,001	0,236 [0,09; 0,37]
MAPA - Media FC Período Total	77,50 [47,00; 106,00]	76,00 [52,00; 102,00]	80,00 [47,00; 106,00]	0,023	0,16 [0,03; 0,29]

Tabela 10. Comparação da MAPA entre os dois tipos de Hipertensão,

Variáveis	Overall; N = 200	Hipertensão Controlada; N = 112	Hipertensão Resistente/Refratária; N = 88	p-value	TDE [IC 95%]
MAPA - Média PP Período Total	56,00 [31,00; 113,00]	53,00 [31,00; 88,00]	63,00 [34,00; 113,00]	<0,001	0,293 [0,17; 0,42]
MAPA - Média PAS vigília	136,00 [101,00; 224,00]	132,00 [101,00; 189,00]	142,00 [107,00; 224,00]	<0,001	0,329 [0,21; 0,44]
MAPA - Média PAD vigília	80,00 [53,00; 142,00]	79,00 [54,00; 111,00]	84,00 [53,00; 142,00]	0,003	0,212 [0,07; 0,35]
MAPA - Média FC vigília	80,00 [49,00; 110,00]	78,00 [53,00; 105,00]	81,50 [49,00; 110,00]	0,032	0,152 [0,02; 0,29]
MAPA - Média PP vigília	56,00 [30,00; 110,00]	53,00 [30,00; 106,00]	62,00 [34,00; 110,00]	<0,001	0,269 [0,13; 0,41]
MAPA - Média PAS sono	129,00 [56,00; 232,00]	122,00 [56,00; 195,00]	141,00 [100,00; 232,00]	<0,001	0,4 [0,27; 0,52]
MAPA - Média FC sono	70,00 [44,00; 110,00]	67,00 [45,00; 96,00]	72,00 [44,00; 110,00]	0,010	0,183 [0,04; 0,31]
MAPA - Média PAM sono	91,00 [10,00; 164,00]	88,00 [50,00; 134,00]	98,50 [10,00; 164,00]	<0,001	0,354 [0,23; 0,48]

Tabela 10. Comparação da MAPA entre os dois tipos de Hipertensão,

Variáveis	Overall; N = 200	Hipertensão Controlada; N = 112	Hipertensão Resistente/Refratária; N = 88	p-value	TDE [IC 95%]
MAPA - Média PP sono	56,00 [31,00; 130,00]	52,50 [32,00; 96,00]	64,00 [31,00; 130,00]	<0,001	0,315 [0,19; 0,44]

Variáveis numéricas estão descritas em mediana [Mínimo; Máximo]; variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).
Teste de Mann-Whitney.

3ª Seção da Análise Comparativa – SAHOS

Na análise de associação com SAHOS, observou-se significância estatística com sexo, eficiência do sono e diabetes,

Como pode ser visto na Tabela 11, entre os pacientes sem SAHOS, 11,11% eram homens; entre aqueles com SAHOS leve, 26,15% eram homens e entre aqueles com SAHOS moderada/grave, 48,72% eram homens, A diferença foi significativa entre os grupos sem SAHOS e SAHOS moderada/grave, bem como, entre SAHOS leve e SAHOS moderada/grave; não houve diferença significativa entre os grupos sem SAHOS e SAHOS leve (observar as letras iguais para estes dois grupos), O tamanho de efeito Phi foi pequeno,

Tabela 11. Análises associativas entre as variáveis selecionadas e SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200	Sem N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
IMC	36,00 [20,00; 46,00]	33,00 [20,00; 45,60]	33,30 [22,00; 46,00]	36,00 [20,00; 45,00]	0,150	0,009 [- 0,008; 0,08]
Sexo					<0,001 b; c	0,275
Feminino	124 (62,00)	16 (89)	48 (74)	60 (51)		
Masculino	76 (38,00)	2 (11)	17 (26)	57 (49)		
Eficiência do sono (Categorizada)					0,001 ^c	0,257
< 85%	141 (70,50)	13 (72)	35 (54)	93 (79)		
≥ 85%	59 (29,50)	5 (28)	30 (46)	24 (21)		
3-4 anti- hipertensivos					0,200	0,126
Negativo	142 (71,00)	16 (89)	46 (71)	80 (68)		
Positivo	58 (29,00)	2 (11)	19 (29)	37 (32)		
4 ou mais anti- hipertensivos					>0,9	0,065
Negativo	192 (96,00)	18 (100)	62 (95)	112 (96)		
Positivo	8 (4,00)	0 (0)	3 (5)	5 (4)		
5 ou + antihipertensivos					>0,999	0,029

Tabela 11. Análises associativas entre as variáveis selecionadas e SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200	Sem N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
Negativo	179 (89,50)	16 (89)	59 (91)	104 (89)	0,120	0,144
Positivo	21 (10,50)	2 (11)	6 (9)	13 (11)		
Tabagismo						
Negativo	152 (77,55)	14 (78)	55 (86)	83 (73)		
Positivo	44 (22,45)	4 (22)	9 (14)	31 (27)	0,400	0,090
Dislipidemia						
Negativo	96 (48,00)	9 (50)	27 (42)	60 (51)		
Positivo	104 (52,00)	9 (50)	38 (58)	57 (49)		
Diabetes					0,003	0,242
Negativo	96 (48,24)	14 (78)	36 (56)	46 (39)		
Positivo	103 (51,76)	4 (22)	28 (44)	71 (61)		
AVE Prévio						
Negativo	176 (93,62)	17 (100)	58 (94)	101 (93)	0,7	0,084
Positivo	12 (6,38)	0 (0)	4 (6)	8 (7)		
Infarto Prévio						
Negativo	169 (89,42)	16 (94)	59 (95)	94 (85)		
Positivo	20 (10,58)	1 (6)	3 (5)	16 (15)	0,10	0,152

Tabela 11. Análises associativas entre as variáveis selecionadas e SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200	Sem N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
------------------	-------------------------	----------------------	-----------------------	----------------------------------	--------------------------	---

Mediana [Mínimo; Máximo]; n (%)

Teste de Mann-Whitney; qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher.

