

Estudo controlado e randomizado dos efeitos do CPAP na concentração da aldosterona plasmática em pacientes com hipertensão resistente e apneia obstrutiva do sono

A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea

Patricia Lloberes, Gabriel Sampol, Eugenia Espinel, Alfons Segarra, Maria-Antònia Ramon, Odile Romero, Roser Ferrer, Miguel-Angel Martínez-García, José-Luis Tovar

Comentários: Carolina Gonzaga¹, Adriana Bertolami¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR) apresentam maior risco de evoluir com lesão de órgão alvo e eventos cardiovasculares a longo prazo.¹ Além disso, pacientes com HAR exibem prevalência significativa de apneia obstrutiva do sono (AOS)²⁻⁵ e hiperaldosteronismo,⁶ sugerindo que estas condições possam interagir no desenvolvimento da resistência à terapia anti-hipertensiva.

Os mecanismos de hipertensão induzida pela AOS não foram completamente elucidados. Despertares intermitentes e hipóxia-reoxigenação durante o sono induzem ativação do sistema nervoso simpático, estresse oxidativo, aumento dos níveis de vasoconstritores circulantes, disfunção endotelial, e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).⁷ Além disso, foi relatada correlação entre a concentração plasmática de aldosterona (PAC) e a gravidade da AOS,^{4,6,8} que conduz à hipótese de que o excesso de aldosterona induziria o aumento do volume intravascular, podendo levar à retenção de fluidos, estreitamento das vias aéreas superiores, e piora da AOS. Diante do exposto, foi feita a hipótese de que o efeito do *continuous positive airway pressure* (CPAP) sobre a pressão arterial (PA) poderia ser mediado pela aldosterona.

Foram avaliados 116 pacientes com HAR, submetidos a polissonografia, monitorização ambulatorial da PA (MAPA) e avaliação da PAC. Pacientes com índice de apneia e hipopneia (IAH) > 15 eventos/h (n = 102) foram randomizados para tratamento farmacológico anti-hipertensivo com CPAP (n = 50) ou convencional, sem CPAP (n = 52) durante três meses.

A HAR foi definida como PA de consultório não controlada (> 140/90 mmHg), apesar do uso de no mínimo três fármacos anti-hipertensivos em doses otimizadas, incluindo um diurético.

Pacientes com valores médios pela MAPA < 125/80 mmHg foram classificados como sendo portadores de HAR do avental branco e se ≥ 125/80 mmHg, como HAR verdadeira.

Os pacientes referiram estar em uso de: diurético (96,2%), antagonistas dos canais de cálcio (69,2%), inibidores da enzima conversora da angiotensina (50%), beta-bloqueador (45%), bloqueadores alfa (32%), antagonistas dos receptores da angiotensina II (52,5%) e bloqueadores de renina (4%). O número e as classes de anti-hipertensivos usados em pacientes alocados para ambos os braços não diferiram significativamente e mantiveram-se inalterados ao longo de todo o estudo. Nenhum paciente foi tratado com antagonistas dos mineralocorticóides.

Setenta e oito pacientes completaram o seguimento (36 do grupo CPAP e 42 do tratamento convencional); sendo que 58 indivíduos apresentaram HAR verdadeira (74,3%), enquanto nos outros 20 foi observada HAR do jaleco branco (25,6%). A maioria dos pacientes eram homens (70,7%), idade 58,3 ± 9,4 anos, com IAH 50,1 ± 21,6.

A média de uso de CPAP foi de 5,6 ± 1,5 h/noite, sendo que 75% utilizaram CPAP por pelo menos 4 horas, não havendo diferenças de uso entre os grupos com HAR verdadeira e HAR do avental branco. O índice de massa corpórea (IMC) mostrou alterações significativas nos 3 meses de seguimento.