A Tabela 12 apresenta a análise comparativa de variáveis contínuas, de acordo com SAHOS.

Tabela 12. Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200¹	Sem SAHOS N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
Idade, anos	62,00 [14,00; 87,00]	60,00 [35,00; 87,00]	57,00 [14,00; 81,00]	64,00 [22,00; 87,00]	0,001^c	0,057 [0,01; 0,15]
MAPA - Descenso de sono PAS (%)	5,47 [- 21,26; 17,36]	9,16 [- 9,32; 15,57]	6,76 [- 21,26; 17,33]	4,66 [-16,28; 17,36]	0,200	0,009 [-0,009; 0,07]
MAPA - Descenso de sono PAD (%)	8,45 [- 14,71; 24,72]	10,77 [- 4,82; 24,72]	8,86 [- 13,58; 22,89]	8,06 [-14,71; 22,50]	0,400	-0,001 [-0,01; 0,05]
MAPA - Descenso de sono FC (%)	10,99 [- 21,25; 40,70]	11,43 [4,17; 23,33]	10,96 [- 21,25; 37,25]	10,99 [-19,74; 40,70]	>0,999	-0,009 [-0,01; 0,03]
MAPA - Media PAS Período Total	135,00 [100,00; 219,00]	130,50 [106,00; 219,00]	136,00 [106,00; 189,00]	135,00 [100,00; 214,00]	0,500	-0,004 [-0,01; 0,05]
MAPA - Media PAD Período Total	78,00 [52,00; 139,00]	75,00 [54,00; 117,00]	81,00 [55,00; 118,00]	77,00 [52,00; 139,00]	0,150	0,009 [-0,009; 0,08]
MAPA - Media FC Período Total	77,50 [47,00; 106,00]	76,00 [62,00; 102,00]	75,00 [47,00; 104,00]	79,00 [53,00; 106,00]	0,700	-0,007 [-0,01; 0,04]
MAPA - Media PP Período Total	56,00 [31,00; 113,00]	52,50 [42,00; 102,00]	55,00 [40,00; 88,00]	57,00 [31,00; 113,00]	0,500	-0,004 [-0,01; 0,05]
MAPA - Media PAS vigília	136,00 [101,00; 224,00]	132,50 [107,00; 224,00]	137,00 [106,00; 189,00]	137,00 [101,00; 214,00]	0,500	-0,003 [-0,01; 0,05]

Tabela 12. Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200 ¹	Sem SAHOS N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
MAPA - Media PAD vigília	80,00 [53,00; 142,00]	77,00 [54,00; 121,00]	82,00 [55,00; 121,00]	80,00 [53,00; 142,00]	0,200	0,007 [-0,009; 0,07]
MAPA - Media FC vigília	80,00 [49,00; 110,00]	77,00 [62,00; 105,00]	78,00 [49,00; 110,00]	82,00 [55,00; 106,00]	0,700	-0,006 [-0,01; 0,04]
MAPA - Media PP vigília	56,00 [30,00; 110,00]	51,50 [42,00; 103,00]	54,00 [40,00; 106,00]	58,00 [30,00; 110,00]	0,700	-0,006 [-0,01; 0,04]
MAPA - Media PAS sono	129,00 [56,00; 232,00]	126,00 [103,00; 209,00]	129,00 [56,00; 188,00]	129,00 [100,00; 232,00]	0,600	-0,006 [-0,01; 0,04]
MAPA - Media PAD sono	73,00 [50,00; 139,00]	68,00 [53,00; 111,00]	76,00 [50,00; 107,00]	73,00 [50,00; 139,00]	0,200	0,005 [-0,009; 0,07]
MAPA - Media FC sono	70,00 [44,00; 110,00]	69,00 [60,00; 93,00]	69,00 [44,00; 110,00]	70,00 [45,00; 106,00]	0,900	-0,009 [-0,01; 0,03]
MAPA - Media PP sono	56,00 [31,00; 130,00]	54,00 [40,00; 98,00]	54,00 [39,00; 96,00]	58,00 [31,00; 130,00]	0,400	-0,001 [-0,01; 0,05]
Índice Apneia- Hipopneia	19,85 [0,00; 158,00]	2,59 [0,00; 4,91]	10,00 [5,00; 15,00]	36,00 [16,00; 158,00]	<0,001 a; b; c	0,762 [0,7; 0,81]
Tempo total de sono (minutos)	389,50 [21,50; 2; 222,00]	380,25 [229,50; 2; 222,00]	419,50 [165,00; 485,00]	354,00 [21,50; 503,00]	<0,001 c	0,094 [0,03; 0,19]

Tabela 12. Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200 ¹	Sem SAHOS N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
Eficiência do sono (em %)	78,50 [11,00; 96,77]	79,50 [49,00; 94,10]	84,10 [48,19; 96,77]	71,00 [11,00; 94,32]	<0,001^c	0,122 [0,05; 0,23]
Saturação média (em %)	96,00 [78,00; 99,00]	96,00 [91,00; 99,00]	97,00 [90,00; 99,00]	96,00 [78,00; 98,00]	0,004^c	0,045 [0,003; 0,13]
(Dados Faltantes)	1	0	0	1		
PAS consultório	131,00 [100,00; 250,00]	120,00 [100,00; 250,00]	135,00 [110,00; 220,00]	134,00 [100,00; 225,00]	0,200	0,006 [-0,009; 0,07]
PAD consultório	80,00 [12,00; 140,00]	75,00 [60,00; 120,00]	80,00 [12,00; 120,00]	80,00 [60,00; 140,00]	0,200	0,007 [-0,009; 0,07]
IMC	36,00 [20,00; 46,00]	33,00 [20,00; 45,60]	33,30 [22,00; 46,00]	36,00 [20,00; 45,00]	0,150	0,009 [-0,009; 0,07]
Tabagismo					0,120	0,144
Negativo	152 (77,55)	14 (78)	55 (86)	83 (73)		
Positivo	44 (22,45)	4 (22)	9 (14)	31 (27)		
Dislipidemia					0,400	0,09
Negativo	96 (48,00)	9 (50)	27 (42)	60 (51)		
Positivo	104 (52,00)	9 (50)	38 (58)	57 (49)		
Colesterol total	161,00 [85,00; 394,00]	151,50 [110,00; 265,00]	175,50 [98,00; 328,00]	157,00 [85,00; 394,00]	0,019^c	0,03 [-0,004; 0,11]

Tabela 12. Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200 ¹	Sem SAHOS N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
HDL	45,00 [25,00; 90,00]	48,50 [35,00; 87,00]	46,50 [29,00; 90,00]	44,00 [25,00; 83,00]	0,140	0,01 [-0,008; 0,07]
LDL	92,00 [24,00; 254,00]	78,10 [31,00; 187,00]	105,30 [33,00; 237,00]	84,00 [24,00; 254,00]	0,005^c	0,043 [0,003; 0,13]
Triglicérides	102,00 [40,00; 548,00]	99,50 [65,00; 185,00]	106,00 [40,00; 336,00]	103,00 [48,00; 548,00]	0,900	-0,009 [-0,01; 0,02]
Diabetes					0,003^c	0,242
Negativo	96 (48,24)	14 (78)	36 (56)	46 (39)		
Positivo	103 (51,76)	4 (22)	28 (44)	71 (61)		
Glicemia	102,00 [52,00; 344,00]	96,00 [52,00; 214,00]	99,00 [66,00; 344,00]	107,00 [72,00; 337,00]	0,019	0,03 [-0,004; 0,11]
Hemoglobina Glicada	6,20 [3,10; 13,60]	5,75 [4,50; 11,90]	5,90 [3,10; 11,10]	6,60 [3,60; 13,60]	0,021^c	0,029 [-0,005; 0,1]
Creatinina	0,94 [0,28; 8,30]	0,90 [0,50; 4,00]	0,89 [0,28; 6,02]	0,98 [0,49; 8,30]	0,100	0,013 [-0,007; 0,08]

Tabela 12. Análises comparativas das variáveis contínuas entre os pacientes sem e com SAHOS.

Variáveis	Todos N = 200¹	Sem SAHOS N = 18	Leve N = 65	Moderado/Grave N = 117	Valor p	TDE [IC 95%]
------------------	--------------------------------------	---------------------------------	------------------------	-----------------------------------	--------------------	-------------------------

Variáveis numéricas estão descritas em mediana [Mínimo; Máximo]; variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

Teste de Mann-Whitney.

Valor p do teste global Kruskal-Wallis ou qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher; para as variáveis significantes, as letras sobrescritas indicam os pares com diferenças significantes:

^aSem SAHOS # Leve; ^bSem SAHOS # Moderado/Grave; ^cLeve # Moderado/Grave.

SAHOS: Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono; DP: desvio-padrão; TDE: tamanho de efeito.

4 DISCUSSÃO

A alta prevalência da Síndrome Apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), observada em cerca de 15 a 25 % da população mundial adulta¹ promoveu o interesse na busca por uma melhor compreensão dos mecanismos que envolvem os episódios de colapso inspiratório das vias aéreas superiores de forma recorrente durante o sono e que resultam em hipoxemia transitória e hipercapnia.

A hipertensão arterial também apresenta alta prevalência e cerca de 15 a 20 % dos pacientes são resistentes ao tratamento medicamentoso com doses adequadas. Esses pacientes se caracterizam por incapacidade de atingir uma pressão arterial alvo <140/90 mmHG no consultório.³¹

Sendo assim, essas duas nosologias (SAHOS e Hipertensão resistente/refratária) caracterizam-se por apresentar mecanismos fisiopatológicos comuns e que se retroalimentam. Por apresentarem os mesmos fatores de risco, não está clara a relação de causa ou consequência entre a SAHOS e a Hipertensão resistente/refratária. O edema das vias aéreas superiores (que pode estar associado ao acúmulo central de líquido durante o sono) e a ativação simpática podem ser observados em ambas as doenças.