Em pacientes com HAR do jaleco branco, o uso do CPAP reduziu significativamente apenas a PA diastólica do sono (-3,1 ± 8,2 mmHg; p = 0,043), enquanto que em pacientes com HAR verdadeira, a maioria das médias da MAPA diminuiu significativamente, sendo a maior queda atingida pela PA sistólica na vigília, de -5,4 ± 11,8 (p = 0,036). Não houve mudanças significativas na PA nos pacientes do grupo de tratamento convencional sem CPAP.

Em relação à PAC, pacientes com HAR do jaleco branco, que utilizaram CPAP alcançaram redução significativa na PAC ($26,1 \pm 11,2$ versus $18,9 \pm 10,1$ ng/dL; $p < 0,041$). Após ajuste, foram encontradas fracas, mas significativas associações entre o tempo de $\text{SaO}_2 < 90\%$ (na polissonografia) e PAC basal ($p < 0,047$; $R^2 = 0,019$); e entre as alterações na PAC e na PA diastólica de consultório ($p < 0,020$; $R^2 = 0,083$) no grupo que usou CPAP. A PAC diminuiu $0,177$ ng/dL para cada unidade de variação da PA diastólica (IC95% $0,030 - 0,324$ ng/dL, $p < 0,020$, $R^2 = 0,083$).

Concluiu-se que o CPAP foi capaz de reduzir significativamente a PAC apenas em pacientes com HAR do jaleco branco, embora o efeito do CPAP sobre a pressão tenha sido maior em pacientes com HAR verdadeira. A hipoxemia durante o sono e as mudanças na PA diastólica mostraram associação com a PAC basal e suas variações, respectivamente.

REFERÊNCIA

Lloberes P, Sampol G, Espinel E, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32(8):1650-7.

COMENTÁRIOS

Estudos sugerem que em pacientes com HAR e AOS, o excesso de aldosterona poderia levar à retenção de líquidos, estreitamento de vias aéreas superiores e piora da AOS, com base no encontro de correlação entre a gravidade da AOS e PAC em pacientes com hiperaldosteronismo.^{4,6-8} É possível haver um círculo vicioso entre AOS e HAR, em que cada comorbidade poderia piorar a outra. Os resultados do presente estudo corroboram com esta hipótese pela demonstração da diminuição significativa do PAC obtido com CPAP, pelo menos em um subgrupo de pacientes. Surpreendentemente, o efeito do CPAP foi significativo apenas em pacientes com HAR do jaleco branco. Os autores do artigo analisado sugerem, entre outras explicações, que o CPAP pode diminuir a PAC nas fases iniciais da hipertensão em pacientes menos graves, ou que ainda pode haver uma suscetibilidade individual de resposta da PAC ao CPAP.

A descoberta da associação de alterações na PAC com modificações na PA diastólica de consultório sugere, ainda, que a

aldosterona e a AOS podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos no desencadeamento de hipertensão.

Entre outras observações pertinentes e relevantes, observa-se que o presente estudo analisou população de HAR, mostrando a importância de realização da MAPA para o diagnóstico dos verdadeiros resistentes à terapia medicamentosa, 74% nesta população, prevalência maior do que a encontrada em outros trabalhos.^{9,10} Também pode-se notar que o comportamento dos pacientes com HAR verdadeiro ou do avental branco foram distintos ao CPAP, enfatizando a necessidade crescente de se considerar duas subpopulações com características distintas dentro do mesmo diagnóstico de HAR.

Finalmente, ressalta-se que, neste bem conduzido estudo, pacientes que utilizaram CPAP em média por 5,6 h/noite apresentaram significativa redução nas médias da PA (-5,4 mmHg na PA sistólica na vigília entre os HAR verdadeiros). Conclui-se, assim, serem primordiais o diagnóstico da AOS e o tratamento adequado, com o objetivo do melhor controle da PA em especial entre os pacientes com HAR.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
2. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
3. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
4. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453-9.
5. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
6. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363-8.
7. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010;56(3):369-77.
8. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125(1):112-7.
9. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.