A presença de fatores de risco como aumento da circunferência cervical e/ou abdominal, alterações craniofaciais, tabagismo, uso de substâncias promotoras de relaxamento muscular e sono em decúbito dorsal completam a fisiopatologia multifatorial que envolvem a doença. ¹⁵ Na SAHOS, esses fatores

convergem para a redução do calibre do trato respiratório superior seja por alterações anatômicas ou por redução do tônus muscular da faringe.

Apesar de crianças mais jovens, portadoras de SAHOS, terem como principais fatores de risco os mecanismos anatômicos ou neuro funcionais, as crianças mais velhas tendem a apresentar a obesidade como maior fator causal o que é característico nos pacientes adultos.²⁴ Ou seja, essas crianças mais velhas passam a apresentar também maior risco de hipertensão arterial, inclusive de suas formas resistente e refratária.

A SAHOS é prevalente nas duas formas de hipertensão (resistente e refrataria) seja por promover aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou do sistema nervoso autônomo simpático em decorrência da hipoxemia intermitente e dos múltiplos despertares.

Observa-se na amostra estudada que a prevalência da SAHOS em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente e refratária é de 33% e 29% respectivamente na forma Leve e de 64% e 62% respectivamente na forma Moderada/Grave (Tabela 7). Observa-se ainda em nosso estudo que existe associação entre hipertensão refratária e infarto prévio; 25% dos pacientes com infarto prévio tinham hipertensão refratária, enquanto 7,1% dos pacientes sem infarto prévio tinham hipertensão refratária (Tabela 5). Tal achado na literatura, é observado na associação de pacientes hipertensos resistentes que apresentam pior prognóstico cardiovascular. Não existem até o momento, estudos longitudinais com dados estatisticamente relevantes em relação ao grupo de pacientes portadores de hipertensão refratária.³⁹

Nota-se ainda, a associação das variáveis Dislipidemia, Diabetes e Acidente Vascular Encefálico prévio (AVE) com hipertensão resistente de forma estatisticamente significativa na amostra estudada (Tabela 5). A pressão sistólica elevada é um fator de risco para acidente vascular cerebral e também é característica a sua elevação noturna nos pacientes com SAHOS. Pacientes hipertensos, dislipidêmicos e diabéticos correm um risco aumentado de acidentes vasculares cerebrais. Na população hipertensa diabética e dislipidêmica, entre os fatores de risco modificáveis mais importantes está a PA elevada, especialmente a PA sistólica.

Apesar de estudos descreverem variação de prevalência entre 5 e 30% de ocorrência de pacientes com hipertensão resistente, a real estimativa prevalente se situa entre 10 e 12 %. Estes pacientes apresentam maior risco cardio e cérebro vascular, doenças renais crônicas e lesões de órgãos-alvo.³⁷

Os pacientes portadores das formas moderada a grave da SAHOS representam aproximadamente 20% dos homens adultos e 10% das mulheres na pós-menopausa de modo global.⁶ Em nossa amostra, na análise de associação com SAHOS, observa-se significância estatística com sexo. Entre os pacientes sem SAHOS, 88,9% são mulheres; entre aqueles com SAHOS leve, 73,9% são mulheres e entre aqueles com SAHOS moderada/grave, 51,3% são mulheres. Entre os pacientes sem SAHOS, 11,1% são homens; entre aqueles com SAHOS leve, 26,1% são homens e entre aqueles com SAHOS moderada/grave, 48,7% são homens. A diferença foi significativa entre os grupos sem SAHOS e SAHOS moderada/grave, bem como, entre SAHOS leve e SAHOS moderada/grave; não se observa diferença significativa entre os grupos

sem SAHOS e SAHOS leve (Tabela 11). No nosso estudo existe maior número de mulheres em todas as categorias de SAHOS mas a proporção entre mulheres e homens muda conforme aumenta a gravidade da SAHOS, onde essa proporção diminui significativamente (51,3% no sexo feminino e 48,7% no sexo masculino nas formas Moderada/Grave).

A literatura, no entanto, já mostrou maior prevalência de SAHOS nos pacientes do sexo masculino e nas formas mais graves de SAHOS, porem é importante ressaltar que apesar da prevalência de SAHOS ser maior em homens, com a menopausa, as mulheres podem passar a apresentar praticamente a mesma suscetibilidade (esse risco é menor nas mulheres que realizam a terapia de reposição hormonal).⁹ A explicação se deve ao fato de que a idade promove uma transformação hormonal nas mulheres além de mudanças de outros ritmos biológicos, deixando-as propensas a ocorrência de outras comorbidades. É importante ressaltar que no nosso estudo há maior número de mulheres em todas as categorias de SAHOS estudadas.

A eficiência do sono, em nosso estudo, em associação com a SAHOS, também apresenta significância estatística. Durante as análises associativas realizadas em nossa pesquisa (eficiência do sono e SAHOS), a diferença observada foi significativa entre os grupos sem SAHOS e SAHOS moderada/grave, bem como, entre SAHOS leve e SAHOS moderada/grave; não se observa diferença significativa entre os grupos sem SAHOS e SAHOS leve (Tabela 12). A ausência de diferença estatística na eficiência do sono entre os grupos sem SAHOS e SAHOS leve se deve a menor resistência nas vias aéreas superiores com menor ocorrência de fragmentação do sono na forma leve de

SAHOS e em decorrência de várias outras patologias do sono que podem estar presentes em pacientes sem SAHOS, mas que também podem promover de alguma forma a redução da eficiência do sono.

A eficiência do sono se baseia no cálculo matemático entre o tempo que se passa na cama com o tempo que se passa dormindo e o resultado deste cálculo é uma porcentagem que idealmente deve ser acima de 85%.¹ Apesar de sabermos que o cálculo da eficiência do sono, assim como o Índice Apneia-hipopneia do sono, de forma isolada, pode não representar o contexto clínico real do paciente em virtude da existência de fenótipos variados da SAHOS, a perda progressiva dos estágios mais profundos do sono, redução da quantidade e qualidade do sono, levando a estágios mais superficiais, com despertares e micro despertares são característicos nas formas mais graves da SAHOS. Esse mecanismo fisiopatológico de gravidade da SAHOS traduz os resultados encontrados em nossa pesquisa, principalmente na associação dos grupos sem SAHOS e SAHOS moderada/grave, bem como, entre SAHOS leve e SAHOS moderada/grave.

Nos pacientes com SAHOS em sua forma grave (> 30 eventos/ hora) a presença de sonolência excessiva diurna, também é considerada um fator de risco para a ocorrência de hipertensão arterial não resistente, das formas resistentes de hipertensão, e de doença cardiovascular.³¹ Além disso a presença de sonolência diurna parece ser um importante marcador para a melhor seleção e indicação da terapia com pressão positiva nos pacientes com SAHOS, pois estes pacientes se beneficiam com melhora da sonolência após a implementação adequada do uso do CPAP.

Outra importante associação presente em nossa pesquisa, com significância estatística, foi com o Diabetes mellitus. Na análise associativa do Diabetes com a SAHOS, também se observa a associação dos grupos sem SAHOS e SAHOS moderada/grave (Tabela 12), bem como, entre SAHOS leve e SAHOS moderada/grave. Mecanismos fisiopatológicos que se retroalimentam envolvendo o desenvolvimento da Síndrome metabólica podem explicar essa associação com as formas mais graves de SAHOS por meio do aumento da resistência nas vias aéreas superiores e no aumento a resistência insulínica.

A boa qualidade do sono é uma forma importante de manter o controle metabólico, hormonal e cardiovascular. Esse controle, hormonal e metabólico, reduz os riscos ligados a aterosclerose e ao desenvolvimento de Síndrome metabólica.¹⁹

Sabe-se que pacientes com SAHOS podem apresentar perda do descenso noturno e isso pode refletir em aumento do risco cardiovascular.³² A perda do chamado padrão de descenso ou dipping, pode ser um indício de SAHOS levantando a suspeita clínica por parte do médico assistente do paciente. Pacientes que apresentam essa perda de descenso ou elevações pressóricas noturnas devem ser investigados para SAHOS.

O diagnóstico de hipertensão arterial em pacientes com SAHOS pode ser mais difícil durante a realização de consultas ambulatoriais de rotina. Pacientes portadores de SAHOS e hipertensão arterial, podem apresentar a PA diastólica ambulatorial aumentada tanto durante o dia quanto à noite, enquanto a PA sistólica pode aumentar apenas durante à noite. Sendo assim, o diagnóstico de

hipertensão arterial em pacientes com SAHOS pode ser mais difícil durante a realização de consultas ambulatoriais de rotina. Essa característica mostra a importância da monitorização ambulatorial da pressão arterial durante as 24 horas.³¹

Na nossa amostra, na análise comparativa das variáveis da MAPA com hipertensão resistente (análise com três e com dois grupos de hipertensão), observa-se resultado estatisticamente significativo no exame de MAPA para a Média da Pressão Arterial Sistólica no Período Total (Tabela 6 e Tabela 10).

Os resultados, na análise comparativa das variáveis da MAPA com hipertensão resistente e hipertensão refratária, também são significativos estatisticamente com as variáveis de MAPA Média PAD Período Total, MAPA Média PAM Período Total, MAPA Média PAS Vigília, MAPA Média PAD Vigília, MAPA Média PAM Vigília, MAPA Média PAS Sono, MAPA Média PAD Sono e MAPA Média PAM Sono, PAS consultório, PAD consultório e Creatinina (Tabelas 6, 9 e 10) fato que demonstra que os pacientes portadores de Hipertensão resistente apresentam valores pressóricos superiores aos pacientes da amostra que não são portadores de hipertensão arterial na sua forma refratária. Esta associação pode estar relacionada a fisiopatologia do comprometimento dos órgãos-alvo, como se observa na associação da hipertensão refratária com IAM, presente em nosso estudo.

Na amostra estudada, o fato dos pacientes portadores de Hipertensão refratária apresentarem valores pressóricos superiores aos pacientes da amostra que não são portadores de hipertensão arterial na sua forma refratária

também é observada na variável **PAS consultório** onde os resultados mostram que os grupos "Controlada" e "Refratária" (1) apresentam uma diferença significativa com um p-valor < **0,001**. Além disso, as comparações entre "Controlada" e "Resistente" (2), e "Refratária" e "Resistente" (3) também foram significativas (Tabela 5).

Na Análise comparativa das variáveis da MAPA entre os três grupos também observa-se esse predomínio de valores pressóricos mais elevados principalmente nas comparações das formas de Hipertensão Resistente e Refratária com a Hipertensão controlada (Tabela 6).

Os pacientes portadores da forma extrema refratária apresentam maior risco cardio e cérebro vascular, doenças renais crônicas além de lesões de outros órgãos-alvo.³⁷

Na análise comparativa das variáveis contínuas com hipertensão resistente, os resultados com significado estatístico são as variáveis de MAPA Descenso de sono PAS, MAPA Descenso de sono PAD, MAPA Descenso de sono PAM, MAPA Média PAS Período Total, MAPA Média PAD Período Total, MAPA Média PAM Período Total, MAPA Média PP Período Total, MAPA Média PAS Vigília, MAPA Média PAD Vigília, MAPA Média PAM Vigília, MAPA Média PP Vigília, MAPA Média PAS Sono, MAPA Média PAD Sono, MAPA Média FP Sono, MAPA Média PAM Sono, MAPA Média PP Sono, Tempo total de sono (minutos), Eficiência do sono (em %), Glicemia e Creatinina (Tabelas 6, 7 e 10).

Sendo assim, os pacientes da nossa amostra, que são portadores de hipertensão resistente apresentam valores pressóricos superiores aos não

portadores, maior comprometimento da qualidade do sono, maior ocorrência de elevação da glicemia e maior risco de doenças renais crônicas, representado pelo aumento da creatinina.

Na Análise comparativa das variáveis contínuas com SAHOS verifica-se as categorias para SAHOS: “Sem SAHOS”, “Leve” e “Moderado/Grave”. Dessa forma, observa-se que a média de idade para quem não tem SAHOS é de 60 anos, ao passo que quem tem a condição classificada como “Leve” obtém uma média de idade de 57 anos e “Moderado/Grave” uma média de 64 anos. De acordo com o valor de p ($<0,001$), o resultado é significativo (Tabela 12). Ou seja, os pacientes portadores de SAHOS, com as formas mais severas, na nossa amostra, são mais velhos.

Ainda na Análise comparativa das variáveis contínuas com SAHOS, com relação ao Tempo total de sono (minutos), verifica-se que os pacientes com as formas Moderada/Grave de SAHOS apresentam menor quantidade de sono em relação aos pacientes com a forma Leve.

As mesmas características ao se comparar as formas Moderada/Grave com as formas Leves também são observadas nas variáveis de Colesterol Total, Glicemia e Hemoglobina Glicada, onde os pacientes com as formas Moderada/Grave tiveram taxas piores em seus resultados laboratoriais em relação aos pacientes com as formas leves (Tabela 12). Ou seja, as formas Moderada/Grave, que são definidas por um Índice Apneia-hipopneia do sono mais elevado, promovem maior fragmentação da arquitetura do sono e levam a

uma redução da sua quantidade Total. Além disso, promovem maior suscetibilidade à Síndrome metabólica.

Os resultados da análise comparativa na amostra estudada, entre as variáveis bioquímicas (Glicemia e Hemoglobina glicada) e função renal (creatinina e CKD-EPI), mostram que os grupos "Controlada" e "Refratária" ^(a) e "Controlada" e "Resistente" ^(b) foram significativos estatisticamente (Tabela 5). Tal achado demonstra o maior risco de alteração glicêmica e de perda da função função renal dos pacientes portadores das formas Resistente e Refratária de hipertensão arterial.

Na amostra estudada, observa-se diferenças significativas na quantidade de anti-hipertensivos usados entre os grupos de pacientes com diferentes tipos de hipertensão. Em média, os pacientes com hipertensão controlada utilizam 1.52 anti-hipertensivos, enquanto os pacientes com hipertensão resistente e refratária usam significativamente mais, com uma média de 3.99 anti-hipertensivos. O p-valor de menos de 0.001 indica que essa diferença é estatisticamente significativa, sugerindo que a quantidade de medicamentos é consideravelmente maior em pacientes com hipertensão resistente e refratária. Esses resultados são consistentes com a expectativa de que pacientes com hipertensão mais difícil de controlar frequentemente requerem uma combinação mais intensa e diversificada de medicamentos para tentar gerenciar sua condição.

Na análise comparativa da quantidade de medicamentos antidiabéticos e antilipidêmicos entre os três grupos de hipertensão arterial observa-se

significância estatística no uso de Inibidores SGLT2 no grupo de pacientes classificados como Hipertensos refratários. (Tabela 8)

Apesar da SAHOS ter mecanismos fisiopatológicos multifatoriais, os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SAHOS aumentam com a idade; suscetibilidade a hipotonia cervical, aumento da circunferência abdominal, síndrome metabólica e no caso das mulheres, o aumento do risco na fase pós menopausa.

5 CONCLUSÃO

No nosso estudo, conclui-se que:

- 1- A prevalência da SAHOS em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente e refratária é de 33% e 29% respectivamente na forma Leve e de 64% e 62% respectivamente na forma Moderada/Grave.
- 2- Existe predomínio do sexo feminino em todas as categorias de SAHOS na amostra estudada, mas a proporção entre mulheres e homens muda conforme aumenta a gravidade da SAHOS. Essa proporção diminui conforme aumenta a gravidade da SAHOS.
- 3- Os pacientes portadores das formas mais severas de SAHOS (Moderada/Grave) são mais velhos.
- 4- Existe associação entre hipertensão refratária e infarto prévio, uma vez que 25% dos pacientes com infarto prévio apresentam hipertensão refratária.
- 5- Os pacientes portadores das formas Moderada/Grave de SAHOS apresentam menor eficiência do sono.
- 6- Os pacientes portadores de Hipertensão resistente e Hipertensão refratária apresentam valores pressóricos e frequência cardíaca mais elevados durante o sono em comparação aos demais pacientes hipertensos não resistentes.
- 7- Os pacientes com as formas Moderada/Grave de SAHOS tem maior associação com o Diabetes mellitus.
- 8- Existe associação de Dislipidemia, Diabetes e Acidente Vascular Encefálico prévio (AVE) com hipertensão resistente.

9- Pacientes classificados como hipertensos resistentes e refratários apresentam maior alteração glicêmica e de função renal.

Finalmente, a SAHOS, por se tratar de um distúrbio respiratório altamente prevalente na população mundial adulta, exige uma necessidade eminente em se compreender os seus mecanismos fisiopatológicos e sua relação com as formas resistente e refratária de Hipertensão arterial.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-AHMAD, Masood; MAKATI, Devan; AKBAR, Sana. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Hypertension*, v. 2017, p. 1848375, 2017.

2-IONESCU, Mihaela; GHEORGHE, Angela Sazie; CIMPINEANU, Bogdan; *et al.* Resistant hypertension, obstructive sleep apnea and chronic kidney disease: a menacing triangle. *Resistant hypertension*, p. 4, 2020.

3-KONECNY, Tomas; KARA, Tomas; SOMERS, Virend K. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, v. 63, n. 2, p. 203–209, 2014.

4- MALHOTRA, Atul; AYAPPA, Indu; AYAS, Najib; *et al.* Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, v. 44, n. 7, p. zsab030, 2021.

5- HERTENSTEIN, Elisabeth *et al.*, Reference Data for Polysomnography-Measured and Subjective Sleep in Healthy Adults, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 14, n. 04, p. 523–532, .

6- AKASHIBA, Tsuneto *et al.*, Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020, *Respiratory Investigation*, v. 60, n. 1, p. 3–32, 2022.

7- ADEKOLU, Olurotimi; ZINCHUK, Andrey, Sleep Deficiency in Obstructive Sleep Apnea, *Clinics in chest medicine*, v. 43, n. 2, p. 353–371, 2022.

- 8- SOWHO, Mudiaga *et al*, Snoring: a source of noise pollution and sleep apnea predictor, *Sleep*, v. 43, n. 6, p. zsz305, 2019.
- 9- RUNDO, Jessica Vensel, Obstructive sleep apnea basics, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 86, n. 9 suppl 1, p. 2–9, 2019.
- 10- CAMPOS-RODRIGUEZ, Francisco; MARTINEZ-GARCIA, Miguel A.; DE LA CRUZ-MORON, Ines; et al. Cardiovascular Mortality in Women With Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Annals of Internal Medicine*, v. 156, n. 2, p. 115–122, 2012.
- 11- ZHANG, Yong; WANG, Jian; SHUI, Wen; et al. Different clinical parameters inform epicardial fat thickness in pre- and post-menopausal women with obstructive sleep apnea. *BMC Women's Health*, v. 21, n. 1, p. 239, 2021.
- 12- TANDON, Vishal R.; SHARMA, Sudhaa; MAHAJAN, Annil; et al. Menopause and Sleep Disorders. *Journal of Mid-Life Health*, v. 13, n. 1, p. 26–33, 2022.
- 13- SADAF, Shadan; SHAMEEM, Mohammad; SHAFIQ SIDDIQI, Sheelu; et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Bone Mineral Density. *Turkish Thoracic Journal*, v. 22, n. 4, p. 301–311, 2021.
- 14- DUGRAL, Esra; ORDU, Gokhan. Differences in Polysomnography Parameters of Women in the Post and Transitional Phases of Menopause. *Cureus*, v. 13, n. 12, p. e20570, .
- 15 - FABER, Jorge; FABER, Carolina; FABER, Ana Paula. Obstructive sleep apnea in adults. *Dental Press Journal of Orthodontics*, v. 24, n. 3, p. 99–109, 2019.

- 16- FAN, Xin; ZHONG, Yun; LI, Jia-qi; *et al.* The Interaction of Severe Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Abdominal Obesity on Cognitive Function. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 21, n. 3, p. 85, 2022.
- 17 - MA, Bingwei; LI, Yingying; WANG, Xingchun; *et al.* Association Between Abdominal Adipose Tissue Distribution and Obstructive Sleep Apnea in Chinese Obese Patients. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 847324, 2022.
- 18- SCARTABELLI, Giovanna; QUERCI, Giorgia; MARCONI, Letizia; *et al.* Liver Enlargement Predicts Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome in Morbidly Obese Women. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 293, 2018.
- 19- BOREL, Anne-Laure. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2628, 2019.
- 20- FREIRE, Carla; SENNES, Luiz U.; POLOTSKY, Vsevolod Y. Opioids and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, v. 18, n. 2, p. 647–652, 2022.
- 21- ANTONAGLIA, Caterina; PASSUTI, Giovanna. Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, v. 26, n. 2, p. 513–518, 2022.
- 22- GULOTTA, Giampiero; IANNELLA, Giannicola; VICINI, Claudio; *et al.* Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 18, p. 3235, 2019.

- 23- BITNERS, Anna C.; ARENS, Raanan. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*, v. 198, n. 2, p. 257–270, 2020.
- 24- GIUCA, Maria Rita; CARLI, Elisabetta; LARDANI, Lisa; et al. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Emerging Evidence and Treatment Approach. *The Scientific World Journal*, v. 2021, p. 5591251, 2021.
- 25- BROWN, John; YAZDI, Farshid; JODARI-KARIMI, Mona; et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Current Hypertension Reports*, v. 24, n. 6, p. 173–184, 2022.
- 26- ADEKOLU, Olurotimi; ZINCHUK, Andrey. Sleep Deficiency in Obstructive Sleep Apnea. *Clinics in chest medicine*, v. 43, n. 2, p. 353–371, 2022.
- 27- ROBERTS, Erin Grattan; RAPHELSON, Janna R.; ORR, Jeremy E.; et al. The Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnea. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 22, n. 7, p. 405–412, 2022.
- 28- LAL, Chitra; WEAVER, Terri E.; BAE, Charles J.; et al. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. Mechanisms and Clinical Management. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 18, n. 5, p. 757–768, 2021.
- 29- YUAN, Fengjuan; ZHANG, Shanshan; LIU, Xiao; et al. Correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 12, p. 122512261–122512261, 2021.

30- LANCE, Colleen G. Positive airway pressure: Making an impact on sleep apnea. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 86, n. 9 suppl 1, p. 26–33, 2019.

31-JEHAN, Shazia; ZIZI, Ferdinand; PANDI-PERUMAL, Seithikurippu R; *et al.* Obstructive sleep apnea, hypertension, resistant hypertension and cardiovascular disease. *Sleep medicine and disorders : international journal*, v. 4, n. 3, p. 67–76, 2020.

32-LAI, S.; MORDENTI, M.; MANGIULLI, M.; *et al.* Resistant hypertension and obstructive sleep apnea syndrome in therapy with continuous positive airway pressure: evaluation of blood pressure, cardiovascular risk markers and exercise tolerance. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 23, n. 21, p. 9612–9624, 2019.

33- MUÑOZ-HERNANDEZ, Rocio; VALLEJO-VAZ, Antonio J; SANCHEZ ARMENGOL, Angeles; *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PloS one*, v. 10, n. 3, p. e0122091–e0122091, 2015.

34- JORDAN, Jens; KURSCHAT, Christine; REUTER, Hannes. Arterial Hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 115, n. 33–34, p. 557–568, 2018.

35- SHALAEVA, Evgeniya V.; MESSERLI, Franz H. What is resistant arterial hypertension? *Blood Pressure*, v. 32, n. 1, p. 2185457, 2023.

36- MATANES, Faris; KHAN, M. Bilal; SIDDIQUI, Mohammed; *et al.* An Update on Refractory Hypertension. *Current Hypertension Reports*, v. 24, n. 7, p. 225–234, 2022.

37- DOUMAS, Michael; IMPRIALOS, Konstantinos P; KALLISTRATOS, Manolis S; et al. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000Research*, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-169, 2020.

38- Prevalência de apneia obstrutiva do sono na hipertensão refratária.

Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11275>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

39- MUXFELDT, Elizabeth Silaid; CHEDIER, Bernardo; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease? *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 41, n. 2, p. 266–274, 2019.

40- OSCULLO, Grace; TORRES, Gerard; CAMPOS-RODRIGUEZ, Francisco; et al. Resistant/Refractory Hypertension and Sleep Apnoea: Current Knowledge and Future Challenges. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 11, p. 1872, 2019.

41- ROSSI, Gian Paolo; BISOGNI, Valeria; ROSSITTO, Giacomo; et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, v. 27, n. 6, p. 547–560, 2020.

42- SARATHY, Harini; SALMAN, Liann Abu; LEE, Christopher; et al. Evaluation and Management of Secondary Hypertension. *The Medical clinics of North America*, v. 106, n. 2, p. 269–283, 2022.

43- IBM Corporation. (2020). *IBM SPSS Statistics Algorithms* (27th ed.). Armonk, NY: IBM Corp

- 44- The Jamovi Project. (2023). jamovi: Version 2.3 [Software de computador].
<https://www.jamovi.org>
- 45- Conover, W.J. (1999). Practical nonparametric statistics (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- 46- Argyrous, G. (1997). The chi-square test for independence. In G. Argyrous, Statistics for Social Research (1st ed., pp. 257-284). Palgrave.
- 47- Espírito Santo, H., & Daniel, F. (2017). Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (2): Guia para reportar a força das relações [Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (2): Guide to report the strength of relationships]. Portuguese Journal of Behavioral and Social Research, 3(1), 53-64.
- 48- Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2^a ed.). Lawrence Erlbaum Associates.
- 49- Siegel, S., & Castellan Jr, N.J. (2006). Estatística Não Paramétrica para Ciências do Comportamento (2nd ed.). São Paulo: Bookman.
- 50- Hollander, M., & Wolfe, D.A. (1999). Nonparametric Statistical Methods (2nd ed.). New York: Wiley.
- 51- Ferguson, C.J. (2009). An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. Professional Psychology: Research and Practice, 40(5), 532-538.